

Aus der neurochirurgischen Klinik
der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

**Inzidenz von Rezidiv- und *de-novo*-Aneurysmen im 10-Jahres-
Follow-Up nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung:
Untersuchung möglicher Risikofaktoren und Vergleich der
Behandlungsmethoden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eleni Vourla

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Athanasios Petridis

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dipl.-Inform. Julian Caspers

La lutte elle-même vers les sommets suffit à remplir un cœur d'homme – A. Camus

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Eleni Vourla, Andreas Filis, Jan F. Cornelius, Richard Bostelmann, Bernd Turowski, Piyush Kalakoti, Christian Rubbert, Marian Preetham Suresh, Angelo Tortora, Hans Jakob Steiger, Athanasios K. Petridis, Februar 2019, Natural History of De Novo Aneurysm Formation in Patients with Treated Aneurysmatic Subarachnoid Hemorrhage: A Ten-Year Follow-Up. *World Neurosurgery*, Volume 122, Seiten e291-e295. doi: 10.1016/j.wneu.2018.10.022. Epub 2018 Oct 12.

Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, welches einer intensivmedizinischen Überwachung und insbesondere zur Vermeidung einer Nachblutung einer schnellstmöglichen therapeutischen Intervention bedarf. Die Behandlung von rupturierten Hirnaneurysmen kann mithilfe von mikrochirurgischem *Clipping* oder endovaskulärem *Coiling* erfolgen. Auch wenn die vollständige Okklusion eines symptomatischen Aneurysmas erzielt wurde, werden viele Patienten mit der *de-novo*-Formation oder Reperfusion bereits behandelter Aneurysmen konfrontiert. Diese Spätkomplikationen können auch Jahre nach Erstbehandlung auftreten und deswegen werden in den allermeisten Fällen regelmäßig Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt.

In dieser Studie wurde der klinische Verlauf von 130 Patienten mit bereits behandelten Hirnaneurysmen über mehrere Jahre (5–16) beobachtet und auf mögliche Risikofaktoren, Früh- oder Spätkomplikationen untersucht. Zudem wurden die beiden therapeutischen Verfahren in Bezug auf ihr klinisches *Outcome* sowie auf ihre Vor- und Nachteile miteinander verglichen.

Die arterielle Hypertonie und der chronische Nikotinabusus waren die wichtigsten Risikofaktoren, welche mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Neuentstehung von Aneurysmen einhergingen. Aneurysmen der *A. communicans anterior* und der *A. basilaris* zeigten eine erhöhte Reperfusionstendenz. Das Reperusionsrisiko zeigte außerdem eine positive Korrelation zur Aneurysmagröße. Periprozedurale Komplikationen waren eindeutig häufiger in der *Clipping*-Gruppe zu finden. Ferner war das klinische *Outcome* nach *Coiling* vergleichsweise besser. Nichtsdestotrotz demonstrierten die endovaskulär versorgten Aneurysmen ein erhöhtes Reperusionsrisiko und diese Beobachtung war sogar statistisch signifikant. Die *Clipping*-Gruppe zeigte dementsprechend bessere und stabilere Langzeitergebnisse. Andere Charakteristika, wie das Geschlecht, das Patientenalter und das multiple Vorkommen von Hirnaneurysmen wurden ebenfalls als mögliche Risikofaktoren untersucht, es konnte aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang, weder in Bezug auf die *de-novo*-Formation noch auf die Rezidiventstehung von Aneurysmen, nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse präsentieren die Vor- und Nachteile der beiden therapeutischen Verfahren in Abhängigkeit von konkreten Patienten- und Aneurysmencharakteristika und unterstreichen den unersetzbaren Stellenwert der Nachsorge in der frühzeitigen Erkennung behandlungsbedürftiger Befunde im späteren klinischen Verlauf und in der Aufrechterhaltung von möglichst hoher Lebensqualität.

Summary

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a potentially life-threatening medical condition, which requires intensive care monitoring and a prompt therapeutic intervention in order to prevent a rebleeding. The treatment options of ruptured intracranial aneurysms include the microsurgical clipping and the endovascular coiling. Even in cases of a complete occlusion of a symptomatic aneurysm, many patients are being confronted with the de novo-formation of aneurysms or the recanalization of ones, which were already treated. These late complications can occur even years after the initial treatment and therefore most cases undergo regular follow-up examinations.

This study observed the clinical course of 130 patients with already treated intracranial aneurysms over several years (5-16) and investigated the presence of potential risk factors, but also of early and late complications. Both therapeutic methods were compared in relation to clinical outcome, as well as their advantages and disadvantages.

Arterial hypertension and chronic nicotine abuse were the most important risk factors, which were linked to a higher formation-possibility of new aneurysms. Aneurysms of the anterior communicating and the basilar artery showed a higher tendency of recanalization. Moreover, a positive correlation was demonstrated between recanalization risk and aneurysm size. Periprocedural complications were unequivocally more common in the clipping-group. Furthermore, the clinical outcome after coiling was comparatively better. Nevertheless the endovascularly treated aneurysms showed a statistically significant risk of recanalization. The clipping-group exhibited consequently better and more stable long-term results. Other parameters as sex, patient age and the presence of multiple intracranial aneurysms were also examined as possible risk factors, but there was no statistically significant relation to the de novo-formation or the recurrence of aneurysms.

These results present the advantages and disadvantages of both therapeutic procedures, depending on specific patient- and aneurysm-characteristics, but also underline the irreplaceable role of follow-up in the early detection of findings requiring treatment in the later course and in the maintenance of the highest possible quality of life.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria/Arterie	MRT	Magnetresonanztomographie
ACA	A. cerebri anterior	MRA	MR-Angiographie
ACI	Arteria carotis interna	MR-TOF	MR-Time of Flight
ACOM	A. communicans anterior	n. Chr.	nach Christus
ACS	A. cerebelli superior	PCOM	A. communicans posterior
altgr.	Altgriechisch	PICA	A. cerebelli inferior
bzw.	beziehungsweise		posterior
ca.	circa	SAB	Subarachnoidalblutung
CT	Computertomographie	o. g.	oben genannt
CTA	CT-Angiographie	OP	Operation
DSA	digitale Subtraktionsangiographie	u. a.	unten angegeben / unter anderem
d. h.	das heißt	UKD	Uniklinik Düsseldorf
EVD	externe Ventrikeldrainage	u. s.	unten stehend
GCS	Glasgow Coma Scale	VP-Shunt	ventrikuloperitonealer Shunt
ggf.	Gegebenenfalls	vs.	Versus
ICP	intrakranieller Druck	v. a.	vor allem
MCA	A. cerebri media	v. Chr.	vor Christus
mm	Millimeter	z. B.	zum Beispiel
mmHg	Millimeter Quecksilber- säule		

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Erfasste Charakteristika der untersuchten Aneurysmen	22
Abb. 2:	Erfasste Charakteristika der untersuchten Patienten	23
Abb. 3:	Flussdiagramm zur Darstellung der untersuchten Behandlungs- assoziierten Parameter	25
Abb. 4:	Flussdiagramm zur Darstellung der im Rahmen der Nachsorge erfassten Parameter	26
Abb. 5:	Schematische Darstellung aller ausgeschlossenen Daten zum Erhalt des endgültigen Kollektivs.....	30
Abb. 6:	Absolute Häufigkeitsverteilung der eingeschlossenen Hirnaneurysmen nach Lokalisation.....	33
Abb. 7:	Absolute Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Behandlungsmethode in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation..	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klassifikation des Schweregrads der Subarachnoidalblutung anhand von klinischen Symptomen nach <i>Hunt & Hess</i>	10
Tabelle 2:	<i>Glasgow Coma Scale</i> zur Evaluation von Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen	24
Tabelle 3:	Fisher-Grad zur CT-morphologischen Einteilung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung	24
Tabelle 4:	Erfasste Parameter des Kollektivs, ihre Verteilung in beiden Behandlungsgruppen und ihre Korrelation in Bezug auf die Behandlungsmethode anhand des p-Wertes.	36

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hirnaneurysma: historische Übersicht der Diagnostik und Therapie.....	1
1.2	Das Hirnaneurysma	2
1.3	Risikofaktoren der Aneurysma-Entstehung.....	6
1.4	Die Subarachnoidalblutung (SAB).....	8
1.5	Therapie: Konservativ, <i>Clipping</i> oder <i>Coiling</i> ?.....	12
1.6	Ziele der Arbeit & Offene Fragen	16
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Die Entwicklung der Datenbasis	18
2.2	Behandlung und Nachsorge	18
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.4	Erfasste Daten.....	21
2.5	Methodik.....	26
2.6	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Das endgültige Kollektiv	29
3.2	Demographische Charakteristika.....	30
3.3	Charakteristika der untersuchten Aneurysmen	32
3.4	Periprozedurale Komplikationen.....	35
3.5	Formation von <i>de-novo</i> -Aneurysmen	37
3.6	Reperfusion behandelter Aneurysmen.....	38
4	Diskussion	40
4.1	Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Aneurysmaentwicklung	40
4.2	<i>Clipping</i> und <i>Coiling</i> im Vergleich	42
4.2.1	Klinisches Outcome und periprozedurale Komplikationen.....	42
4.2.2	<i>De-novo</i> -Formation und Reperfusion von Aneurysmen	43
4.3	Der Stellenwert der Nachsorge nach Aneurysmabehandlung	47
4.4	Limitierungen und Schlussfolgerungen der Studie.....	48
	Literatur- und Quellenverzeichnis	53

1 Einleitung

1.1 Hirnaneurysma: historische Übersicht der Diagnostik und Therapie

Die Funktionen und Erkrankungen des menschlichen Gehirns sind seit der Antike Gegenstand intensiver Forschung. Auch wenn Hirnaneurysmen bereits gegen Ende des 1. Jahrhunderts entdeckt wurden, stellen sie weiterhin den Fokus vieler wissenschaftlicher Studien dar.

Der griechische Arzt und Anatom Galen von Pergamon (ca. 130–210 n. Chr.) war wahrscheinlich der Erste, basierend auf seinen eigenen Beobachtungen und diesen von Rufus von Ephesus (ca. 80–150 n. Chr.), den Begriff des Aneurysmas (altgr.: „Erweiterung“), einzuführen (1). Zudem differenzierte er zwischen echten und falschen Aneurysmen und erkannte letztere als Folgen einer traumatischen Verletzung.

Der Gefäßring der hirnversorgenden Arterien, der uns heutzutage bekannte *Circulus arteriosus Willisii*, wurde nach dem englischen Arzt Thomas Willis (1621–1675) benannt, aufgrund seines großen Beitrags in der neuroanatomischen Forschung. Mittels Tinten- und Farbstoffinjektionen schaffte er es, den Kreislauf des Blutflusses im Gehirn genau zu beobachten und zu beschreiben.

Die ersten Hinweise intrakranieller Aneurysmen erscheinen in der medizinischen Literatur durch die Beobachtungen von Prosektoren, also von Ärzten, welche im Mittelalter anatomische Sektionen durchgeführt haben. 1761 beschrieb Morgagni von Padua die Dilatation posteriorer Äste im Bereich der Carotiden (2), vermutlich der heutigen *A. communicans posterior*. Biumi von Mailand berichtete 1765 von rupturierten Aneurysmen. Blackall zog 1810 den Zusammenhang zwischen einer Aneurysmaruptur und der klinischen Manifestation einer subarachnoidalen Blutung. Bei gleichzeitigem Fehlen sonstiger Untersuchungsmittel wurden sowohl subarachnoidale Blutungen als auch intrakranielle Aneurysmen meist postmortal diagnostiziert. Die erste Behandlung eines zerebralen Aneurysmas erfolgte 1885 von Victor Horsley, nachdem er zufällig ein großes Aneurysma entdeckte, während er einen Patienten mit Verdacht auf Hirntumor operierte. Die Therapie erfolgte mittels Ligatur der ipsilateralen *A. carotis interna* und spätere Berichte dokumentierten einen sehr guten Gesundheitszustand des Patienten mindestens 5

Jahre nach dem Eingriff (3). Eine gezielte Aneurysmabehandlung erfolgte erstmalig 1931 vom schottischen Chirurgen Norman Dott, welcher später (1933) auch das Prinzip der Nahtligatur am Aneurysmahals entwickelte (1). Einige Jahre zuvor, 1927, wurde die erste erfolgreiche zerebrale Angiographie von Egas Moniz durchgeführt (4), welche die Darstellung von Hirnaneurysmen ermöglichte. Ein 1911 von Harvey Cushing konstruierter metallischer Clip wurde 1937 von Walter Dandy zum erstmaligen Aneurysma-*Clipping* benutzt (5). Theodore Kurze führte 1957 als erster Neurochirurg das Mikroskop-assistierte *Clipping* ein (6). Die Erkenntnisse der Angiographie veranlassten die Entwicklung von endovaskulären Behandlungstechniken. Mitte des 20. Jahrhunderts wurden verschiedene Methoden zur endovaskulären Thrombosierung von Hirnaneurysmen ausprobiert, u. a. mittels Einführen von Pferdehaaren (7). Die erste erfolgreiche *Coiling*-Behandlung eines Hirnaneurysmas erfolgte 1990, basierend auf einer von Guido Guglielmi ergründeten Technologie, nämlich die Positionierung von ablösbaren Platin-Spiralen mit anschließender Gerinnungsaktivierung und Ausbildung eines Thrombus im Aneurysmasack nach Anwendung von elektrischem Strom (8).

1.2 Das Hirnaneurysma

Das Hirnaneurysma stellt eine Pathologie der Gefäßwandstruktur dar, welche die *Membrana elastica interna* und die *Tunica media* affektiert. Diese hat die Entstehung von lokalen und nur eingeschränkt widerstandsfähigen Aussackungen in der arteriellen Gefäßwand zur Folge (9). Aneurysmatische Erweiterungen von Hirngefäßen lassen sich in ungefähr 2–6 % der Allgemeinbevölkerung nachweisen (10–14) und stellen somit ein vergleichsweise häufiges und relevantes Krankheitsbild dar. Die diagnostische Bedeutung dieses Befundes wird am besten in Anbetracht der potenziell schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Komplikationen verdeutlicht, welche unter anderem die Kompression von Hirngewebe und/oder Hirnnerven beinhalten, bis hin zur aneurysmatischen Ruptur mit der befürchteten Folge einer Subarachnoidalblutung. Dies gilt nicht nur für symptomatische Aneurysmen, welche sich z. B. mittels Sehstörungen, Schmerzen oder Schwindel klinisch bemerkbar machen, sondern auch für die bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose subjektiv asymptomatischen Aneurysmen, die als reine Zufallsbefunde entdeckt werden und inzidentell genannt werden. Von diesen beiden Formen lassen sich die zusätzlichen Aneurysmen abgrenzen, welche ebenfalls klinisch asymptomatisch sind, aber im Rahmen

einer stattgehabten SAB aus einem anderen intrakraniellen Aneurysma diagnostiziert werden (15).

Die Entstehung von Hirnaneurysmen ist sehr komplex und wird weiterhin intensiv erforscht (16). Trotz der über viele Jahrzehnte vorherrschenden Hypothese, dass zerebrale Aneurysmen erworben sind, d. h., durch den Einfluss diverser Risikofaktoren im Laufe des Lebens eines Patienten und nicht durch die fehlerhafte Anlage von Hirngefäßen zustande kommen, gibt es klinische Fälle, welche auf die Existenz angeborener Hirnaneurysmen hindeuten. Pollo et. al. (17) berichteten 2004 von einem großen Aneurysma der *A. cerebri anterior* einer damals 3-Monate alten Patientin, dessen Ruptur zu einer ausgeprägten SAB mit nachfolgenden generalisierten epileptischen Anfällen führte. Der histopathologische Befund der Aneurysmawand erbrachte die Abwesenheit von elastischen Fasern in der *Tunica media* bei sonst unauffälligem Befund, zudem ergab sich kein Anhaltspunkt für eine frühere Blutung oder Trauma, es bestanden keine relevante Familienanamnese oder Vorerkrankungen, so dass der Befund insgesamt als angeboren interpretiert wurde. Nichtsdestotrotz stellen erworbene Aneurysmen weiterhin die absolute Mehrheit aller Hirnaneurysmen dar. Angeborene Gefäßwanddefekte, arteriosklerotische Veränderungen, traumatische Verletzungen und infektiöse Emboli sowie chronische Gefäßwandinflammation sind wenige Beispiele, die laut dem aktuellen Wissensstand die Genese von Aneurysmen begünstigen (9).

Wie bereits erwähnt, lässt die An- bzw. Abwesenheit von klinischen Beschwerden zwischen symptomatischen und inzidentellen Aneurysmen differenzieren. Die häufigsten Symptome von Hirnaneurysmen stehen in Zusammenhang mit der Auswirkung dieser Aussackung auf das umliegende Gewebe und umfassen ein sehr breites Spektrum von motorischen und sensiblen Ausfällen, die durch die Kompression verschiedener Hirnstrukturen entstehen können. Aus anatomisch nachvollziehbaren Gründen sind in den allermeisten Fällen die Hirnnerven betroffen. In selteneren Fällen kommen retrobulbäre Schmerzen, Cephalgien, Cervicalgien und epileptische Anfälle vor. Im Allgemeinen korreliert eine zunehmende Aneurysmagröße und der daraus resultierende zunehmend raumfordende Effekt innerhalb des knöchernen Schädels mit einem gehäufteten Auftreten von klinischen Manifestationen. Die Symptome einer Aneurysmaruptur werden im nächsten Kapitel näher betrachtet.

Andere Einteilungskriterien beziehen sich auf die Aneurysmaform und -größe. Anhand der Morphologie unterscheidet man zwischen sakkulären, fusiformen und dissezierenden Aneurysmen. Bei der sakkulären Form handelt es sich um eine ballonartige Erweiterung der Gefäßwand, welche sich am häufigsten beobachten lässt und meistens auf hämodynamisch induzierten, degenerativen vaskulären Veränderungen basiert (18). Die zweithäufigste Form stellen die fusiformen oder spindelförmigen Aneurysmen dar, welche lokalen, nicht-sakkulären Dilatationen der gesamten Gefäßwand entsprechen und meist durch Dissektion oder atherosklerotische Veränderungen sowie Störungen des Elastin- und Kollagenmetabolismus entstehen (19). Wie der Name schon vermuten lässt, kommen dissezierende Aneurysmen im Rahmen einer Dissektion, d. h., Einriss der *Tunica intima* mit nachfolgender Einblutung zwischen *Intima* und *Media* und der Formation eines falschen Lumens in der Gefäßwand, zustande. Eine intrakranielle Dissektion kann spontan, iatrogen oder als Folge eines stumpfen oder penetrierenden Traumas auftreten (20). Eine weitere und nur selten erwähnte Aneurysma-Unterform stellt das *Blister*-Aneurysma dar, welches die absolute Minderheit aller intrakraniellen Aneurysmen repräsentiert und fast ausschließlich an der *A. carotis interna* zu finden ist. Hierbei handelt es sich um kleine Aussackungen mit hemisphärischer Form und breitem Hals, die im Gegensatz zu den meisten Aneurysmen nicht an Verzweigungsstellen entspringen (21). Diese Sonderform basiert auf einem lokalen Gefäßwanddefekt, ummantelt nur von fibrotischem Gewebe, und weist deswegen eine ausgeprägte Rupturanfälligkeit mit folglich erhöhtem Komplikationsrisiko auf (22,23).

Angesichts derer Lokalisation im Gehirn unterscheidet man grob zwischen Aneurysmen der vorderen und hinteren Zirkulation. Die vordere Zirkulation umfasst Aneurysmen der *A. carotis interna*, der *A. cerebri anterior*, der *A. communicans anterior* und *posterior* sowie der *A. cerebri media*, als auch deren kleineren Äste. Aneurysmen der *A. vertebralis*, der *A. basilaris* und der *A. cerebri posterior* gehören zu diesen der posterioren Zirkulation. Die Aneurysmen des anterioren Stromgebiets im *Circulus arteriosus Willisii* sind deutlich häufiger (80–85 %) (13,15).

Bei entsprechendem klinischem Verdacht stehen heutzutage verschiedene bildgebende Verfahren zur Diagnose eines Hirnaneurysmas zur Verfügung, darunter die CT-Angiografie, die MR-Angiografie, die MR-TOF und die digitale Subtraktionsangiografie. Die DSA stellt die sensitivste Methode in der Aneurysmendiagnostik und insbesondere für Aneurysmen < 4mm dar (24), wird aber im Allgemeinen wegen ihres invasiven Charakters

und ihrer potenziell schwerwiegenden Komplikationen bei asymptomatischen Patienten als Screening-Methode nicht empfohlen. Auf der anderen Seite werden mithilfe von CT- und MR-Aufnahmen dreidimensionale Rekonstruktionen des Aneurysmas ermöglicht, die sich bei der Therapieplanung als besonders hilfreich erwiesen haben. Die CT-Angiographie ist eine schnelle, nicht-invasive und für die Mehrheit der Aneurysmen (alle > 3 mm) sensitive diagnostische Methode, welche bei akutem Verdacht auch instabile Patienten untersuchen lässt (25). Sollten wiederholte Untersuchungen stattfinden, z. B. im Rahmen von Verlaufskontrollen von bekannten Aneurysmen, ist die MR-Angiographie aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung zu bevorzugen. Diese weist im akuten Fall verschiedene Nachteile auf, wie die zeitaufwändige Durchführung, die Bewegungsartefakte, der hohe Bedarf an Compliance des Patienten sowie die im Vergleich zur CTA niedrigere Sensitivität und Spezifität (25,26). Verfahren ohne Kontrastmittelapplikation, wie z. B. die MR-TOF, führen zu weniger aussagekräftigen Ergebnissen in Bezug auf die Beurteilung der Hirngefäße und sind aus diesem Grund zum Aneurysmaausschluss nicht indiziert.

Nach Feststellung einer Aneurysmaruptur wird die absolute Indikation zur schnellstmöglichen therapeutischen Behandlung gestellt, v. a. zur Vermeidung einer Nachblutung. Dies gilt jedoch nicht für alle unrupturierte Aneurysmen (27). In Fällen von intakten Aneurysmen lohnt es sich, die potenziellen Vor- und Nachteile beider Entscheidungsoptionen zu untersuchen (15,28–30). Vor jeder vorschnellen Handlung sollte man sorgfältig abwägen, ob der Patient am meisten von einer interventionellen Behandlung unter Berücksichtigung der möglichen Komplikationsrisiken profitieren würde, oder ob ein konservatives Vorgehen zu erwägen wäre. Letzteres ist allerdings stets mit der drohenden Gefahr einer Ruptur und deren potenziell lebensbedrohlichen Folgen verbunden (31–35). Als allgemeiner Leitfaden gilt, dass bei kleineren Aneurysmen (< 10 mm) und asymptomatischen Aneurysmen älterer Patienten ein zunächst konservatives Vorgehen zu empfehlen ist (36). Die endgültige Entscheidung sollte aber trotzdem interindividuell und immer unter Berücksichtigung und Abwägung von patientenbezogenen Charakteristika (z. B. Alter, Komorbiditäten, stattgehabte Ruptur eines anderen Aneurysmas), aneurysmdefinierenden Faktoren (Größe, Lokalisation, Befundprogredienz) sowie des individuell geschätzten Behandlungsrisikos erfolgen.

Was die therapeutischen Möglichkeiten angeht, unterscheidet man grob zwischen zwei Behandlungsmethoden: das mikrochirurgische *Clipping* und das endovaskuläre *Coiling*. Wie bereits erwähnt, sind zur Auswahl des geeignetsten Behandlungsverfahrens je nach

Patientenfall verschiedene Parameter zu berücksichtigen, die sowohl das Patienten- als auch das Aneurysmaprofil zusammenstellen (37). Die fallbezogene Entscheidungsfindung über das therapeutische Procedere ist somit komplex und resultiert sich meist nach interdisziplinärer Fallvorstellung und Konsultation (37), v. a. zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen. In allen Fällen und besonders bei den elektiv geplanten Interventionen wird außerdem versucht, nach einer ordnungsgemäßen Aufklärung über jeweils potenzielle Vor- und Nachteile, den goldenen Schnitt zwischen dem Patientenwillen und der technisch oder aus sonstiger medizinischer Indikation zu bevorzugten Methode zu finden.

Nach Abschluss der stationären Therapie werden regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt, deren Häufigkeit und Dauer von interindividuellen Risikofaktoren des Patienten, Merkmale des jeweiligen Aneurysmas und von den Befunden des postinterventionellen Verlaufs abhängt. Patienten mit persistierenden Risikofaktoren für die Entstehung oder Ruptur von Hirnaneurysmen bedürfen einer engeren klinischen und bildmorphologischen Überwachung als solche ohne diese Charakteristika, ebenso wie Fälle mit Nachweis einer Befundprogredienz oder Rezidiventstehung. Dadurch können eine Behandlungsindikation frühzeitig erkannt sowie die potenziell erforderlichen therapeutischen Maßnahmen schnellstmöglich eingeführt werden.

1.3 Risikofaktoren der Aneurysma-Entstehung

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung cerebraler Aneurysmen bleiben weiterhin ungeklärt. Eine allgemein erkannte Hypothese basiert auf einer angeborenen Schwäche der arteriellen Gefäßwand, bedingt durch eine endotheliale Dysfunktion die *Tunica intima* oder die *Tunica media* betreffend. An diesen – im Vergleich zur gesunden Arterienwand – Schwachstellen wird die Formation von Aneurysmen begünstigt. Durch das kontinuierliche Auftreffen des Blutes vergrößert sich die Schwachstelle immer mehr bis zur vollständigen Ausbildung des Aneurysmas. Die zunehmende Spannung an der immer größer werdenden Fläche der Schwachstelle löst eine komplexe Entzündungsreaktion an der Gefäßwand aus, wodurch die Aneurysmabildung zusätzlich unterstützt wird (38). Außerdem stellt hämodynamischer Stress an sich einen der wichtigsten Triggerfaktoren dar (39) und lässt das typische Auftreten von Aneurysmen an Bifurkationsstellen der Gefäße erklären, aber auch die chronische Gefäßwandinflammation

– unabhängig von ihrer Ätiologie – ist mit der Aneurysmaentstehung sehr eng assoziiert (40).

Die Risikofaktoren, die zur Entstehung von *de-novo*-Hirnaneurysmen beitragen, sind vielfältig und seit Jahrzehnten Forschungsgegenstand mehrerer Studien. Die klinischen und anatomischen Charakteristika, die mit einer häufigeren Inzidenz von Hirnaneurysmen korrelieren, umfassen unter anderem das weibliche Geschlecht, das Patientenalter kleiner als 40 Jahre, die positive Familienanamnese, den regelmäßigen Nikotinabusus, das Vorhandensein multipler Hirnaneurysmen bei Erstdiagnose sowie die ACI als Prädilektionsstelle für die Erscheinung von Aneurysmen (41–43). Einen weiteren Risikofaktor, nicht nur für die Neuentstehung, sondern auch für die Aneurysmaruptur, stellt die arterielle Hypertonie dar, welche sich besonders für junge Raucher als äußerst gefährlich erwiesen hat (44). Die zentrale Rolle des Nikotinkonsums als Einflussfaktor auf die Genese und Entwicklung von Krankheitsbildern wird nicht nur in Zusammenhang mit Hirnaneurysmen beobachtet, sondern vielmehr auch mit Erkrankungen anderer Organsysteme, wie z. B. des Herz- und Kreislaufsystems. Studienergebnisse sprechen eindeutig dafür, dass Rauchen die Formation neuer und gleichzeitig die Größenzunahme bereits bestehender Aneurysmen begünstigt (45,46). Die dringende Empfehlung zur absoluten Nikotinkarenz an alle Patienten mit diagnostizierten und ggf. auch bereits behandelten Aneurysmen und die Auswirkung dieser auf das klinische *Outcome* und den Langzeitverlauf der Erkrankung wird von verschiedenen Autoren unterstrichen (47,48).

Wiederholte klinische Beobachtungen eines auffällig gehäuften Vorkommens von Hirnaneurysmen innerhalb derselben Familie und insbesondere bei Verwandten ersten Grades deuten auf eine genetische und vererbare Ätiologie der Entwicklung und/oder des Rupturrisikos von Hirnaneurysmen hin (49–52). Bis zum heutigen Tag lässt sich nicht mit Sicherheit behaupten, dass die Hirnaneurysma-Entstehung auf konkreten Anomalien des menschlichen Genoms zurückzuführen ist. Nichtsdestotrotz sind mehrere Forschungsgruppen zu Ergebnissen gekommen, die eine Korrelation zwischen Aneurysmen und bestimmten genetischen Risikovarianten sowie Genlokalisationen identifizieren und somit die Annahme der genetischen Abhängigkeit – wenigstens für einen Teil der Patienten – unterstützen (53–57). Ein etwas speziellerer und selten auftauchender Risikofaktor, welcher mit Hirnaneurysmen assoziiert ist, ist die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (14). Bei Patientenkollektiven, die unter dieser genetisch vererbaren Erkrankung leiden, ist die Prävalenz von Hirnaneurysmen auffallend

höher (10–24 %) (58,59) und in einigen Fällen die Wahrscheinlichkeit derer Ruptur größer (60,61) im Vergleich zur Restpopulation. Alle diese Faktoren sollten bei der Beratung von Patienten in diesem Sonderkollektiv betrachtet werden und ggf. die Planung des weiteren Procedere bezüglich der Vorsorge oder Therapie individualisiert werden. Ähnlich erhöhte Prävalenzzahlen wurden aber auch bei Patienten mit angeborenen Bindegewebsstörungen beobachtet, wie das Marfan-, das Ehlers-Danlos- und das Loeys-Dietz-Syndrom, sowie bei anderen vererbbaeren Multiorganerkrankungen, wie die Neurofibromatose Typ I (62).

1.4 Die Subarachnoidalblutung (SAB)

Die Subarachnoidalblutung ist eine potenziell lebensbedrohliche Folge der Aneurysmaruptur, die heutzutage mit einer Letalität von 25–35 % einhergeht (63). Die Mehrheit aller Patienten nach stattgehabter SAB erleidet trotz Behandlung schwerwiegende Konsequenzen in ihrem Alltag: ca. ein Drittel bleibt lebenslang pflegebedürftig (64) und ein weiteres Drittel berichtet von kognitiven Defiziten mit negativem Einfluss auf seine Alltagsfunktionalität und gesamte Lebensqualität (65). Kognitive Defizite und neuropsychologische Störungen (v. a. Angst und Depression) sind nach dem Ereignis häufig und werden durch ein höheres Patientenalter begünstigt (66). Auch wenn das Rupturrisiko eines Aneurysmas insgesamt nicht hoch ist (ca. 1,4 %/Jahr (67)), wird angesichts o. g. Akut- und Langzeitfolgen die Vermeidung einer SAB mit allen Mitteln angestrebt. Insbesondere die Analyse und Evaluation verschiedener anamnestischer, klinischer und bildmorphologischer Parameter, die das jeweilige Aneurysma für eine Ruptur prädisponieren würden, tragen dazu bei.

Die aneurysmatische SAB lässt sich von anderen Formen abgrenzen: die traumatische SAB im Rahmen schwerer Schädel-Hirn-Traumata mit nachfolgender Verletzung der Gefäße der Pia mater oder rindennaher Hirnkontusion, die perimesenzepmale SAB mit häufig venösem Ursprung und meist ungeklärter Ätiologie und die SAB sonstiger nicht traumatischer Genese, welche als Folge einer arteriovenösen Malformation, einer Arteriitis, einer intrakraniellen Dissektion oder bei fortgeschrittener cerebraler Amyloidangiopathie entstehen kann. Einen Sonderfall stellt die basale akute SAB ohne Nachweis einer Blutungsquelle dar, wobei möglicherweise thrombotisches Material die Aneurysmadarstellung passager verhindert, weswegen eine Kontroll-Angiographie nach 10 Tagen empfohlen wird (64).

Die SAB auf dem Boden einer Aneurysmaruptur stellt die häufigste Form der nicht-traumatischen SABs dar und tritt meist spontan in Ruhesituation auf. Seltener können aber bestimmte Trigger-Faktoren die Gefäßruptur provozieren, deren gemeinsames Merkmal die Auslösung einer hochakut eintretenden und kurz anhaltenden Steigerung des intrakraniellen Hirndrucks ist, wie z. B. Kaffee-Konsum, Cola-Konsum, überraschende und ärgerliche Situationen, Bauchpresse bei Defäkation, Geschlechtsverkehr, Nasenschnäuzen und körperliche Anstrengung (68). Die klinische Manifestation einer SAB geht meist mit plötzlich auftretenden Kopfschmerzen heftigster Intensität einher, auch „Vernichtungskopfschmerz“ genannt. Meningismus und Photophobie als Zeichen einer meningealen Reizung sowie vegetative Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen) oder Vigilanzstörungen als Ausdruck einer intrakraniellen Druckerhöhung können ebenfalls vorkommen. Seltener werden epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite beobachtet (65).

Bei klinischem Verdacht auf eine SAB gilt die native Schädel-CT-Untersuchung als diagnostisches Mittel der Wahl, wobei sich die subarachnoidale Blutansammlung als Hyperdensität im Bereich der basalen Zisternen darstellen lässt. Geringfügig abweichende Blutverteilungsmuster bei begleitendem Ventrikeleinbruch oder einer parenchymatösen Einblutung sind ebenfalls möglich. Obwohl die kraniale CT eine extrem hohe Spezifität (ca. 93 % (69)) zum Nachweis einer SAB in der Akutsituation besitzt, wird in Fällen eines dringenden klinischen Verdachts bei gleichzeitig unauffälligem bildmorphologischen Befund die ergänzende Durchführung einer Lumbalpunktion empfohlen. Die Vorteile der Lumbalpunktion basieren nicht nur darauf, dass sogar geringste Blutmengen identifiziert werden können, sondern erlauben zusätzlich den differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Erkrankungen, welche SAB-ähnliche Symptome vortäuschen können, wie z. B. die Meningitis.

Es wird zwischen zwei verschiedenen Klassifikationen unterschieden, welche den Schweregrad einer SAB anhand der vorliegenden klinischen Symptome unterteilen und gleichzeitig über einen hohen prognostischen Wert bezüglich des klinischen *Outcomes* verfügen. Diese umfassen u. a. Klassifikation nach *Hunt & Hess* (70) sowie diese der *World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)* (71).

Grad	Klinik
0	unrupturiertes Aneurysma
I	geringe Kopfschmerzen und leichte Nackensteifigkeit, keine neurologischen Defizite
II	moderater Kopfschmerz, ggf. Hirnnervendefizite, keine weiteren neurologischen Ausfälle
III	Somnolenz, ggf. mildes fokales neurologisches Defizit
IV	Stupor, milde bis schwere Hemiparese
V	tiefes Koma

Tabelle 1: Klassifikation des Schweregrads der Subarachnoidalblutung anhand von klinischen Symptomen nach *Hunt & Hess*

Zu den wichtigsten Parametern, die das Rupturrisiko eines Aneurysmas beeinflussen, zählen die Aneurysmakonfiguration und die Blutflussrichtung in Bezug auf das Aneurysma: elliptische und multilobuläre Formen und Aneurysmen, bei denen der Blutfluss direkt gegen die empfindlichere, aneurysmatisch erweiterte Gefäßwand gerichtet ist, sind ausgeprägt rupturgefährdet (72–74). Studien der letzten Jahre konzentrieren sich immer mehr auf die Größenrelation des maximalen Aneurysmadurchmessers zum maximalen Durchmesser des Elterngefäßes: Je größer dieses Verhältnis, d. h., je größer der Durchmesser des Aneurysmas und je kleiner dieser des Elterngefäßes, desto höher ist auch die Rupturwahrscheinlichkeit des Aneurysmas (75–77).

Ähnlich wie bei der Aneurysmaentstehung gelten das weibliche Geschlecht und die positive Raucheranamnese auch bezüglich einer Ruptur als weitere prädisponierende Faktoren (78–80). Andere Risikofaktoren sind das fortgeschrittene Patientenalter (> 70 Jahre), die arterielle Hypertonie, eine bereits stattgehabte aneurysmatisch bedingte SAB, das familiäre Vorkommen von Aneurysmen und die Aneurysmagröße und -lokalisation, wobei Aneurysmen des vertebrobasilären Stromgebiets eine besonders hohe Rupturanfälligkeit zeigen (28,67,78,80,81). Zusammenfassend beobachtet man bei Patienten mit Alter < 70 Jahre, ohne andere vaskuläre Risikofaktoren und Aneurysmen kleiner als 7 mm, ein Jahres-Rupturrisiko von 0,25 %. Dieses Risiko steigt auf ungefähr 15 % bei älteren Hypertonikern, welche mindestens eine SAB überlebt haben oder

Aneurysmen größer als 20 mm aufweisen (81). Ferner finden sich die meisten rupturierten Aneurysmen in der ACOM (34,8 %) und der PCOM (17,8 %). Die ACOM-Aneurysmen stellen außerdem einen Sonderfall dar, im Sinne, dass auch kleinere Aneurysmen in dieser Lokalisation (< 7 mm) gegensätzlich zur allgemeinen Tendenz als besonders rupturanfällig erwiesen haben (82,83). Unter Berücksichtigung aller dieser Parameter wurde Anfang des letzten Jahrzehnts der sogenannte PHASES-Score entwickelt, welcher als prognostisches Hilfsmittel zur Evaluation des 5-Jahres-Rupturrisikos asymptomatischer intrakranieller Aneurysmen eingesetzt wird.

Aufgrund der Korrelation einer Aneurysmaruptur mit vielen modifizierbaren Risikofaktoren ergibt sich die steigende Tendenz insbesondere bei Patientengruppen, bei denen zunächst ein konservatives Procedere vorgenommen wird, diese Risikofaktoren versuchen zu eliminieren. Beispiele hierfür sind die Nikotinkarenz, die Optimierung der Blutdruckeinstellung bei arterieller Hypertonie oder die Reduktion des exzessiven Alkoholkonsums und v. a. das Vermeiden der Einnahme großer Alkoholmengen innerhalb kurzer Zeit (15,80,84).

Wichtig ist noch zu erwähnen, dass eine Aneurysmaruptur nicht zwingend zu einer SAB führen muss, vor allem, wenn das rupturierte Aneurysma vergleichsweise klein ist. Je nach Lage des Aneurysmas, dessen Wand durchbrochen wird, könnte auch eine intrazerebrale Blutung die Folge sein.

Die häufigsten Komplikationen einer akuten subarachnoidalen Blutung umfassen den akuten Hydrocephalus, intracerebrale oder subdurale Hämatome, epileptische Anfälle und die generalisierte Hirnschwellung (64), welche sich klinisch in Form von neurologischen Auffälligkeiten manifestieren können und heutzutage in vielen Fällen gut behandelbar sind. Schwerwiegende Komplikationen der aneurysmatischen SAB stellen die Reblutung und die cerebralen Vasospasmen dar. Die Wahrscheinlichkeit einer Reblutung liegt bei 11 %, wobei die ersten 24 h am kritischsten sind und deren Risiko innerhalb der nächsten 2 Wochen nach Ereignis langsam abfällt (65). Die möglichst frühzeitige Behandlung zur Ausschaltung des ursächlichen Aneurysmas wird erneut dadurch verdeutlicht, dass eine Reruptur und eine Reblutung mit einem deutlich erhöhten Letalitätsrisiko verbunden sind, welches zwischen 65 und 90 % liegt (85). Cerebrale Vasospasmen treten in 13,5 % aller Fälle auf und manifestieren sich meist 3–12 Tage nach SAB. Die durch das subarachnoidale Blut und seinen Abbau verursachte Inflammationsantwort, der oxidative

Stress und frei werdenden Radikale sind Faktoren, die pathophysiologisch mit einer Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur assoziiert sind und dadurch das Auftreten von Vasospasmen begünstigen (65,86). Klinisch kommt es zu Vigilanzstörungen und neu auftretenden fokal neurologischen Defiziten als Ausdruck einer sekundären cerebralen Ischämie bei generalisierter Hypoperfusion, klinisch stumme Verläufe sind aber ebenfalls möglich. Therapeutisch wird Nimodipin, als Calcium-Kanalblocker mit vasodilatatorischer Wirkung, eingesetzt. Zudem ist auf eine positive Flüssigkeitsbilanz, eine milde Sedierung und die Vermeidung von Hypotonie und Hyponatriämie zu achten. Eine induzierte milde Hypertonie kann ebenfalls supportiv gegen eine cerebrale Hypoperfusion wirken, darunter birgt sich aber immer das Risiko einer Blutdruck-bedingten Rezidivblutung. Es gibt Hinweise darauf, dass die früher zur Vasospasmen-Behandlung allgemein empfohlene Tripel-H-Therapie (Hypertonie, Hypervolämie, Hämodilution) zu keinem besseren klinischen *Outcome* führt (64) und stellt deswegen heutzutage nur eine Therapieoption dar.

Allgemeine Basismaßnahmen der akuten SAB umfassen die Überwachung der Vitalparameter und v. a. des Blutdrucks, die Sicherung der Vitalfunktionen (ggf. mittels Schutzintubation), die Behandlung von Fieber und Hyperglykämie (da beide mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind) (87), die Reduktion von möglichen zusätzlichen Stressfaktoren, die Stressulkusprophylaxe und die adäquate Analgesie.

Im Laufe der Jahre zeigt sich eine langsame, aber konstante Rückläufigkeit des SAB-Letalitätsrisikos (63,88,89). Dies lässt sich sowohl durch die Besserung der Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Mittel, als auch durch die Evolution der Versorgung des Krankheitsbildes mit frühzeitiger Aneurysmabehandlung und intensivem Management von Komplikationen erklären. Die Fortschritte der medizinischen Versorgung führen nicht nur zur Senkung der SAB-assoziierten Todesfälle, sondern auch zu einem besseren klinischen Ergebnis, welches in direktem Zusammenhang mit der Lebensqualität und Autonomie des Patienten steht (63,90).

1.5 Therapie: Konservativ, *Clipping* oder *Coiling*?

Wie bereits in vorherigen Kapiteln erklärt wurde, ist in bestimmten Patientenfällen nach Evaluation der Klinik, der Aneurysmacharakteristika, der Vorliegens sonstiger Rupturrisikofaktoren sowie der individuell eingeschätzten OP-/Interventions- und Komplikationsrisiken zunächst ein rein konservatives Vorgehen zu empfehlen. Hierfür

könnte für asymptomatische Aneurysmen auch der PHASES-Score eingesetzt werden. Alternativ bietet die ISUIA-Studie eine Orientierung bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Rupturwahrscheinlichkeiten unrupturierter Hirnaneurysmen in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation (35). Rein konservativ werden v. a. ältere Patienten (> 60 Jahre) mit kleinen Aneurysmen (< 7 mm), welche sonst kein erhöhtes Risiko für eine Ruptur aufweisen, behandelt. Eine positive Familienanamnese für rupturierte Hirnaneurysmen oder das Vorliegen symptomatischer Aneurysmen wären z. B. Argumente gegen ein konservatives Procedere. Abgesehen von den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ist es von essenzieller Bedeutung, dass Patienten in konservativer Behandlung über den Einfluss von Risikofaktoren auf eine potenzielle Befundprogredienz oder eine Ruptur aufgeklärt werden und dass Maßnahmen zu deren Modifikation frühzeitig eingeführt werden (91).

Regelmäßige *Follow-Up*-Untersuchungen im Rahmen eines konservativen Vorgehens erfolgen üblicherweise mittels Durchführung von MR- oder CT-Angiographien. Die Befunde werden (neuro-)radiologisch und neurochirurgisch evaluiert und anschließend mit dem Patienten besprochen. Es gibt keine allgemeine Empfehlung zur Festlegung der Intervalle zwischen diesen *Follow-Up*-Untersuchungen, hierbei handelt es sich vielmehr um eine interindividuelle Entscheidung. In den meisten Fällen werden nach Erstdiagnose zunächst jährliche Kontrollen für die ersten 3–5 Jahre durchgeführt. Bei stabilen, kleinen und asymptomatischen Befunden können die *Follow-Up*-Abstände im Verlauf vergrößert werden.

Liegt ein rupturiertes Aneurysma vor, wird das konservative Vorgehen nur ausnahmsweise, wenn überhaupt, eingesetzt, da wie bereits betont die schnellstmögliche Versorgung des Aneurysmas zur Prävention v. a. einer Rezidivblutung entscheidend ist. Aber auch in Fällen eines erhöhten Rupturrisikos oder einer Befundprogredienz bisher unrupturierter Aneurysmen hat die operative/interventionelle Therapie den Vorrang. Die Behandlung eines Aneurysmas basiert auf dem Prinzip seiner vollständigen Ausschaltung aus dem Kreislauf, so dass die Gefahr einer Ruptur oder Reruptur möglichst eliminiert wird. Nach stattgehabter SAB ist es von kritischer Bedeutung, die invasive Behandlung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Symptombeginn einzuführen, und dies unabhängig vom Schweregrad der Blutung, so dass das bestmögliche klinische *Outcome* erzielt wird (84).

Besteht die Indikation zur Aneurysmabehandlung, so stehen zwei therapeutische Möglichkeiten zur Auswahl: das bereits 1937 eingeführte mikrochirurgische Clipping und

das einige Jahrzehnte später entwickelte endovaskuläre Coiling (64). Auch wenn beide Methoden zur Bekämpfung desselben Krankheitsbildes eingesetzt werden, weisen sie erhebliche Unterschiede auf, welche sowohl die praktische Durchführung als auch das Komplikationsprofil und die Langzeitergebnisse beider Optionen betreffen. Beim *Clipping* handelt es sich um ein offen-operatives Verfahren, wobei das Aneurysma mithilfe eines an seinem Hals platzierten metallischen Clips von seinem Trägergefäß abgeklemmt wird. Das *Coiling* ist eine minimalinvasive Intervention, welche die Thrombosierung und somit Ausschaltung des Aneurysmas mittels Einführen von Platinspiralen (*Coils*) erzeugt. Letztere Methode kann auch mit einer Stent-Implanation im Trägergefäß kombiniert werden und wird *stent-assisted coiling* genannt.

Bei der Wahl des für den jeweiligen Patientenfall optimalen Verfahrens betrachtet man die Charakteristika der Patienten und der zu behandelnden Aneurysmen. Die endgültige Entscheidung erfolgt standardmäßig in interdisziplinärer Rücksprache und nach Abwägung der Vor- und Nachteile jeder Methode in Bezug auf den aktuellen Fall. Anhand von Studien, welche die Langzeitergebnisse und Komplikationen von *Clipping* und *Coiling* untersucht haben, lässt sich folgende Tendenz erkennen: kleinere Aneurysmen (< 10 mm) sowie asymptomatische Aneurysmen älterer Patienten werden bevorzugt endovaskulär behandelt, während die offen chirurgische Therapie in der Regel bei jüngeren Patienten mit größeren Aneurysmen oder Patienten mit symptomatischen Aneurysmen und niedrigem Komorbiditätsprofil empfohlen wird (36). Diese Feststellungen können dadurch erklärt werden, dass ältere und komorbide Patienten insgesamt ein größeres perioperatives Komplikationsrisiko aufweisen. Gleichzeitig scheint es aus rein praktischen Gründen einfacher, kleine Aneurysmen minimalinvasiv zu okkludieren, ohne dass eine Kraniotomie notwendig wird. Bei größeren Aneurysmen ist entweder der Aneurysmahals zu breit, so dass die *Coil*-Spiralen wieder ins Trägergefäß gelangen würden, oder der Aneurysmadom (d. h. der Aneurysmasack) zu groß, so dass man sehr viele *Coil*-Spiralen zur vollständigen Okklusion brauchen würde mit nachfolgender Verlängerung der Interventionszeit und dadurch der potenziellen Komplikationen.

Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsoptionen werden ebenfalls in Bezug auf die Morbidität und Mortalität detektiert. Laut den Ergebnissen der 2002 publizierte ISAT-Studie (für rupturierte Aneurysmen) sind 23,7 % der gecoilten Patienten im ersten Jahr nach Behandlung verstorben oder in ihrem Alltag hochgradig eingeschränkt, verglichen mit 30,6 % der mikrochirurgisch behandelten Patienten (92). Faktoren, die mit einer

gesteigerten Morbidität bei einer offenen Operation assoziiert sind, sind ein Patientenalter > 65 Jahre, eine Aneurysmagröße > 15 mm sowie wie bereits erwähnt eine vertebrobasiläre Lokalisation des Aneurysmas (35,78).

Die intraprozedurale Aneurysmaruptur gehört zu den befürchteten Komplikationen der invasiven Therapie. Auch wenn diese viel häufiger im Rahmen einer mikrochirurgischen Operation auftritt (19 % vs. 5 % bei *Coiling*), ist sie bei den endovaskulär behandelten Patienten mit doppelt so hohen Morbiditäts-/Mortalitätsraten assoziiert (63 % vs. 31 % in der *Clipping*-Gruppe) (93). Diese Ergebnisse sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass sich eine Ruptur mit nachfolgender Blutung viel schneller und einfacher in einem offenen chirurgischen Eingriff beherrschen lässt, im Vergleich zum minimalinvasiven endovaskulären *Coiling*.

Zerebrale Vasospasmen entstehen nicht nur als Folge einer SAB, sondern auch einer invasiven Aneurysmabehandlung, und ihr Auftreten scheint unabhängig von der gewählten Behandlungsmethode zu sein (94). Im Gegensatz dazu ist das Risiko, einen postprozeduralen epileptischen Anfall zu erleiden, in der *Clipping*-Gruppe eindeutig höher (95).

Nach endovaskulärem *Coiling* weisen die Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Rezidivblutung auf, auch über ein Jahr nach der ersten Behandlung (92,95–97), welche in den allermeisten Fällen durch eine unvollständige Okklusion des Aneurysmas zustande kommt (97).

Ähnliche Verhältnisse werden auch bei Patienten mit inzidentell entdeckten oder grundsätzlich nicht rupturierten Aneurysmen beobachtet. Mittels *Clipping* zeigen sich, auch in diesem Fall, bessere Chancen zur vollständigen Okklusion des Aneurysmas als mithilfe von *Coiling* (98–100). Bezüglich der Mortalität und Morbidität werden bei unrupturierten Aneurysmen keine wesentlichen Unterschiede zwischen der endovaskulären und mikrochirurgischen Behandlung erfasst (Mortalität: 1 % für beide Gruppen, Morbidität: 3 % nach *Clipping* Vs. 1,6 % nach *Coiling*) (99–101).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patientenfällen, bei denen der Einsatz beider Verfahren vermutlich zu ähnlich guten Ergebnissen führen würde, das endovaskuläre *Coiling* heutzutage bevorzugt durchgeführt wird. Andererseits wird das *Clipping* zur Methode der ersten Wahl bei gleichzeitigem Auftreten operativ behandlungsbedürftiger Komplikationen, wie z. B. im Falle eines raumfordernen

intrazerebralen Hämatoms, da diese in der gleichen Sitzung versorgt werden könnten (84), aber auch im Falle von jungen Patienten (< 40 Jahre) ohne weitere Risikofaktoren, um die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nachbehandlung erforderlich wird, möglichst gering zu halten. Insgesamt zeigt sich beim *Coiling* eine geringere periprozedurale Komplikationsrate im Vergleich zu *Clipping*, während das Risiko einer rezidivierenden Ruptur mit nachfolgender Blutung wesentlich höher ist und meist auf eine unvollständige Okklusion zurückzuführen ist.

Die Wahl der für den jeweiligen Fall optimalen Therapie ist ein komplizierter Vorgang, in dem mehrere Faktoren und ihr Einfluss auf das potenzielle *Outcome* berücksichtigt werden, und ist schließlich Produkt interdisziplinärer Konsultation. Das trotz erfolgter Behandlung weiterhin bestehende Risiko einer Reruptur/Reblutung, einer Rekanalisation oder Größenprogredienz eines inkomplett okkludierten Aneurysmas und einer Entwicklung von *de-novo*-Aneurysmen macht die konsequente Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen unumgänglich.

1.6 Ziele der Arbeit & Offene Fragen

Das Hirnaneurysma ist ein klinisch relevantes Krankheitsbild und birgt potenziell schwerwiegende Risiken für das Leben und die Lebensqualität der Betroffenen. Im Vergleich zu den vergangenen Jahrzehnten zeigen sich immer mehr Fortschritte in Bezug auf die frühe Detektion und Behandlung von Aneurysmen. Mittels Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen können heutzutage verschiedene Spätfolgen der Erkrankung und *de-novo*-Befunde frühzeitig diagnostiziert, therapiert oder gegebenenfalls sogar vorgebeugt werden.

Diese Arbeit hat versucht, anhand unseres monozentrischen Patientenkollektivs epidemiologische und klinische Daten in Bezug auf Hirnaneurysmen zu sammeln sowie ihre frühen Komplikationen und Langzeitfolgen zu dokumentieren. Der klinische Aufnahmezustand, das Vorliegen von Risikofaktoren, die therapeutische Behandlung inklusive Komplikationen und die neurologischen Auffälligkeiten bei Entlassung wurden ausführlich untersucht.

Ziel dieser Arbeit war das Erfolgsniveau und die Dauerhaftigkeit des Ergebnisses nach operativer oder interventioneller Behandlung von Hirnaneurysmen zu überwachen und im Vergleich beider Methoden zu analysieren. Das Risiko einer Reperfusion behandelter oder

der Formation neuer Hirnaneurysmen und ihre potenzielle Einflussfaktoren sind weiterhin Gegenstand multipler Studien und entwickeln sich parallel zum medizinischen Fortschritt. Diese Arbeit versucht auch vor diesem Hintergrund möglicherweise bisher unentdeckte oder nicht gut erforschte Zusammenhänge zu ziehen.

Letztlich gibt es bis heute keine klar definierten Empfehlungen bezüglich der Häufigkeit und des Ausmaßes der Nachsorgeuntersuchungen. Diese Studie hatte außerdem zum Ziel gesetzt, den Beitrag der Nachsorge in der Aneurysmabehandlung als Ganzes zu evaluieren und ihren Stellenwert in der Aufrechterhaltung hoher Lebensqualität zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Die Entwicklung der Datenbasis

Zum Zwecke dieser Studie wurden die elektronischen Daten aller Patienten gesammelt, welche in einem Zeitraum von 12 Jahren (2000–2011) in der neurochirurgischen und neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgrund von intrakraniellen Aneurysmen behandelt wurden. Daraus lässt sich ableiten, dass ausschließlich retrospektive Daten und Befunde erfasst wurden. Dieses Forschungsvorhaben hatte zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf das durchgeführte Behandlungsvorgehen oder auf die Charakteristika des individuell festgelegten Nachsorgeprocedere für behandelte Patienten.

Die Datenbank wurde mithilfe von *Clipping*- und *Coiling*-Listen beider teilnehmenden Abteilungen erstellt und somit erfasste diese ausschließlich Fälle, welche mindestens einmalig invasiv behandelt wurden. Zur Datenerfassung wurden alle gespeicherten Arztbriefe (des stationären Aufenthalts und der Ambulanz), Operations-/Interventionsberichte und radiologische Befunde für das gewählte Kollektiv innerhalb des angegebenen Zeitraums gesichtet und systematisch kategorisiert. Hierbei handelte es sich um digitalisierte Daten des Krankenhausinformationssystems MEDICO sowie des Patienten-Daten-Management-Systems COPRA. Die Rekrutierung und Auswertung von radiologischen Bildern erfolgte mithilfe des Bildarchivierungssystems PACS. Der natürliche Verlauf der im untersuchten Intervall konservativ behandelten Hirnaneurysmen lag nicht im engen Fokus dieser Studie. Im Gegenteil wurde Aufmerksamkeit auf die klinische Entwicklung erfolgreich invasiv behandelter Aneurysmen gerichtet und das Risiko untersucht, ein Rezidiv oder eine *de-novo*-Aneurysma-Formation in dieser Konstellation zu erleiden.

2.2 Behandlung und Nachsorge

Wie bereits im ersten Kapitel ausführlich erläutert wurde, ist es für die Überlebensprognose und das spätere klinische Ergebnis von immenser Bedeutung, dass ein rupturiertes Hirnaneurysma schnellstmöglich aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet wird. Dies bezweckt die Vermeidung von – auch nach überlebter SAB – potenziell lebensbedrohlichen Folgen einer Rezidivblutung oder Reruptur des Aneurysmas. Patienten mit aneurysmatischer SAB werden ab Zeitpunkt der Diagnose bis zur endgültigen

klinischen Stabilisierung und zur bildmorphologisch nachgewiesenen Regredienz des zerebralen Befundes intensivmedizinisch überwacht. Die intrakranielle Druckerhöhung im Rahmen der SAB kann die Verringerung der zerebralen Perfusion oder die Einklemmung lebenswichtiger Hirnstrukturen bewirken, weswegen die invasive Hirndruckmessung Gegenstand dieser Intensivüberwachung ist. Eine Liquordrainage ermöglicht die kontinuierliche Dokumentation des intrakraniellen Drucks (ICP) und erlaubt die therapeutische Liquorableitung, sollten die ICP-Werte bestimmte Grenzen (meist bei ICP > 20 mmHg) übersteigen. Die interdisziplinäre Falldiskussion und die individuelle Risikoabschätzung tragen dazu bei, die für jeden einzelnen Fall optimale Therapieentscheidung zu treffen. Nach Betrachtung aller relevanten Parameter und Risikofaktoren werden die Patienten mittels *Clipping* oder *Coiling* behandelt. Nach Abschluss der operativen oder interventionellen Therapie und Behandlung möglicher Komplikationen werden die ersten rehabilitativen Maßnahmen eingeführt, um das bestmögliche klinische Ergebnis zu erzielen. Nach Beendigung des stationären Aufenthaltes erfolgt die Entlassung in die stationäre oder ambulante rehabilitative Weiterbehandlung oder seltener sogar direkt ins familiäre Umfeld. Allen Patienten mit bereits erfolgter Aneurysmabehandlung werden Nachsorgeuntersuchungen in regelmäßigen zeitlichen Abständen empfohlen und Termine in der Hirnaneurysmen-Sprechstunde angeboten. Die sofortige Wiedervorstellung bei Auftreten neuer neurologischer Beschwerden oder auch generell bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes erfolgt unabhängig vom *Follow-Up* und ist selbstverständlich jederzeit möglich.

Die Abstände zwischen den Nachsorgeuntersuchungen sind vom therapeutischen Ergebnis, dem klinischen Verlauf und dem interindividuellen Risikoprofil des Patienten abhängig und werden bedarfsgerecht modifiziert. In unserem Kollektiv wurden den allermeisten Patienten mit technisch zufriedenstellendem operativen/interventionellen Ergebnis, komplikationslosem stationären Verlauf und gutem klinischen *Outcome Follow-Up* Untersuchungen initial alle 5 und später alle 10 Jahre empfohlen. Ein Hochrisikoprofil wird durch Charakteristika wie die positive Familienanamnese für Aneurysmaruptur, das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Hirnaneurysmen oder sonstiger Gefäßmalformationen im Körper, die positive Rezidiv- und/oder *de-novo*-Formation-Anamnese und sonstige Hirnaneurysmen-assoziierte Erkrankungen (z. B. die polyzystische Nierenerkrankung) definiert. Patienten, welche ebenfalls einer engeren poststationären Überwachung bedürfen, sind solche mit arteriellem Hypertonus und chronischem, noch aktiven oder

beendeten Nikotinabusus. Fällen mit kompliziertem Verlauf, Hochrisiko-Patienten und Patienten mit auffälligen Nachuntersuchungen im Sinne einer Befundprogredienz, eines neu aufgetretenen Rezidivs oder eines *de-novo*-Aneurysmas werden *Follow-Up*-Untersuchungen in kürzeren zeitlichen Abständen empfohlen, sowohl zur Vermeidung von Komplikationen als auch zur frühzeitigen Planung einer ggf. indizierten Intervention. Dies erklärt, warum auch in unserem Datenkollektiv die zeitlichen Abstände der *Follow-Up*-Untersuchungen interindividuell so stark variieren.

Im Gegensatz dazu besteht bei den Patienten mit unrupturierten Aneurysmen keine absolute Indikation zur invasiven Therapie. Insbesondere kleine und klinisch asymptomatische Aneurysmen bei gleichzeitiger Abwesenheit von familiären, physiologischen oder verhaltensgebundenen Risikofaktoren können jahre- bis lebenslang klinisch und bildmorphologisch überwacht werden, ohne dass zusätzliche Maßnahmen erforderlich werden. Sollte jedoch im Verlauf eine invasive Aneurysma-Ausschaltung indiziert sein, wird die Behandlung elektiv organisiert. In diesen Fällen beeinflusst die Wahl des therapeutischen Verfahrens auch die Tatsache, dass es sich hierbei um unrupturierte Aneurysmen handelt. Dadurch kann die jeweils gewählte Behandlungsmethode, abhängig davon, ob eine Ruptur vorliegt oder nicht, für denselben Patientenfall unterschiedlich sein.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, welche zwischen 2000 und 2011 mindestens eine mikrochirurgische und/oder endovaskuläre Therapie erhielten und nach Abschluss der stationären Behandlung an den empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen über einen Mindestzeitraum teilnahmen, wurden in der Studie eingeschlossen. Wichtig ist an dieser Stelle zu verdeutlichen, dass obwohl die Patienten des Kollektivs aufgrund von aneurysmatischen subarachnoidalen Blutungen klinisch auffällig wurden, nicht die Gesamtheit der im Endeffekt behandelten Aneurysmen bereits rupturiert waren. Bei einem Teil der Patienten kamen im Rahmen der initialen Diagnostik mehrere intrakranielle Aneurysmen zur Darstellung, von denen jeweils nur eins für die Blutung ursächlich war. Die Mehrheit solcher Fälle wurde im Laufe der Jahre mit einer Kombination beider Methoden (mikrochirurgisch und endovaskulär) zur Versorgung ihrer Aneurysmen behandelt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass einerseits die Aneurysmen eines Patienten erhebliche Unterschiede bezüglich ihrer Lokalisation und Morphologie aufweisen können und andererseits patientenbezogene Faktoren zur Evaluation des perioperativen Risikos

variabel sind und somit das optimale therapeutische Verfahren für den gleichen Patienten an einem anderen Zeitpunkt ebenfalls unterschiedlich sein kann.

Mit dem Ziel, dass ein homogenes Patientenkollektiv erstellt wird, um möglichst zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, welche an wenigstens einer Nachsorgeuntersuchung mindestens 5 Jahre nach Abschluss der initialen Behandlung teilgenommen hatten. Alle Patienten, deren klinischer Verlauf aus rein praktischen (z. B. Umzug, Änderung der Kontaktdaten) oder persönlichen Gründen in den ersten 5 Jahren nach OP/Intervention nicht verfolgt oder dokumentiert werden konnte, wurden in die Datenauswertung nicht einbezogen. Das 5-Jahres-Intervall wurde als Mindestzeitraum der klinischen Überwachung unseres Kollektivs definiert, da bei einer früher abgeschlossenen Nachsorge eine Vielzahl von Auffälligkeiten und Spätkomplikationen leicht übersehen werden konnte. Dies würde in vielen Fällen zu optimistischen Nachsorge-Ergebnissen führen, welche aber der Realität nicht entsprechen würden. Selbstverständlich gibt es auch Fälle, bei denen pathologische Befunde erstmalig in einem späteren Zeitpunkt als 5 Jahre nach Behandlung auffallen. Um aber einen Mittelweg zwischen den beiden Extremen zu finden, wurde dieses Intervall als Ausschlussgrenze gesetzt.

Außerdem gab es Patienten, welche aufgrund von Tod, geistiger und/oder körperlicher Behinderung nicht in der Lage waren, an den *Follow-Up*-Untersuchungen teilzunehmen, und ebenfalls ausgeschlossen wurden. Ähnlich wie Patienten, welche aus sonstigen persönlichen oder weltanschaulichen Gründen die Nachsorge abgelehnt hatten.

2.4 Erfasste Daten

Anhand der Daten des endgültigen Kollektivs wurde eine Reihe verschiedener Parameter erfasst, analysiert und statistisch ausgewertet. Diese Parameter umfassten sowohl demographische und anamnestische Informationen, wie z. B. das Geschlecht, das Alter beim Erstereignis sowie das Vorliegen relevanter Vorerkrankungen oder Risikofaktoren, als auch konkrete bildmorphologische und klinische Charakteristika, wie beispielsweise die Aneurysmagröße, -anzahl und -lokalisation, den initialen GCS-Score, den Fisher-Grad der stattgehabten SAB, den neurologischen Zustand der Patienten (bei Aufnahme und bei Entlassung) und beobachtete Früh- und Spätkomplikationen. Von allen bisher bekannten, mit Hirnaneurysmen assoziierten Risikofaktoren wurden in dieser Studie die positive

Familienanamnese, der chronische Nikotinabusus und die arterielle Hypertonie näher betrachtet. Etwas seltener aber ebenso wichtig war die positive Anamnese für Vorerkrankungen, wie die polyzystische Nephropathie oder die fibromuskuläre Dysplasie, welche ebenfalls mit einem erhöhten Auftreten von Hirnaneurysmen einhergehen.

Zur Verschaffung eines besseren Überblicks sind die erfassten Aneurysma-assoziierten Daten in **Abbildung 1** und die patientenbezogenen Informationen in **Abbildung 2** aufgeführt.

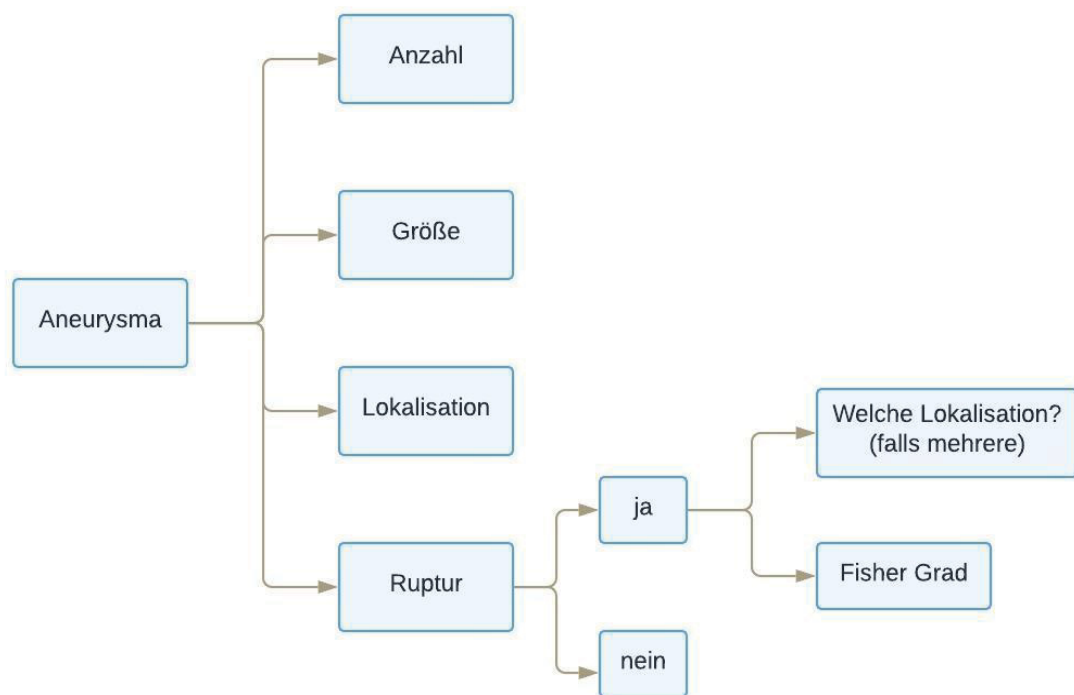


Abb. 1: Erfasste Charakteristika der untersuchten Aneurysmen

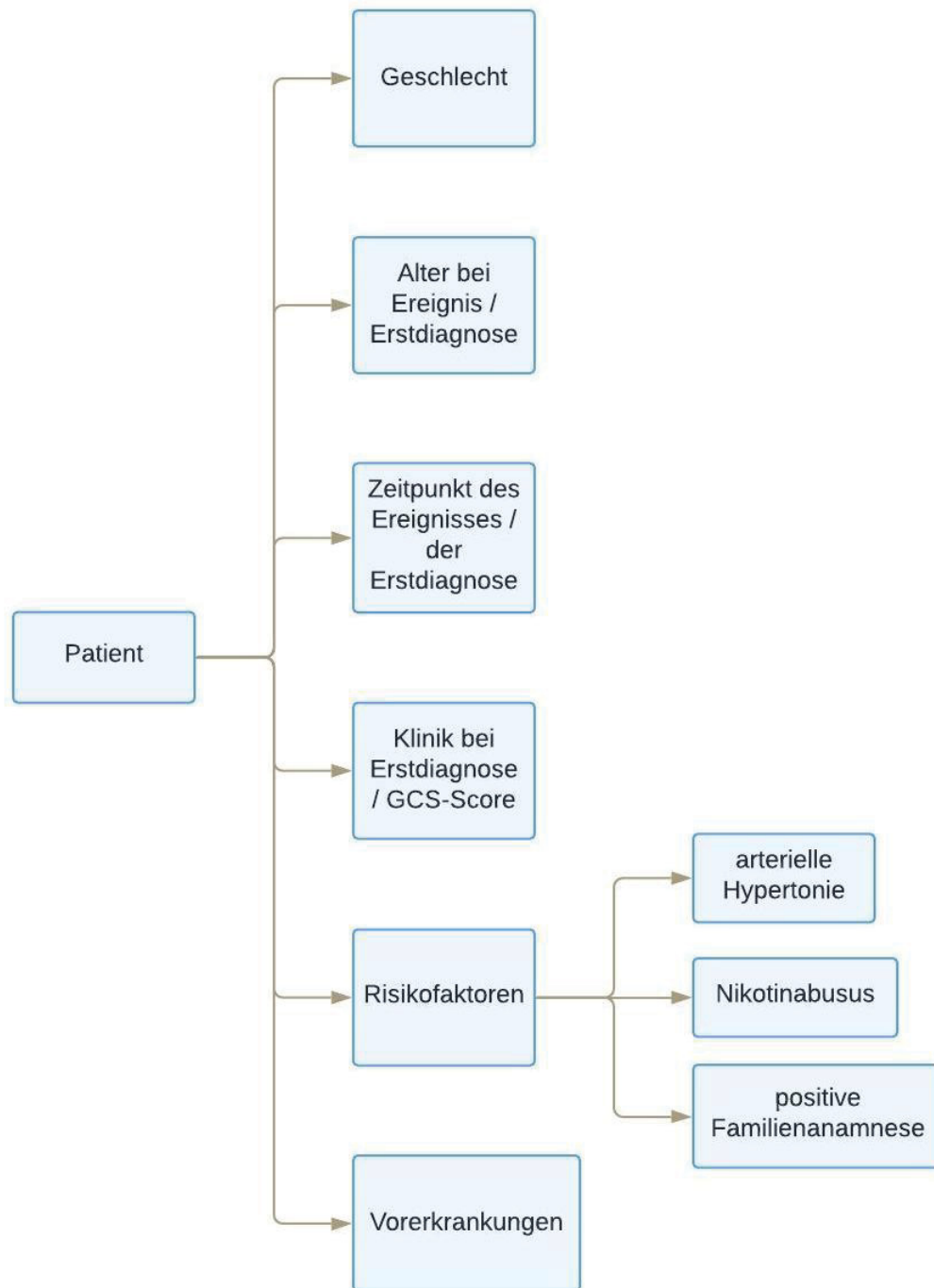


Abb. 2: Erfasste Charakteristika der untersuchten Patienten

Oben stehende Tabellen beinhalten die Begriffe von GCS-Score und Fisher-Grad, welche zwar bereits erwähnt, aber nicht näher erläutert wurden.

Beim GCS (*Glasgow Coma Scale*) handelt es sich um ein Schema zur Bewertung einer Vigilanz- und Hirnfunktionsstörung. Dieser Score wurde initial für Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma entwickelt, wird aber heutzutage im gesamten Spektrum bewusstseinsgestörter oder sonstiger neurologisch auffälliger Patienten eingesetzt. Dabei werden die

Patienten in Bezug auf drei Reaktionen, nämlich das Augenöffnen, die verbale und motorische Reaktion, eingestuft, in dem Punkte abhängig von dem gebotenen klinischen Zustand zugeteilt werden:

GCS	Augenöffnung	beste verbale Antwort	beste motorische Reaktion
6			befolgt Aufforderungen
5		orientiert	gezielte Abwehr auf Stimulation
4	spontan	desorientiert	ungezielte Abwehr auf Stimulation
3	auf Ansprache	inadäquat	abnorme Beugeabwehr auf Stimulation
2	auf Stimulation	unartikulierte	abnorme Streckabwehr auf Stimulation
1	keine	keine	keine

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale zur Evaluation von Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen

Den nativen CT-Befunden im Falle einer SAB werden mithilfe der Fisher-Graduierung verschiedene Schweregrade zugeordnet. Insgesamt lassen sich dadurch vier Gruppen unterscheiden, welche in u. s. **Tabelle 3** zusammengefasst werden (65).

Grad	CT-Befund
1	Kein Blut detektierbar
2	Diffuse oder vertikale Schicht des Blutes (Dicke < 1mm)
3	Lokaler Clot oder vertikale Schicht des Blutes (Dicke > 1mm)
4	Intracerebrales oder intraventrikuläres Blut mit diffusem oder keinem subarachnoidalen Blut

Tabelle 3: Fisher-Grad zur CT-morphologischen Einteilung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden anhand des in ihrem Fall durchgeführten Behandlungsverfahrens in eine *Clipping*- und eine *Coiling*-Gruppe unterteilt. Einen

Sonderfall stellten alle Patienten dar, bei denen gleichzeitig mehrere Aneurysmen diagnostiziert und im Laufe der Jahre beide Methoden für verschiedene Lokalisationen eingesetzt wurden.

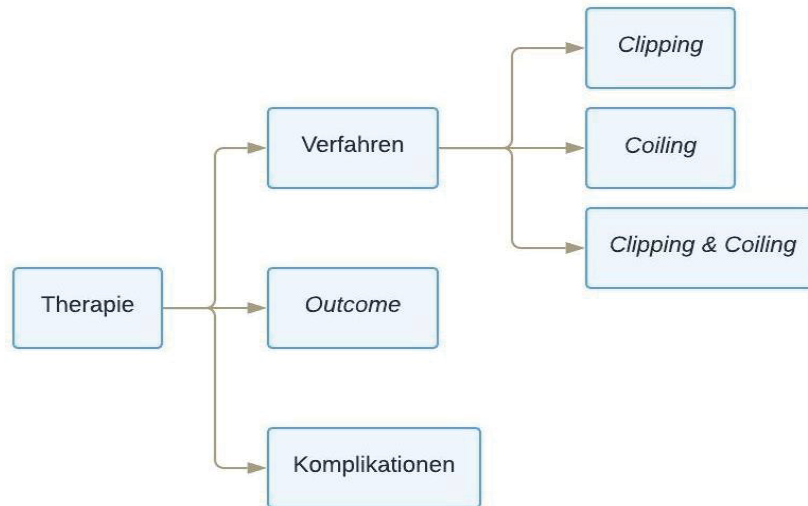


Abb. 3: Flussdiagramm zur Darstellung der untersuchten Behandlungs-assoziierten Parameter

Zusätzlich wurde das klinische Ergebnis nach erfolgter Behandlung erfasst und evaluiert. Hierfür wurde der neurologische Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung dokumentiert. Außerdem wurden die frühen postinterventionellen Komplikationen erfasst, u. a. Blutungen, Vasospasmen und die Entwicklung eines Hydrocephalus.

Anhand der schriftlichen Unterlagen der Nachsorgeuntersuchungen wurden der spätere klinische Zustand der Patienten, das Vorliegen einer Reperfusion des behandelten Aneurysmas oder der Nachweis eines *de-novo*-Aneurysmas analysiert. Der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens bzw. der Diagnose von auffälligen *Follow-Up*-Befunden und inwiefern diese behandlungsbedürftig waren oder im weiteren Verlauf wurden, wurde ebenfalls statistisch evaluiert. Für jeden Fall des Kollektivs wurde zudem die insgesamt dokumentierte *Follow-Up*-Dauer erfasst.

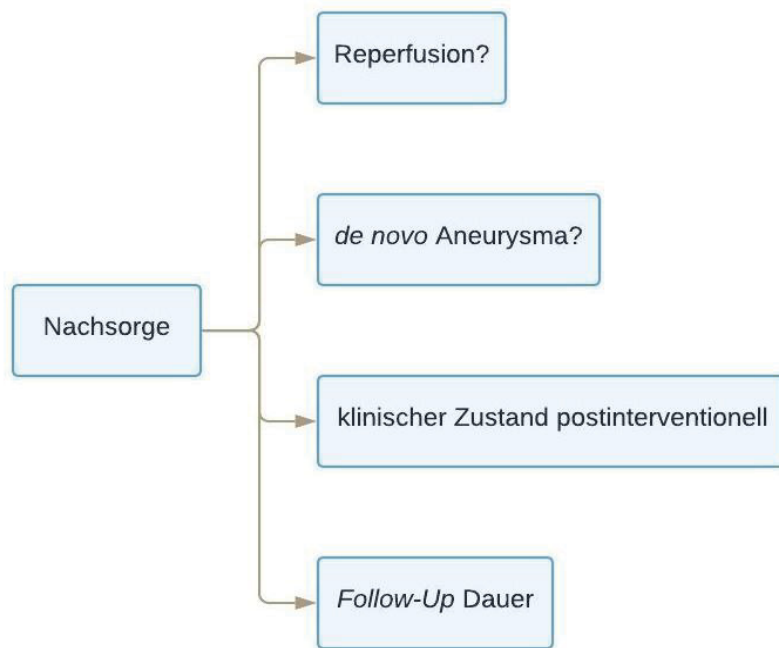


Abb. 4: Flussdiagramm zur Darstellung der im Rahmen der Nachsorge erfassten Parameter

2.5 Methodik

Die Datenbank der Studie wurde durch Sammlung und Analyse der Daten von Patienten erstellt, welche zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2011 im UKD aufgrund von mindestens einem rupturierten Hirnaneurysma behandelt wurden. Die Erhebung und Verarbeitung dieser Informationen erfolgte mithilfe von archivierten Falllisten der neurochirurgischen und der radiologischen Abteilung.

Im ursprünglichen Plan war vorgesehen, nur Patientenfälle mit erstmaliger Behandlung zwischen dem 01.01.2000 – 31.12.2005 einzuschließen, und somit wurden zu Beginn der Studie Daten eines viel kleineren Kollektivs analysiert. Während der Fallrekrutierung wurde jedoch klar, dass der initial festgelegte Untersuchungszeitraum von sechs Jahren nicht ausreichend war, um das gewünschte Kollektiv von mindestens 100 Patienten zu erhalten. Aus diesem Grund und zum Erhalt eines möglichst repräsentativen Kollektivs mit folglich aussagekräftigen Ergebnissen wurde die Entscheidung getroffen, das Zeitintervall der zu untersuchenden Fälle um weitere sechs Jahre, d. h. bis einschließlich dem 31.12.2011, zu verlängern. Da es sich weiterhin um eine rein retrospektive Datenanalyse handelte, wurden ausschließlich *Follow-Up*-Untersuchungen bis zum 31.12.2016 betrachtet. Die Durchführung dieser Studie, inklusive der Änderung bezüglich des untersuchten Zeitraums, wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studiennummer: 5919R, Registrierungs-ID: 2017034178).

Durch die Vergrößerung des zu untersuchenden Kollektivs wurde ermöglicht, eine befriedigende Anzahl an eingeschlossenen Patienten zu erreichen. Dies war jedoch nicht auf eine progrediente Inzidenz von neu aufgetretenen Aneurysmen im Laufe der Zeit zurückzuführen; die jährliche Verteilung der behandelten Hirnaneurysmen zeigte sich zu jedem Zeitpunkt stabil. Vielmehr waren die technischen Einstellungen des Dokumentationsprogramms MEDICO dafür verantwortlich, dass viele Patienten in der Studie nicht eingeschlossen werden konnten, da alle Daten, die älter als 10 Jahre sind und nicht mehr modifiziert oder aktualisiert werden, vom elektronischen Archiv endgültig gelöscht werden. Dies führte in vielen Fällen zu einem erheblichen Datenverlust und betraf zu Beginn der Studie einen großen Teil des ursprünglichen Untersuchungskollektivs (2000–2005). Die Fallrekrutierung wurde aber, wie bereits erklärt, im Ganzen zusätzlich dadurch erschwert, dass alle eingeschlossenen Patienten an mindestens einer *Follow-Up*-Untersuchung teilgenommen haben mussten, welche mindestens 5 Jahre nach der initialen Behandlung stattgefunden hatte.

Alle relevanten Daten innerhalb des untersuchten Zeitraums wurden ausführlich analysiert und kategorisiert. Die Gesamtheit der Informationen wurde von Aufnahme- und Entlassbriefen stationärer Aufenthalte, von Operations- und radiologischen Interventionsberichten, von Dokumentationen poststationärer *Follow-Up*-Terminen in der neurochirurgischen und neuroradiologischen Sprechstunde sowie anhand schriftlicher Befunde bildgebender Untersuchungen gesammelt. Die in der Studie eingeschlossenen radiologischen Verfahren, welche zur bildmorphologischen Erfassung der intrakraniellen Befunde eingesetzt wurden, umfassten CT-, MR- und digitale Subtraktions-Angiographien sowie MRT-TOF-Untersuchungen. Patienten, welche insbesondere im Rahmen der Nachsorge über keine schriftlich dokumentierte, angiographische Darstellung ihrer Hirngefäße verfügten, wurden von dem Datenkollektiv ausgeschlossen, da sich sonst der bildmorphologische Verlauf der bereits behandelten oder inzidentell diagnostizierten Hirnaneurysmen nicht objektivieren ließ und keine neuen Aneurysmen, im Falle einer *de-novo*-Formation, oder sonstige Auffälligkeiten detektiert werden konnten. Alle anderen erfassten Parameter, wie z. B. der neurologische Zustand und die vorliegenden Risikofaktoren, wurden klinisch und anamnestisch erhoben.

Die erfasste *Follow-Up*-Dauer betrug in unserem Kollektiv mindestens 5 Jahre, bedingt durch die definierten Einschlusskriterien, und maximal 17 Jahre. Letzteres lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Studie der klinische Verlauf von Patienten zwischen dem

Jahr 2000 und 2016 überwacht wurde und die Studie rein retrospektiv war. Insgesamt ergab sich also ein sehr breites Untersuchungsintervall zur Dokumentation und Evaluation des Auftretens möglicher Auffälligkeiten oder Spätkomplikationen, so dass die Studienergebnisse möglichst aussagekräftig waren.

Anhand der pro Fall dokumentierten *Follow-Up*-Dauer wurde aber außerdem untersucht, ob man einen Endpunkt bezüglich der Fortführung der Nachsorge definieren kann, d. h., ob nach einem bestimmten Zeitraum mit stabil unauffälligen *Follow-Up*-Befunden das Auftreten von Komplikationen oder Neuereignissen so unwahrscheinlich wird, dass die Nachsorge als redundant zu betrachten ist. Dadurch wurde der Stellenwert der Nachsorge für den poststationären Verlauf im Ganzen und neu evaluiert.

2.6 Statistische Analyse

Alle im nächsten Kapitel präsentierten Daten werden entweder als absolute Zahlen oder als Prozentsätze aufgeführt.

Die Untersuchung des Vorliegens von signifikanten Abhängigkeitsbeziehungen zwischen verschiedenen Variablen, wie z. B. die diversen erfassten Risikofaktoren, das Auftreten von Komplikationen und die dokumentierte *Follow-Up*-Dauer gegenüber den beiden Behandlungsgruppen (endovaskulär oder mikrochirurgisch), erfolgte mithilfe des exakten Tests nach Fisher. Dieser wurde bewusst gewählt, genau weil er im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auch bei kleineren Kollektiven, wie in dieser Studie mit insgesamt 120 Patientenfällen, zu aussagekräftigen Ergebnissen führt.

Alle kategorialen (meist nominalskalierten) Variablen wurden in Bezug auf eine mögliche Korrelation mit dem Auftreten von Rezidiven oder mit der Entwicklung von *de-novo*-Aneurysmen mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests analysiert. Alle metrischen Variablen wurden mit unabhängigen t-Tests ausgewertet. In dieser Studie wurden t-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt, da jeweils zwei verschiedene Gruppen ohne gemeinsame Patienten miteinander verglichen werden sollten, nämlich diese mit und diese ohne Auffälligkeiten (Rezidiv oder *de-novo*-Aneurysma) im Langzeitverlauf. Alle statistischen Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau α entsprach der Wahrscheinlichkeit eines Typ-I-Fehlers und lag bei 5 %. Somit waren die Ergebnisse erst ab einem p-Wert $< 0,05$ signifikant und ab einem p-Wert $< 0,001$ hochsignifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Das endgültige Kollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 01.01.2011 wurden insgesamt 1200 Patienten mit jeweils mindestens einem rupturierten Hirnaneurysma in unserem neurovaskulären Zentrum behandelt. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate nach stattgehabter SAB lag in diesem Kollektiv bei 40 %. Folglich konnten die insgesamt 480 Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach aneurysmatischer Blutung verstorben sind, wegen des fehlenden langfristigen *Follow-Up*-Verlaufs nicht eingeschlossen werden.

Ungefähr 37 % ($n = 266$) der 720 übrig gebliebenen Patienten zeigten in den ersten Tagen bis Wochen nach Erstbehandlung eine Restperfusion des operativ oder interventionell versorgten Aneurysmas. Da diese Aneurysmen als nicht optimal behandelt betrachtet werden konnten und ein Teil der betroffenen Patienten einer zeitnahen Zweitintervention nach dem ersten Eingriff bedurfte, wurden sie ebenfalls von unserem endgültigen Kollektiv ausgeschlossen.

Der Rest umfasste 454 Patienten, von denen 55 % ($n = 250$) ihre Teilnahme an poststationären Nachsorgeuntersuchungen aus verschiedenen Gründen und bei subjektiv beschwerdefreiem Verlauf verweigert oder nicht regelmäßig vorgenommen hatten. Diese Daten wurden im Laufe der Jahre gesammelt und wurden mittels telefonischer Kontaktaufnahmen des Personals der neurochirurgischen Abteilung mit diesen Patienten eruiert und dokumentiert. Ferner konnte nach der initialen stationären Behandlung kein Kontakt zu 74 weiteren Patienten aufgenommen werden und somit konnten auch in diesen Fällen keine Rückschlüsse in Bezug auf ihren Gesundheitszustand im Langzeitverlauf gezogen werden. Aus allen bereits beschriebenen Gründen standen letztlich 130 Patienten zur Verfügung, welche alle festgelegten Voraussetzungen der Studie erfüllt haben und deswegen näher untersucht wurden.

Von den 130 Fällen mit rupturierten Hirnaneurysmen des endgültigen Kollektivs wurden 63 Patienten offen mikrochirurgisch (48,5 %) und 67 Patienten endovaskulär behandelt (51,5 %).

Einen Überblick über alle in diesem Kapitel aufgeführten Daten enthält **Abbildung 5**.

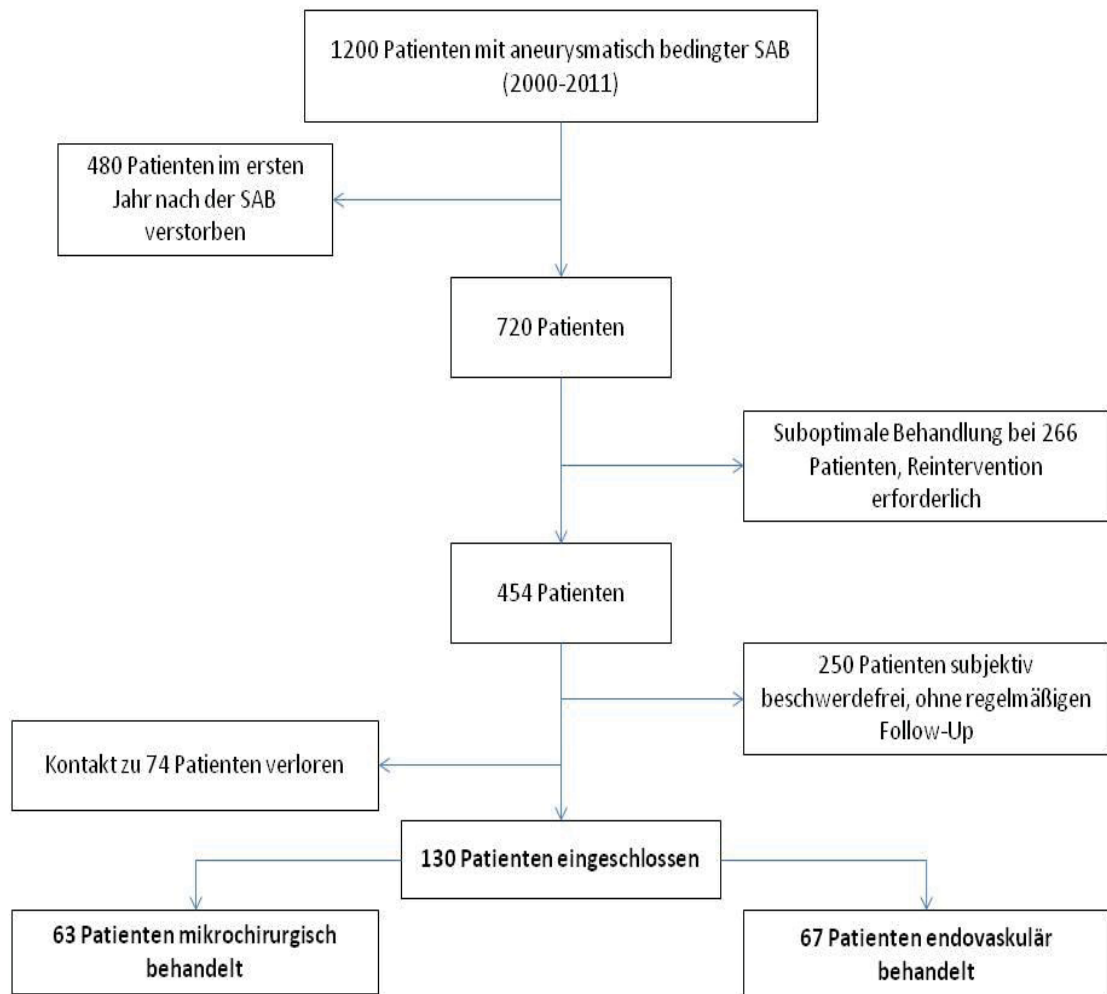


Abb. 5: Schematische Darstellung aller ausgeschlossenen Daten zum Erhalt des endgültigen Kollektivs. Dargestellt sind alle zwischen 2000–2016 gesammelten und analysierten Daten sowie die Verteilung der aus dem Studienkollektiv ausgeschlossenen Patientenfälle. Entnommen und modifiziert aus Vourla et. al. (Februar 2019).

3.2 Demographische Charakteristika

Die Studie umfasste 130 Patienten, von denen 48 männlich (36,9 %) und 82 weiblich (63,1 %) waren. Da, wie bereits erklärt, ein Teil der untersuchten Patienten mehrere Aneurysmen aufwies, wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 48,5 % ($n = 63$) der Patienten mittels *Clipping* für 73 Aneurysmen und 51,5 % ($n = 67$) mittels *Coiling* für 77 Aneurysmen behandelt.

Die Altersverteilung in unserem Kollektiv zeigte sich homogen, sowohl in der operativ als auch in der interventionell behandelten Patientengruppe. Die mikrochirurgische Gruppe hatte ein Durchschnittsalter von $48,9 \pm 10,6$ Jahren, während die Patienten, die gecoilt wurden, eines von $50,1 \pm 12,6$ Jahren hatten. Insgesamt lag das durchschnittliche

Patientenalter des Datenkollektivs zum Zeitpunkt der erstmaligen Behandlung, unabhängig von der gewählten therapeutischen Methode, bei 49,7 Jahren. Die weiblichen Patienten hatten ein mittleres Alter von 48,7 Jahren, als sie erstmalig eine aneurysmatische SAB erlitten, während die männlichen einen Mittelwert von 50,7 Jahren aufwiesen. Das offen operativ versorgte Kollektiv umfasste insgesamt 23 Männer und 40 Frauen, während 25 Männer und 42 Frauen endovaskulär behandelt wurden. Es konnte kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, weder in Bezug auf das Geschlecht noch auf das Alter, gezeigt werden (siehe **Tabelle 4**, Seite 36).

Bei 82 Patienten wurde bei der ersten Vorstellung ein singuläres Hirnaneurysma nachgewiesen. 33 der übrig gebliebenen Patienten hatten 2, 13 Patienten hatten 3 und 2 weitere Patienten hatten 4 Hirnaneurysmen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Somit wurden insgesamt 48 Patienten mit multiplen Aneurysmen in der Studie erfasst, die einem Anteil von 36,9 % in unserem Kollektiv entsprachen. Die Mehrheit der Patienten mit singulärem Aneurysma (57,3 %) erhielt eine endovaskuläre Behandlung. Im Gegensatz dazu wurden 85 % aller Patienten mit 2 Aneurysmen (n = 28) offen operativ versorgt. Bei den Patienten mit mehr als 2 Aneurysmen wurde wieder das endovaskuläre *Coiling* häufiger eingesetzt: Von den insgesamt 13 Patienten mit jeweils 3 Aneurysmen wurden 2 operativ und 7 interventionell behandelt, während die verbliebenen 4 Patienten mittels beider Methoden für unterschiedliche Aneurysmen behandelt wurden. Zudem wurden 2 Patienten mit jeweils 4 Aneurysmen erfasst, von denen der eine operativ und der andere endovaskulär versorgt wurde.

Von den 195 bei Aufnahme diagnostizierten, rupturierten oder inzidentellen Aneurysmen wurden 150 invasiv (77 %) und 45 konservativ behandelt. Dabei wurden 48,6 % aller versorgten Aneurysmen mikrochirurgisch *geclippt* und 51,3 % endovaskulär *gecoilt*. Die Aneurysmen der *Clipping*-Gruppe wurden zu 75,3 % versorgt, während 78,6 % der Aneurysmen der *Coiling*-Gruppe behandelt wurden. In vielen Fällen von Patienten mit multiplen Aneurysmen wurde durch den Einsatz einer Kombination beider Methoden die Behandlung der Gesamtheit ihrer Aneurysmen ermöglicht.

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurde als wichtiger Risikofaktor in jedem eingeschlossenen Fall untersucht und kam bei insgesamt 55 Patienten des Kollektivs vor (42,3 %). Dies entsprach 38,1 % der mikrochirurgisch (n = 24) und 46,3 % der endovaskulär behandelten Patienten (n = 31). Chronischer Nikotinabusus wurde in 13,8 %

der 130 Fälle dokumentiert ($n = 18$). Eine positive Raucheranamnese wurde bei 8 Patienten (12,7 %) der *Clipping*- und 10 Patienten (15 %) der *Coiling*-Gruppe erhoben. Auch in Bezug auf das Vorliegen beider oben genannter Risikofaktoren fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (s. **Tabelle 4**).

Das familiäre Vorkommen von Hirnaneurysmen wurde als ein weiterer Prädilektionsfaktor untersucht, war aber in unserem Kollektiv sehr selten anamnestisch zu eruieren (3 %) und wurde nur bei 4 Patienten der Studie dokumentiert. Wichtig ist aber klarzustellen, dass die meisten Aneurysmen nur nach einer Ruptur symptomatisch werden und sich dadurch die wahre Zahl der familiären Häufung von Aneurysmen sehr schlecht einschätzen lässt, insbesondere wenn kein Screening innerhalb der Familie des Patienten durchgeführt wird.

Der klinische Verlauf der Patienten unseres Kollektivs wurde durchschnittlich über einen Zeitraum von $10 \pm 2,7$ Jahren überwacht. Die erfasste *Follow-Up*-Dauer erstreckte sich zwischen 5 und 16 Jahre und verhielt sich ähnlich in beiden Behandlungsgruppen: bei den mikrochirurgisch behandelten Patienten lag die mittlere *Follow-Up*-Dauer bei $10,1 \pm 2,78$ Jahren (Median: 10 Jahre, Spannweite $R = 5\text{--}16$ Jahre) und bei den endovaskulär behandelten bei $10,4 \pm 2,6$ Jahren (Median: 11, $R = 6\text{--}15$ Jahre).

3.3 Charakteristika der untersuchten Aneurysmen

Die Hirnaneurysmen der eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 5,8 mm groß. Der kleinste Befund maß 1,4 mm und der größte 17 mm. Die durchschnittliche Größe der behandelten Aneurysmen präsentierte sich mit 5,5 mm für die *Clipping*- bzw. 5,6 mm für die *Coiling*- Gruppe fast identisch.

Am häufigsten kamen ACOM- und MCA-Aneurysmen in unserem Kollektiv vor. In absteigender Häufigkeit wurden zudem ACI-, PCOM- und Basilaris-Aneurysmen dokumentiert. Aneurysmen des hinteren Stromgebiets, unter anderem der PICA-, der A. pericallosa-, der ACS- und der A. vertebralis traten am seltensten auf. Die Häufigkeitsverteilung der erfassten Hirnaneurysmen nach Lokalisation wird in der **Abbildung 6** dargestellt.

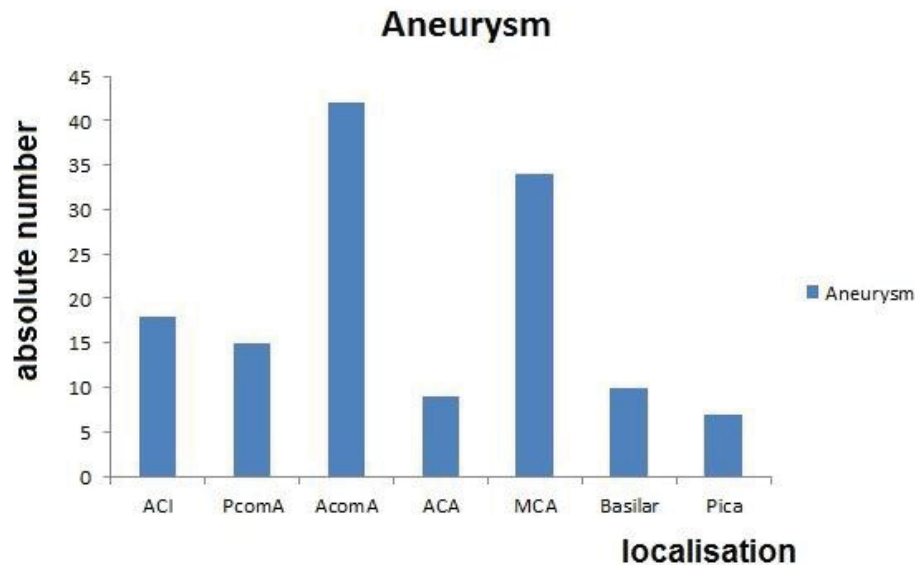


Abb. 6: Absolute Häufigkeitsverteilung der eingeschlossenen Hirnaneurysmen nach Lokalisation. Dargestellt sind die verschiedenen Lokalisationen von Hirnaneurysmen des Studienkollektivs und die absolute Anzahl ihres Vorkommens im jeweiligen Hirngefäß. ACI: A. carotis interna, PcomA: A. communicans posterior, AcomA: A. communicans anterior, ACA: A.cerebri anterior, MCA: A. cerebri media, Basilar: A. basilaris, Pica: A. cerebelli inferior posterior. Entnommen und modifiziert aus Vourla et. al. (Februar 2019).

Wie bereits erklärt, hängt die Wahl der interindividuell am besten geeigneten Behandlungsmethode in großem Ausmaß von der Aneurysmalokalisation ab, und dies wurde auch in dieser Studie beobachtet. Über 2/3 aller ACOM-Aneurysmen in unserem Kollektiv wurden endovaskulär versorgt, während die MCA-Aneurysmen ausnahmslos geclippt wurden. Des Weiteren wurden Aneurysmen des hinteren Stromgebietes vorzugsweise gecoilt. Einen Überblick über den Zusammenhang zwischen der Aneurysmalokalisation und dem ausgewählten therapeutischen Vorgehen verschafft die **Abbildung 7**.

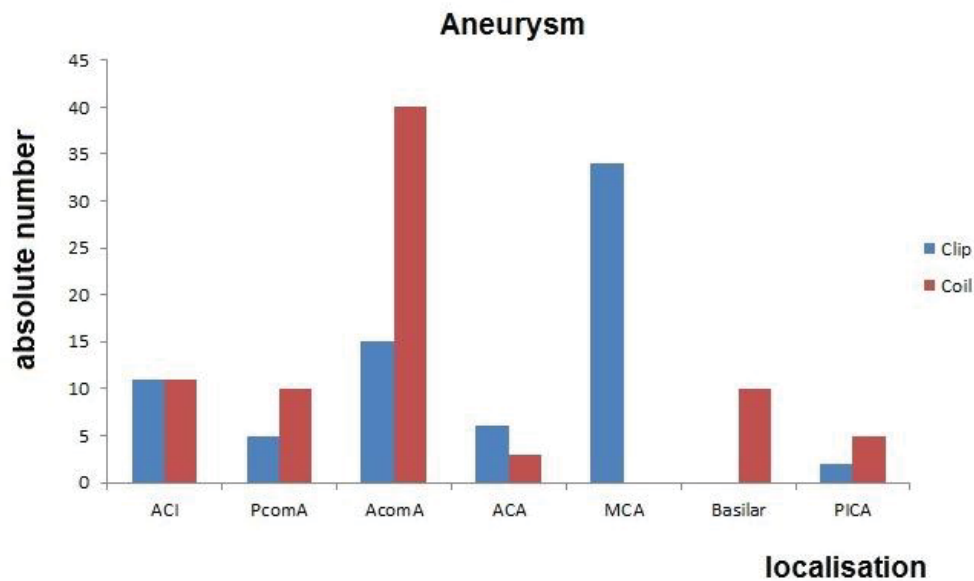


Abb. 7: Absolute Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Behandlungsmethode in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation. Aneurysmen verschiedener Lokalisationen werden häufig aus rein technischen Gründen mit unterschiedlichen Häufigkeiten geclippt oder gecoilt. Die Abbildung stellt die Einsatzhäufigkeit beider Therapieoptionen in unserem Kollektiv, in Korrelation mit der Lage des Aneurysmas, dar. Entnommen und modifiziert aus Vourla et. al (Februar 2019).

Alle Patienten wurden bei Aufnahme klinisch mithilfe der *Glasgow Coma Scale* sowie bildmorphologisch anhand des *Fisher*-Grads evaluiert. Unabhängig von dem eingesetzten therapeutischen Verfahren zeigten sich in beiden Gruppen ähnliche Tendenzen in Bezug auf die Schwere des klinischen Zustands der Patienten und den radiologischen Befund nach dem Rupturerreignis. Die Mehrheit der im Kollektiv eingeschlossenen Patienten wies bei Aufnahme einen *Fisher*-Grad IV auf. Die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Grade nahm mit fallendem Grad ab: Je höher der *Fisher*-Grad, desto häufiger wurde er sowohl im gesamten Kollektiv als auch einzeln in den beiden Behandlungsgruppen gefunden. Klinisch wurde den meisten Patienten bei Aufnahme ein GCS von 13–15 zugeordnet. Die zweithäufigste Gruppe umfasste stark vigilanzgeminderte und in ihrer Reaktionsfähigkeit inadäquate Patienten mit einem $GCS \leq 8$ und am seltensten kamen Patienten mit einem GCS zwischen 9 und 12 vor. Auch angesichts der Schwere der klinischen Symptomatik zeigten die untersuchten Daten im Kollektiv als Ganzes und in den beiden Subgruppen der verschiedenen Therapiemethoden ähnliche Verhältnisse.

3.4 Periprozedurale Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen, welche in dieser Studie im Anschluss an die therapeutische Intervention – als Folge dieser oder der SAB an sich – beobachtet wurden, umfassten generalisierte epileptische Anfälle, Vasospasmen, Nachblutungen und Hirninfarkte. In vielen Fällen kam es zudem zu Liquorabflussstörungen mit nachfolgender Entwicklung eines Hydrocephalus, weswegen oft die Implantation einer externen Ventrikeldrainage (EVD) zur Hirndruckentlastung notwendig wurde.

Passageres Auftreten von Vasospasmen innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach der Aneurysma-Ruptur sowie Liquorabflussstörungen sind bekannte Komplikationen einer SAB. Vasospasmen wurden mithilfe von invasivem Neuromonitoring und Perfusions-CT bei 27% der Patienten nach *Clipping* und bei 16% der Patienten nach *Coiling* beobachtet, während 32% der *Clipping*- und 22% der *Coiling*-Patienten einen Hydrocephalus entwickelten. Andere seltenere Komplikationen, wie Nachblutungen oder cerebrale Infarkte, wurden bei 11,1 % der offen operativ behandelten Patienten festgestellt. Im Einzelnen handelte es sich hierbei um sechs Hirninfarkte (9,5 %) und die Nachblutung eines MCA-Aneurysmas (1,6 %). Im Gegensatz dazu lag diese Komplikationsrate in der endovaskulär behandelten Gruppe bei nur 6 %, was insgesamt 4 der 67 Patienten entsprach. Hier handelte es sich in allen 4 Fällen um Hirninfarkte. Auch wenn die Komplikationsrate der mikrochirurgisch versorgten Gruppe fast doppelt so hoch wie diese der endovaskulär behandelten Gruppe war, konnte diesbezüglich keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 4**).

Der neurologische Zustand der Patienten bei Entlassung umfasste ein sehr breites Spektrum von klinischen Symptomen: Von kompletter Beschwerdefreiheit mit allenfalls dezenten Konzentrationsstörungen bis hin zur schweren Pflegebedürftigkeit mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. Ein Anteil der Patienten bot eine Persistenz der Liquorabflussstörungen, so dass die Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunts) zur permanenten Liquorableitung erforderlich wurde. Nach mikrochirurgischer Behandlung betraf dies 30 % aller Patienten. Ferner waren in dieser Behandlungsgruppe insgesamt 39,7 % der Patienten bei Entlassung und im Langzeitverlauf subjektiv beschwerdefrei, konkordant zu ihrem komplett unauffälligen objektiven neurologischen Befund. 20,6 % empfanden leichte Formen von Funktionseinschränkung, im Sinne von Konzentrations- oder Wortfindungsstörungen, mnestischen Defizite sowie Beschwerden

wie Schwindel und chronische Cephalgien, und 4,7 % zeigten schwere neurologische Ausfälle, wie hochgradige Hemi-/Tetraparesen bis hin zu Plegien. In der *Coiling*-Gruppe zeigten die Patienten zu 59,7 % klinische und subjektive Beschwerdefreiheit. In 12 % aller Fälle war die Anlage eines VP-Shunts erforderlich. Leichte neurologische Störungen wurden von 15 % der Patienten berichtet, während 7,5 % unter schweren residuellen Defiziten, wie Hemi – und Tetraparesen, litten. Rezidivierende epileptische Anfälle fanden sich bei zwei Patienten nach *Clipping* und einem Patienten nach *Coiling*.

Untersuchte Faktoren	Mikrochirurgisches Clipping (n = 63)	Endovaskuläres Coiling (n = 67)	P - Wert
Alter (Jahre)	48,9 ± 10,6	50,1 ± 12,6	0,559
Geschlecht			
- weiblich	40 (63,5)	42 (62,7)	0,924
- männlich	23 (36,5)	25 (37,3)	
arterielle Hypertonie	24 (38,1)	31 (46,3)	0,348
Nikotinabusus	8 (12,7)	10 (14,9)	0,713
Komplikationen	7 (11,1)	4 (6,0)	0,355*
- Nachblutung	1 (1,6)	0 (0,0)	0,485*
- Infarkt	6 (9,5)	4 (6,0)	0,522*
Follow-Up (Jahre)	10,1 ± 2,78	10,4 ± 2,6	0,526
Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung oder n (%).			
*P – Werte abgeleitet von Fisher's exact test.			

Tabelle 4: Erfasste Parameter des Kollektivs, ihre Verteilung in beiden Behandlungsgruppen und ihre Korrelation in Bezug auf die Behandlungsmethode anhand des p-Wertes. Als Erstes werden immer die absoluten Zahlen aufgeführt, die Zahlen in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil der Fälle in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Entnommen und modifiziert aus Vourla et al. (Februar 2019).

3.5 Formation von *de-novo*-Aneurysmen

In 10 der insgesamt 130 Patientenfälle wurden im Rahmen der *Follow-Up*-Untersuchungen neue Aneurysmen diagnostiziert, deren Lokalisation mit der Lokalisation älterer und bereits therapierter Aneurysmen nicht übereinstimmte. Diese Entstehung von *de-novo*-Aneurysmen betraf somit 7,7 % der Patienten des Kollektivs. In jeder Behandlungsgruppe befanden sich jeweils vier Patienten mit einem singulären neuen Aneurysma und jeweils ein Patient mit zwei *de-novo*-Aneurysmen.

Im Durchschnitt hat es bei den betroffenen Patienten $7,9 \pm 2,9$ Jahre bis zur Formation und Diagnose des neuen Aneurysmas gedauert ($R = 4\text{--}14$ Jahre). *De-novo*-Aneurysmen sind bei zwei Patienten innerhalb von fünf Jahren nach dem Rupturereignis entstanden. Bei sieben Patienten wurden neue Aneurysmen zwischen 5 und 10 Jahren nach der Erstbehandlung diagnostiziert, während bei nur einem Patienten ein *de-novo*-Aneurysma 14 Jahre später festgestellt wurde. In Bezug auf die mittlere Zeit bis zur Formation des neuen Aneurysmas zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Bei jeweils einem Patienten in jeder Behandlungsgruppe kam es erneut zu einer aneurysmatischen SAB nach Ruptur eines später entstandenen Aneurysmas. Dies betraf 16,7 % aller *de-novo*-Aneurysmen des Kollektivs (insgesamt 12 Aneurysmen). Wichtig ist noch zu erwähnen, dass beide rupturierte Aneurysmen erst zum Zeitpunkt der neuen SAB diagnostiziert wurden. Bei allen anderen Fällen wurden die Befunde im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge erfasst, waren bis dahin asymptomatisch und wurden zeitnah elektiv behandelt, so dass jegliche Komplikationen vermieden wurden.

Die Häufigkeiten des Vorhandenseins verschiedener relevanter Risikofaktoren zeigten deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne *de-novo*-Aneurysmen. Bei 60 % der Patienten mit *de-novo*-Aneurysmen (6 von 10) wurde eine positive Anamnese für arterielle Hypertonie erhoben, während Patienten ohne neues Aneurysma nur zu 37,5 % (45 von 120) Hypertoniker waren. Nikotinabusus wurde in 30 % der Fälle mit *de-novo*-Aneurysmen erfasst, im Gegensatz zu 11,7 % der restlichen Patienten (14 Raucher von 120). Auch wenn, anhand dieser Ergebnisse, eine gewisse Tendenz zur Entstehung von Aneurysmen beim gleichzeitigen Bestehen beider oben genannter Risikofaktoren deutlich wird, konnte keine statistische Korrelation zwischen Nikotinabusus oder arterieller Hypertonie und der Formation von *de-novo*-Aneurysmen ermittelt werden. Außerdem

konnte auch kein statistisch signifikanter Beitrag zur Neuentstehung von Aneurysmen beobachtet werden, durch die nähere Untersuchung weiterer Charakteristika, wie das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation der bereits behandelten Aneurysmen oder das multiple Vorkommen von Aneurysmen zu Beginn der Nachsorge.

3.6 Reperfusion behandelter Aneurysmen

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden zusammen mit der Evaluation des klinischen Verlaufs der Patienten und der Suche nach neu entstandenen Aneurysmen auch die bereits behandelten Aneurysmen auf mögliche Rezidive untersucht. Eine Reperfusion des alten Aneurysmas könnte im Laufe der Jahre in einigen Fällen detektiert werden. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Reperfusionen, die erst im späteren Verlauf und nicht als Folge von nur inkomplett ausgeschalteten Aneurysmen entstanden sind. Wie bereits erklärt, wurden alle Patientenfälle, bei denen unmittelbar oder in den ersten Wochen nach der initialen Therapie eine Restperfusion diagnostiziert wurde, als suboptimal behandelt erkannt und von unserem Kollektiv ausgeschlossen.

In der offen-operativ behandelten Gruppe wurde in 3,2 % aller Fälle, d. h. bei 2 von 63 Patienten, eine Reperfusion diagnostiziert. Bei einem der beiden Patienten wurden sogar zwei aufeinanderfolgende Reperfusionen desselben Aneurysmas beobachtet, innerhalb eines *Follow-Up*-Intervalls von insgesamt 16 Jahre Dauer. Die Reperusionsrate in der endovaskulär behandelten Gruppe, auf der anderen Seite, lag bei 16,4 % (11 von 67 Patienten). Dieser Unterschied in der Reperusionsrate beider Behandlungsgruppen zeigte sich als statistisch signifikant ($p = 0,012 < 0,05$). Außerdem wurden in der *Coiling*-Gruppe drei Patientenfälle erfasst, welche zwei aufeinanderfolgende Reperfusionen desselben Aneurysmas zeigten, sowie ein singulärer Patientenfall, in dem drei konsekutive Reperfusionen eines einzigen Aneurysmas festgestellt wurden.

Da das gesamte Reperusionsrisiko optimal mikrochirurgisch behandelter Aneurysmen sehr gering war, konzentrierten wir uns in der Analyse bezüglich des potenziellen Einflusses möglicher Risikofaktoren für Rezidive nur auf die endovaskulär therapierten Patienten. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten einer Reperfusion lag bei $3,82 \pm 3,38$ Jahre. Für die jeweilige Lokalisation des gecoilten Aneurysmas zeigten sich teilweise große Abweichungen bezüglich der entsprechenden Reperusionsrate: die erfassten ACI-Aneurysmen rezidierten zu 9,1 % (1/11) und die ACOM-Aneurysmen zu 12,5 % (5/40).

Eine Reperfusion zeigten ebenfalls 20 % der PCOM-Aneurysmen (2/10) sowie 30 % der Basilaris-Aneurysmen (3/10).

Die nähere Betrachtung der gekoiltten Aneurysmen mit Hinblick auf die verschiedenen Lokalisationen erbrachte interessante Ergebnisse, welche aber in Relation zur Entwicklung einer Reperfusion ohne statistische Signifikanz verblieben. Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie und multiples Vorkommen von Aneurysmen zeigten ebenfalls keine eindeutige Korrelation zu einem erhöhten Reperusionsrisiko. Bei einem dieser insgesamt 11 gekoiltten und im Verlauf reperfundierte Aneurysmen kam es zu einer erneuten Ruptur mit nachfolgender Blutung (9,1 %).

Erwähnenswert wäre schließlich, dass die mittlere Größe der reperfundierte Aneurysmen 7,52 mm betrug (SD 4,1 mm). Die Aneurysmen mit unauffälligem Verlauf waren hingegen im Mittel 6,4 mm groß. Der berechnete Korrelationskoeffizient zwischen der Aneurysmagröße und dem Reperusionsrisiko war 0,17 und zeigte somit eine positive Korrelation zwischen den beiden Variablen, war aber von einem vollständigen linearen Zusammenhang weit entfernt.

4 Diskussion

Trotz intensiver und langjähriger Forschung bleiben Hirnaneurysmen und die noch nicht endgültig geklärten Bedingungen ihrer Formation, ihres klinischen Verlaufs und ihrer optimalen Behandlung weiterhin relevant. Die Vermeidung ihrer langfristigen oder sogar potenziell tödlichen Folgen ist ein fester Bestandteil des klinischen Alltags und das therapeutische *Outcome* definiert in erheblichem Maße die zukünftige Lebensqualität der Patienten. Alle diese Feststellungen wurden auch von dieser Studie erneut unterstrichen.

Bekannte Risikofaktoren, welche mit dem Auftreten von Hirnaneurysmen eng assoziiert sind, wurden im Rahmen dieser Arbeit über mehrere Jahre sehr intensiv überwacht und bezüglich ihrer möglichen ätiologischen Korrelation zur Aneurysma-Entstehung, -Progredienz oder -Ruptur ausführlich untersucht. Zudem wurden die verschiedenen therapeutischen Verfahren angesichts ihrer Effektivität, ihrer Früh- und Spätkomplikationen sowie der Stabilität ihres Behandlungserfolgs im Langzeitverlauf evaluiert und miteinander verglichen.

4.1 Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Aneurysmaentwicklung

Eine Reihe möglicher Risikofaktoren wurde bezüglich ihrer Wechselbeziehung mit dem Auftreten von Hirnaneurysmen untersucht. Diese Studie war nicht die erste, die versucht hat, die Auswirkungen diverser Trigger auf die Aneurysma-Entstehung zu objektivieren. Eine *de-novo*-Formation war laut den Beobachtungen von Rahmen et al. (102) bei weiblichen Patienten mit arterieller Hypertonie begünstigt und die neuen Aneurysmen wurden im Mittel 10 Jahre nach *Follow-Up*-Beginn diagnostiziert. Weibliches Geschlecht und Nikotinkonsum wurden von Juvela et al. (46) als prädisponierende Faktoren für die Entstehung und Größenzunahme intrakranieller Aneurysmen erkannt. In unserer Studie wurde klar, dass Hypertoniker und Raucher ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von *de-novo*-Aneurysmen im Langzeitverlauf aufwiesen, auch wenn keine statistisch signifikante Korrelation diesbezüglich nachgewiesen werden konnte. In der großen Meta-Analyse von Hu et al. (41), welche die Ergebnisse von 14 Studien betrachtete, wurden das weibliche Geschlecht, das Alter < 40 Jahre, die positive Familienanamnese, der Nikotinabusus, das multiple Auftreten von Aneurysmen und die ACI-Lokalisation bei Erstdiagnose als Risikofaktoren der *de-novo*-Formation identifiziert. Die Patienten unseres

Kollektivs wurden auf das Vorhandensein aller dieser Charakteristika und deren mögliche Assoziation nicht nur zur *de-novo*-Formation, sondern auch zur Rezidivbildung von Aneurysmen evaluiert. Die Korrelationstendenz zwischen dem Auftreten relevanter Befunde im Langzeit-Follow-Up und die Anwesenheit dieser Risikofaktoren war eindeutig, führte aber zu keiner statistisch gesicherten Signifikanz. Eine der möglichen Erklärungen dafür könnte die Tatsache sein, dass ein großer Anteil der ursprünglich gesammelten Daten durch die Einführung strenger Voraussetzungen aussortiert wurde. Diese Einschlusskriterien wurden bewusst gewählt und ermöglichten den Erhalt eines homogenen Kollektivs mit möglichst wenigen Störfaktoren, aber gleichzeitig wurden viele Fälle aufgrund von unvollständig dokumentiertem oder unregelmäßig durchgeführtem Follow-Up sowie dem Fehlen optimaler Erstbehandlungsergebnisse von unserer Studie ausgeschlossen. Dies im Gegensatz zu anderen Studien, welche sich toleranter und flexibler hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien zeigten und dafür viel größere Endkollektive zur Verfügung hatten.

Wichtig ist an dieser Stelle zu verdeutlichen, dass diese Studie *per se* ein Risikokollektiv betrachtete, da alle eingeschlossenen Patienten bereits mindestens ein Hirnaneurysma in ihrer Vorgeschichte hatten. Dieses schon auffällige Kollektiv wurde dann in Bezug auf die potenzielle Entwicklung weiterer Hirnaneurysmen untersucht. Es ist vorstellbar, dass der Vergleich der Anwesenheit und der Häufigkeit von Risikofaktoren zwischen dieser Patientengruppe und der Allgemeinbevölkerung oder auch Individuen ohne Hirnaneurysmen zu größeren Abweichungen zwischen den Kollektiven und möglicherweise statistisch signifikanten Schlussfolgerungen führen würde.

Immer mehr Studien erweitern das Spektrum der bisher bekannten Aneurysma-assoziierten Risikofaktoren. Der potenzielle Einfluss der Darmflora mit ihren immunmodulierenden Eigenschaften auf die Aneurysmaformation wurde von Fumiaki et al. (103) erforscht, die Ergebnisse wiesen im Mausmodell auf eine Korrelation der Darmflora-induzierten Inflammation mit der Formation von Hirnaneurysmen hin. Zudem scheinen auch Ernährungsfaktoren, wie die insuffiziente Einnahme von Antioxidanzien und die Hyperhomocysteinämie als Folge eines Vitamin-B-Komplex-Mangels, die Aneurysmaformation und -ruptur zu begünstigen (104). Das Erkennen und Modulieren von Faktoren, welche der Aneurysmagenese dienen, hat immense Bedeutung für die Sekundärprophylaxe und könnte zukünftig die Entstehung von pathologischen Befunden in vielen Fällen sogar verhindern.

Zum besseren Verständnis der Aneurysmaentwicklung führen auch die Fortschritte der genetischen Forschung: Bakker et al. untersuchten 10.754 Fälle von Aneurysmapatienten und entdeckten 17 Risiko-assoziierte Genloci, zudem fanden sie eine genetische Korrelation zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen (105). Weitere Erkenntnisse in diesem Bereich könnten den Ansatz und die Angriffspunkte der Therapie neu definieren und zukünftig eine neue Ära in der Behandlung des Hirnaneurysmas einläuten (106,107).

4.2 *Clipping* und *Coiling* im Vergleich

4.2.1 Klinisches Outcome und periprozedurale Komplikationen

Unabhängig vom Schweregrad der klinischen Symptomatik bei Aufnahme wurden beide therapeutische Verfahren ähnlich häufig in unserem Kollektiv eingesetzt. Dies reflektierte die Tatsache, dass trotz der großen Unterschiede in ihrer Durchführung ein vergleichbar hohes Vertrauen in beide Methoden, auch bei schwerwiegenden Fällen, besteht. Insgesamt konnte nach *Coiling* eine subjektive langfristige Beschwerdefreiheit häufiger erzielt werden (ca. 60 % vs. 40 % der *Clipping*-Patienten). Zudem war das klinische *Outcome* nach endovaskulärer Therapie auch bei Patienten mit residuellen Symptomen kumulativ besser. Diese Ergebnisse werden auch von anderen *Follow-Up*-Studien unterstützt, laut denen man nach einem mikrochirurgischen Eingriff ein höheres Risiko hat, in den ersten 10 Jahren nach initialer Therapie die eigene Autonomie zu verlieren oder zu versterben (96). In einer 2015 publizierten Studie, welche ca. 1600 Patienten nach Aneurysma-behandlung über einen Zeitraum von 18 Jahren überwacht hat, wurde 10 Jahre nach der Erstbehandlung eine Überlebensrate von 83 % für die *Coiling*-Gruppe und von 79 % für die *Clipping*-Gruppe festgestellt (96). Außerdem, waren 82 % der endovaskulär behandelten Patienten in ihrem Alltag autonom, im Vergleich zu 78 % der operativ versorgten Gruppe (96). Wichtig wäre aber an dieser Stelle zu erwähnen, dass der bereits beschriebene diskrete Überlebensvorteil des *Coiling* im Vergleich zu *Clipping* bei jüngeren Patienten nicht beobachtet werden konnte. Bei Patienten jünger als 40 Jahre, bei denen die eingriffsbezogenen Risiken beider Methoden meistens gleichwertig sind, bietet die offen chirurgische Behandlung sogar bessere Langzeitergebnisse (108). In den letzten Jahren werden die Unterschiede beider therapeutischer Verfahren in Bezug auf Morbidität und Mortalität immer kleiner und stellen somit die allgemeine Favorisierung der endovaskulären Therapie, wie sie in der ISAT-Studie beschrieben wurde, in Frage (109,110).

Ein weiterer Aspekt, der sicherlich betrachtet werden sollte, ist der häufigere Einsatz der offenen OP bei gleichzeitigem Vorkommen von zusätzlichen Komplikationen, wie z. B. das Vorliegen von intrazerebralen Hämatomen, zur Behandlung komplizierter Befundkonstellationen in derselben Sitzung. Dieser Fakt alleine kann das Auftreten von schlechteren klinischen Ergebnissen nach *Clipping* begünstigen.

Periprozedurale Komplikationen traten in unserer Studie bei 11,1 % der mikrochirurgisch behandelten und bei 6 % der endovaskulär versorgten Patienten auf. Persistierende Liquorabflussstörungen erforderten die Implantation eines VP-Shunts in 30 % der *geclippten* und 12 % der *gecoilten* Fälle. Diese Ergebnisse deuteten auf eine klare Überlegenheit des *Coilings* hin, erbrachten aber trotz des doppelt erhöhten Komplikationsrisikos nach *Clipping* keine statistische Signifikanz. Die kürzere stationäre Aufenthaltsdauer und die geringere periprozedurale Komplikationen sind Charakteristika, die auch von anderen Autoren (111,112) als Vorteile des *Coiling* erkannt werden und insbesondere für Patienten mit operationsassoziierten Risiken relevant sind. Darauf sollte bei der Wahl des am besten geeigneten Therapieverfahrens, beispielsweise was ältere und multimorbide Patienten angeht, besonders geachtet werden. Ayling et al. erfassten zwar einen stärkeren GCS-Abfall nach *Clipping*, getriggert durch häufigere intraoperative Komplikationen, aber insgesamt bessere Langzeitergebnisse im Vergleich zum *Coiling* (113).

4.2.2 De-novo-Formation und Reperfusion von Aneurysmen

Die Häufigkeit des Auftretens von *de-novo*-Aneurysmen in unserer Studie war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (7,9 % in der *Clipping*- und 7,5 % in der *Coiling*-Gruppe). Keine wesentlichen Unterschiede zeigten sich ebenfalls in Bezug auf die Dauer bis zur Entstehung oder – wahrscheinlich genauer gesagt – zur Diagnose des neuen Aneurysmas, welche im Durchschnitt ca. 8 Jahre betrug. Andere Forschungsgruppen, welche sich nur auf die Neuentstehung von Aneurysmen bei Patienten nach offen chirurgischer Behandlung konzentrierten, wie Zali et al. (114) und Burkhardt et al. (115), fanden eine *de-novo*-Formation von 4,5 % bzw. 3,3 %. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenzrate von neu entstandenen Aneurysmen in der *Coiling*-Kohorte von Ferns et al. (116) lag bei 0,75 % und von Sprengers et. al (117) bei 1,54 %, während das Patientenkollektiv von Lecler et al. (118), welches über einen längeren Zeitraum (> 10 Jahre) nach *Coiling* beobachtet wurde, eine *de-novo*-Formationsrate von 4,1 % zeigte. Unabhängig davon, ob eine stattgehabte

Ruptur vorlag und welche therapeutische Methode eingesetzt wurde, dokumentierten Giordan et al. (119) eine *de-novo*-Entwicklung von 2 %. Der Vergleich dieser Ergebnisse untereinander weist darauf hin, dass die Entwicklung und die Diagnose neuer Aneurysmen viel mehr mit der *Follow-Up*-Dauer als mit der Art der Erstbehandlung korrelieren. Die Inzidenz von *de-novo*-Aneurysmen kann zwar in hiesigem Kollektiv höher als diese von anderen Autoren sein, allerdings war der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Zeitraum (17 Jahre) auch länger als dieser aller o. g. Studien. Zusammenfassend scheint die Wahrscheinlichkeit, neue Hirnaneurysmen zu diagnostizieren, umso höher zu sein, je länger der Beobachtungszeitraum ist.

Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt ist die Beobachtung, dass die Inzidenzzahlen von *de-novo*-Aneurysmen in Kollektiven mit rupturierten (wie in dieser Studie) oder größenprogredienten Aneurysmen insgesamt höher sind als diese von Patienten ohne stattgehabte Ruptur (120,121). Zudem berichteten Okada et al. (122), dass *de-novo*-Aneurysmen viel häufiger rupturieren als reperfundierte oder kleine, konservativ behandelte Aneurysmen. Beides könnte darauf hindeuten, dass die Neuentstehung von Aneurysmen mit der Anwesenheit diverser Wachstumsfaktoren assoziiert ist, welche in frühen Stadien die Größenprogredienz und schließlich die Ruptur von Aneurysmen fördern.

Die Reperfusionrate in unserem Kollektiv lag für die mikrochirurgisch behandelten Patienten bei 3,2 % und für die endovaskulär behandelten bei 16,4 %. Das eindeutig erhöhte Risiko nach *Coiling* im Vergleich zu *Clipping* erwies sich dadurch als statistisch signifikant. Rein mathematisch betrachtet würde dieses Ergebnis einen über 5-fachen Vorteil zugunsten der offenen OP angesichts dieser späten Komplikation bedeuten. Die Reperfusionswahrscheinlichkeit von Hirnaneurysmen ist ein Thema, welches über die letzten Jahrzehnte von vielen Forschern untersucht wurde, und falls die Überlegenheit des *Clipping* im Vergleich zu *Coiling* für den Langzeitverlauf so offensichtlich und eindeutig wäre, wäre die endovaskuläre Behandlung im klinischen Alltag sicherlich nicht so relevant und geschätzt, wie heutzutage weiterhin der Fall ist. Vielmehr handelt es sich aber hierbei um einen multifaktoriell bedingten statistischen Befund, welcher ausführlich diskutiert werden sollte. Van Rooij und Sluzewski (123) argumentierten, dass die Reperfusionrate und der Revisionsbedarf von Hirnaneurysmen, welche in den ersten 6 Monaten nach *Coiling* eine zufriedenstellende Okklusion zeigten, so gering sind, dass keine allgemeine Empfehlung zu regelmäßigem *Follow-Up* für die nächsten 5–10 Jahre nach Therapie

ausgesprochen werden sollte. Ferns et al. (124) berichteten von einer 20 %igen Reperfusionrate von gecoilten Aneurysmen, welche sich nach der Intervention als vollständig okkludiert zeigten. Eine Indikation zur Nachbehandlung bestand jedoch bei ungefähr der Hälfte aller Fälle, nämlich bei 10,3 %. Jeon et al. (125) fanden bei 6,2 % der Patienten eine verzögerte Rekanalisation von gecoilten Aneurysmen, welche in den ersten 6 Monaten postinterventionell keine Auffälligkeiten zeigten, und dokumentierten die Aneurysmagröße (> 7 mm) und die Bifurkations-nahe Lokalisation als prädisponierende Faktoren für eine Rezidivbildung. Auch in unserem Kollektiv waren die reperfundierte Aneurysmen im Durchschnitt größer als diese ohne Rekanalisation. In der Studie von Consoli et al. (126) zeigte sich eine wesentlich höhere Reperfusionswahrscheinlichkeit für insuffizient okkludierte Aneurysmen als für solche ohne Restperfusion im Hals- oder Dombereich. Unsere Ergebnisse beziehen sich ebenfalls auf die Reperfusion vollständig okkludierter Aneurysmen, da bewusst nur diese Fälle in unserem Kollektiv eingeschlossen wurden.

Wie von anderen Autoren bereits beschrieben (127,128), waren auch in unserer Studie die Aneurysmen der posterioren Zirkulation für eine frühe Reperfusion besonders anfällig. Grundsätzlich bestehen lokalisationsabhängige Präferenzen für den Einsatz des jeweiligen therapeutischen Verfahrens: Aneurysmen der A. cerebri media (MCA) werden aufgrund ihrer Angioarchitektur-bedingten endovaskulär schwer zu erreichenden Lokalisation und des dadurch vergleichsweise schlechteren *Outcomes* in den allermeisten Fällen geclippt (129). Im Gegensatz dazu stehen die Basilaris-Aneurysmen, die genauso wie alle Aneurysmen der hinteren Zirkulation vorzugsweise gecoint werden, aufgrund des in diesem Fall *Clipping*-assoziierten erhöhten Komplikationsprofils. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch diese Studie, da eine Reperfusion am häufigsten bei Basilaris- und am zweithäufigsten bei PCOM-Aneurysmen erfasst wurde. Aneurysmen der A. basilaris werden fast ausschließlich und diese der PCOM vorzugsweise endovaskulär versorgt und sind anatomisch schwer zugänglich, wodurch ihr erhöhtes Reperusionsrisiko besser verständlich wird.

Die Entwicklung einer Reperfusion wurde mit den allgemein Aneurysma-assoziierten Risikofaktoren, wie das Geschlecht, das Alter, die positive Anamnese für Nikotinabusus oder arterielle Hypertonie und das Vorkommen multipler Aneurysmen, auf eine mögliche Korrelation untersucht, es ergab sich aber keine statistisch verwertbare Beziehung.

Trotz der diagnostizierten Reperfusion in 16,4 % der *Coiling*-Fälle unseres Kollektivs war eine Nachbehandlung im Laufe des *Follow-Up* in nur 10,4 % der Patienten erforderlich. Diese Ergebnisse, genauso wie die Feststellungen oben genannter Studien, verdeutlichen, dass es eine eindeutige Diskrepanz zwischen der Reperfusionssinzidenz und dem tatsächlichen Interventionsbedarf gibt. Diese beiden Entitäten sollten immer klar voneinander getrennt bleiben. In vielen Fällen der Reperfusion nach erfolgreichem *Coiling* handelt es sich um minimale Befunde ohne klinische Relevanz oder therapeutische Konsequenz, solange sie keine Größenprogredienz im Verlauf und keine zusätzlichen Risikofaktoren für eine potenzielle Ruptur aufweisen. Dies ist anders als bei der selteneren Reperfusion von offen chirurgisch versorgten Aneurysmen, welche zumindest in unserem Kollektiv in ihrer Gesamtheit nachbehandelt werden mussten. Die Indikation zur Reintervention ergibt sich hauptsächlich durch das in jedem einzelnen Fall errechnete Rupturrisiko und dies kann abhängig von den Charakteristika der betroffenen Aneurysmen variabel sein. Andere Autoren wie Johnston et al. (97) berechneten eine Wahrscheinlichkeit für eine erneute Ruptur von 3,4 % bei den endovaskulär behandelten Patienten in ihrem Kollektiv, während die mikrochirurgisch versorgten Patienten mit einem Risiko von 1,3 % konfrontiert wurden. Da die Rekanalisation eines bereits behandelten Aneurysmas an sich einen unabhängigen Rupturrisikofaktor darstellt, ist es oft der Fall, dass eine Nachbehandlung bei initial endovaskulär versorgten Aneurysmen viel häufiger notwendig ist als bei primär mikrochirurgisch behandelten. Dies wurde auch von den Befunden der International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) unterstützt (17,4 % der reperfundierten Aneurysmen nach *Coiling* vs. 3,8 % dieser nach *Clipping*) (130).

In der viel aktuelleren, 2019 publizierten, kumulativen Studienanalyse von 4500 Patientenfällen beschrieben Hulsbergen et al. (131) ein im Vergleich zu *Clipping* erhöhtes relatives Rezidivrisiko von 8 % und ein Reinterventionsrisiko von 4,5 % für *Coiling*. Die Autoren weisen auf den gewissen Vorteil in der Dauerhaftigkeit der Ergebnisse der mikrochirurgischen Behandlung und dessen Relevanz bei der Therapieentscheidung hin.

Ein weiterer Aspekt, welcher bei der Interpretation unserer Ergebnisse besonders betrachtet werden sollte, ist die Abhängigkeit des Erfolgs der therapeutischen Maßnahmen und folglich der Reperfusionswahrscheinlichkeit von Aneurysmen von den individuellen manuellen Fähigkeiten des behandelten Ärzteteams. Man muss gestehen, dass anders als bei den rein konservativen therapeutischen Prinzipien bei den operativen und generell interventionellen Verfahren die subjektive Geschicklichkeit, ebenso wie die klinische

Erfahrung des Therapeuten, das Ergebnis zu einem vergleichsweise großen Teil beeinflussen. Dies wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (132,133) und bestätigte sich auch in unserer Studie: die aktuellen Ergebnisse des endovaskulären *Coiling* in unserem neurovaskulären Zentrum sind signifikant besser und haben in Bezug auf das klinische *Outcome*, die periinterventionellen Komplikationen, das Reperusionsrisiko und somit den Langzeiterfolg keinen Vergleich zu diesen von vor 10–20 Jahren. Die in dieser Studie dokumentierte Reperusionsrate bezieht sich zum Teil auf die Interventionsergebnisse eines anderen neuroradiologischen Teams und auf einen Zeitraum, worin das *stent-assisted Coiling* im Gegensatz zu heute nur sehr selten bis gar nicht eingesetzt wurde. Die Unterschiede in der Reperusionswahrscheinlichkeit sind heutzutage viel kleiner, so dass beide therapeutische Verfahren mit ähnlicher Häufigkeit eingesetzt werden und beide als grundsätzlich sichere Behandlungsoptionen gelten. Selbstverständlich korreliert diese in den letzten Jahren progrediente *Outcome*-Verbesserung in der Aneurysma-Behandlung und v. a. nach *Coiling* auch mit den Entwicklungen und Innovationen im Bereich der benutzten Interventionstechniken und -materialien.

4.3 Der Stellenwert der Nachsorge nach Aneurysmabehandlung

Diese Studie umfasste Daten von Patienten mit einer Teilnahme von mindestens 5 bis maximal 16 Jahren an Nachsorge-Untersuchungen nach aneurysmatischer SAB und stellt somit eines der am längsten beobachteten Risikokollektiven dar, auch wenn die Anzahl der untersuchten Individuen vergleichsweise gering zu denen von anderen wissenschaftlichen Forschungsteams war. Die Ergebnisse von Brown et al. (134) basieren auf der statistischen Analyse von 616 Patientenfällen mit insgesamt 926 Aneurysmen, deren klinischer Verlauf zwischen einem und 23 Jahren überwacht wurde. Diese Studie beobachtete eine *de-novo*-Aneurysma-Formationrate von 0,97 %, d. h. wesentlich seltener im Vergleich zu unseren 7,7 %. Die untersuchte *Follow-Up*-Dauer war aber in vielen Fällen kürzer als in unserem Kollektiv, was das Ergebnis in diesem Fall erheblich beeinflussen kann, wie im letzten Kapitel erklärt. Im Mittel vergingen 7 Jahre zwischen Erstereignis und Erstdiagnose des neu entstandenen Aneurysmas, trotzdem ließen sich *de-novo*-Aneurysmen auch viel später, nämlich bis 14 Jahre nach Erstbehandlung, nachweisen. Alleine durch diesen Befund wird die immense Bedeutung der Nachsorge und ihrer möglichst langfristigen Fortführung, auch nach wiederholten unauffälligen Verlaufskontrollen, betont und verdeutlicht. Zur

Vermeidung von potenziellen Missverständnissen soll dies nicht als Kritik zu dem üblichen Vorgehen der progressiven Vergrößerung der Abstände zwischen den einzelnen Nachsorgeterminen im Verlauf dienen, insbesondere wenn keine überwachungspflichtige Befunde detektiert werden und kein relevantes Risikoprofil für Komplikationen vorliegt. Man muss gestehen, dass die Nachsorge an sich, auch wenn nur indirekt, zu einer psychischen Entlastung der Patienten führen kann. Vielmehr stellt dies aber ein starkes Argument für die konsequente Durchführung von *Follow-Up*-Untersuchungen bei allen Patienten mit bereits oder noch nicht behandelten Hirnaneurysmen dar, da sich die Nachsorge in vielen Fällen sogar als lebensrettend erwiesen hat.

In der großen Meta-Analyse von Spiessberger et al. (135) fand sich ein kumulatives Risiko von 9,6–22 % für eine Reperfusion oder *de-novo*-Formation von Aneurysmen nach *Clipping*. Hier wurde der große Stellenwert der Nachsorge in Bezug auf die gesamte Prognose erneut betont, da nach den Berechnungen der Autoren das *Screening* in 5, 10 und 20 Jahren nach Erstbehandlung jeweils 31 %, 64 % und 96 % der *de-novo*-Aneurysmen detektieren würde, während *Follow-Up*-Untersuchungen nach 10, 15 und 20 Jahren jeweils 37 %, 65 % und 95 % der Aneurysmarezidive diagnostizieren könnten. Die Autoren argumentierten, dass ihre Ergebnisse die lebenslange Durchführung von *Follow-Up*-Untersuchungen in Risikokollektiven rechtfertigen.

4.4 Limitierungen und Schlussfolgerungen der Studie

Limitierungen sind in unserer Studie zweifellos vorhanden. Die Literatur (126,136) deutet auf Unterschiede in der Reperfusionsrate von Hirnaneurysmen hin, in Abhängigkeit davon, ob diese in der initialen Behandlung komplett oder nur teilweise okkludiert wurden, v. a. das *Coiling* betreffend. In unseren Ergebnissen konnte diese Heterogenität nicht reflektiert werden, da die inkomplette Embolisation von Aneurysmen, wie bereits erwähnt, ein Ausschlusskriterium für unser Kollektiv war. Im Gegensatz dazu detektierten Giordan et al. (119) keine wesentliche Differenz zwischen Patientengruppen mit rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen in Bezug auf die Formation von *de-novo*-Aneurysmen im Langzeitverlauf. In Anbetracht dieses Aspektes erwarten wir, dass unsere Ergebnisse bezüglich der *de-novo*-Aneurysmaformation durch die Tatsache, dass in unserem Kollektiv ausschließlich Patienten mit mindestens einem rupturierten Aneurysma umfasste, nicht signifikant beeinflusst wurden.

Unsere Einschlussvoraussetzungen waren eindeutig sehr streng. Dies war auch der Grund, warum wir ein relativ kleines endgültiges Kollektiv haben im Vergleich zur anfänglich analysierten Datenmenge. Von den insgesamt 1200 Patienten mit SAB, welche im Laufe der durchsuchten 11 Jahre erstmalig im UKD behandelt wurden, wurde nur eine Fraktion von 130 Fällen in der Studie eingeschlossen. Es ist sicherlich nicht auszuschließen, dass wir viel mehr Informationen hätten sammeln können, wäre der langfristige *Follow-Up*-Verlauf in vielen Fällen nicht verloren gegangen. Dies betraf nicht nur Patienten, welche aus rein objektiven Gründen nicht beobachtet werden konnten (z. B. Tod, Umzug, schwere neurologische Ausfälle mit erheblichen Mobilitäts- und/oder kognitiven Einschränkungen, Krankenhauswechsel zur Nachsorgebehandlung), sondern auch diese, welche bewusst am *Follow-Up* nicht teilnehmen wollten und diejenige, deren Daten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters vom Computersystem gelöscht wurden.

Außerdem trafen wir die Entscheidung, alle Patientenfälle, welche ein dokumentiertes *Follow-Up* über einem gesamten Zeitraum kleiner als 5 Jahren hatten, ebenfalls von der Studie auszuschließen. Alle gewählten Ausschlusskriterien sollten dazu dienen, ein möglichst homogenes und somit von diversen Störfaktoren befreites Kollektiv zu erhalten und dadurch Ergebnisse mit möglichst hoher Validität als Folge langjähriger und ausführlicher Beobachtung zu erlangen. Es ist ebenso sicherlich vorstellbar, dass unsere jetzigen Ergebnisse potenziell anders ausgesehen haben könnten, wenn wir alle Patientenfälle, welche unsere Voraussetzungen nicht erfüllt haben, betrachtet und statistisch analysiert hätten. Die relativ begrenzte Größe unseres Kollektivs könnte auch der Grund gewesen sein, warum sich in unserer Auswertung keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Rezidiven oder *de-novo*-Aneurysmen und den erfassten Risikofaktoren feststellen ließ.

Da in dieser Studie nur Patienten mit mindestens einem rupturierten Aneurysma untersucht wurden und somit kein Vergleich ihrer Charakteristika mit denen von Patienten ohne stattgehabte Ruptur möglich war, beziehen sich unsere Ergebnisse nur auf einen Teil des Spektrums der Aneurysmapatienten. Aus diesem Grund konnten auch mögliche Ruptur-prädisponierende Faktoren schließlich nicht so gezielt evaluiert werden, wie es beabsichtigt war.

Ferner beinhalten unsere Daten ausschließlich konventionell gekoelte Aneurysmen. Die über die letzten Jahre und heutzutage immer mehr steigenden Zahlen des *stent*-gestützten

Coiling wurden in unseren Ergebnissen nicht reflektiert. Der relativ große Anteil der komplizierteren Patientenfälle, welche immer mehr und mit großem Erfolg durch *Coil*-Embolisation und anschließende *Stent*-Implantation versorgt werden, wurden nicht erfasst, und dies stellt offensichtlich einen möglichen Einflussfaktor auf unsere Ergebnisse dar, einschließlich des allgemeinen *Outcomes*, der Komplikations- und Reperfusionssrate der endovaskulären Therapie. Auf der anderen Seite ist das *stent-assisted Coiling* ein relativ neues Verfahren mit noch nicht so ausführlich und vor allem nicht so lange erforschten Langzeitergebnissen, und demzufolge könnte sein direkter Vergleich mit dem mikrochirurgischen Clipping zu zweifelhafte Feststellungen führen. Nichtsdestotrotz sind die bisherigen Berichte (137,138) vielversprechend und dokumentieren eine bessere Dauerhaftigkeit der langfristigen Ergebnisse bei Komplikationsraten vergleichbar zu denen des konventionellen *Coiling*.

In unserer *Coiling*-Gruppe wurde die Lokalisation der Aneurysmen als mögliche Prädispositionsstelle zur Reperfusion untersucht, es wurde eine gehäufte Rezidivinzidenz bei Aneurysmen der posterioren Zirkulation beobachtet. Für eine entsprechende Analyse in der *Clipping*-Gruppe wäre ein größeres Kollektiv notwendig, da die Reperfusionssrate nach offener Operation in unserer Studie zu klein war, um ihre Korrelation mit möglichen Risikofaktoren statistisch zu berechnen.

Die Konfiguration und Größe des jeweiligen Aneurysmas, ebenso wie diese des Aneurysmahalses und ihr potenzieller Effekt auf das Reperusionsrisiko, wurden in unserer Studie nicht ausführlich untersucht. Wir stellten eine erhöhte Reperfusionstendenz nach *Coiling* für die größeren Aneurysmen dieser Subgruppe fest, welche aber nicht statistisch signifikant war. In der Literatur (100,139,140) wird ein erhöhtes Rezidivrisiko für Aneurysmen mit breitem Hals und großem Domdurchmesser beschrieben, auch wenn diese vollständig okkludiert wurden (141) und somit als optimal behandelt gelten. Eine mögliche Erklärung für die relativ hohe Anzahl von reperfundierten Aneurysmen nach endovaskulärer Therapie in unseren Ergebnissen könnte ein hoher Anteil von Weithals-Aneurysmen in unserem Kollektiv sein. Abgesehen von den bereits genannten Limitierungen erfasste diese Studie eine große Anzahl vollständig okkludierter Aneurysmen, welche über einen viel längeren Zeitraum als 4 Jahre, d. h. die mittlere Reperusionsdauer in unserem Kollektiv, beobachtet wurden und einen unauffälligen Verlauf zeigten.

Laut unseren Ergebnissen ist die Rezidivwahrscheinlichkeit nach *Clipping* mit 3,2 % sehr gering, so dass die überwältigende Mehrheit der mikrochirurgisch behandelten Patienten nur ein einziges Mal dem ca. 11 %-igen perioperativen Komplikationsrisiko ausgesetzt ist. Daher ergibt sich als eine der Schlussfolgerungen dieser Studie, dass insbesondere für Aneurysmen der vorderen Zirkulation, welche anhand ihrer anatomischen Charakteristika mittels beider Therapieverfahren zugänglich wären, die operative Behandlung vorzuziehen ist. Dies betrifft vorrangig junge (< 40 Jahre) und nicht multimorbide Patienten, für die das Risiko einer offenen Operation nicht signifikant erhöht wäre. Genau für diesen Teil der Patienten scheint das periinterventionelle Komplikationsrisiko zusammen mit dem Reperusionsrisiko nach *Coiling* im Langzeitverlauf kumulativ höher zu sein. Diese Konklusion lässt sich von der Auswertung der im Rahmen dieser Studie untersuchten Daten herleiten. Zu ihrer Validierung wären weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven, jüngeren Patienten und ununterbrochener Dokumentation ihres klinischen Verlaufs über einen möglichst großen Zeitraum zur erneuten Evaluation der Komplikations- und Reperusionsrate in jeder Behandlungsgruppe notwendig.

Wichtig wäre an dieser Stelle noch mal zu erläutern, dass für die Wahl der am besten geeigneten Behandlungsmethode die interdisziplinäre Falldiskussion vorausgesetzt ist. Dies ist von allen involvierten Fachdisziplinen gewünscht und verbessert die Behandlungsqualität im Ganzen, da für jeden einzelnen Patientenfall Vor- und Nachteile beider Modalitäten abgewogen werden. Außerdem sind die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und diese seiner Ruptur auseinanderzuhalten, da, auch wenn die Reperfusion eines Aneurysmas vorkommt, dessen Blutungsrisiko in den allermeisten Fällen weiterhin sehr gering bleibt. In zukünftigen Forschungsprojekten wäre interessant, das wohl bekannte *Clipping* mit dem *stent-assisted-Coiling* über mindestens 10–15 Jahre bezüglich früherer und späterer Komplikationen sowie Ergebnisstabilität zu vergleichen. Die Ergebnisse des *stent*-gestützten *Coiling* in Bezug auf das langfristige *Outcome* sind diesen des konventionellen *Coiling* eindeutig überlegen.

Vielleicht die wichtigste Schlussfolgerung dieser Studie, welche Anwendung im gesamten Kollektiv findet und abschließend noch mal erwähnt werden sollte, ist die immense Bedeutung der Nachsorge in der Aneurysmabehandlung. Überwachungs- oder sogar behandlungsbedürftige Befunde wurden in unserem Kollektiv auch mehrere Jahre nach Erstbehandlung entdeckt. Wenn man die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eines Hirnaneurysmas und die Profite der Früherkennung auffälliger Befunde betrachtet,

wird klar, dass die Nachsorge in untrennbarem Zusammenhang mit der Therapie von Hirnaneurysmen steht. Die langjährige und konsequente Nachsorge ist primär zur Erhaltung der Gesundheit und der Lebensqualität der Patienten sowie sekundär zur Erlangung neuer Erkenntnisse bezüglich des natürlichen Verlaufs und der optimalen Versorgung von Hirnaneurysmen durch Beobachtung von Risikokollektiven unersetzbar.

Immer mehr Innovationsfortschritte treten die letzten Jahre in Erscheinung: Die endovaskuläre Versorgung mittels Implantation von WEB-Devices (Woven EndoBridge) und die verbesserte intraoperative Darstellung von Aneurysmen bei gleichzeitigem neurophysiologischen Monitoring sind vielversprechend und werden heutzutage immer häufiger eingesetzt. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen neuer Studien könnten Änderungen in den aktuellen Leitlinien bewirken und die Voraussetzungen zu Beginn einer neuen Ära in der Behandlung von Hirnaneurysmen schaffen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017 Oct; 48(10):e280–e283. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017282.
2. Smith RR, Zubkov YN, Tarassoli Y. The History of Aneurysm Surgery. In: Smith RR, Zubkov YN, Tarassoli Y, editors. *Cerebral Aneurysms: Microvascular and Endovascular Management*. New York, NY: Springer US; 1994. p. 1–9. doi: 10.1007/978-1-4613-9532-4_1.
3. Plevaya NV, Kalani MYS, Steinberg GK, Tse VCK. The transition from hunterian ligation to intracranial aneurysm clips: a historical perspective. *Neurosurg Focus*. 2006 Jun 15;20(6):E3. doi: 10.3171/foc.2006.20.6.3.
4. Artico M, Spoletini M, Fumagalli L, Biagioni F, Ryskalin L, Fornai F, et al. Egas Moniz: 90 Years (1927-2017) from Cerebral Angiography. *Front Neuroanat*. 2017 Sep 19;11:81. doi: 10.3389/fnana.2017.00081.
5. Kretzer RM, Coon AL, Tamargo RJ, Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*. 2010 Jun;112(6):1182-91. doi: 10.3171/2009.7.JNS09737.
6. Kurze T. Microtechniques in neurological surgery. *Clin Neurosurg*. 1964;11:128–37. doi: 10.1093/neurosurgery/11.cn_suppl_1.128.
7. Gallagher JP. Pilojection for Intracranial Aneurysms in: *Journal of Neurosurgery* Volume 21 Issue 2 (1964). doi:10.3171/jns.1964.21.2.0129.
8. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *Journal of Neurosurgery*. 1991 Jul;75(1):1–7. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0001.
9. Grobelny TJ. Brain Aneurysms: Epidemiology, Treatment Options, and Milestones of Endovascular Treatment Evolution. *Disease-a-Month*. 2011 Oct 1;57(10):647–55. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.08.022.
10. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):928–39. doi: 10.1056/NEJMr052760.
11. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998 Jan; 29(1):251-6. doi:10.1161/01.str.29.1.251.
12. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821–8. doi: 10.1056/NEJMo070972.

13. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1994 Feb 1;80(2):217–23. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0217.
14. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626–36. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Leitlinien. Kapitel: vaskuläre Erkrankungen. Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen. Version 2: 30.09.2012. Verfügbar: <https://www.dgn.org/leitlinien/ll-25-2012-unrupturierte-intrakranielle-aneurysmen>. (Zugriff am 02.11.2019) oder <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-030.html>
16. Krings T, Mandell DM, Kiehl T-R, Geibprasert S, Tymianski M, Alvarez H, et al. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 20;7(10):547–59. doi: 10.1038/nrneurol.2011.136.
17. Pollo C, Meagher-Villmure K, Bernath M-A, Vernet O, Regli L. Ruptured cerebral aneurysm in the early stage of life--a congenital origin? *Neuropediatrics*. 2004 Aug;35(4):230–3. doi: 10.1055/s-2004-817957.
18. Faluk M, De Jesus O. Saccular Aneurysm. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Aug 30. PMID: 32491790. Bookshelf ID: NBK557867.
19. Park S-H, Yim M-B, Lee C-Y, Kim E, Son E-I. Intracranial Fusiform Aneurysms: It's Pathogenesis, Clinical Characteristics and Managements. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008 Sep;44(3):116–23. doi: 10.3340/jkns.2008.44.3.116.
20. Fennell VS, Siddiqui AH. Dissecting Aneurysm - an overview | ScienceDirect Topics. (Intracranial Aneurysms, Chapter 25 - Parent Vessel Sacrifice in endovascular Surgery, Academic Press, 2018, Pages 397-410, ISBN 9780128117408.) doi: 10.1016/B978-0-12-811740-8.00050-2.
21. Gonzalez AM, Narata AP, Yilmaz H, Bijlenga P, Radovanovic I, Schaller K, et al. Blood blister-like aneurysms: Single center experience and systematic literature review. *European Journal of Radiology*. 2014 Jan 1;83(1):197–205. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.09.017.
22. Peitz GW, Sy CA, Grandhi R. Endovascular treatment of blister aneurysms. *Neurosurgical Focus*. 2017 Jun;42(6):E12. doi: 10.3171/2017.3.FOCUS1751.
23. Regelsberger J, Matschke J, Grzyska U, Ries T, Fiehler J, Köppen J, et al. Blister-like aneurysms--a diagnostic and therapeutic challenge. *Neurosurg Rev*. 2011 Oct;34(4):409–16. doi: 10.1007/s10143-011-0313-x.
24. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K, Mull M, Thron A. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology*. 2004 Jun;46(6):427-34. doi: 10.1007/s00234-003-1155-1. Epub 2004 Apr 23.

25. Jeong HW, Seo JH, Kim ST, Jung CK, Suh S. Clinical Practice Guideline for the Management of Intracranial Aneurysms. *Neurointervention*. 2014 Sep;9(2):63–71. doi: 10.5469/neuroint.2014.9.2.63.
26. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):739–49. doi: 10.1148/radiology.219.3.r01ma16739.
27. Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown RD Jr, Connolly ES Jr, Derdeyn CP, Hänggi D, Hasan D, Juvela S, Kasuya H, Kirkpatrick PJ, Knuckey N et. al. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group. *Stroke*. 2014 May;45(5):1523–30. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004519. Epub 2014 Mar 25.
28. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JLD, et al. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc*. 2004 Dec;79(12):1572–83. doi: 10.4065/79.12.1572.
29. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):393–404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8.
30. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M. Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003;100(5): A-256 / B-232 / C-221.
31. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000 Nov;31(11):2742–50. doi: 10.1161/01.str.31.11.2742..
32. Etminan N, Rinkel GJE. Cerebral aneurysms: Cerebral aneurysm guidelines—more guidance needed. *Nat Rev Neurol*. 2015 Sep;11(9):490–1. doi: 10.1038/nrneurol.2015.146.
33. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):699–713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150.
34. Marbacher S, Diepers M, Kahles T, Nedeltchev K, Remonda L, Fandino J. Interdisciplinary decision-making and treatment of intracranial aneurysms in the era of complementary microsurgical and endovascular techniques. *Swiss Med Wkly*. 2016 Oct 26;146:w14372. doi: 10.4414/smw.2016.14372. eCollection 2016.
35. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103–10. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3.

36. Brennan JW, Schwartz ML. Unruptured intracranial aneurysms: appraisal of the literature and suggested recommendations for surgery, using evidence-based medicine criteria. *Neurosurgery*. 2000 Dec;47(6):1359–71; discussion 1371-1372.
37. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management. Update on the international study of unruptured intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006 Aug; 16(3):383-90, vii. doi: 10.1016/j.nic.2006.04.005.
38. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. *Stroke*. 2013 Dec 1;44(12):3613–22. Epub 2013 Oct 15. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390.
39. Soldozy S, Norat P, Elsarrag M, Chatrath A, Costello JS, Sokolowski JD, et al. The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture. *Neurosurg Focus*. 2019 Jul 1;47(1):E11. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19232.
40. Fukuda M, Aoki T. Molecular basis for intracranial aneurysm formation. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:13–5. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_2.
41. Hu S, Yu N, Li Y, Hao Z, Liu Z, Li MH. A Meta-Analysis of Risk Factors for the Formation of de novo Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85(4):454-465. doi: 10.1093/neuros/nyy332.
42. Tonn J, Hoffmann O, Hofmann E, Schlake HP, Sörensen N, Roosen K. "De novo" formation of intracranial aneurysms: who is at risk? *Neuroradiology*. 1999 Sep;41(9):674-9. doi: 10.1007/s002340050823.
43. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, Kaier K, Köhrmann M, Forsting M, Kleinschnitz C, Sure U. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Apr; 49(4):848-855. Epub 2018 Mar 6. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020342.
44. Kheireddin AS, Filatov YM, Belousova OB, Eliava SS, Sazonov IA, Kaftanov AN, Maryashev SA. De novo cerebral aneurysms. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2015;79(2):75-81. English, Russian. doi: 10.17116/neiro201579275-81.
45. Lai LT, Morgan MK, Patel NJ. Smoking increases the risk of de novo intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug;82(1-2):e195-201. Epub 2014 Feb 8. doi: 10.1016/j.wneu.2014.02.002.
46. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):485-91. doi: 10.1161/01.str.32.2.485.
47. Ogilvy CS, Gomez-Paz S, Kicieliński KP, Salem MM, Akamatsu Y, Waqas M, et al. Cigarette smoking and risk of intracranial aneurysms in middle-aged women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep;91(9):985–90. doi: 10.1136/jnnp-2020-323753.

48. Davis MC, Broadwater DR, Amburgy JW, Harrigan MR. The clinical significance and reliability of self-reported smoking status in patients with intracranial aneurysms: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Oct;137:44–9. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.06.016.
49. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänänen M, Kuivaniemi H, Tromp G. Familial intracranial aneurysms. *Lancet.* 1997 Feb 8;349(9049):380-4. doi: 10.1016/S0140-6736(97)80009-8.
50. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Haussen DC, Peterson EC, Elhammady MS. Genetic associations of intracranial aneurysm formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2017 Jul-Sep;12(3):374-381. doi: 10.4103/1793-5482.180972.
51. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology.* 2013 Jun 4;80(23):2154-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d751.
52. Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, Blomqvist P, Granath F. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2662-5. doi: 10.1093/brain/awn187. Epub 2008 Sep 26.
53. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet.* 2001 Oct;69(4):804-19. Epub 2001 Aug 28. doi: 10.1086/323614.
54. van der Voet M, Olson JM, Kuivaniemi H, Dudek DM, Skunca M, Ronkainen A, Niemelä M, Jääskeläinen J, Hernesniemi J, Helin K, Leinonen E, Biswas M, Tromp G. Intracranial aneurysms in Finnish families: confirmation of linkage and refinement of the interval to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet.* 2004 Mar;74(3):564-71. doi: 10.1086/382285. Epub 2004 Feb 6.
55. Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M. Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet.* 2005 Jan;76(1):172-9. doi: 10.1086/426953. Epub 2004 Nov 11.
56. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Krischek B, Auburger G, Simon M et. al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet.* 2010 May;42(5):420-5. doi: 10.1038/ng.563. Epub 2010 Apr 4.
57. Liu J, Yan J, Li Y, Jiang W. Progress in genetic research on familiar aneurysms. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Mar 28;44(3):338–44. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.03.017.
58. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke.* 2011 Jan;42(1):204-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.578740. Epub 2010 Dec 16.

59. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 May;159(5):811-821. doi: 10.1007/s00701-017-3142-z. Epub 2017 Mar 10.
60. Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J, Kurki MI, Helin K, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Lindgren AE. Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology*. 2017 Oct 31;89(18):1852-1859. doi: 10.1212/WNL.0000000000004597. Epub 2017 Oct 4.
61. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, Madsen CD, Chebib FT, Hogan MC, El-Zoghby Z, Harris PC, Huston J, Brown RD, Torres VE. Presymptomatic Screening for Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Aug 7;14(8):1151-1160. doi: 10.2215/CJN.14691218. Epub 2019 Jul 30.
62. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Aug;37(8):1422–6. doi: 10.3174/ajnr.A4718. Epub 2016 Mar 18.
63. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun 1;43(6):1711–37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839. Epub 2012 May 3.
64. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 226-36; doi: 10.3238/arztebl.2017.0226
65. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(3): 328–37. doi: 10.4103/0970-9185.137261.
66. Zabyhian S, Mousavi-Bayegi SJ, Baharvahdat H, Faridhosseini F, Sasannejad P, Salehi M, et al. Cognitive function, depression, and quality of life in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Iran J Neurol*. 2018 Jul 6;17(3):117–22. PMID: 30886678.
67. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):313–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.521674. Epub 2008 Oct 9.
68. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1878–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606558. Epub 2011 May 5.
69. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of

- headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Jul 18;343:d4277. doi: 10.1136/bmj.d4277.
70. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1968 Jan 1;28(1):14–20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014.
 71. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988 Nov 1;51(11):1457. doi: 10.1136/jnnp.51.11.1457.
 72. de Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJE. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. *J Neurol*. 2009 Jan;256(1):45–50. doi: 10.1007/s00415-009-0028-x. Epub 2009 Feb 9.
 73. Beck J, Rohde S, el Beltagy M, Zimmermann M, Berkefeld J, Seifert V, et al. Difference in configuration of ruptured and unruptured intracranial aneurysms determined by biplanar digital subtraction angiography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Oct;145(10):861–5; discussion 865. doi: 10.1007/s00701-003-0124-0.
 74. Fung C, Mavrakis E, Filis A, Fischer I, Suresh M, Tortora A, et al. Anatomical evaluation of intracranial aneurysm rupture risk in patients with multiple aneurysms. *Neurosurg Rev*. 2019 Jun;42(2):539-547. doi: 10.1007/s10143-018-0998-1. Epub 2018 Jun 30.
 75. Kashiwazaki D, Kuroda S, Sapporo SAH Study Group. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2169–73. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001138. Epub 2013 Jun 6.
 76. Mocco J, Brown RD, Torner JC, Capuano AW, Fargen KM, Raghavan ML, et al. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery*. 2018 01;82(4):491–6. doi: 10.1093/neuros/nyx226.
 77. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*. 2010 May;41(5):916–20. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244. Epub 2010 Apr 8.
 78. Proust F, Derrey S, Debono B, Gérardin E, Dujardin A-C, Berstein D, et al. [Unruptured intracranial aneurysm: possible therapeutic strategies?]. *Neurochirurgie*. 2005 Nov;51(5):435–54. doi: 10.1016/s0028-3770(05)83502-7.
 79. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1958–63. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005318. Epub 2014 May 22.
 80. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2008 May;108(5):1052–60. doi: 10.3171/JNS/2008/108/5/1052.

81. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):59–66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27.
82. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006 Jan;65(1):18-25; discussion 25-7. doi: 10.1016/j.surneu.2005.05.019.
83. Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G. Differences in Size Between Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms by Location. *World Neurosurg.* 2020 Jan;133:e828–34. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.027. Epub 2019 Oct 14..
84. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93–112. Epub 2013 Feb 7. doi: 10.1159/000346087.
85. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke.* 1992 Feb;23(2):205–14. doi: 10.1161/01.str.23.2.205.
86. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life.* 2013 Jun 15;6(2):120–5. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23904869.
87. Deutsche Gesellschaft für Neurologie - Leitlinien. Kapitel: vaskuläre Erkrankungen. Subarachnoidalblutung (SAB). Version 2: 30.09.2012. Verfügbar auf: <https://dgn.org/leitlinien/ll-26-2012-subarachnoidalblutung-sab> (Zugriff am 20.08.2021) oder <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-073.html>
88. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1997 Mar;28(3):660–4. doi: 10.1161/01.str.28.3.660.
89. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology.* 2010 May 11;74(19):1494–501. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3. Epub 2010 Apr 7.
90. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):635–42. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7. Epub 2009 Jun 6.
91. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. Epub 2015 Jun 4. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:954954. doi: 10.1155/2015/954954.
92. Molyneux A, Kerr R, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al.

- International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2002 Nov-Dec;11(6):304-14. doi: 10.1053/jscd.2002.130390.
93. Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC, et al. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke.* 2008 May;39(5):1501–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.504670. Epub 2008 Mar 6.
 94. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2007 Jan;30(1):22-30; discussion 30-1. doi: 10.1007/s10143-006-0045-5. Epub 2006 Oct 24.
 95. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67214-5.
 96. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015 Feb 21;385(9969):691–7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2. Epub 2014 Oct 28.
 97. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke.* 2008 Jan;39(1):120–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.495747. Epub 2007 Nov 29.
 98. Seifert V, Gerlach R, Raabe A, Güresir E, Beck J, Szelényi A, et al. The interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Jun;105(25):449-0. doi: 10.3238/arztebl.2008.0449.
 99. Ruan C, Long H, Sun H, He M, Yang K, Zhang H, Mao B. Endovascular coiling vs. surgical clipping for unruptured intracranial aneurysm: A meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2015;29(4):485-92. doi: 10.3109/02688697.2015.1023771. Epub 2015 Jun 3.
 100. Bernat AL, Clarençon F, André A, Nouet A, Clémenceau S, Sourour NA, Di Maria F, Degos V, Golmard JL, Cornu P, Boch AL. Risk factors for angiographic recurrence after treatment of unruptured intracranial aneurysms: Outcomes from a series of 178 unruptured aneurysms treated by regular coiling or surgery. *J Neuroradiol.* 2017 Sep;44(5):298-307. doi: 10.1016/j.neurad.2017.05.003. Epub 2017 Jun 8.

101. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Iancu D, Lesiuk H, et. al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):663-668. doi: 10.1136/jnnp-2016-315433. Epub 2017 Jun 20.
102. Rahmah NN, Horiuchi T, Kusano Y, Sasaki T, Hongo K. De novo aneurysm: case reports and literature review. *Neurosurgery*. 2011 Sep;69(3):E761-6; discussion E766-7. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182196489.
103. Shikata F, Shimada K, Sato H, Ikedo T, Kuwabara A, Furukawa H, Korai M, Kotoda M, Yokosuka K, Makino H, et al. Potential Influences of Gut Microbiota on the Formation of Intracranial Aneurysm. *Hypertension*. 2019 Feb;73(2):491–496. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804.
104. Czekajło A. Role of diet-related factors in cerebral aneurysm formation and rupture. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2019;70(2):119-126. doi: 10.32394/rpzh.2019.0061.
105. Bakker MK, van der Spek RAA, van Rheenen W, Morel S, Bourcier R, Hostettler IC, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors. *Nat Genet*. 2020 Dec;52(12):1303-1313. doi: 10.1038/s41588-020-00725-7. Epub 2020 Nov 16.
106. Bourcier R, Chatel S, Bourcereau E, Jouan S, Marec HL, Daumas-Duport B, Sevin-Allouet M, Guillon B, Roualdes V, et. al. Understanding the Pathophysiology of Intracranial Aneurysm: The ICAN Project. *Neurosurgery*. 2017 Apr 1;80(4):621-626. doi: 10.1093/neuros/nyw135.
107. Wei L, Wang Q, Zhang Y, Yang C, Guan H, Chen Y, Sun Z. Identification of key genes, transcription factors and microRNAs involved in intracranial aneurysm. *Mol Med Rep*. 2018 Jan;17(1):891-897. doi: 10.3892/mmr.2017.7940. Epub 2017 Nov 3.
108. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg*. 2008 Mar;108(3):437–42. doi: 10.3171/JNS/2008/108/3/0437.
109. Choudhari KA, Ramachandran MS, McCarron MO, Kaliaperumal C. Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Dec;109(10):868–75. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.09.022. Epub 2007 Oct 18.
110. O’Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Wallace MC, Urbach D. The impact of therapeutic modality on outcomes following repair of ruptured intracranial aneurysms: an administrative data analysis. Clinical article. *J Neurosurg*. 2010 Oct;113(4):795-801. doi: 10.3171/2009.9.JNS081645.
111. Kang XK, Guo SF, Lei Y, Wei W, Liu HX, Huang LL, et al. Endovascular coiling versus surgical clipping for the treatment of unruptured cerebral aneurysms: Direct comparison of procedure-related complications. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(13):e19654. doi: 10.1097/MD.00000000000019654.

112. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa SB, Samar SS, Shah A, Giani A, et al. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 2019 Mar 26;11(3):e4320. doi: 10.7759/cureus.4320.
113. Ayling OGS, Ibrahim GM, Drake B, Torner JC, Macdonald RL. Operative complications and differences in outcome after clipping and coiling of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2015 Sep;123(3):621–8. doi: 10.3171/2014.11.JNS141607. Epub 2015 Jun 5.
114. Zali A, Khoshnood RJ, Zarghi A. De novo aneurysms in long-term follow-up computed tomographic angiography of patients with clipped intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2014 Nov;82(5):722–5. doi: 10.1016/j.wneu.2013.06.008. Epub 2013 Jul 1.
115. Burkhardt JK, Chua MHJ, Weiss M, Do AS-MS, Winkler EA, Lawton MT. Risk of Aneurysm Residual Regrowth, Recurrence, and de Novo Aneurysm Formation After Microsurgical Clip Occlusion Based on Follow-up with Catheter Angiography. *World Neurosurg*. 2017 Oct;106:74–84. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.110. Epub 2017 Jun 23.
116. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJJ, van den Berg R, Velthuis BK, de Kort GAP, et al. De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature. *Stroke*. 2011 Feb;42(2):313–8. Epub 2010 Dec 16. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.591594.
117. Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Rinkel GJE, Velthuis BK, de Kort G a. P, et al. MR angiography follow-up 5 years after coiling: frequency of new aneurysms and enlargement of untreated aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):303–7. doi: 10.3174/ajnr.A1353. Epub 2008 Oct 29.
118. Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, et al. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology*. 2015 Oct;277(1):173–80. Epub 2015 Jun 9. doi: 10.1148/radiol.2015142496.
119. Giordan E, Lanzino G, Rangel-Castilla L, Murad MH, Brinjikji W. Risk of de novo aneurysm formation in patients with a prior diagnosis of ruptured or unruptured aneurysm: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018 Jul 6;131(1):14–24. doi: 10.3171/2018.1.JNS172450.
120. Serrone JC, Tackla RD, Gozal YM, Hanseman DJ, Gogela SL, Vuong SM, et al. Aneurysm growth and de novo aneurysms during aneurysm surveillance. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(6):1374–1382. doi: 10.3171/2015.12.JNS151552. Epub 2016 Mar 11.
121. Giordan E, Brinjikji W, Vine RL, Lanzino G. Risk of de novo aneurysm formation in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Apr;160(4):747–751. doi: 10.1007/s00701-018-3472-5. Epub 2018 Feb 7.

122. Okada T, Ishikawa T, Moroi J, Suzuki A. Timing of retreatment for patients with previously coiled or clipped intracranial aneurysms: Analysis of 156 patients with multiple treatments. *Surg Neurol Int.* 2016 Jan 7;7(Suppl 2):S40-8. doi: 10.4103/2152-7806.173570.
123. van Rooij WJ, Sluzewski M. Opinion: imaging follow-up after coiling of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Oct;30(9):1646–8. doi: 10.3174/ajnr.A1673. Epub 2009 Jul 17.
124. Ferns SP, Sprengers MES, van Rooij WJ, Rinkel GJE, van Rijn JC, Bipat S, et al. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke.* 2009 Aug;40(8):e523-529. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.553099. Epub 2009 Jun 11.
125. Jeon JP, Cho YD, Rhim JK, Yoo DH, Kang HS, Kim JE, et al. Extended monitoring of coiled aneurysms completely occluded at 6-month follow-up: late recanalization rate and related risk factors. *Eur Radiol.* 2016 Oct;26(10):3319–26. doi: 10.1007/s00330-015-4176-3. Epub 2016 Jan 8.
126. Consoli A, Renieri L, Mura R, Nappini S, Ricciardi F, Pecchioli G, et al. Five to ten years follow-up after coiling of 241 patients with acutely ruptured aneurysms. A single centre experience. *Interv Neuroradiol.* 2012 Mar;18(1):5-13. doi: 10.1177/159101991201800101. Epub 2012 Mar 16.
127. Lee J, Lim JW, Cho YD. Follow-Up Outcomes After Re-Embolization for Recanalized Aneurysms After Initial Coiling: Further Recurrence Rates and Related Risk Factors. *World Neurosurg.* 2018 Jun;114:e508-e517. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.017. Epub 2018 Mar 10.
128. Jeon JP, Cho YD, Yoo DH, Moon J, Lee J, Cho WS, et al. Risk Factor Analysis of Recanalization Timing in Coiled Aneurysms: Early versus Late Recanalization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Sep;38(9):1765–70. doi: 10.3174/ajnr.A5267. Epub 2017 Jun 15.
129. van Dijk JMC, Groen RJM, Ter Laan M, Jeltrema JR, Mooij JJA, Metzemaekers JDM. Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(11):2111–7. doi: 10.1007/s00701-011-1139-6. Epub 2011 Sep 7.
130. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RSC, Sneade M, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke.* 2007 May;38(5):1538–44. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.466987. Epub 2007 Mar 29.
131. Hulsbergen AFC, Mirzaei L, van der Boog ATJ, Smith TR, Muskens IS, Broekman MLD, et al. Long-Term Durability of Open Surgical versus Endovascular Repair of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2019 Dec;132:e820-e833. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.002. Epub 2019 Aug 13.
132. Alotaibi NM, Ibrahim GM, Wang J, Guha D, Mamdani M, Schweizer TA, et al. Neurosurgeon academic impact is associated with clinical outcomes after clipping of

- ruptured intracranial aneurysms. PLoS ONE. 2017;12(7):e0181521. doi: 10.1371/journal.pone.0181521.
133. Hsu CE, Lin TK, Lee MH, Lee ST, Chang CN, Lin CL, et al. The Impact of Surgical Experience on Major Intraoperative Aneurysm Rupture and Their Consequences on Outcome: A Multivariate Analysis of 538 Microsurgical Clipping Cases. PloS One. 2016 Mar 22;11(3):e0151805. doi: 10.1371/journal.pone.0151805.
134. Brown MA, Parish J, Guandique CF, Payner TD, Horner T, Leipzig T, et al. A long-term study of durability and risk factors for aneurysm recurrence after microsurgical clip ligation. J Neurosurg. 2017 Mar;126(3):819–824. Epub 2016 Apr 29. doi: 10.3171/2016.2.JNS152059.
135. Spiessberger A, Vogt DR, Fandino J, Marbacher S. Formation of intracranial de novo aneurysms and recurrence after neck clipping: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg. 2019 22;132(2):456–464. doi: 10.3171/2018.10.JNS181281.
136. Luo B, Yang X, Wang S, Li H, Chen J, Yu H, et al. High shear stress and flow velocity in partially occluded aneurysms prone to recanalization. Stroke. 2011 Mar;42(3):745–53. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593517. Epub 2011 Jan 13.
137. Liu Y, Wang F, Wang M, Zhang G. Comparison of Stent-Assisted Coil Placement and Coiling-Only for the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. Med Sci Monit. 2017 Nov 30;23:5697-5704. doi: 10.12659/msm.905107.
138. Yang H, Sun Y, Jiang Y, Lv X, Zhao Y, Li Y, et al. Comparison of Stent-Assisted Coiling vs Coiling Alone in 563 Intracranial Aneurysms: Safety and Efficacy at a High-Volume Center. Neurosurgery. 2015 Aug;77(2):241-7; discussion 247. doi: 10.1227/NEU.0000000000000765.
139. Huang DZ, Jiang B, He W, Wang YH, Wang ZG. Risk factors for the recurrence of an intracranial saccular aneurysm following endovascular treatment. Oncotarget. 2017 May 16;8(20):33676-33682. doi: 10.18632/oncotarget.16897.
140. Sousa EB, Brandão LF de S, Tavares CB, Brito JNP de O, Kessler IM. Importance of the First Coil in the Embolization of Intracranial Aneurysms : A Case Control Study. Clin Neuroradiol. 2019 Dec;29(4):733-740. doi: 10.1007/s00062-018-0710-4. Epub 2018 Jul 25.
141. Mortimer AM, Marsh H, Klimczak K, Joshi D, Barton H, Nelson RJ, et al. Is long-term follow-up of adequately coil-occluded ruptured cerebral aneurysms always necessary? A single-center study of recurrences after endovascular treatment. J Neurointerv Surg. 2015 May;7(5):373–9. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011152. Epub 2014 Apr 10.

Danksagung

Ich möchte mich bei der neurochirurgischen und radiologischen Klinik der Uniklinik Düsseldorf bedanken für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die Hilfsbereitschaft aller Mitarbeiter über den gesamten Zeitraum der Entwicklung dieses Projekts. Einen sehr großen Dank insbesondere an meinen ehemaligen Erstbetreuer, Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger, der mir damals – als Chefarzt der neurochirurgischen Klinik – die Chance gab, in seiner Abteilung zu promovieren und immer da war, wenn ich seine Hilfe brauchte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Athanasios K. Petridis bedanken für seine Unterstützung und sein genuines Interesse an der erfolgreichen Anfertigung dieser Dissertation. Seine wertvolle Betreuung war bei der Verwirklichung dieser Arbeit unersetzbar.

Ein großes Dankeschön an Dr. med. Andrea Filis für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und der Entwicklung der Diagramme.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, meinen Eltern und meinem Bruder für ihre Geduld, ihr lebenslanges Verständnis, ihre emotionale Unterstützung und für ihr unbegrenztes Vertrauen in mich. Ohne sie wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin. Unendlich dankbar bin ich auch für meine Freunde, für unsere langen Gespräche, für ihre konstruktive Kritik und für ihr offenes Ohr.