

# **Diplomarbeit**

## **Behandlung cerebraler Aneurysmen mit Flow Divertern – eine retrospektive Evaluierung des technischen und klinischen Outcomes**

eingereicht von

**Karoline Sophie Obermair**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie  
Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle  
Radiologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann**

**OA Dr. med. univ. MBA Martin Wehrschütz**

Graz, 11.1.2018

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, 11.1.2018

Karoline Sophie Obermair eh

## Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas, sowie für das Beantworten aller meiner Fragen und die immer freundliche und konstruktive Betreuung herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter für den Rückhalt während meines Studiums und die unentwegte große Unterstützung und Bestärkung.

Meinen Freunden und Studienkollegen danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, die gegenseitige Motivation und die schöne Studienzeit in Graz.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Flow Diverter sind eine neue Generation von Stents, deren Funktion auf dem Prinzip der Flussumleitung basiert. Ziel ist es, den Verschluss des cerebralen Aneurysmas und die Rekonstruktion des Trärgesäßes durch Ausbildung einer Neointima zu erreichen. Besonders für breitbasige, sehr große Aneurysmen stellen Flow Diverter eine langersehnte, erfolgversprechende interventionelle Behandlungsalternative dar.

**Material und Methoden:** Im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Analyse wurden die Daten der auf Grund eines cerebralen Aneurysmas an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz mit Flow Divertern behandelten PatientInnen ausgewertet. Hierfür wurde der Studienzeitraum Mai 2005 bis Mai 2016 gewählt.

**Zielsetzung:** Das vornehmliche Ziel der Arbeit ist eine Evaluation des technischen und klinischen Outcomes der Interventionen.

**Ergebnisse:** Im angegebenen Studienzeitraum wurden 52 PatientInnen mit 54 unrupturierten und 4 PatientInnen mit 4 rupturierten Aneurysmen mit Flow Divertern behandelt. Es konnte in 87,2% der unrupturierten Aneurysmen ein erfolgreicher Verschluss (vollständiger Verschluss oder Verschluss mit minimaler Restperfusion) erzielt werden. Eine vollständige Okklusion des Aneurysmas wurde in 80,9% der Fälle erreicht. In alle Aneurysmen konnte der Flow Diverter erfolgreich eingesetzt werden. Von Komplikationen mit unterschiedlicher Schweregradausprägung waren 30,8% der PatientInnen mit unrupturiertem Aneurysma betroffen. Darunter befanden sich vornehmlich leichte Komplikationen. Die eingriffsbezogene Mortalität betrug 3,6%.

**Diskussion:** In allen Eingriffen konnte der Flow Diverter erfolgreich eingesetzt werden. Sowohl die Verschlussrate, als auch die Mortalitätsrate der Eingriffe an unrupturierten Aneurysmen, liegen im Bereich der zum Vergleich herangezogenen Metaanalyse. Die Komplikationsrate ist gegenüber der Vergleichsstudie erhöht, allerdings wurden in der vorliegenden Arbeit überdurchschnittlich viele leichte Komplikationen beobachtet. Eine mögliche Begründung hierfür ist die besonders akribische Erfassung aller potentiellen Komplikationen in dieser Arbeit, die unterschiedliche Definition von eingriffsbezogenen Komplikationen im Vergleich

zur Literatur und die fehlende Berücksichtigung von etwaigen relevanten Komorbiditäten der eingeschlossenen PatientInnen.

## Abstract

**Background:** Flow Diverters are a new generation of stents leading to a diversion of the blood flow and consecutively to thrombosis of the aneurysm sack. The aim is to achieve occlusion of the cerebral aneurysm and reconstruction of the parent artery through development of a neointima. Especially for wide-neck and giant aneurysms flow diverters are a promising treatment option.

**Methods:** Within the scope of a retrospective, monocentric study, data of patients treated due to a cerebral aneurysm at the University Clinic of Radiology, Graz was reviewed. Therefore, a study period from May 2005 till May 2016 was chosen.

**Objective:** The main purpose of this work is to evaluate the technical and clinical outcome of the performed interventions.

**Results:** 52 patients were treated with Flow Diverters due to 54 unruptured aneurysms and 4 patients due to 4 ruptured aneurysms in the study period specified above. A successful treatment (complete occlusion or occlusion with minimal remaining perfusion) was achieved in 87.2% of the unruptured aneurysms. Complete occlusion was accomplished in 80.9% of these cases. The placement of the device was successful in all cases. Complications with various severity levels were observed in 30.8% of the patients with unruptured aneurysms. Most of them were minor complications. The intervention based mortality rate was 3.6%.

**Discussion:** Device placement was successful in all cases. Both occlusion rate and intervention based mortality rate of the unruptured aneurysms treated in interventions of this study were in the range of published data derived from the metanalysis used for comparison. The overall rate of complications in this study is higher compared to the published data. Possible reasons for the difference are the very thorough acquisition of possible complications, a difference in the definition of treatment related complications and the missing recognition of possible relevant comorbidities of the patients.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 CEREBRALE ANEURYSMEN - EIN ÜBERBLICK	1
1.2 ARTERIELLE BLUTVERSORGUNG DES GEHIRNS	2
1.2.1 EINTEILUNG DER A. CAROTIS INTERNA	3
1.2.2 DER CIRCULUS ARTERIOSUS WILLISII	5
1.3 MORPHOLOGIE UND LAGE	6
1.4 PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN	6
1.5 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND DIAGNOSTIK	8
1.5.1 SUBARACHNOIDALBLUTUNG	8
1.5.2 KLINISCHE PRÄSENTATION UNRUPTURIERTER ANEURYSMEN	11
1.5.3 DIAGNOSE EINES CEREBRALEN ANEURYSMAS	12
1.6 BEHANDLUNGSOPTIONEN	15
1.6.1 CHIRURGISCHE BEHANDLUNGSOPTIONEN	15
1.6.2 COILING	16
1.6.3 BEHANDLUNG MIT FLOW DIVERTER	17
1.6.4 KONSERVATIVES MANAGEMENT UND RUPTURRISIKO	20
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>22</b>
2.1 FRAGESTELLUNG UND AUFBAU DER STUDIE	22
2.2 MATERIAL	23
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN UND ZIELGRÖßEN	24
<b>3 RESULTATE</b>	<b>25</b>
3.1 PATIENTINNENKOLLEKTIV	25
3.2 ANEURYSMEN	26
3.3 BEHANDLUNGSINDIKATION UND SYMPTOMATIK	28
3.4 EINGRIFF	30
3.4.1 VORBEHANDLUNG DES ANEURYSMAS	30
3.4.2 FLOW DIVERTER	31
3.4.3 ZUSÄTZLICHE MAßNAHMEN WÄHREND DES EINGRIFFS	33
3.5 BILDGEBENDE NACHUNTERSUCHUNG UND ANEURYSMAVERSCHLUSS	33
3.6 TECHNISCHER OUTCOME	36
3.7 KLINISCHER OUTCOME	37
3.7.1 MORTALITÄT	41

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>ANEURYSMAVERSCHLUSS UND TECHNISCHER OUTCOME</b>	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>KLINISCHER OUTCOME</b>	<b>43</b>
<b>4.3</b>	<b>RUPTURIERTE ANEURYSMEN</b>	<b>44</b>
<b>4.4</b>	<b>CONCLUSIO</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>46</b>

# Abkürzungsverzeichnis

A. Arteria

Aa. Arteriae

CT Computertomographie

CTA CT-Angiographie

DSA digitale Subtraktionsangiographie

FRED Flow Re-direction Endoluminal Device

MR Magnetresonanztomographie

MRA MR-Angiographie

N. Nervus

PED Pipeline embolization device

WEB Woven EndoBridge

3D dreidimensional

Ø Durchmesser

l Länge

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ALS ANEURYSMA BEZEICHNETE VERÄNDERUNGEN DER ARTERIENWAND (2).....	1
ABBILDUNG 2: EINTEILUNG DER A. CAROTIS INTERNA NACH BOUTHILLIER (9) .....	4
ABBILDUNG 3: ARTERIELLE BLUTVERSORGUNG DES GEHIRNS (11).....	5
ABBILDUNG 4: FUNKTIONSPRINZIP EINES FLOW DIVERTERS (43).....	19
ABBILDUNG 5: HÄUFIGKEIT DER VERWENDETEN FLOW DIVERTER MODELLE (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	32
ABBILDUNG 6: GRAD DES ANEURYSMAVERSCHLUSSES (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	35
ABBILDUNG 7: ERFOLGREICHER VERSCHLUSS NACH ANEURYSMAGRÖÙE (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	36
ABBILDUNG 8: AUFTEILUNG DER KOMPLIKATIONEN (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	39
ABBILDUNG 9: KOMPLIKATIONEN NACH FLOW DIVERTER MODELL (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	39
ABBILDUNG 10: KOMPLIKATIONEN NACH SCHWEREGRAD (ABBILDUNG ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	40

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: HUNT UND HESS SKALA – ZUR EINSCHÄTZUNG DES KLINISCHEN SCHWEREGRADES EINER AKUTEN SUBARACHNOIDALBLUTUNG (ENTNOMMEN AUS HUNT WE, HESS RM. SURGICAL RISK AS RELATED TO TIME OF INTERVENTION IN THE REPAIR OF INTRACRANIAL ANEURYSMS. 1968. (21) TABELLE ERSTELLT UND MODIFIZIERT VON OBERMAIR, K. 2017).....	9
TABELLE 2: KLASSIFIKATION DER SCHWERE EINER SUBARACHNOIDALBLUTUNG NACH DER SKALA DER WORLD FEDERATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS (WFNS) (ENTNOMMEN AUS TEASDALE G ET AL. A UNIVERSAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE SCALE: REPORT OF A COMMITTEE OF THE WORLD FEDERATION OF NEUROSURGICAL SOCIETIES. 1988. (23) TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR, K. 2017).....	10
TABELLE 3: FISCHER KLASSIFIKATION: EINTEILUNG DER SCHWERE EINER SUBARACHNOIDALBLUTUNG HINSICHTLICH DES CT-BEFUNDES. (ENTNOMMEN AUS FISCHER ET AL. RELATION OF CEREBRAL VASOSPASM TO SUBARACHNOID HEMORRHAGE VISUALIZED BY COMPUTERIZED TOMOGRAPHIC SCANNING. 1980. (26) TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR, K. 2017) .....	11
TABELLE 4: VERWENDETE FLOW DIVERTER MODELLE UND IHRE CHARAKTERISTIKA (ENTNOMMEN AUS RAJAH G, NARAYANAN S, RANGEL-CASTILLA L. UPDATE ON FLOW DIVERTERS FOR THE ENDOVASCULAR MANAGEMENT OF CEREBRAL ANEURYSMS. 2017 (41), TABELLE ERSTELLT UND MODIFIZIERT VON OBERMAIR, K. 2017).....	23
TABELLE 5: VOR DEM EINGRIFF RUPTURIERTE ANEURYSMEN (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K., 2017).....	26
TABELLE 6: LOKALISATION DER MIT FLOW DIVERTER BEHANDELTEN ANEURYSMEN (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR, K. 2017).....	27
TABELLE 7: GRÖßENVERTEILUNG DER BEHANDELTEN ANEURYSMEN (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR, K. 2017).....	28
TABELLE 8: INDIKATIONEN FÜR EINE BEHANDLUNG MIT FLOW DIVERTER (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	29
TABELLE 9: SYMPTOMATIK VOR DER BEHANDLUNG (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017) .....	30
TABELLE 10: VORBEHANDLUNG DER ANEURYSMEN (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	31
TABELLE 11: HÄUFIGKEITSTABELLE DES VERWENDETEN FLOW DIVERTER MODELLS AUF EINGRIFFSEBENE (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	32
TABELLE 12: ZUSÄTZLICH VERWENDETE TECHNIKEN WÄHREND DER INTERVENTION (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017).....	33

TABELLE 13: GRAD DES ANEURYSMAVERSCHLUSSES (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017) .....	34
TABELLE 14: ERFOLGREICHER ANEURYSMAVERSCHLUSS IN BEZUG AUF DIE ANEURYSMAGRÖÙE (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017) .....	35
TABELLE 15: KLINISCHER OUTCOME (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017) .....	38
TABELLE 16: KOMPLIKATIONEN NACH SCHWEREGRAD (TABELLE ERSTELLT VON OBERMAIR K. 2017) .....	40

# 1 Einleitung

## 1.1 Cerebrale Aneurysmen - ein Überblick

Unter einem cerebralen Aneurysma versteht man eine Gefäßaussackung, die die hirnversorgenden Arterien betrifft.

Das Wort Aneurysma kommt ursprünglich aus dem Griechischen und beschreibt eine Aufweitung oder Erweiterung. Im medizinischen Sprachgebrauch wird der Begriff für verschiedene Veränderungen der Arterienwand benutzt: (1)

- *Aneurysma verum*: Echte Aneurysmen sind lokalisierte Erweiterungen der Arterie, an denen alle Wandschichten beteiligt sind.
- *Aneurysma dissecans*: Unter diesem Begriff versteht man eine Längsspaltung (Dissektion) der Arterienwand, die meist im Bereich der Tunica media auftritt. Durch den Einriss der Tunica intima kann Blut zwischen den beiden Mediaschichten eindringen und sich so ein intramurales Hämatom bilden, das äußerlich wie ein Aneurysma verum imponiert.
- *Aneurysma spurium/falsum*: Dieser Ausdruck beschreibt ein neben dem Blutgefäß liegendes Hämatom, das von einer bindegewebigen Kapsel oder der Umgebung begrenzt wird. Es steht durch einen kompletten Wanddefekt mit dem Gefäß in Verbindung. (1)

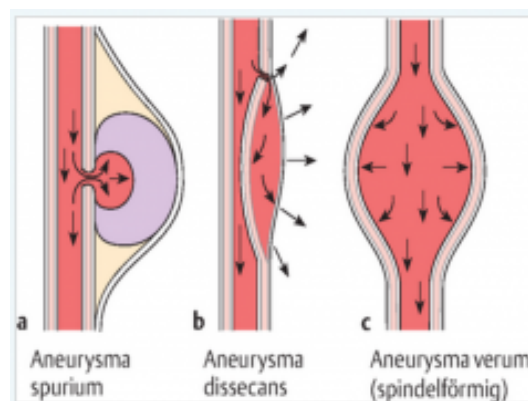


Abbildung 1: Als Aneurysma bezeichnete Veränderungen der Arterienwand (2)

(a) falsches Aneurysma (b) disseziertes Aneurysma; (c) echtes Aneurysma

## **1.2 Arterielle Blutversorgung des Gehirns**

Die Versorgung des Gehirns mit lebenswichtigem Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt über vier große, paarige Arterien: die beiden Aa. carotides internae und die beiden Aa. vertebrales. Diese vier extrakraniellen Arterienstämme sind über den Circulus Arteriosus Willisii, einen Kreis aus Anastomosen an der Schädelbasis, miteinander verbunden. Dadurch kann im Falle eines Verschlusses oder einer Stenose eines der zuführenden Gefäße der Blutfluss durch die anderen Arterien ausgeglichen und so die Blutversorgung des Gehirns gewährleistet werden. (3,4)

Die beiden Aa. vertebrales entspringen zumeist aus den Aa. subclaviae und verlaufen dann beidseits in den Löchern der Querfortsätze der sechs kranialen Halswirbelkörper, bis sie zwischen Atlas und Os occipitale durch das Foramen magnum in den hinteren Teil der Schädelgrube eintreten. Ungefähr auf Höhe der Brücke vereinigen sich die beiden Vertebralarterien schließlich zur A. basilaris, die sich nach Abgabe mehrerer Äste in die beiden Aa. cerebri posteriores aufteilt, welche einen Teil des Circulus arteriosus Willisii bilden. (3,4)

Während die rechte A. carotis communis aus der Aufteilung des Truncus brachiocephalicus in die A. subclavia und die bereits genannte A. carotis communis entsteht, entspringt die linke A. carotis communis direkt dem Aortenbogen. Beide spalten sich ungefähr auf der Höhe des Schildknorpels in jeweils eine A. carotis interna und eine A. carotis externa auf. (3)

Die A. carotis interna strebt dann ohne eine Astabgabe in Richtung Schädelbasis, die sie im Canalis caroticus überquert, und zieht dann schließlich durch den Sinus cavernosus in die Schädelhöhle ein. (3)

Zweckmäßig wird die Blutversorgung trotz ihrer Verbindungen, in eine vordere Zirkulation (jeweils A. carotis interna, A. cerebri media, A. cerebri anterior) und eine hintere Zirkulation (jeweils A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri posterior) eingeteilt. (3)

### 1.2.1 Einteilung der A. carotis interna

Die Einteilung der A. carotis interna in Segmente erfolgt bis heute nach keinem einheitlichen System. (5)

Aus anatomischer Sicht, kann man sie nach ihrem Verlauf in vier Abschnitte untergliedern:

- *Pars cervicalis*: Dieser Teil der Arterie verläuft von der Karotisbifurkation meist ohne Astabgabe bis zur Schädelbasis, wo sie in den Canalis caroticus eintritt.
- *Pars petrosa*: Dieses Segment verläuft im Canalis caroticus und gibt die Aa. caroticotympanicae ab, die die Paukenhöhlen versorgen.
- *Pars cavernosa*: Der erste intrakranielle Abschnitt der Arterie verläuft im Sinus cavernosus und bildet dort eine S-förmige Krümmung, das Siphon caroticum. Die in diesem Teil abgehenden Äste versorgen die Dura mater, das Trigeminalganglion und mittels der A. hypophysialis inferior die Neurohypophyse.
- *Pars cerebralis*: Dieser Gefäßabschnitt fängt mit der Durchbrechung der Dura mater an und endet mit der Teilung in die Äste A. cerebri anterior und media. Inzwischen finden noch die A. ophthalmica zur Versorgung des Auges, die A. communicans posterior und die A. choroidea anterior ihren Ursprung. (6)

Im Jahre 1938 publizierte Fischer eine an die Angiographie angelehnte Einteilung in fünf Segmente (C1 bis C5), die gegen die Flussrichtung des Blutstroms benannt wurden. (4, 6) Da auch die Lokalisation der Astabgabe und die anatomischen Bereiche, die die A. carotis interna im Verlauf passiert, nicht im Vordergrund standen, war sie nicht für alle Fachbereiche uneingeschränkt geeignet. Weitere Einteilungsversuche zum Beispiel nach Gibo oder Lasjaunias und Berenstein folgten. (7) 1996 schlug schließlich Bouthillier eine klinisch gut nutzbare Einteilung in sieben Segmente vor, die heute eine weite Verbreitung findet (5):

*C1 – Zervikales Segment*: beginnt an der Karotisbifurkation und endet mit dem Eintritt der Arterie in den Canalis caroticus.

*C2 – Petröses Segment:* verläuft innerhalb des Canalis caroticus und schließt am hinteren Ende des Foramen lacerum ab.

*C3 – Lacerum Segment:* befindet sich zwischen dem Ende des Canalis caroticus und dem oberen Rand des Ligamentum petrolinguale, welches von der Lingula sphenoidalis zum Apex des Felsenbeins zieht. (7)

*C4 – Kavernoöses Segment:* liegt zwischen dem Oberrand des Ligamentum petrolinguale und dem proximalen Duralring. (7) In diesem Segment entspringt der Truncus meningohypophysialis und die A. hypophysialis inferior. (8)

*C5 – Klinoidales Segment:* beginnt am proximalen Duraring und endet am distalen Duraring, nachdem die A. carotis interna intradural geworden ist.

*C6 – Ophthalmisches Segment:* beginnt mit dem distalen Duraring und endet knapp vor dem Abgang der A. communicans posterior. Von diesem Abschnitt der Arterie gehen zwei große Äste, die A. ophthalmica und die A. hypophysialis superior ab.

*C7 – Kommunizierendes Segment:* Beginnt kurz vor dem Ursprung der A. communicans posterior und endet mit der Aufteilung der A. carotis interna in eine A. cerebri media und eine A. cerebri anterior. (7)

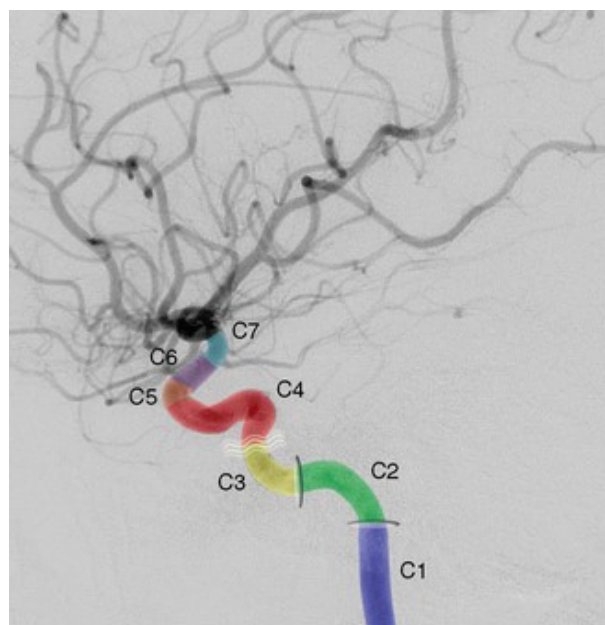


Abbildung 2: Einteilung der A. carotis interna nach Bouthillier (9)

## 1.2.2 Der Circulus arteriosus Willisii

Der Circulus arteriosus Willisii (auch Circulus arteriosus cerebri genannt) ist ein arterieller Anastomosenkreis an der Schädelbasis, der sowohl die vordere und die hintere Zirkulation, als auch den rechten und linken Kreislauf des Gehirns miteinander verbindet. Die auf beiden Seiten aus der A. carotis interna entspringende A. communicans posterior zieht jeweils zur A. cerebri posterior und verbindet so vorderen und hinteren Kreislauf miteinander. Die Verbindung des linken und rechten Gehirn-kreislaufes findet occipital über die A. basilaris, die gemeinsame Basis der Aa. cerebri posteriores und frontal über die A. communicans anterior statt, die die Aa. cerebri anteriores verbindet. (4) In Autopsiestudien, in denen man Ursprung, Anordnung und Kaliber der Gefäße untersuchte, wurde jedoch herausgefunden, dass diese Normvariante des Circulus arteriosus Willisii bei weniger als der Hälfte der Menschen auftritt. Bei mehr als 50% der autopsierten Leichen konnte man irgendeine Form der Variation feststellen. (10)

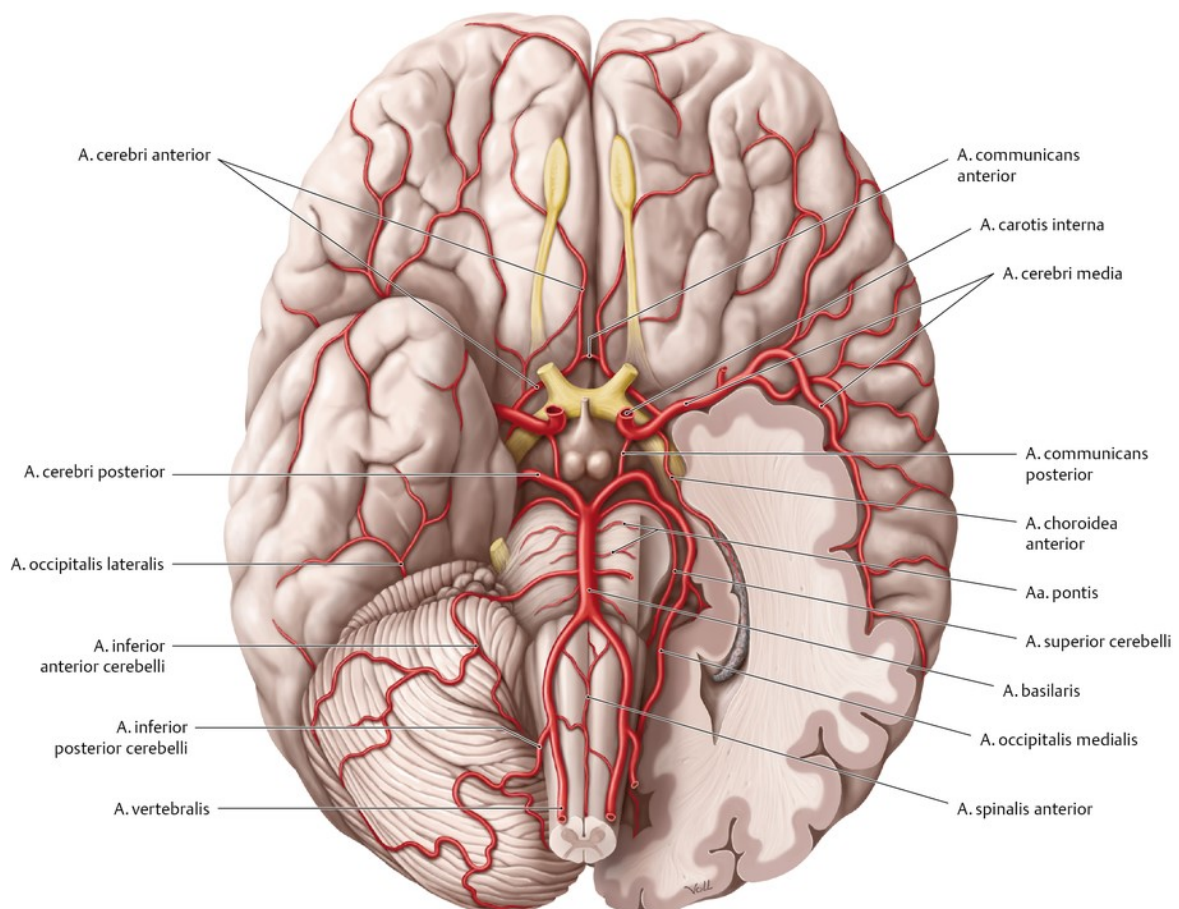


Abbildung 3: Arterielle Blutversorgung des Gehirns (11)

### **1.3 Morphologie und Lage**

Morphologisch unterscheidet man die weitaus häufigeren sakkulären (sackförmigen) von den fusiformen (spindelförmigen) Aneurysmen. Auch eine Mischform aus beiden Typen kommt gelegentlich vor. Jede dieser Formen tritt bevorzugt an einem jeweils anderen Ort auf. Sackförmige Aneurysmen befinden sich in der Regel an Arteriengabelungen und betreffen meist den vorderen Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii und seine zu- und abführenden Arterien. Fusiforme Aneurysmen hingegen befinden sich eher im Bereich des hinteren Kreislaufs, am häufigsten an der Arteria basilaris. (12) Intrakranielle Aneurysmen betreffen am häufigsten die Arterien der vorderen Zirkulation: 35-40% A. cerebri anterior (dabei vor allem die A. communicans anterior), 30% A. carotis interna, 20-25% A. cerebri media. Nur rund 10% fallen auf die hintere Zirkulation. (13) Aneurysmen können nur wenige Millimeter aber auch mehrere Zentimeter groß sein. Besonders große Aneurysmen, die einen Durchmesser von mindestens 25mm haben, werden als Riesenaneurysmen bezeichnet. (12)

### **1.4 Pathogenese und Risikofaktoren**

Trotz jahrelanger intensiver Forschung ist die Entstehung cerebraler Aneurysmen bis heute nicht vollständig geklärt.

Vor einigen Jahren nahm man an, dass ein angeborener Defekt der Tunica Media der Arterie die Ursache für die Entstehung sakkulärer cerebraler Aneurysmen an bestimmten Prädilektionsstellen ist. (13) Diese Hypothese geriet jedoch in Zweifel, als sich durch Autopsiestudien zeigte, dass Mediadefekte an den Verzweigungsstellen der cerebralen Arterien bei rund 80% der Bevölkerung vorkommen, von denen der Großteil keine cerebralen Aneurysmen aufweist. Eine der weiteren Beobachtungen, die nicht für diese Theorie spricht war der Umstand, dass diese Wanddefekte gehäuft in der hinteren Zirkulation vorkommen, während cerebrale Aneurysmen vermehrt in der vorderen Zirkulation lokalisiert sind. (14)

In neueren Studien geht man heute eher davon aus, dass die Entstehung cerebraler Aneurysmen mit einem chronischen Entzündungsprozess zusammenhängt, der einen Gewebsumbau bedingt. Dabei begünstigt eine

Beanspruchung durch Scherkräfte und Veränderung der Hämodynamik einen Schaden am Endothel des Gefäßes und der Lamina elastica. Diese Defekte regen wiederum eine erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen an, die eine Fülle von Entzündungszellen (Monozyten, Makrophagen, Neutrophile und Lymphozyten) anlocken. Die nun versammelten Zellen produzieren neben Zytokinen auch Kollagenasen und Proteinasen, die die Wand des Blutgefäßes schwächen und so zur Entstehung und Wachstum des Aneurysmas führen. (15)

Für den Umstand, dass der Auslöser erworben ist, würde die Tatsache sprechen, dass eher ältere Menschen von einem Aneurysma betroffen sind. (13)

Unter den Risikofaktoren für die Entstehung, beziehungsweise Ruptur von sakkulären Aneurysmen, kann man die kongenitalen von den erworbenen Ursachen differenzieren.

Zu den kongenitalen begünstigenden Faktoren zählen zum Beispiel Syndrome wie die polyzystische Nierenerkrankung. Auch viele Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom, das Marfan-Syndrom und die Fibromuskuläre Dysplasie erhöhen das Risiko einer Erkrankung. (16)

Eine Rolle spielen auch familiäre Häufungen, denn bei den Verwandten ersten Grades von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung ist die Wahrscheinlichkeit für ein cerebrales Aneurysma um das 2,5 – 4,0fache erhöht. (13)

Zu den Umwelt- bzw. erworbenen Faktoren, die vor allem auch bei Größe und Rupturwahrscheinlichkeit eine Rolle spielen, gehören Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Bluthochdruck, sowie andere vaskuläre Erkrankungen.

Aneurysmen, die man mit Infektionen, Traumen oder Tumoren in Verbindung bringen kann, bilden mit 1-2% aller Aneurysmen eher die Ausnahme. (16) Ein dissezierendes Aneurysma entsteht meist durch eine mechanische Verletzung der Arterien durch ein Trauma. Eine Prädilektionsstelle befindet sich in diesem Kontext an der Passage der Hirngefäße durch die Schädelbasis und die Dura mater. Die ebenfalls selten auftretenden mykotischen Aneurysmen entstehen in der Regel durch eine Infektion des Gefäßes mit Bakterien (in erster Linie im Zuge einer Endokarditis) oder Pilzen (zum Beispiel durch Aspiration von Süßwasser). (13)

Eine exakte Häufigkeit cerebraler Aneurysmen ist schwer auszumachen. Die in Autopsiestudien ermittelte Prävalenz aller cerebraler Aneurysmen umspielt einen Bereich von 0,2 – 9%. Durch Evaluierung von Arteriogrammen konnte Winn et al. eine minimale Prävalenz von 0,65% für unrupturierte asymptotische cerebrale Aneurysmen feststellen. (17)

## **1.5 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik**

Die Existenz eines cerebralen Aneurysmas kann auf unterschiedlichen Wegen augenscheinlich werden. Unrupturierte Aneurysmen können zufällig, durch aus anderen medizinischen Indikationen veranlasster Bildgebung, oder aber auf Grund gezielter Untersuchungen wegen einem mit einem Aneurysma zu vereinbarem klinischen Erscheinungsbild entdeckt werden. (18) Die wohl gefährlichste, als auch häufigste klinische Präsentation ist die Ruptur des Aneurysmas einhergehend mit den Symptomen einer Subarachnoidalblutung. (19)

### **1.5.1 Subarachnoidalblutung**

Die Ruptur eines cerebralen Aneurysmas ist mit Abstand die häufigste Ursache einer nicht traumatischen Subarachnoidalblutung. Dabei kommt es zu einer Einblutung in den Liquor cerebrospinalis enthaltenden Raum zwischen den Hirnhäuten Arachnoidea und Pia mater. Die Inzidenz einer solchen Blutung ohne ein zu Grunde liegendes Trauma beträgt in Mitteleuropa rund 1/10000. (13) Eine höhere Inzidenz wurde beispielsweise in Finnland und Japan eruiert. Jedoch ist in diesen Ländern nicht wie zu vermuten wäre, die Prävalenz cerebraler Aneurysmen entsprechend höher, sondern das Risiko einer Ruptur. (19) Die mittlere Letalitätsrate nach aneurysmaler Subarachnoidalblutung, unter Einbeziehung verschiedener Länder, ist in den letzten drei Jahrzehnten auf Grund des Fortschritts in Diagnostik und Behandlung trotz steigendem Patientenalter um rund 17% gesunken. Sie variiert nun je nach Land zwischen 27 und 44 %. (20)

Eine akute arterielle Blutung im Subarachnoidalraum präsentiert sich vorwiegend mit sehr starken, plötzlich einsetzenden Kopfschmerzen, die häufig auch als Vernichtungskopfschmerz bezeichnet werden. Ursache dafür ist die hohe Schmerzintensität, auf Grund derer ihn sogar Betroffene mit einer langen Kopfschmerzanamnese als stärksten Kopfschmerz ihres Lebens charakterisieren. (13) Dieser Schmerz geht oft mit Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen und Nackensteifigkeit einher. Je nach Ausprägung der Blutung kann es zusätzlich auch zu Verwirrung, neurologischen Defiziten und Bewusstseinsintrübung bis hin zum Koma kommen. Rund ein Drittel der Patienten präsentieren sich schon einige Zeit davor mit leichteren Kopfschmerzen, deren Grund kleine Warnblutungen sind, die schon auf die bevorstehende Gefahr hindeuten.

Die für die Prognose des Outcomes wichtige klinische Symptomatik kann nach verschiedenen Skalen klassifiziert werden. Die zwei gebräuchlichsten Einteilungssysteme sind die Hunt und Hess Klassifikation (siehe Tabelle 1) und die Skala der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (siehe Tabelle 2): (19)

<b>Grad</b>	<b>Symptomatik</b>
<b>I</b>	Asymptomatisch / leichte Kopfschmerzen und/oder dezenter Meningismus
<b>II</b>	Mittlere bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, außer Hirnnervenparesen kein weiteres neurologisches Defizit
<b>III</b>	Benommenheit, Verwirrtheitszustand oder leichte fokale neurologische Defizite
<b>IV</b>	Soporöser Zustand, mittlere bis schwere Hemiparese, eventuell frühe Dezerebrationszeichen (Strecksynergismen), vegetative Störungen
<b>V</b>	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Erscheinungsbild
<b>+I</b>	bei dem gleichzeitigen Vorliegen von schweren systemischen Erkrankungen (z.B. Hypertonus, Diabetes)

*Tabelle 1: Hunt und Hess Skala – zur Einschätzung des klinischen Schweregrades einer akuten Subarachnoidalblutung (entnommen aus Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. 1968. (21) Tabelle erstellt und modifiziert von Obermair, K. 2017)*

1974 fügte der Autor nachträglich den Grad 0 (nicht rupturiertes Aneurysma) und den Grad Ia (neurologischer Ausfall (z.B. Parese des N. oculomotorius) ohne meningeale Reizung) zur Hunt und Hess Skala hinzu. (22)

<b>Grad</b>	<b>Glasgow Coma Score</b>	<b>Motorisches Defizit</b>
<b>I</b>	15	-
<b>II</b>	14-13	-
<b>III</b>	14-13	+
<b>IV</b>	12-7	+/-
<b>V</b>	6-3	+/-

*Tabelle 2: Klassifikation der Schwere einer Subarachnoidalblutung nach der Skala der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (entnommen aus Teasdale G et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. 1988. (23) Tabelle erstellt von Obermair, K. 2017)*

Bei klinischem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung, auf Grund der oben genannten Leitsymptome, sollte so schnell wie möglich ein natives CT veranlasst werden. (13,24,25) Das CT verfügt in den ersten 24h nach der Ruptur über eine Sensitivität von 95%, die dann in weiterer Folge nach und nach abfällt. Manche MR Sequenzen haben in den ersten Tagen eine vergleichbare Sensitivität, sind aber meist schlechter verfügbar. (24) Das frische Blut erscheint auf den Bildern hyperdens (weiß) und kann in seinem Ausmaß mittels der Klassifikation nach Fischer (siehe Tabelle 3) beschrieben werden. Des Weiteren kann das CT Hinweis auf eine Liquorzirkulationsstörung oder eventuell schon grobe Hinweise auf die Lage eines rupturierten Aneurysmas geben. (13) Lässt sich bei suspektem klinischen Erscheinungsbild im nativen CT keine Blutung darstellen, ist die Notwendigkeit einer Lumbalpunktion zur Absicherung gegeben. Lassen sich Blutabbauprodukte im Liquor nachweisen, ist das ein Hinweis auf eine abgelaufene Subarachnoidalblutung. (13,24,25) Am anschaulichsten lässt sich

Bilirubin im Liquor nachweisen, da es ihm eine typische gelbliche (xanthochrome) Farbe verleiht.

Zum Aufspüren des als Blutungsquelle fungierenden Aneurysmas kann eine CT-Angiographie oder bei ausreichend gutem klinischen Zustand der PatientenIn bevorzugt eine Katheterangiographie in Behandlungsbereitschaft durchgeführt werden. (13)

<b>Grad nach Fischer</b>	<b>CT-Befund</b>
<b>I</b>	kein Blut nachweisbar
<b>II</b>	Blut diffus oder in dünnen (<1mm) vertikalen Schichten in der Inselzisterne, der Cisterna ambiens oder im Interhemisphärenspalt detektierbar
<b>III</b>	lokalisierte Blutgerinnsel und/oder vertikale Blutschichten (>=1mm) sichtbar
<b>IV</b>	intrazerebrale oder intraventrikuläre Blutgerinnsel mit diffuser oder ohne Subarachnoidalblutung

*Tabelle 3: Fischer Klassifikation: Einteilung der Schwere einer Subarachnoidalblutung hinsichtlich des CT-Befundes. (entnommen aus Fischer et al. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. 1980. (26) Tabelle erstellt von Obermair, K. 2017)*

### **1.5.2 Klinische Präsentation unrupturierter Aneurysmen**

Unrupturierte Aneurysmen sind in den meisten Fällen asymptomatisch oder treten nur mit sehr unspezifischen Symptomen, wie zum Beispiel Kopfschmerzen oder Schwindel in Erscheinung. (18) Je nach Größe und Lage können sie aber auch benachbarte neurale Strukturen komprimieren und so eindeutiger Anzeichen wie Nervenparesen auslösen. (27) Laut einer Studie der „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA)“ führen in erster Linie Kopfschmerzen (36,0%), Ischämische cerebrovaskuläre Ereignisse (17,6%) und

Hirnnervenparesen (15,4%) zur Diagnose eines unrupturierten Aneurysmas. Seltener Ursachen sind zum Beispiel Masseneffekte und Krampfanfälle. (28)

Die Irritation eines Hirnnervs kann ihren Ursprung in einem durch das Aneurysma ausgelösten Masseneffekt, der Reizung des Nervs durch das Wachstum des Aneurysmas oder dem Dehnen der Nervenwand finden.

Auftretende Hirnnervenparesen lassen auf die Lokalisation des Aneurysmas schließen und können, wenn sie akut auftreten, ein Warnzeichen vor einer bevorstehenden Ruptur sein. So deutet eine isolierte Parese des Nervus oculomotorius beispielsweise auf ein Aneurysma der hinteren Zirkulation hin. Vor allem ein durch ein Aneurysma der A. communicans posterior ausgelöster Masseneffekt ist eine bekannte und potentiell sehr gefährliche Ursache für eine Kompression des N. oculomotorius. Aber auch ein Basilarisspitzenaneurysma, ein Aneurysma der A. cerebri posterior oder der A. basilaris - A. cerebelli superior-Gabelung kann sehr selten zu einer Okulomotoriusparese führen.

Aneurysmen der Arteria carotis interna während des Verlaufs im Sinus cavernosus können Paresen des N. trochlearis, N. trigeminus oder N. abducens auslösen. (18)

### **1.5.3 Diagnose eines cerebralen Aneurysmas**

Zur Diagnose eines cerebralen Aneurysmas und Erfassung seiner Größe, Lage und Morphologie eignen sich vor allem folgende drei bildgebende Untersuchungen: (29)

- Katheter-Angiographie
- CT-Angiographie (CTA)
- MR-Angiographie (MRA) (29)

#### Katheter-Angiographie

Die Katheter-Angiographie, unter Verwendung der arteriellen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) ist der Goldstandard der Aneurysmadiagnostik. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung ist es mit dieser Untersuchung

möglich Aneurysmen aufzuzeigen, die mit CTA oder MRA vielleicht übersehen worden wären. (30) Dabei wird über einen meist über die A. femoralis communis eingeführten Katheter, der mit Hilfe eines Führungsdrahtes geführt wird, intraarteriell Kontrastmittel in die zu untersuchenden Gefäße appliziert. Danach wird mittels Röntgenstrahlung ein Bild erstellt, dessen unterschiedliche Dichtewerte zunächst in ein digitales Signal umgewandelt werden. Dieses wird anschließend gespeichert und verarbeitet. Bei der digitalen Subtraktionsangiographie wird zuerst eine Aufnahme ohne Kontrastmittel gemacht und so ein sogenanntes „Maskenbild“ erzeugt. Dieses wird von dem nach der anschließenden Kontrastierung erstellten „Füllungsbild“ subtrahiert. Das so entstandene Bild zeigt nun die untersuchten Gefäße ohne die Überlagerung von anderen Strukturen. Weiters ist es mit dieser Methode möglich, die verschiedenen Phasen des Kontrastmitteldurchflusses (wie arteriell, kapillär, venös) zu beurteilen. Ein technischer Fortschritt ist die digitale subtrahierte Rotationsangiographie, die mit Hilfe der Rotation eines C-Bogens um die zu untersuchende Region das jeweilige Gefäß aus verschiedenen Winkeln aufnehmen kann. Die so entstehenden Bilder können mit Hilfe von Nachbearbeitungsverfahren anschließend für 3D-Rekonstruktionen genutzt werden.

Die Pfadfinder- oder „Road-map“-Technik bei der dem gegenwärtigen angiographischen Bild ein vorab erzeugtes Subtraktionsbild unterlegt wird, erleichtert insbesondere bei interventionellen Eingriffen die Orientierung.

Ein besonderer Vorteil der Katheter-Angiographie gegenüber den nicht invasiven Untersuchungsmethoden (CTA und MRA) ist die Möglichkeit, bei Bedarf eine sofortige endovaskuläre Behandlung durchzuführen. (31)

### CT-Angiographie

Im Rahmen einer CT-Angiographie erfolgt die Darstellung der arteriellen cerebralen Gefäße mittels Spiral-CT unter Verwendung eines intravenös verabreichten Kontrastmittels. Aus den auf diesem Weg erzeugten kontrastreichen Schnittbildern, können anschließend 3D-Rekonstruktionen berechnet werden. (32) Zum Auffinden der gesuchten Aneurysmen sind die Originalschichten am besten geeignet. Um einen besseren Eindruck von den für die Therapieplanung

entscheidenden Größen wie Morphologie, Halsdurchmesser, Durchmesser und Lage in Bezug auf benachbarte Strukturen zu bekommen, werden die Nachbearbeitungsverfahren MIP (Maximumintensitätsprojektion) und VRT (Volume-Rendering-Technik) zur 3D-Rekonstruktion verwendet. (33)

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die aktuell verwendeten Mehrschicht-CTs cerebrale Aneurysmen mit Durchmesser >4mm mit nahezu 100%iger Sensitivität abbilden können. Für 3mm und kleinere Aneurysmen ist die Sensitivität von früher CT-Technologie nicht zufriedenstellend. Studien mit aktuellerer Technik ergaben bessere Sensitivitätswerte. (30) Unter Verwendung eines modernen 64-Schicht-CTs durch medizinisches Personal mit langjähriger Erfahrung auf diesem Gebiet, konnten in einer Studie Aneurysmen unter 3mm sogar mit 96,3%iger Sensitivität erkannt werden. (34)

### MR-Angiographie

Obwohl die MR in der Diagnostik der Subarachnoidalblutung mittels FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) hohe Sensitivitätswerte erzielt, ist sie in der Notfalldiagnostik auf Grund der längeren Untersuchungsdauer nicht als Standardbildgebung vertreten. Sie wird jedoch bei Patienten mit starkem Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung und negativem CT beziehungsweise Katheter-Angiographie als sekundäre Untersuchung eingesetzt.

In der Aneurysmadiagnostik kann die MRA sowohl mit, als auch ohne Kontrastmittel eingesetzt werden. (30)

Der Vorteil der Time-of-flight (TOF)-Sequenz gegenüber anderen MRA-Methoden besteht darin, dass dafür zusätzlich zum Wegfall der Belastung durch ionisierende Strahlung, auch keine Gabe von Kontrastmittel nötig ist. (30,31) Dieser Vorzug ist vor allem bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kontrastmittelallergie zu beachten. Obwohl die Untersuchungen mit und ohne Kontrastmittel eine ähnlich hohe Sensitivität erzielen, ist die kontrastmittelverstärkte MRA dennoch auf Grund der Möglichkeit der Artefakt-Minimierung überlegen. Um wiederholte Strahlenbelastung und wenn nötig auch Kontrastmittelgabe zu verhindern wird die MRA häufig als Screening-Methode und zu Nachkontrollen verwendet. (30)

## **1.6 Behandlungsoptionen**

Im Allgemeinen stehen für das Management rupturierter und unrupturierter cerebraler Aneurysmen dieselben chirurgischen und endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten zur Option. Grundlegend kann man eine Einteilung in ein offenes, chirurgisches und ein interventionelles, endovaskuläres Management vornehmen. (12) Ziel dieser Eingriffe ist es, das Aneurysma vollständig und vor allem nach einer Subarachnoidalblutung, in möglichst kurzer Zeit vom Blutfluss auszuschließen. (35) Je nach Risiko für eine Ruptur ergibt sich für unrupturierte Aneurysmen zusätzlich noch die Möglichkeit des konservativen Managements. (29)

### **1.6.1 Chirurgische Behandlungsoptionen**

#### Clipping

Bei dieser schon seit Jahrzehnten verwendeten Technik aus der Mikrochirurgie, wird je nach Position des Aneurysmas an einer geeigneten Stelle eine Kraniotomie vorgenommen. Anschließend folgt die Freilegung des Aneurysmas und dessen vollständige Abtrennung vom Trägergefäß durch die Setzung eines Clips am Aneurysmahals. Um sich des Erfolgs des Eingriffes zu versichern ist eine Angiographie im Anschluss nötig. (13,35)

#### Wrapping

Ist eine Ausschaltung des Aneurysmas vom Blutfluss auf Grund von essentiellen Gefäßabgängen nicht indiziert, kann man mit Hilfe dieser Technik versuchen es mit Gewebe einzuhüllen und so seine Wand zu verstärken. Verwendung hierfür finden körpereigene Materialien wie Muskeln oder Faszien, aber auch nicht auflösbare körperfremde Stoffe (Leinen, Gaze, Kunststoff). Da das Wrapping weder das Aneurysma von der Zirkulation abschließt, noch eine Zunahme der Größe sicher verhindert, ist das Ausmaß seines Nutzens umstritten. (13)

## Trapping

Sehr große spindelförmige Aneurysmen können durch Verschluss des Ausgangsgefäßes vor und nach der Aussackung mittels Clipping oder Coils eliminiert werden. Zuvor muss allerdings die ausreichende Versorgung durch Kollateralarterien mit einem Ballonokklusionstest geprüft werden. Ist diese nicht gegeben, sind Bypässe von Nöten. (13)

## **1.6.2 Coiling**

Die Embolisation cerebraler Aneurysmen mit Coils, die elektrolytisch abgesetzt werden, wurde von Guido Guglielmi zu Beginn der 1990er Jahre zum ersten Mal durchgeführt. Dabei wird das Aneurysma zur Gänze mit Platinspiralen gefüllt. Dadurch wird eine Thrombosierung im Lumen der Gefäßaussackung in Gang gesetzt, durch die es zu einer Okklusion des Aneurysmas kommt. In weiterer Folge kommt es zu einer Reaktion auf das Platin als Fremdkörper mit einer Wandverdickung, was einer Ruptur entgegenwirkt. Auch hier sind Kontrollangiographien nach dem Eingriff von Nöten. (13)

Die Metallspiralen sind mit einem Draht verbunden über den ihre Position im Aneurysma nach Bedarf verändert werden kann. Ist die Coil in eine zufriedenstellende Position manövriert worden, wird sie vom Draht abgesetzt. Für diesen Ablösevorgang stehen heute je nach System verschiedene Mechanismen zur Verfügung (zum Beispiel elektrolytisch, mechanisch, hydrodynamisch oder elektrothermisch).

Grundsätzlich werden mit dieser Methode idealerweise Aneurysmen behandelt, die im Verhältnis zum Aneurysmadom einen relativ engen Hals haben. Tritt eine solche Gefäßaussackung jedoch breitbasiger in Erscheinung, besteht die Gefahr, dass die Coils nicht sicher im Aneurysmasack verankert bleiben. Ist diese Situation gegeben, kann man sich unter anderem folgenden als erfolgreich erwiesenen Methoden zuwenden: (13)

- *Dreidimensionale Coils:* 3D-Coils nehmen nach Absetzung vom Mikrokatheter eine dreidimensionale Form an, was zu besseren Resultaten bei breitbasigen Aneurysmen führt.

- *Zwei-Katheter-Technik:* Bei dieser Methode wird die auf Grund des zu breiten Aneurysmahalses fehlende Stabilität durch einen vorübergehend eingeführten zweiten Mikrokatheter gewährleistet. An seiner Coil, die erst am Ende des Eingriffs abgesetzt wird, werden die weiteren benötigten Coils befestigt.
- *Ballon-Remodelling:* Durch das Aufblasen eines mittels Mikrokatheter eingeführten Ballons im Trägergefäß, wird während der Dauer des Eingriffs der Aneurysmahals überbrückt und so einer Verlagerung der Coils entgegen gewirkt. Bei längerer Okklusion des Gefäßes durch den Ballon muss eine ausreichende distale Versorgung mit Kollateralen gewährleistet sein.
- *Stentassistierte Coil-Okklusion:* Um eine räumliche Barriere zwischen Aneurysma und Gefäß zu schaffen, besteht die Möglichkeit den Aneurysmahals zu überstentet und danach das Aneurysma mit Coils auszufüllen. Der Mikrokatheter für die Coil-Implantation kann entweder vorher eingebracht und überstentet werden (Jailing-Technik) oder im Nachhinein durch die Stentmaschen in die Gefäßaussackung vorgeschoben werden. Um eine Dissektion oder Ruptur durch die Entfaltung des Stents mittels Ballon zu umgehen werden heute fast ausschließlich selbstexpandierende Stents verwendet. (13)

### 1.6.3 Behandlung mit Flow Diverter

Unter einem Flow Diverter versteht man ein tubuläres Geflecht aus Metall, das den Hals des Aneurysmas bedeckend in dessen Trägergefäß eingesetzt wird. Die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode ergibt sich aus einer Flussumleitung des Blutstroms vom Aneurysma weg, was in weiterer Folge zu einer Thrombosierung und nachfolgend zu einer Okklusion der Gefäßaussackung führt. Flow Diverter sind ein junges endovaskuläres Behandlungskonzept, erst 2008 wurden mehrere Modelle in Europa für die Therapie cerebraler Aneurysmen zugelassen. (36)

Ziel dieser Gefäßstütze ist es das Trägergefäß des Aneurysmas wieder zu rekonstruieren. Dieses Funktionsprinzip begründet sich einerseits auf der Veränderung des Blutaus- und einstroms in das Aneurysma, was in weiterer Folge zu der oben erwähnten Thrombosierung, anschließendem fibrotischem Umbau

und letzten Endes zum Verschluss führt. Zum anderen wird die Gefäßwand durch eine Bedeckung des Stents am Hals des Aneurysmas mit einer Neointima bestehend aus glatten Muskel- und Bindegewebszellen wiederhergestellt. (37)

Die Funktion der Flussumleitung ergibt sich aus verschiedenen konstruktionsbedingten Parametern:

- Porosität: beschreibt das Verhältnis von der Fläche ohne Metallbedeckung zur Gesamtoberfläche des Stents.
- Porendichte: gibt die Anzahl der Poren pro Flächeneinheit an.

Um den Effekt der Flussumleitung zu erreichen sind im Vergleich zu herkömmlichen Stents, die zum Beispiel beim stentassistierten Coiling verwendet werden, eine niedrigere Porosität bei einer höheren Porendichte von Nöten. (38)

In einer an Hasen durchgeführten Studie war der Flow Diverter mit 70% Porosität und einer Porendichte von 18 Poren pro  $\text{mm}^2$  den anderen im Hinblick auf erreichte Okklusion überlegen. Dadurch kam man hier zum Schluss, dass die Porendichte womöglich ein entscheidenderer Faktor hinsichtlich der Steigerung der Effizienz von Flow Divertern ist, als die Porosität. (39)

Wichtig dabei ist es, die Perfusion der mitüberdeckten Seitenäste des Trärgesäßes zu gewährleisten. Dafür ist ein ausreichender Druckunterschied zwischen dem behandelten Gefäß und der davon abgehenden Arterie notwendig. Aber auch bei vorhandenem Druckgradient nimmt der Blutfluss ab, wenn mehr als die Hälfte der Ausflussmündung überdeckt ist. (40)

Anfangs war die Indikationstellung für den Einsatz von Flow Divertern auf große, sehr breitbasige oder fusiforme Aneurysmen der A. carotis interna vom petrosen bis zum klinoidalen Segment beschränkt. (41) Insbesondere große, breitbasige Aneurysmen stellen vor allem in Regionen die schlecht zugänglich und mit einer hohen Morbidität vergesellschaftet sind eine chirurgische Herausforderung dar. Solche Gefäßaussackungen sind auch mittels Coiling schwer zu behandeln, da eine ausreichend dichte Packung mit Coils schwer zu erreichen ist und deswegen die Gefahr einer nicht ausreichenden Embolisation und somit eines Aneurysmarezidivs erhöht ist. Auch der Versuch mit Ballon- bzw Stent assistiertem Coiling eine Okklusion zu erreichen mündet oft in einem Wiederauftreten des Aneurysmas. Eine noch größere Herausforderung stellen

fusiforme Aneurysmen dar. Chirurgisch versuchte man hier mit einem Gefäßclip das Trägergefäß zu rekonstruieren, oft blieb aber nur der Verschluss des Ausgangsgefäßes mit oder ohne Setzung eines Bypasses. Auch die Möglichkeiten in der endovaskulären Behandlung waren vor dem Einsatz von Flow Divertern auf die Verwendung von oft mehreren Stents limitiert, eine Methode die sowohl das Risiko einer thrombembolischen Komplikation als auch das Eingriffsrisiko erhöht. (42) Bis zum heutigen Zeitpunkt eröffneten sich jedoch viele weitere Indikationen, wie kleine Aneurysmen, dissezierte Gefäßaussackungen und Rezidivaneurysmen für diesen Eingriff. Es wird eine viel größere Bandbreite an Lokalisationen wie zum Beispiel A. cerebri anterior Aneurysmen, M3-M4 Aneurysmen oder Gefäßaussackungen der hinteren Zirkulation abgedeckt. Sogar für rupturierte Aneurysmen stellen Flow Diverter heutzutage eine Behandlungsoption dar. Eine neue Entwicklung im Bereich Flussumleitung beziehungsweise -unterbrechung stellen intrasakkuläre, also direkt ins das Aneurysma eingesetzte Metallgeflechte dar. Ein Vorteil dieser Behandlungsoption im Vergleich zu den ins Trägergefäß eingesetzten Flow Divertern ist die fehlende Notwendigkeit einer Thrombozytenaggregationshemmung. (41)

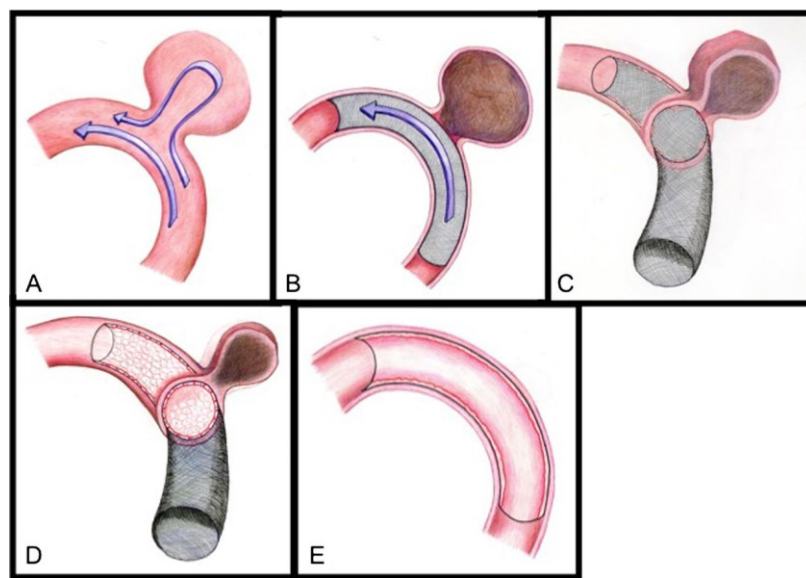


Abbildung 4: Funktionsprinzip eines Flow Diverters (43)

A: Blutfluss im Aneurysma und Trägergefäß vor der Behandlung; B: nach der Intervention ist der Blutfluss in das Aneurysma weitgehend unterbunden; C&D: Thrombosierung und nachfolgende Okklusion des Aneurysmas; E: Entstehung einer Neointima (Abbildung entnommen aus Jiang B, Paff M, Colby GP, Coon AL, Lin L-M. Cerebral aneurysm treatment: modern neurovascular techniques. 2016 (43) )

### Ablauf des Eingriffs

Ungefähr 5-7 Tage vor dem Eingriff werden die PatientInnen mit einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung unter Verwendung von Aspirin und Clopidogrel medikamentös vorbereitet um das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses zu reduzieren. Mittels Plättchenaggregationstest wird das therapeutische Ansprechen der Arzneimittel vor der Operation kontrolliert. Zu Beginn wird noch einmal die Gefäßsituation, Lage, Größe, Morphologie des zu behandelnden Aneurysmas mittels einer diagnostischen Angiographie evaluiert.

Während des gesamten Eingriffes sind mehrere angiographische Durchgänge von Nöten um sich der Durchgängigkeit der Gefäße zu versichern und den Grad der Perfusion des Aneurysmas zu verfolgen.

Unter Intubationsnarkose wird der Mikrokatheter über einen in der Regel transfemorale Zugang mit Hilfe eines Führungsdrahtes in das Zielgefäß geführt. Nach geeigneter Positionierung des Mikrokatheters distal des Aneurysmas wird der selbstexpandierende Stent durch Zurückziehen des Katheters bei gleichzeitigem Vorschub des Flow Diverters abgesetzt. Schlussendlich werden in einer Kontrollangiographie noch einmal die Durchgängigkeit des Gefäßsystems und der Grad der Okklusion des Aneurysmas überprüft. (44)

### **1.6.4 Konservatives Management und Rupturrisiko**

Handelt es sich um unrupturierte Aneurysmen, sollte man immer das Risiko einer Ruptur und das Risiko eines Eingriffs gegeneinander abwägen. Um die Gefahr einer Ruptur eines sakkulären Aneurysmas abschätzen zu können wurde der sogenannte „PHASES Score“ entwickelt. Forscher evaluierten dazu Daten von mehreren prospektiven Studien in denen das Auftreten von Subarachnoidalblutungen erfasst wurde. Die sechs prognostisch am meisten aussagekräftigen Charakteristika vom jeweiligen Aneurysma, beziehungsweise PatientIn (Alter, Hypertension, stattgefundene Subarachnoidalblutung, Größe des Aneurysmas, Lokalisation des Aneurysmas und Herkunft der PatientIn) wurde herangezogen um damit die 5 Jahres Rupturwahrscheinlichkeit zu bestimmen. (45) Eine weitere Entscheidungshilfe kann der „Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score (UIATS)“ sein. Er basiert jedoch nicht auf Studiendaten, sondern

auf den Empfehlungen eines internationalen, aus mehreren Berufsgruppen bestehenden Expertenteams. Mittels Punktesystem für Variablen das Aneurysma, die PatientIn und die Behandlung betreffend, wird je ein Wert, der konservatives Management und einer, der einen Eingriff begünstigt berechnet. Unterscheiden sich die beiden Werte um 3 oder mehr Punkte, zieht das eine Empfehlung für die Option mit dem höheren Ergebnis nach sich. Unterscheiden sie sich um 2 oder weniger Punkte kann keine gültige Empfehlung abgegeben werden. Dieses Modell eignet sich jedoch auch ausschließlich zur Beurteilung sakkulärer Aneurysmen, mit einigen weiteren Ausnahmen. (46)

Das konservative Management beinhaltet in regelmäßigen Abständen routinemäßige Kontrollen durch MRA oder CTA. Wenn sich das Aneurysma nicht verändert können die Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen verlängert werden. Im Falle einer Größenprogredienz des Aneurysmas sollte eine endovaskuläre oder chirurgische Behandlung empfohlen werden. (29)

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Fragestellung und Aufbau der Studie***

Die Fragestellung dieser Studie befasst sich mit cerebralen Aneurysmen, die an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz mit Flow Divertern behandelt wurden. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Indikationen, die Behandlung sowie über den technischen und klinischen Outcome des Einsatzes von Flow Divertern bei cerebralen Aneurysmen zu geben.

Dies wird in Form einer retrospektiven, monozentrischen Datenanalyse ohne Patientenkontakt durchgeführt.

Im Vorfeld wurde dafür ein Antrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz betreffend die Beurteilung der Durchführbarkeit der Studie gestellt. Nach der Erlangung eines positiven Votums, wurde um einen Benutzereinstieg für das openMEDOCS System des Landeskrankenhaus Graz angesucht.

Die Auswahl der für die Studie in Frage kommenden PatientInnen erfolgte durch eine Abfrage der Radiologie Datenbank nach Eingriffen mit Flow Divertern im ausgewählten Studienzeitraum. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien wurden die Operationen gefiltert und nur die für diese Studie relevanten Fälle näher betrachtet.

Die benötigten Daten wurden dann aus dem openMEDOCS, zum Großteil aus Arztbriefen und Dokumenten der Radiologie (OP-Berichte, bildgebende Untersuchungen) entnommen. Bei fehlender Auffindung der gewünschten Daten wurden auch die übrigen Dokumente nach den gesuchten Informationen durchgesehen. Die Daten wurden im Anschluss pseudonymisiert in eine Microsoft Excel Tabelle übertragen. Sie wurden nur den an dieser Diplomarbeit unmittelbar beteiligten Personen zugänglich gemacht.

Im späteren Verlauf wurden die Daten in Microsoft Excel und SPSS eingelesen, tabellarisiert und mittels deskriptiver Statistik von mir ausgewertet.

## 2.2 Material

Folgende Flow Diverter Modelle fanden in vielfältigen Abmessungen in den endovaskulären Eingriffen Verwendung (siehe Tabelle 4):

- PED (Pipeline embolization device; Medtronic)
- SILK (Balt Extrusion)
- Surpass (Stryker)
- FRED (Flow Re-direction Endoluminal Device; MicroVention)
- p64 (Phenox)
- WEB (Woven EndoBridge; Sequent Medical)

<b>Flow Diverter</b>	<b>Ø[mm]</b>	<b>l[mm]</b>	<b>Material</b>	<b>Design</b>	<b>zurückziehbar</b>
PED	2,5-5	10-35	Kobalt-Chrom & Platin-Wolfram	48 geflochtene Drähte	Ja (Pipeline Flex, die volle Länge)
SILK	2-5	15-40	Nitinol (Nickel-Titan Legierung) & Platin	48 geflochtene Drähte	Ja, SILK(+) bis zu 90%
Surpass	2-5	12-50	Kobalt-Chrom & Platin-Wolfram	Ø=2: 48, Ø=3-4: 72 Ø=5: 96 - geflochtene Drähte	Ja, bis auf 11mm
FRED	3,5-5,5	7-56	Nitinol & verwobenes Tantal	Doppellagig; 48 geflochtene Drähte im inneren & 16 im äußeren Stent	Ja, bis zu 80%
p64	2,5-5	12-36	Nitinol	64 geflochtene Drähte	Ja
WEB -SL: zylindrisch -SLS: kugelartig	SL: 4-11	SL:3-9	Nitinol Drähte mit röntgendichten Platinmarkern	geflochtene Drähte: SL: zylindrisch SLS: kugelartig	Ja

*Tabelle 4: Verwendete Flow Diverter Modelle und ihre Charakteristika (entnommen aus Rajah G, Narayanan S, Rangel-Castilla L. Update on flow diverters for the endovascular management of cerebral aneurysms. 2017 (41), Tabelle erstellt und modifiziert von Obermair, K. 2017)*

## **2.3 Einschlusskriterien und Zielgrößen**

In die Studie werden alle PatientInnen, deren cerebrales Aneurysma im Zeitraum Mai 2005 bis Mai 2016 an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz mit einem oder mehreren Flow Divertern behandelt wurde, inkludiert. In der Studie nicht berücksichtigt wurden extrakraniell eingesetzte Flow Diverter.

Es wurden gleichermaßen männliche und weibliche PatientInnen, in einem Alter von 0 bis 125 Jahren eingeschlossen.

Es sollen vor allem die Komplikationen (Thrombembolisches Ereignis (Stentstenose, Embolie, Infarkt), Dissektion, intrakranielle Blutung, Hyperperfusionssyndrom, Operativ sanierungsbedürftiges Punktionshämatom, Neurologische Symptomatik ohne radiologisches Korrelat und Verschluss der A. communicans posterior), die Mortalitätsrate, die Verschlussrate sowie der technische Outcome analysiert werden.

Des Weiteren werden Alter und Geschlecht der PatientIn, Lokalisation des Aneurysmas, Indikation für die Behandlung mit Flow Diverter, weitere erforderliche Behandlungsmaßnahmen während des Eingriffs, Symptomatik, Größe des Aneurysmas, Rezidive, Vorbehandlung des Aneurysmas, Vorhandensein von mehreren Aneurysmen und die verwendeten Flow Diverter Modelle betrachtet.

Im oben genannten ausgewählten Studienzeitraum wurden 56 PatientInnen an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz auf Grund eines cerebralen Aneurysmas mit einem Flow Diverter behandelt.

## **3 Resultate**

### ***3.1 PatientInnenkollektiv***

Im zuvor angeführten Studienzeitraum wurden insgesamt 56 PatientInnen ermittelt, die an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz mit Flow Divertern behandelt wurden und den Einschlusskriterien entsprechen. 4 PatientInnen waren von einer Ruptur des Aneurysmas vor dem Eingriff betroffen. Da Flow Diverter für rupturierte Aneurysmen eher als sekundäre Behandlungsoption fungieren werden sie, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, in der nachfolgenden Tabelle 5 gesondert angeführt. Bei 3 weiteren PatientInnen wäre eine Behandlung mit Flow Diverter geplant gewesen. Da sich diese während des Eingriffs als nicht durchführbar erwies, wurden 2 Aneurysmen anderweitig interventionell versorgt. Ein Aneurysma wurde belassen, da es ausreichend embolisiert und die PatientIn beschwerdefrei war. Diese Fälle wurden in der Statistik nicht berücksichtigt, um die Resultate nicht zu verfälschen.

Die folgende Auswertung bezieht sich auf die verbleibenden 52 PatientInnen, welche auf Grund eines unrupturierten intrakraniellen Aneurysmas im Studienzeitraum an der Universitätsklinik für Radiologie in Graz behandelt wurden. Diese wurden wegen 54 cerebralen Aneurysmen in insgesamt 56 Eingriffen mit Flow Divertern behandelt.

Zwei PatientInnen hatten jeweils zwei Aneurysmen, die mittels Flow Diverter behandelbar waren. Bei zwei anderen PatientInnen wurde ein Aneurysma in zwei separaten Eingriffen mit Flow Divertern behandelt.

Unter den 52 PatientInnen waren 42 Frauen und 10 Männer im Alter von 30 bis 76 Jahren. Das Alter zum Eingriffszeitpunkt lag im Durchschnitt bei rund 56,4 Jahren.

<i>Rupturierte Aneurysmen (4 PatientInnen)</i>
<u><b>Aneurysmen:</b></u> 2 breitbasige Aneurysmen, 1 fusiformes, dissezierendes Aneurysma; Größe: 1 Riesenaneurysma, 3 kleine Aneurysmen
<u><b>Technischer Outcome:</b></u> Alle 4 Flow Diverter wurden erfolgreich eingesetzt.
<u><b>Komplikationen:</b></u> 1 Stentstenose, 2 Infarkte
<u><b>Verschluss:</b></u> 2 Aneurysmen konnten vollständig verschlossen werden.
<u><b>Todesfälle:</b></u> Eine PatientIn verstarb an einem Mediainfarkt mit Hirnstammkompression auf Grund einer Stentstenose, eine zweite auf Grund der durch die vorhergehende Subarachnoidalblutung ausgelösten cerebralen Einklemmung.

*Tabelle 5: Vor dem Eingriff rupturierte Aneurysmen (Tabelle erstellt von Obermair K., 2017)*

### **3.2 Aneurysmen**

Zur Lokalisation der Aneurysmen wurde die in diesem Fachgebiet am weitesten verbreitete Einteilung der A. carotis interna nach Bouthillier (siehe Kapitel 1.2.1) verwendet. Hierbei wurden die Beschreibungen der Lokalisationen dem jeweils am passendsten erscheinenden Segment von C1-C7 zugeordnet. Bei mehreren unterschiedlichen Angaben wurde die am häufigsten dokumentierte Lokalisation gewählt. In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die Lokalisationen der Aneurysmen nach Häufigkeit aufgelistet. Am häufigsten wurden Aneurysmen der A. carotis interna (49 Aneurysmen, 90,7%), vor allem im ophthalmischen Segment (C6) (17 Aneurysmen, 31,5%) behandelt. 50 Aneurysmen (92,6%) befanden sich in der vorderen und nur 4 (7,4%) in der hinteren Zirkulation.

<b>Lokalisation</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>A. carotis interna C4</b>	10	18,5%
<b>C5</b>	8	14,8%
<b>C6</b>	17	31,5%
<b>C7</b>	12	22,2%
<b>Mediabifurkation</b>	1	1,9%
<b>A. carotis interna (nicht näher definiert)</b>	2	3,7%
<b>A. vertebralis</b>	2	3,7%
<b>A. basilaris</b>	2	3,7%

*Tabelle 6: Lokalisation der mit Flow Diverter behandelten Aneurysmen (Tabelle erstellt von Obermair, K. 2017)*

Hinsichtlich der Größe der Aneurysmen waren nur Daten von 53 der insgesamt 54 Aneurysmen verwertbar. Es wurde der maximale Durchmesser des Aneurysmas ermittelt und bei unterschiedlichen Größenangaben bezüglich eines Aneurysmas der größte gemessene Wert verwendet, da dieser mit einer Rupturwahrscheinlichkeit korreliert. Bei Rezidiven bezieht sich die angegebene Größe auf die ursprüngliche Größe des Aneurysmas, nicht auf die der aktuellen Rezidivperfusion.

Unter Bezugnahme auf den Maximaldurchmesser wurden die Aneurysmen zur besseren Anschaulichkeit in Riesenaneurysmen (>25mm), große Aneurysmen (10-25mm) und kleine Aneurysmen (<10mm) unterteilt. Die Aneurysmagröße bewegte sich von 2-37mm. Die mittlere Aneurysmagröße liegt bei 13mm. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Größenverteilung:

<b>Größenkategorie</b>	<b>Anzahl der Aneurysmen</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Riesenaneurysmen (&gt;25mm)</b>	5	9,4%
<b>Große Aneurysmen (10-25mm)</b>	24	45,3%
<b>Kleine Aneurysmen (&lt;10mm)</b>	24	45,3%

*Tabelle 7: Größenverteilung der behandelten Aneurysmen (Tabelle erstellt von Obermair, K. 2017)*

Bei 22 von 52 Patientinnen (42,3%) waren mehrere Aneurysmen bekannt.

### **3.3 Behandlungsindikation und Symptomatik**

Für die Behandlung mittels Flow Diverter wurde zwischen den gängigsten, in der Fachliteratur beschriebenen Indikationen, wie folgt unterschieden:

- Breitbasiges Aneurysma (wenn in den Dokumenten als solche beschrieben)
- Riesenaneurysma (>25mm)
- Fusiformes Aneurysma (wenn in den Dokumenten als fusiform bezeichnet)
- Frustrane Vorbehandlung

In einem Fall (1,8%) kann auf Grund der fehlenden Größenangabe kein Rückschluss auf das Vorhandensein eines Riesenaneurysmas gezogen werden. Von den 56 Eingriffen ließen sich insgesamt 45 (80,4%) einer oder mehrerer der angegebenen Indikationen zuordnen, bei 11 Eingriffen (19,6%) war keine Zuordnung möglich. Die am häufigsten vertretene Indikation für einen Eingriff mit Flow Diverter war die Breitbasigkeit des Aneurysmas (37 Fälle, 66,1%). In einem

Fall wurde die Vorbehandlung nicht als Indikation gewertet. Bei dieser PatientIn wollte man ursprünglich einen Flow Diverter und Coils in einem Eingriff einsetzen. Da die richtige Stentgröße nicht lagernd war, wurde der Flow Diverter wenige Tage später eingebracht. Somit handelte es sich um keine frustrane Vorbehandlung. In der nachfolgenden Tabelle 8 werden die Indikationen für die Eingriffe veranschaulicht:

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl zuordenbarer Fälle</b>	<b>Prozentanteil der Eingriffe</b>
<b>Breitbasig</b>	37	66,1%
<b>Riesenaneurysma</b>	5	9,1%
<b>Fusiform</b>	6	10,7%
<b>Frustrane Vorbehandlung</b>	14	25,0%
<b>Keine spezielle Indikation für Flow Diverter</b>	11	19,6%

*Tabelle 8: Indikationen für eine Behandlung mit Flow Diverter (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

In 14 der 56 Eingriffe (25,0%) war dem Aneurysma eine klinische Symptomatik zuordenbar. In 42 von 56 Fällen (75,0%) konnten dem Aneurysma keine klinischen Beschwerden eindeutig zugeordnet werden. Kopfschmerzen wurden als Symptomatik nicht berücksichtigt, da bei keiner der PatientInnen eine genaue Kopfschmerzanamnese durchgeführt wurde. Auf Grund der Häufigkeit dieses Symptoms, unabhängig von dem Vorhandensein eines Aneurysmas, ließ sich keine eindeutige Zuordnung vornehmen.

Es wurde folgende Symptomatik berücksichtigt:

- Ophthalmologische Symptomatik
- Trigeminusneuralgie

In 13 Fällen (23,2%) trat das Aneurysma mit einer ophthalmologischen Symptomatik in Erscheinung. Darunter verbargen sich in erster Linie Okulomotorius- und Abduzenspareesen. In einem Fall (1,8%) kam es zu einer Trigeminusneuralgie.

<b>Symptomatik</b>	<b>Fälle</b>	<b>Prozentanteil der Eingriffe</b>
<b>Ophthalmologische Symptomatik</b>	13	23,2%
<b>Trigeminusneuralgie</b>	1	1,8%
<b>Keine Symptomatik</b>	42	75,0%

*Tabelle 9: Symptomatik vor der Behandlung (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

### **3.4 Eingriff**

In 56 Eingriffen wurden 54 Aneurysmen an 52 PatientInnen behandelt.

#### **3.4.1 Vorbehandlung des Aneurysmas**

Eine Vorbehandlung des Aneurysmas mit einer oder mehreren Behandlungsmethoden hatte in 15 Fällen (26,8%) stattgefunden. In 41 Fällen (73,2%) war die Behandlung mit Flow Diverter der primäre Versuch das Aneurysma zu

verschließen. In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Vorbehandlungen und ihre Kombinationen aufgelistet.

<b>Vorbehandlung</b>	<b>Fälle</b>	<b>Prozentanteil der Eingriffe</b>
<b>Coiling</b>	8	14,3%
<b>Stent</b>	1	1,8%
<b>Flow Diverter</b>	1	1,8%
<b>Flow Diverter und Coiling</b>	1	1,8%
<b>Coiling und Stent</b>	4	7,1%
<b>Keine Vorbehandlung</b>	41	73,2%

*Tabelle 10: Vorbehandlung der Aneurysmen (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

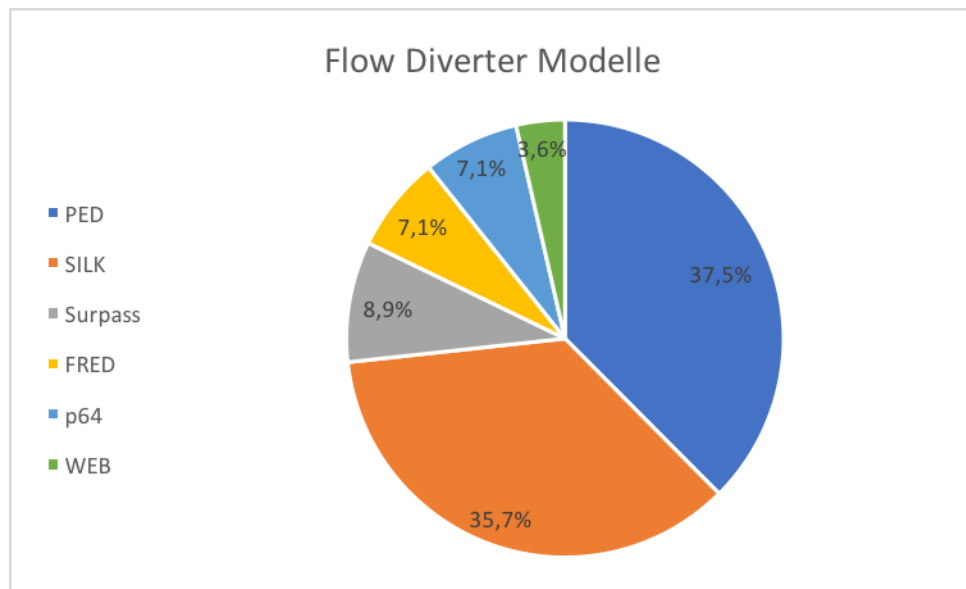
### **3.4.2 Flow Diverter**

In 56 Interventionen wurden den PatientInnen insgesamt 70 Flow Diverter eingesetzt. In 44 Eingriffen (78,6%) reichte der Einsatz von nur einem Flow Diverter. Bei 11 Eingriffen (19,6%) war der Einsatz von 2 Flow Divertern nötig und bei einem (1,8%) sogar der von 4 Flow Divertern. Das entspricht einem Durchschnitt von rund 1,3 Flow Divertern pro Eingriff. Es wurde in jedem Fall, der den Einsatz von mehreren Flow Divertern notwendig machte, wieder dasselbe Modell verwendet.

In den Interventionen kamen 6 verschiedene Modelle des Flow Diverter, in einer Vielzahl von unterschiedlichen Maßen, zum Einsatz. Mit Abstand am häufigsten wurden der Pipeline embolization device (in 37,5% der Eingriffe) und der Silk Stent (in 35,7% der Eingriffe) verwendet.

<b>Flow Diverter</b>	<b>Anzahl der Eingriffe</b>	<b>Prozentanteil der Eingriffe</b>
<b>PED</b>	21	37,5%
<b>SILK</b>	20	35,7%
<b>Surpass</b>	5	8,9%
<b>FRED</b>	4	7,1%
<b>p64</b>	4	7,1%
<b>WEB</b>	2	3,6%

*Tabelle 11: Häufigkeitstabelle des verwendeten Flow Diverter Modells auf Eingriffsebene (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*



*Abbildung 5: Häufigkeit der verwendeten Flow Diverter Modelle (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)*

### 3.4.3 Zusätzliche Maßnahmen während des Eingriffs

Das Setzen von einer oder mehreren zusätzlichen Maßnahmen wie Coiling, Implantation eines Neurostents und Nachdilatation des Flow Diverters mittels Ballon war in 19 Fällen (33,9%) der Eingriffe notwendig, um die Wahrscheinlichkeit eines Aneurysmaverschlusses zu erhöhen. In 37 von 56 Fällen (66,1%) wurden Flow Diverter als alleinige Behandlungsmaßnahme eingesetzt. Am häufigsten (14 Fälle, 25,0%) wurden zusätzlich Coils in das Aneurysma eingesetzt. Eine genaue Auflistung der zusätzlich angewandten Techniken und ihrer Kombinationen befindet sich in Tabelle 12:

<b>Zusätzliche Maßnahme</b>	<b>Anzahl der Eingriffe</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Coiling</b>	9	16,1%
<b>Ballondilatation</b>	4	7,1%
<b>Neurostent</b>	1	1,8%
<b>Coiling &amp; Ballondilatation</b>	4	7,1%
<b>Coiling &amp; Ballondilatation &amp; Neurostent</b>	1	1,8%

*Tabelle 12: Zusätzlich verwendete Techniken während der Intervention (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

### 3.5 Bildgebende Nachuntersuchung und Aneurysmaverschluss

Der Grad des Aneurysmaverschlusses konnte nur in 47 der 54 Aneurysmen ausreichend beurteilt werden. In 7 Fällen konnte die Aneurysmaokklusion wegen fehlender bildgebender Nachuntersuchungen nicht beurteilt werden. Grund für die fehlende Information ist in 3 Fällen das Ableben der PatientInnen in Folge eines postinterventionellen komplikationsreichen Verlaufs. In 4 Fällen waren unter anderem wegen Rückkehr der PatientIn ins Ausland oder fehlendem

Nachkommen von vereinbarten Terminen keine oder nur ungenügende Daten ermittelbar. Da auch in den verbleibenden Fällen häufig keine quantitativ beurteilbare Restperfusion dokumentiert wurde, war nur folgende kategorische Unterteilung der Aneurysmaokklusion möglich:

- Vollständiger Verschluss (wenn als solcher in einer postinterventionellen Untersuchung beschrieben)
- Kleine Restperfusion
- Unzureichender Verschluss

Von 47 zu beurteilenden Aneurysmen wurde in 38 Fällen (80,9%) ein durch Bildgebung bestätigter vollständiger Verschluss dokumentiert. Bei einer PatientIn waren dazu 2 Eingriffe mit Flow Diverter notwendig. Eine verbleibende Restperfusion wurde in 3 Fällen (6,4%) dokumentiert. 6 Aneurysmen (12,8%) konnten nur ungenügend verschlossen werden. Da die vorhandene Beschreibung der Fälle mit Restperfusion darauf schließen lässt, dass es sich jeweils um eine sehr kleine verbleibende Perfusion handelt, wurden diese Fälle als erfolgreiche Behandlung gewertet. Somit wurden 41 der 47 (87,2%) Aneurysmen erfolgreich behandelt. Zur besseren Übersicht ist der Grad des Aneurysmaverschlusses in Tabelle 13 beschrieben und in Abbildung 6 graphisch aufgearbeitet:

<b>Okklusion</b>	<b>Fälle</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Vollständiger Verschluss</b>	38	80,9%
<b>Kleine Restperfusion</b>	3	6,4%
<b>Erfolgreiche Behandlung</b>	41	87,2%
<b>Unzureichender Verschluss</b>	6	12,8%

*Tabelle 13: Grad des Aneurysmaverschlusses (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

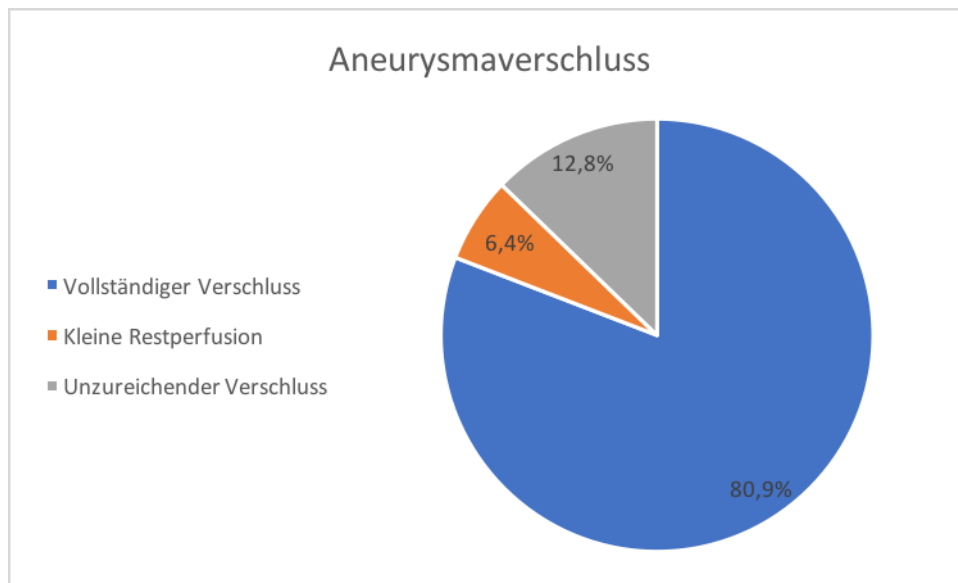


Abbildung 6: Grad des Aneurysmaverschlusses (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)

Insgesamt konnten 46 der 54 Aneurysmen hinsichtlich des Verschlussgrades nach Größen beurteilt werden, da hier entsprechende Daten vorlagen.

In der Gruppe der kleinen Aneurysmen (<10mm) lag die Quote eines erfolgreichen Verschlusses (vollständiger Verschluss und Verschluss mit Restperfusion) bei 23 von 23 Eingriffen (100%). Bei den großen Aneurysmen (10-25mm) konnte eine solche Okklusion bei 15 (75,0%) von 20 Eingriffen erreicht werden. Unter den Riesenaneurysmen (>25mm) wurde dieses Ziel in 2 (66,7%) von 3 Interventionen erreicht.

<b>Größenkategorie</b>	<b>Erfolgreiche Behandlung</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Kleine Aneurysmen</b>	23 von 23	100,0%
<b>Große Aneurysmen</b>	15 von 20	75,0%
<b>Riesenaneurysmen</b>	2 von 3	66,7%

Tabelle 14: Erfolgreicher Aneurysmaverschluss in Bezug auf die Aneurysmagröße (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)

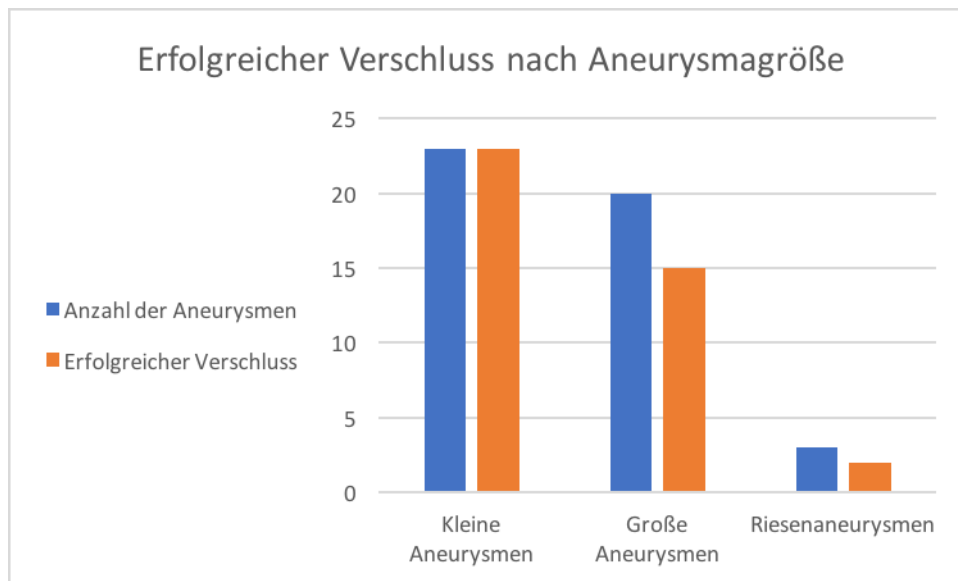


Abbildung 7: Erfolgreicher Verschluss nach Aneurysmagröße (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)

### 3.6 Technischer Outcome

Alle 54 Aneurysmen konnten erfolgreich mit einem oder mehreren Flow Divertern behandelt werden.

An verfahrensbezogenen technischen Details ist anzumerken, dass sich der Stent in einem Eingriff als defekt erwies und nicht öffnen ließ. In einem anderen Eingriff kam es zu einer Invagination des Flow Diverters. Beide Stents wurden wieder entfernt und neue Flow Diverter erfolgreich eingesetzt. In 4 Eingriffen kam es zu thrombembolischen Ereignissen, die periinterventionell mit Eptifibatid aufgelöst wurden und ohne klinische Konsequenz blieben.

### 3.7 *Klinischer Outcome*

Es wurden folgende auftretende Komplikationen berücksichtigt:

- Thrombembolisches Ereignis (Stentstenose, Embolie, Infarkt)
- Dissektion
- Intrakranielle Blutung nach dem Eingriff
- Hyperperfusionssyndrom
- Operativ sanierungsbedürftiges Punktionshämatom
- Neurologische Symptomatik ohne radiologisches Korrelat
- Verschluss der A. communicans posterior

Bei 16 der 52 PatientInnen (30,8%) traten nach oder während der Eingriffe Komplikationen in unterschiedlicher Schweregradausprägung auf. Meist (13 Fälle) kam es dabei zu einer Komplikation, in jeweils zwei Eingriffen kam es zu zwei verschiedenen Komplikationen und in einem Eingriff zu 3 unterschiedlichen Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen waren thrombembolische Ereignisse (7 PatientInnen, 13,5%), wobei unter diesem Überbegriff Stentstenosen, Embolien und Infarkte zusammengefasst wurden und die Komplikationen in ihrem Schweregrad variierten. Bei 4 PatientInnen (7,7%) kam es während der Intervention zu einem iatrogen verursachten Dissekat. In einem Fall betraf dies die A. carotis interna und wurde mit einem Verschluss des Gefäßes durch Coils behandelt. Im zweiten Fall wurde ein Dissekat der A. iliaca externa verursacht, welches noch in derselben Intervention mittels Nintinolstent saniert wurde. 2 Dissekte waren nicht flusslimitierend und zogen keine klinische Symptomatik nach sich. 3 PatientInnen (5,8%) erlitten nach der Intervention eine intrakranielle Blutung, wobei zwei dieser Blutungen zum Tod führten. Eine PatientIn verstarb an einer 12 Tage nach dem Eingriff auftretenden Spätruptur, die andere an einer am Eingriffstag auftretenden Subarachnoidalblutung, die durch eine bis dato unbekannte Gerinnungsstörung begünstigt wurde. Bei 3 PatientInnen (5,8%) traten nach dem Eingriff neurologische Symptome auf, für die kein radiologisches Korrelat in der Bildgebung gefunden wurde. Unter diesem Begriff wurden folgende Symptome zusammengefasst: diskrete Facialisparesie, Paresse der Extremität, Sprachstörung und Gesichtsfelddefekt. Alle erwähnten

neurologischen Symptome bildeten sich wieder zurück. Jeweils eine PatientIn (1,9%) erlitt ein Hyperperfusionssyndrom, und eine (1,9%) ein operativ sanierungsbedürftiges Punktionshämatom. Bei einer angiographischen Kontrolle 6 Monate nach dem Eingriff, wurde bei einer PatientIn ein Verschluss der A. communicans posterior, deren Ostium bei dem Eingriff mit dem Flow Diverter überdeckt worden war, detektiert. In der nachfolgenden Tabelle 15 wird der klinische Outcome zusammengefasst und in Abbildung 8 die Aufteilung der Komplikationen graphisch aufgearbeitet:

<b>Komplikation</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Thrombembolisches Ereignis</b>	7	13,5%
<b>Dissektion</b>	4	7,7%
<b>Intrakranielle Blutung</b>	3	5,8%
<b>Hyperperfusionssyndrom</b>	1	1,9%
<b>Punktionshämatom</b>	1	1,9%
<b>Neurologische Symptomatik</b>	3	5,8%
<b>Verschluss der A. communicans posterior</b>	1	1,9
<b>Keine Komplikationen</b>	36	69,2%
<b>Komplikationen gesamt</b>	16	30,8%
<b>Eingriffsbezogene Mortalität</b>	2	3,8%

*Tabelle 15: Klinischer Outcome (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)*

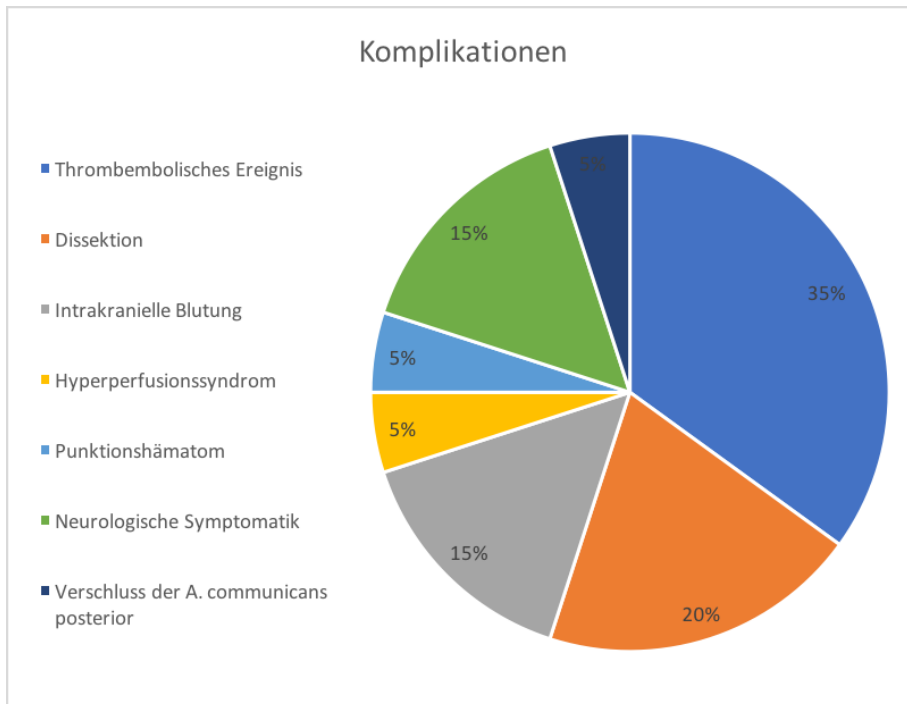


Abbildung 8: Aufteilung der Komplikationen (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)

Es traten in 6 von 21 Fällen (28,6%) Komplikationen bei Eingriffen auf, in denen der Pipeline Flow Diverter verwendet wurde. Bei dem Einsatz des Silk Stents kam es in 5 der 20 Interventionen (25,0%), bei der Verwendung des FRED in 1 von 4 Fällen (25,0%) und beim p64 Flow Diverter in 1 von 4 (25,0%). In den beiden Behandlungen mit WEB Device kam es zu keinen Komplikationen. Bei der Behandlung mit dem Surpass Flow Diverter im Verhältnis die meisten Komplikationen auf (3 von 5 Eingriffen, 60%).

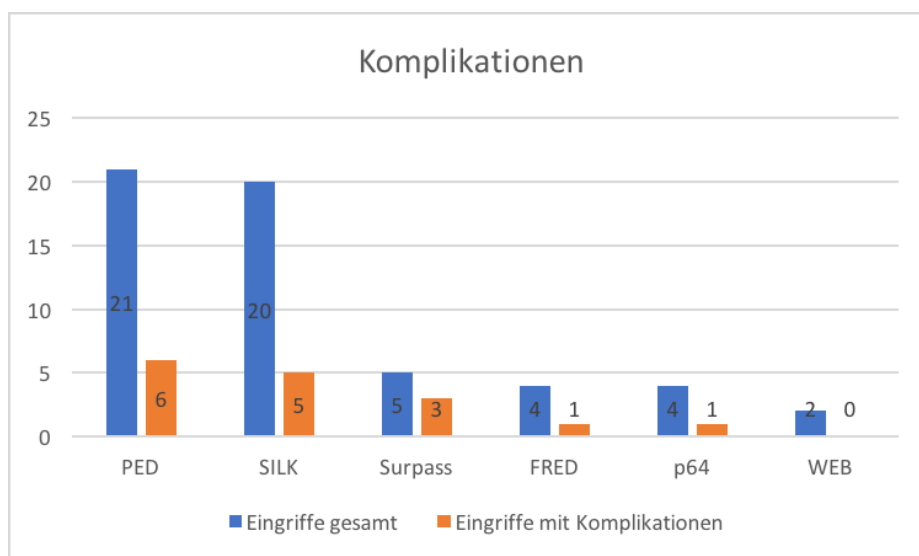


Abbildung 9: Komplikationen nach Flow Diverter Modell (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)

Zusätzlich wurden die erfassten Komplikationen nach Schweregrad wie folgt unterteilt:

- *Leichte Komplikation:* neurologische Symptomatik ohne radiologisches Korrelat, Hyperperfusionssyndrom, thrombembolische Ereignisse mit sich schnell zurückbildender klinischer Symptomatik
- *Mittelschwere Komplikationen:* Dissektion, Stentstenose, operativ sanierungsbedürftiges Punktionshämatom, Verschluss A. communicans posterior
- *Schwere Komplikationen:* Subarachnoidalblutungen

Am häufigsten traten leichte Komplikationen (50%) auf. In der nachfolgenden Tabelle 16 sind die Komplikationsgrade erfasst und in Abbildung 10 graphisch dargestellt:

<b>Schweregrad</b>	<b>Anzahl an Komplikationen</b>	<b>Prozentanteil</b>
<b>Leichte Komplikationen</b>	10	50,0%
<b>Mittelschwere Komplikationen</b>	7	35,0%
<b>Schwere Komplikationen</b>	3	15,0%

Tabelle 16: Komplikationen nach Schweregrad (Tabelle erstellt von Obermair K. 2017)

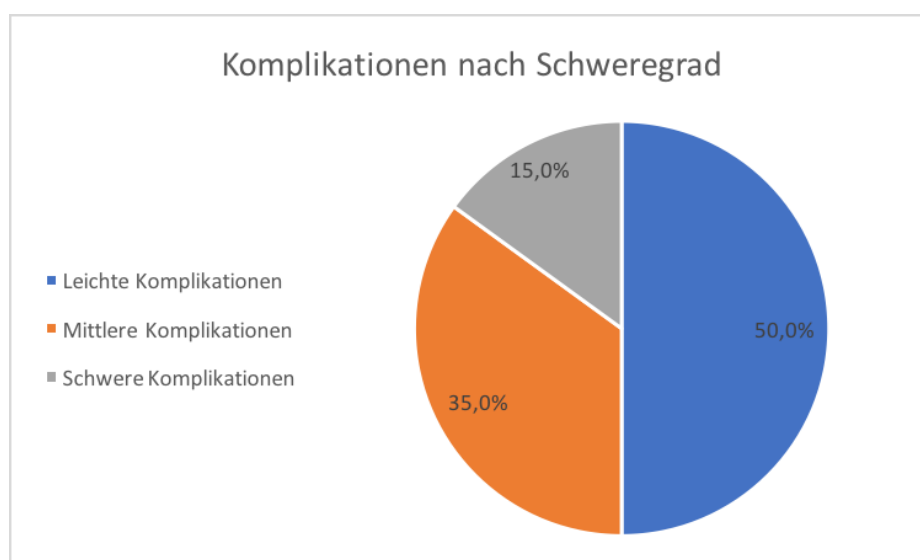


Abbildung 10: Komplikationen nach Schweregrad (Abbildung erstellt von Obermair K. 2017)

### **3.7.1 Mortalität**

Zwei PatientInnen verstarben nach dem Eingriff an Komplikationen. Dadurch ergibt sich eine eingriffsbezogene Mortalitätsrate von rund 3,6%. In beiden Fällen führte eine Subarachnoidalblutung, in einem Fall 12 Tage nach dem Eingriff und im anderen Fall am Eingriffstag, zum Ableben. Ein weitere PatientIn verstarb zwei Tage nach dem Eingriff an den Folgen des durch die Raumforderung ausgelösten erhöhten Hirndrucks. Da dieser Todesfall nicht eingriffsbezogen war, wurde er in der Mortalitätsrate nicht berücksichtigt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Aneurysmaverschluss und Technischer Outcome

Die Schwierigkeit bei der Beurteilung des Verschlusses der behandelten Aneurysmen bestand darin, dass nur selten eine quantitative Beschreibung der Okklusion dokumentiert wurde. Dadurch war nur eine grobe kategorische Einteilung möglich, die auf Grund der verschiedenen behandelnden Interventionalisten sehr wahrscheinlich subjektiv unterschiedlich bewertet wurde. Eine „geringe Restperfusion“ wurde deswegen, auf Grund der bei manchen Aneurysmen vorhandenen Daten bezüglich der Größe der Restperfusion, als erfolgreicher Eingriff gewertet.

In 87,2% der Eingriffe konnte das Aneurysma vollständig oder mit kleiner Restperfusion verschlossen werden und wurde somit erfolgreich behandelt. Ein vollständiger Verschluss des Aneurysmas konnte in 80,9% der Eingriffe erzielt werden. Diese Verschlussrate liegt im Bereich der in der Metaanalyse von Briganti et al. ermittelten mittleren Rate der vollständig verschlossenen Aneurysmen. Hier wurde unter Berücksichtigung von 18 Studien zum Zeitpunkt der letzten bildgebenden Kontrolle eine mittlere Verschlussrate von 81,5% (Wertebereich 69-100%) festgestellt. Zu erwähnen ist, dass in die genannte Metaanalyse unter anderem auch Studien einfließen, die einen Anteil an rupturierten Aneurysmen beinhalten. (47) Die Aneurysmagröße scheint in dieser Arbeit einen Einfluss auf die erfolgreiche Okklusion zu haben, da diese mit der Größe des Aneurysmas deutlich sinkt. Da in dieser Studie nur 3 Aneurysmen der Größenkategorie Riesenaneurysma entsprachen, lässt sich daraus aber kein aussagekräftiger Schluss ziehen. Auch in der Studie von Briganti et al. konnte eine Korrelation zwischen Aneurysmagröße und Verschluss nicht bestätigt werden. (47)

Bei den in dieser Arbeit betrachteten Eingriffen konnte ein sehr guter technischer Outcome beobachtet werden. In allen Interventionen konnte der Flow Diverter erfolgreich platziert werden.

## **4.2 Klinischer Outcome**

Die in dieser Arbeit erhobene Komplikationsrate liegt bei 30,8%. Damit liegt sie im Vergleich höher als die mittlere Komplikationsrate von 14,6% der unrupturierten Aneurysmen, die in einer von Geng Zhou et al. durchgeführten Metaanalyse unter Berücksichtigung von 60 Studien festgestellt werden konnte. Hier waren die mittelschweren Komplikationen (69,1%) deutlich häufiger, als die leichten (16,1%) und schweren (14,8%) Komplikationen. (48) In der vorliegenden Arbeit waren die Komplikationen im Vergleich dazu, zu Gunsten der leichten Komplikationen (50,0%) verschoben. Mittelschwere Komplikationen lagen bei 35,0% und schwere bei 15,0%. Es wurden also häufiger Komplikationen festgestellt, jedoch mit einem durchschnittlich niedrigerem Schweregrad. Eine mögliche Begründung dafür könnten eine unterschiedliche Definition von eingriffsbezogenen Komplikationen und eine etwaige nicht berücksichtigte Multimorbidität der behandelten PatientInnen sein. Auch ist zu beachten, dass nur eine relativ geringe Anzahl von Interventionen in dieser retrospektiven Datenanalyse berücksichtigt wurden. Die Komplikationsrate der vor dem Eingriff rupturierten Aneurysmen war mit 50,0% deutlich höher, als bei den unrupturierten Aneurysmen (30,8%). Dieses Ergebnis wird auch in der von Geng Zhou et al. verfassten Studie, in der die Komplikationsrate rupturierter Aneurysmen im Mittel mehr als doppelt so hoch war als die der unrupturierten Aneurysmen, belegt. (48) Da für die vorliegende Arbeit kein Langzeitverlauf der aufgetretenen Komplikationen verfolgt wurde, ist eine vergleichende Aussage bezüglich der Morbiditätsrate nicht möglich. In der Metaanalyse von Geng Zhou et al. waren der Pipeline Flow Diverter (PED und PED Flex), gefolgt von dem Surpass Flow Diverter die flussumleitenden Stents mit der höchsten assoziierten Komplikationsrate. (48) In dieser Arbeit traten bei Eingriffen mit dem Surpass Flow Diverter, gefolgt vom p64 und WEB Device die meisten Komplikationen auf. Allerdings lassen sich auf Grund der geringen Fallzahl (nur jeweils 4 Eingriffe mit FRED, 4 Eingriffe mit p64 und nur 2 Eingriffe mit WEB Device) daraus keine aussagekräftigen Schlüsse ableiten. Als eingriffsbezogene Mortalität konnte ein Wert von 3,6% eruiert werden. Dieser liegt im Bereich der in der oben erwähnten Metaanalyse von Geng Zhou et al. ermittelte mittleren Mortalitätsrate von 2,8%. (48)

### **4.3 Rupturierte Aneurysmen**

Bei den 4 PatientInnen mit rupturiertem Aneurysma, die in den Ergebnissen isoliert erwähnt wurden, konnte in 2 Fällen (50,0%) ein Verschluss erreicht werden. In allen 4 Eingriffen konnte der Flow Diverter erfolgreich eingesetzt werden. Im Vergleich zu den unrupturierten Aneurysmen war die Komplikationsrate deutlich erhöht (75,0%). Zu den Komplikationen zählten eine Subarachnoidalblutung und zwei Infarkte. Eine Patientin verstarb an den Folgen der vor dem Eingriff stattgefundenen Subarachnoidalblutung, die andere an einem durch eine Stentstenose ausgelösten Infarkt. Die Mortalitätsrate war somit deutlich höher (50,0%) als bei den unrupturierten Aneurysmen (3,6%).

Auch in der Literatur wird beschrieben, dass rupturierte Aneurysmen für Flow Diverter eine sekundäre Indikation darstellen. Obwohl sie ihrer Funktion, den Blutfluss in das Aneurysma zu reduzieren, sofort nach der Implantation nachkommen, dauert es in den meisten Fällen einen gewissen Zeitraum bis es zum vollständigen Verschluss des Aneurysmas kommt. Dieser Umstand, in Verbindung mit der Notwendigkeit der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung, erhöht das Risiko einer erneuten Blutung deutlich. (47)

### **4.4 Conclusio**

Der technische Outcome dieser Studie ist sehr positiv zu bewerten, da in allen Eingriffen der Flow Diverter erfolgreich platziert werden konnte. Die Verschlussrate liegt im Bereich der mittleren Rate von 18 Vergleichsstudien. Obwohl die Komplikationsrate gegenüber der Vergleichsstudie erhöht ist, konnten überdurchschnittlich viele leichte Komplikationen beobachtet werden. Da in dieser Arbeit die potentiellen und oft klinisch asymptomatischen Ereignisse sehr akribisch erfasst wurden und eine sehr geringe Fallzahl berücksichtigt wurde, ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien begrenzt. Bezüglich eines besseren Vergleichs mit anderen Studien wäre es von Interesse, die Aneurysmaokklusion in festgelegten Zeitabständen zum Eingriffszeitpunkt zu betrachten. Da der Langzeitverlauf der Komplikationen nicht nachverfolgt wurde, konnte keine

Aussage über die Morbidität gemacht werden. Für eine bessere Beurteilung der Komplikationsrate wäre eine Erfassung der Komorbiditäten der jeweiligen PatientInnen möglich. Insgesamt bestätigt diese Arbeit den in vielen anderen Studien gezogenen Schluss, dass Flow Diverter die Bandbreite der endovaskulären Behandlungsmethoden bereichern und eine sichere und erfolgversprechende Möglichkeit zur Versorgung von Aneurysmen darstellen, die mit anderen Therapiemethoden schwer oder nicht behandelbar sind.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Rieger H, Strauss AL, Schoop W, Scheffler A, Driesssen G. Klinische Angiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. 627-663 p.
2. Andreae S, editor. Aortenaneurysma. In: LEXIKON der Krankheiten und Untersuchungen. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
3. Hacke W, editor. Neurologie. 14. Auflag. Springer Berlin Heidelberg; 2016. 184-190 p.
4. Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 6. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag; 2015. 275-293 p.
5. Kretschmer T. Zerebrale Aneurysmen und Gefäßmalformationen: Behandlungsgrundlagen und neurochirurgische Therapie in Fallbeispielen. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 3-29 p.
6. Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe. 11. Auflage. Thieme; 2013. 50-51 p.
7. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. Neurosurgery. 1996;38(3):425–33.
8. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. 3-74 p.
9. Doshi, Amish H. ;Aggarwal APAB. Normal Vascular Anatomy [Internet]. Available from: [https://radiologykey.com/wp-content/uploads/2016/01/B9781416050094500261\\_f18-01-9781416050094.jpg](https://radiologykey.com/wp-content/uploads/2016/01/B9781416050094500261_f18-01-9781416050094.jpg)
10. Kapoor K, Singh B, Dewan LIJ. Variations in the configuration of the circle of Willis. Anat Sci Int. 2008 Jun;83(2):96–106.
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie. Thieme Georg Verlag; 2015. (Prometheus : LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke).
12. Kramer F. Behandlungserfolg neurochirurgischer und endovaskulärer Therapie intrakranieller Aneurysmata von Patienten einer Klinik für Neurochirurgie: eine Versorgungsstudie [Dissertation]. Berlin: Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2016.
13. Moskopp D, Wassmann H. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Stuttgart: Schattauer; 2014. 451-464 p.
14. Hsu W, Clatterbuck RE. Pathogenesis of Cerebral Aneurysms - Growth and Rupture. In: Acute Stroke: Bench to Bedside (Neurological Disease and Therapy). Boca Raton: CRC Press; 2006. p. 15–28.
15. Hosaka K, Hoh BL. Inflammation and Cerebral Aneurysms. Transl Stroke Res. 2014;5(2):190–8.
16. Bacigaluppi S, Piccinelli M, Antiga L, Veneziani A, Passerini T, Rampini P, et al. Factors affecting formation and rupture of intracranial saccular aneurysms. Neurosurg Rev. 2014;37(1):1–14.
17. Winn HR, Jane JA, Taylor J, Kaiser D, Britz GW. Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms. J Neurosurg. 2002 Jan 1;96(1):43–9.
18. Cianfoni A, Pravatà E, De Blasi R, Tschuor CS, Bonaldi G. Clinical presentation of cerebral aneurysms. Eur J Radiol. 2013 Oct 1;82(10):1618–22.
19. D’Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Neurosurg

- Anesthesiol. 2015 Jul 11;27(3):222–40.
20. 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;8(7):635–42.
  21. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan 1;28(1):14–20.
  22. Meixensberger J, Wöbker G, Piek J. *Neurochirurgische Intensivmedizin: Basiswissen für Medizin und Pflege.* W. Zuckschwerdt Verlag; 2017. 75-83 p.
  23. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Nov;51(11):1457.
  24. Diener HC, Weimar C, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, et al., editors. 26 Subarachnoidalblutung (SAB). In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 360–7.
  25. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. *Diagnosis and treatment.* *Neurol (English Ed.)* 2014 Jul;29(6):353–70.
  26. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980 Jan;6(1):1–9.
  27. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014 Apr 1;13(4):393–404.
  28. Investigators. IS of UIA. Unruptured Intracranial Aneurysms — Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *N Engl J Med.* 1998 Dec 10;339(24):1725–33.
  29. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *Sci World J.* 2015;
  30. Yoon NK, McNally S, Taussky P, Park MS. Imaging of cerebral aneurysms: a clinical perspective. *Neurovascular Imaging.* 2016;2(1):6.
  31. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. 5 Gefäßsystem und interventionelle Radiologie (I). In: *Radiologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. p. 418–45.
  32. Klingelhöfer J, Berthele A, Adler S. *Klinikleitfaden Neurologie.* Elsevier Health Sciences; 2017. 74-88 p.
  33. Hosten N, Liebig T. *Computertomographie von Kopf und Wirbelsäule.* Thieme; 2007. 9-34 p. (RRR - Referenz-Reihe Radiologie).
  34. Xing W, Chen W, Sheng J, Peng Y, Lu J, Wu X, et al. Sixty-four-row multislice computed tomographic angiography in the diagnosis and characterization of intracranial aneurysms: Comparison with 3D rotational angiography. Vol. 76, *World Neurosurgery.* Elsevier; 2011. p. 105–13.
  35. Hermann DM, Steiner T, Diener H-C, editors. 34 Intrakranielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutung. In: *Vaskuläre Neurologie [Internet].* 2010th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-42814>
  36. Kisser A, Kirisits A. Endovascular embolization of unruptured intracranial aneurysms with flow diverters. *Decision Support Document No. 83.* Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment; 2015.

37. Simgen A, Junk D, Reith W. Flow Diverter. *Radiologe*. 2012;52(12):1118–24.
38. Gonzalez LF, Jabbour PM, Tjomakaris SI, Dumont AS, Rosenwasser RH. Flow Diversion: New Paradigm for Cerebral Aneurysms. In: Jabbour PM, editor. *Neurovascular Surgical Techniques*. Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited; 2013. p. 214–21.
39. Sadasivan C, Cesar L, Seong J, Rakian A, Hao Q, Tio F, et al. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke*. 2009 Mar 15;40(3):952–8.
40. Krishna C, Sonig A, Natarajan SK, Siddiqui AH. The Expanding Realm of Endovascular Neurosurgery: Flow Diversion for Cerebral Aneurysm Management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2014;10(4):214–9.
41. Rajah G, Narayanan S, Rangel-Castilla L. Update on flow diverters for the endovascular management of cerebral aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2017 Jun 1;42(6):E2.
42. Koch, Matthew J; Stapleton, Christopher J; Walcott, Brian P; Raymond, Scott B; Patel AB. The Advent of Flow Diversion and Its Implications for Cerebral Aneurysm Treatment -A discussion of the principles of flow diversion and current use of flow diversion devices by location and type of aneurysm. *Endovasc Today*. 2017;Volume 6(2):71–6.
43. Jiang B, Paff M, Colby GP, Coon AL, Lin L-M. Cerebral aneurysm treatment: modern neurovascular techniques. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Aug 17;
44. Dieter RS, Dieter RA, Dieter RA, Nanjundappa A. *Endovascular Interventions: A Case-Based Approach*. In Springer New York; 2013. p. 61–88. Available from: <https://books.google.at/books?id=FVu4BAAAQBAJ>
45. Greving JP, Wermer MJH, Brown RDJ, 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.
46. Etminan N, RD B, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score A multidisciplinary consensus. Vol. 85, *Neurology*. 2015. 881–889 p.
47. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*. 2015 Aug;28(4):365–75.
48. Zhou G, Su M, Yin Y-L, Li M-H. Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2017 Jun 1;42(6):E17.