

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. P. Vajkoczy

Habilitationsschrift

**Intrakranielle Riesenaneurysmen - neue Konzepte in Diagnostik und Therapie
und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Julius Dengler

Eingereicht: Juni 2015
Dekan: Professor Dr. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Professor Dr. Michael Buchfelder
2. Gutachter/in: Professor Dr. Rolf Kalff

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	3
1 Einleitung	4
1.1 Aufbau des internationalen Riesenaneurysmregisters	5
1.2 Morphologische Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen	5
1.2 Therapeutische Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen	7
1.3 Wirtschaftliche Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen	8
2 Zielsetzung der Arbeit	9
3 Eigene Ergebnisse	11
3.1 Neue Ansätze zur Quantifizierung von intrakraniellen Riesenaneurysmen	11
3.2 Prävalenz von perianeurysmatischem Ödem bei intrakraniellen Riesenaneurysmen in Abhängigkeit von Größe, Lokalisation und Thrombosierung der Aneurysmen	13
3.3 Beschreibung der Veränderung des Volumens von intrakraniellen Riesenaneurysmen nach operativer Therapie ohne direktes Clipping	15
3.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring bei der operativen Anlage von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen	17
3.5 Vergleich der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen	19
4 Diskussion	21
4.1 Quantifizierung von intrakraniellen Riesenaneurysmen.....	21
4.2 Perianeurysmatisches Ödem bei intrakraniellen Riesenaneurysmen	23
4.3 Veränderung des Masseneffekts nach operativer Therapie intrakranieller Riesenaneurysmen	24
4.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring in der operativen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen	26
4.5 Vergleich der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen	28
5 Zusammenfassung	30
6 Literaturangaben	31
7 Danksagung	36
8 Eidstattliche Erklärung	37

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ICG	Indocyaningrün
IR	intrakranielles Riesenaneurysma
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
MCA	Arteria cerebri media
MEP	motorisch evoziertes Potential
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
PAE	perianeurysmatisches Ödem
r_s	Spearman-Korrelationskoeffizient
SSEP	somatosensibel evoziertes Potential
\$	US-Dollar

1 Einleitung

Intrakranielle Aneurysmen werden nach ihrem Durchmesser eingeteilt in die Kategorien „klein“ (<7mm), „mittel“ (7-13mm), „groß“ (14-24) und „riesig“ (≥ 25 mm).¹ Während in den letzten Jahrzehnten das Wissen über Diagnostik und Therapie von kleinen, mittleren und großen intrakraniellen Aneurysmen beträchtlich ausgebaut werden konnte, so fällt auf, dass intrakranielle Riesenaneurysmen (IR) im Rahmen der meisten klinischen Studien wenn nicht komplett ignoriert, dann doch zumindest deutlich vernachlässigt wurden.^{2,3} Auch wenn IR in diesen Studien kaum eine Rolle spielen, so konnte gezeigt werden, dass der bedeutendste Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität von intrakraniellen Aneurysmen deren Größe ist.^{2,3} Bisher wurden IR nie in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie untersucht. Lediglich einer aus 190 IR bestehenden prospektiven Kohorte, die als Nebenprodukt der *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA) verlaufsbeobachtet wurde, verdanken wir es, zumindest einen gewissen Anhaltspunkt für den Verlauf nach konservativer, endovaskulärer oder mikrochirurgischer IR-Therapie zu erhalten.¹ Es deutet sich dabei an, dass sowohl der natürliche Verlauf, also das Ergebnis der konservativen Therapie, als auch das Ergebnis endovaskulärer oder mikrochirurgischer IR-Therapie als gleichwertig schlecht angesehen werden können und Mortalitätsraten von ca. 10% pro Jahr zu beobachten sind. Diese Zahlen stellen die verlässlichste Evidenz dar, die momentan zur Prognose der Therapie von IR zur Verfügung steht. Sie sind jedoch auch der Grund für die schwierige Situation, in der sich neurovaskuläre Therapeuten befinden, wenn sie von einem Patienten mit der Diagnose eines IR gefragt werden, welche Therapie den größten Erfolg verspricht. Es lässt sich vereinfacht sagen, dass wir relativ genau wissen, dass IR sehr wahrscheinlich die gefährlichsten aller intrakraniellen Aneurysmen sind, wir jedoch insgesamt über sie deutlich weniger belastbare Daten haben, als über alle anderen intrakraniellen Aneurysmen. Es gibt zwei Gründe für diesen relativ blinden Fleck der Aneurysma-Evidenz. Zunächst einmal sind IR selten, sie machen gerade einmal 5% aller intrakraniellen Aneurysmen aus.¹ Viel ausschlaggebender jedoch ist, dass aufgrund der für jegliche Art von Therapie erwarteten schlechten Resultate IR sowohl in der klinischen Routine als auch innerhalb klinischer Studien eher unbeliebt sind. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl die endovaskuläre als auch die mikrochirurgische Therapie von IR deutlich aufwändiger und kostenintensiver sind als die Therapie von kleineren intrakraniellen Aneurysmen. Insgesamt ist also das Risiko sehr hoch, dass IR auch weiterhin ein Dasein im Schatten der einfacher zu therapierenden und auch einfacher zu studierenden kleineren intrakraniellen Aneurysmen führen werden.

Aufbau des internationalen Riesenaneurysmregisters

Um diesem Szenario entgegenzuwirken und damit zu beginnen, belastbarere Evidenz über IR zu erarbeiten, wurden unter Führung der Klinik für Neurochirurgie der Charité im September 2008 die interdisziplinäre Riesenaneurysma-Studiengruppe und das dazugehörige Riesenaneurysmeregister ins Leben gerufen.⁴ Das Register ist eine internationale, multizentrische Beobachtungsstudie, an der derzeit über 40 neurovaskuläre Therapiezentren in Europa und Asien teilnehmen. Genehmigt wurde diese Studie durch die Ethikkommission der Charité in Berlin (EA2/052/08) und durch die Ethikkommissionen jedes einzelnen teilnehmenden Zentrums. Der Aufbau des Registers wurde finanziell unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung über das Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin (Grant-Nummer 01 E0 0801). Das Projekt ist bei *clinicaltrials.gov* registriert (NCT02066493). Das interdisziplinäre Steering Committee des Registers setzt sich zusammen aus Neurologen, Neurointerventionalisten, Neurochirurgen und Epidemiologen. Eines der Hauptziele des Registers ist es, die diagnostischen, therapeutischen und klinischen Daten von 320 prospektiven Patienten mit IR im 5-Jahres-Verlauf zu analysieren. Neben der prospektiven Kohorte gibt es dazu auch eine retrospektive Datensammlung. Es wird besonderer Wert darauf gelegt, dass sich die teilnehmenden Studienzentren aus endovaskulär-neurointerventionalistischen und mikrochirurgisch-operativen Therapieeinrichtungen zusammensetzen, um ausgewogen über den Verlauf der Erkrankung berichten zu können. Um nicht nur klinische sondern auch morphologische Merkmale dieser seltenen Läsionen systematisch untersuchen zu können, wird gezielt auch bildgebende Diagnostik in einer separaten Imaging-Datenbank gesammelt und durch Mitglieder der Studiengruppe unter besonderen Fragestellungen in regelmäßigen Abständen analysiert.

Morphologische Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Im Gegensatz zu kleineren intrakraniellen Aneurysmen üben IR in den meisten Fällen durch das relativ große Volumen, das sie in direkter Nachbarschaft zum Hirn einnehmen, einen deutlichen raumfordernden Masseneffekt auf das Hirn aus.^{5,6} Je nachdem, ob die verlagerten oder komprimierten Hirnareale wichtige Funktionen beinhalten, kommt es allein durch diesen Masseneffekt der IR zu verschieden stark ausgeprägten neurologischen Ausfällen. Es lässt sich vereinfacht sagen, dass der durch IR ausgeübte Masseneffekt sie in der bildgebenden Diagnostik oftmals weniger als Gefäßpathologien erscheinen lässt, sondern vielmehr als intrakranielle Tumoren.

Im Verlauf des Fortschrittes der radiologisch-diagnostischen Möglichkeiten, vor allem mit der Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT), verstand man IR zunehmend

nicht mehr nur als intraluminal bedingte Gefäßpathologien, welche den kleineren Aneurysmen ähnlich sind, sondern erkannte vielmehr, dass sich große Anteile der pathologischen Prozesse bei IR außerhalb des Gefäßlumens und innerhalb der Aneurysmawand abspielen.^{5,7} Schon früh wurde vermutet, dass repetitive Blutungen und Thrombosierungen innerhalb der Aneurysmawand zwiebelschalenartige Schichten entstehen lassen, die insgesamt das IR-Wachstum vorantreiben.⁷ Alleine die Tatsache, dass Thrombus auch außerhalb des Aneurysmalumens und innerhalb der Aneurysmawand beobachtet wurde, also genau anders herum, als dies bei kleineren Aneurysmen der Fall ist, wies deutlich darauf hin, dass sich beim Wachstum von IR offensichtlich andere pathophysiologische Prozesse abspielen, als dies von den kleineren intrakraniellen Aneurysmen bekannt war. Mittlerweile konnte belegt werden, dass Aneurysmawachstum zum großen Teil bedingt ist durch komplexe biologische und metabolische Abläufe innerhalb der Gefäßwand, anstelle alleine nur durch Blutflussunregelmäßigkeiten innerhalb der Gefäße.^{8,9} Hierbei sind es vor allem chronisch-inflammatorische Signalkaskaden, die dynamische Umbauprozesse innerhalb der Aneurysmawand nicht nur auslösen sondern auch aufrechterhalten. Hauptauschlaggebend scheinen sowohl die Leukozyteninvasion aus dem Lumen in die Wand hinein als auch die Hochregulation von Zytokinen zu sein, die für die Degradation der zellulären Matrix sorgen. Es ist vor allem dieses dynamische Gleichgewicht aus pathologischer Degradation und physiologischer Reparatur innerhalb der Aneurysmawand, das darüber entscheidet, ob das Aneurysma rupturiert und dadurch eine Subarachnoidalblutung entsteht oder ob das Aneurysma weiter wächst und dabei viele verschieden strukturierte Kompartimente innerhalb der Aneurysmawand aneinanderreicht. Man geht heute davon aus, dass IR diejenigen intrakraniellen Aneurysmen sind, die es geschafft haben, dass in diesem Gleichgewicht die reparativen Prozesse dominieren und damit einen Schutz vor Ruptur garantieren. Ein besonderer Beleg dafür, dass die Wand von IR aufgrund ihrer hohen metabolischen Aktivität ein gewisses Eigenleben entwickelt, ist die Tatsache, dass IR die einzigen intrakraniellen Aneurysmen sind, bei denen Vasa vasorum existieren, die teilweise den gesamten Körper des IR umgeben und somit für eine separate Durchblutung sorgen, um die komplexen metabolischen Prozesse innerhalb der IR-Wand zu unterhalten.¹⁰

Ein weiteres morphologisches Charakteristikum von IR ist die häufig beobachtete Ausbildung eines perifokalen Ödems, das eher von intrakraniellen Tumoren und intracerebralen Blutungen bekannt ist und bei IR als perianeurysmatisches Ödem (PAE) bezeichnet wird.¹¹ Solch ein PAE kann dafür sorgen, dass der durch das IR verursachte Masseneffekt noch weiter verstärkt wird. Während über die Prävalenz und Entstehung von PAE bisher noch kaum etwas bekannt ist, sind die Hintergründe von perifokalen Ödemen bei anderen Pathologien bereits in mehreren Studien untersucht worden. Besonders relevant

sind hier die Ergebnisse von Untersuchungen von intracerebralen Hämatomen.¹² Es konnte gezeigt werden, dass das Ödem, das um das Hämatom herum entsteht, ausgelöst wird durch ödematogene Proteine, vor allem Thrombin, Komponenten des Komplementsystems und Hämoglobinabbauprodukte, die aus dem Thrombus des Hämatoms sezerniert werden und in das benachbarte Hirngewebe diffundieren. Da IR ebenfalls häufig über thrombosierte Anteile verfügen, die nicht nur innerhalb des Lumens sondern auch innerhalb der Aneurysmawand liegen und somit sehr nahe am umgebenden Hirngewebe, ist eine Analogie zur Ödementstehung beim intracerebralen Hämatom denkbar.

Therapeutische Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Da IR häufig durch ihre Größe nicht nur ihr Ursprungsgefäß sondern sogar benachbarte Gefäße inkorporieren, ist eine direkte Therapie mittels endovaskulärem Coiling oder mikrochirurgischem Clipping in den meisten Fällen unmöglich oder zumindest mit einem erhöhten Blutungs- und Schlaganfallsrisiko verbunden.⁶ Dies ist der therapeutische Hauptunterschied zwischen IR und kleineren intrakraniellen Aneurysmen und auch der Grund dafür, dass IR nicht an jedem neurovaskulären Therapiezentrum behandelt werden können. Spezialisierte Einrichtungen verfügen jedoch über sowohl endovaskuläre als auch mikrochirurgische Behandlungsstrategien, die sich bei IR als effektiv erwiesen haben. Endovaskuläre IR-Therapiemöglichkeiten bestehen vornehmlich aus der kombinierten Implantation von Stents, von denen zumeist mehrere teleskopartig ineinandergeschoben werden müssen, und Coils, die durch die Stents in das verbliebene Restlumen des IR eingebracht werden, so dass dieses thrombosiert und sich somit verschließt.¹³ Im Verlauf der letzten Jahre jedoch deutet sich im endovaskulären Bereich eine Trendwende an hin zu extrem eng gewobenen Stents, sogenannten Flow-Divertern.¹⁴ Für sie ist gezeigt worden, dass sie, wenn sie zwischen die Ostien eines IR eingebracht werden, im Gegensatz zu regulären Stents dafür sorgen, dass kaum noch Blut in das Restlumen des Aneurysmas gelangt. Somit kann das IR-Restlumen zügig thrombosieren, wofür keine Einbringung von Coils hier mehr nötig ist. Auch die mikrochirurgische Therapie von IR unterscheidet sich substantiell von der operativen Therapie kleinerer intrakranieller Aneurysmen. Ähnlich wie bei der mikrochirurgischen Therapie von kleineren Aneurysmen geht es bei ihr darum, einen möglichst effektiven Verschluss des Aneurysmas herbeizuführen. Viel wichtiger ist es jedoch, durch die Operation auch den durch das IR ausgeübten Masseneffekt auf das Hirn zu verringern. Hierzu bieten sich operative Strategien mit Anlage eines cerebrovaskulären Bypasses an, der das Aneurysma komplett umgeht.¹⁵ Bei einer solchen Operation ist es dann nämlich möglich, Teile des IR-Zuflusses oder –Abflusses mit einem Clip zu verschließen. Die Grundidee dahinter ist, dass man somit nicht ein riskantes direktes

Clipping versuchen muss, sondern vielmehr darauf setzt, dass durch die operative Blutfluss-Modifikation, bei der das IR weitestgehend unberührt bleiben kann, im zeitlichen Verlauf nach der Operation weite Teile des IR thrombosieren und dann durch die Natur abgebaut werden können. Die Erfolgchancen dieser indirekten operativen Therapie von IR werden von einigen Autoren angezweifelt.¹⁶ Es wird dabei kritisiert, dass durch den Verzicht auf ein direktes Clipping des IR auch dessen Masseneffekt nicht relevant verringert werden könne. Die Befürworter der cerebrovaskulären Bypass-Strategien halten dem jedoch entgegen, dass das direkte Clipping im Bereich des Körpers eines IR alleine deshalb schon mit hohem Risiko verbunden ist, weil sehr häufig dabei aufgrund der schlechten intraoperativen Übersicht wichtige vom IR abgehende oder mit dem IR verschmolzene Gefäße nicht identifiziert werden können und somit leicht mitverschlossen werden können.⁵ Außerdem beherbergen IR innerhalb ihrer Wand häufig nicht nur Thromben sondern auch Verkalkungen, gegen die ein einfacher mikrochirurgischer Clip nicht genug Kraft aufbringen kann, um eine okkludierende Verformung der IR-Wand herbeizuführen.⁶ Auch wenn die IR Therapie mittels Bypass und partiellem IR-Verschluss als sicherer angesehen werden kann als der Versuch eines direkten Clippings, so ist auch bei ihr ein möglichst gutes Monitoring der neurophysiologischen Funktionen des Patienten während der Operation nötig. Bei der Anlage von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen ist die kritischste Phase zumeist das Fertigstellen der Anastomose zwischen Bypass und Empfängergefäß, da während dieses Prozesses die Durchblutung des Empfängergefäßes mittels vorübergehendem Clipping komplett unterbrochen werden muss. Es können dabei Schlaganfälle auftreten, deren intraoperative Entstehung am narkotisierten Patienten unentdeckt bleibt. Für das intraoperative neurophysiologische Monitoring konnte bereits bei cerebrovaskulären Operationen, bei denen keine Bypässe angelegt werden, gezeigt werden, dass es ein wertvolles Instrument ist, um das Schlaganfallsrisiko zu verringern.^{17,18} Über seine Rolle in der cerebrvaskulären Bypasschirurgie herrscht noch Unklarheit, da es zwar an einigen Zentren hierfür eingesetzt wird, jedoch bislang keine systematische wissenschaftliche Aufarbeitung der Thematik erfolgt ist.

Wirtschaftliche Besonderheiten von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Die soeben beschriebenen IR-Therapiestrategien unterscheiden sich nicht nur technisch sondern auch wirtschaftlich deutlich von der Therapie kleinerer intrakranieller Aneurysmen. Da gezeigt werden konnte, dass mit der Aneurysma-Größe auch die Therapiekosten steigen, wird die Therapie von IR als extrem kostenintensiv angesehen.¹⁹ Mit der aktuellen gesundheits-ökonomischen Realität, in der es sowohl für Neurointerventionalisten als auch für Neurochirurgen nicht mehr nur allein darum geht, ein gutes klinisches Ergebnis bei der

Therapie von IR zu erzielen, sondern auch darum, die Therapiekosten so niedrig wie vertretbar zu halten, ist die Therapie von IR also insgesamt nur schwer in Einklang zu bringen.

Ein einzelner der oben beschriebenen endovaskulären Flow-Diverter kostet aktuell im Einkauf deutlich über 10.000 Euro. Es konnte zwar gezeigt werden, dass man bei kleineren intrakraniellen Aneurysmen durch die Implantation eines Flow-Diverter Kosten einsparen kann, vor allem dadurch, dass dann deutlich weniger Coils benötigt werden, um das Aneurysma zu verschließen.^{20,21} Bedenkt man jedoch, dass bei IR in der Regel ein einzelner Flow-Diverter nicht ausreicht, sondern pro endovaskulär behandeltem IR zumeist mehrere Flow-Diverter implantiert werden müssen und somit hier der mögliche kosteneinsparende Effekt des Flow-Diverter nicht zum Tragen kommt, dann wird klar, dass bei der endovaskulären IR-Therapie signifikante Kosten entstehen. Ähnlich ist es jedoch bei der mikrochirurgischen Therapie von intrakraniellen Aneurysmen. Hier gibt es ebenfalls Bereiche, in denen hohe Kosten verursacht werden, und zwar vor allem durch die relativ lange postoperative Liegezeit auf der Intensivstation.^{22,23} Die bisherige Evidenz zu den Kosten mikrochirurgischer Aneurysmatherapie beschränkt sich jedoch nur auf kleinere intrakranielle Aneurysmen, während es zu den Kosten der mikrochirurgischen Therapie von IR bislang noch keine Untersuchungen gegeben hat. Es ist jedoch zu vermuten, dass bei der mikrochirurgischen Therapie von IR aufgrund der Komplexität des operativen Eingriffs auch längere Liegezeiten auf der Intensivstation nötig sind, um eine möglichst gute Überwachung der Patienten in der frühen postoperativen Phase gewährleisten zu können. Hinzukommt, dass, anders als bei der Therapie von kleineren intrakraniellen Aneurysmen, zur Planung der IR-Therapie und vor allem der damit verbundenen Anlage eines cerebrovaskulären Bypasses auch mehr diagnostische Bildgebung benötigt wird und somit bereits im Vorfeld der Operation mehr diagnostische Kosten verursacht werden. Ein weiterer möglicher Kostenfaktor ist, dass die Operationen von IR in der Regel auch deutlich länger dauern als die von kleineren intrakraniellen Aneurysmen und somit die zumeist pro Zeiteinheit abgerechneten Kosten der Operation höher ausfallen, sowohl für die Miete des Operationsraumes als auch für das beteiligte Personal der Pflege und der Anästhesie.

2 Zielsetzung der Arbeit

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, neue Konzepte in der Diagnostik und der Therapie von IR darzustellen. Im speziellen ist diese Arbeit ausgerichtet auf die Untersuchung verschiedener Methoden zur Quantifizierung von IR, die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten

von perianeurysmatischem Ödem bei IR, die Charakterisierung der dynamischen Änderungen des IR-Volumens und des Masseneffektes nach operativer IR-Therapie, die Beschreibung der Bedeutung des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings für die operative IR-Therapie und eine detaillierte vergleichende Analyse der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen IR-Therapie.²⁴⁻²⁸

3 Eigene Arbeiten

3.1 Neue Ansätze zur Quantifizierung von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, Nakamura M, Hohaus C, Kursumovic A, Schmidt NO, Schebesch KM, Wostrack M, Vajkoczy P, Mielke D. Quantifying unruptured giant intracranial aneurysms by measuring diameter and volume -- a comparative analysis of 69 cases. *Acta Neurochir.* 2015;157:361-368.

doi: 10.1007/s00701-014-2292-5. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-014-2292-5>

IR sind eine heterogene Subgruppe von Aneurysmen. Bezüglich ihrer Größe ist ihre einzige Gemeinsamkeit, dass sie einen Durchmesser von ≥ 25 mm aufweisen. Aufgrund verschiedenster IR-Formen ist es jedoch häufig so, dass zwei verschiedene IR zwar über gleichwertige Durchmesser verfügen, jedoch völlig unterschiedliche Masseneffekte auf das umliegende Hirngewebe ausüben. Wir haben daher eine Studie durchgeführt mit dem Ziel, die Quantifizierung von IR anhand ihres Durchmessers zu vergleichen mit der IR-Volumetrie. Es sollte speziell auch der Einfluss des vaskulären Ursprungs und der cerebro-lobären Lokalisation analysiert und eine mögliche Assoziation zwischen IR-Größe und neurologischen Defiziten untersucht werden. MRT-Bilder von 69 IR wurden untersucht im Hinblick auf das Ursprungsgefäß des IR, die lobäre Lokalisation seines Masseneffekts, den größten IR-Durchmesser und das IR-Volumen. Zwischen beiden Untersuchern zeigte sich eine exzellente Interobserver-Übereinstimmung sowohl für die Messung des Durchmessers als auch des Volumens der IR. Die IR-Quantifizierung mittels Durchmesser ergab, dass die IR des hinteren arteriellen Hirn-Stromgebietes am größten waren und die der cavernösen A. carotis interna (ACI) am kleinsten. Ein anderes Bild ergab sich durch die IR-Volumetrie, da hier die IR der A. cerebri media (MCA) als die größten identifiziert wurden und die IR, die von der supraclinoidalen ACI ausgingen, als die kleinsten. Analog dazu zeigten sich die IR mit Masseneffekt auf den Hirnstamm als die größten IR in der Analyse des Durchmessers, während die Volumetrie ergab, dass IR mit frontotemporalem Masseneffekt am größten waren. Für die Gesamtkohorte ergab sich eine moderate Korrelation zwischen IR-Durchmesser und IR-Volumen. In getrennten Subgruppenanalysen zeigte sich, dass IR an den Ursprungsgefäßen MCA und ACA eine sehr hohe Korrelation zwischen Durchmesser und Volumen zeigten, während sich bei IR des hinteren Stromkreislaufes und im Bereich der cavernösen ACI keine Korrelation zwischen beiden Messtechniken ergab. Weder die Volumetrie noch die Analyse des Durchmessers zeigten eine Assoziation mit neurologischen Defiziten, unabhängig davon, ob mRS, Hirnnervendefizite, Aphasie oder Hemiparesen untersucht wurden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bestimmung des IR-

Durchmessers und die IR-Volumetrie keine gegeneinander austauschbaren Techniken sind. Keine der beiden Quantifizierungstechniken war assoziiert mit dem neurologischen Zustand des Patienten.

3.2 Prävalenz von perianeurysmatischem Ödem in intrakraniellen Riesenaneurysmen in Abhängigkeit von Größe, Lokalisation und Thrombosierung der Aneurysmen

Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, Hong B, Hohaus C, Kursumovic A, Mielke D, Schebesch KM, Wostrack M, Rufenacht D, Vajkoczy P, Schmidt NO. Perianeurysmal edema in giant intracranial aneurysms in relation to aneurysm location, size, and partial thrombosis. *J Neurosurg.* 2015; 123(2):446-52.

doi: 10.3171/2014.10.JNS141560. URL:<http://dx.doi.org/10.3171/2014.10.JNS141560>

Da IR sowohl einen Masseneffekt ausüben als auch thrombosierte Anteile beinhalten können, haben wir eine Studie durchgeführt, um sowohl die Prävalenz perianeurysmatischer Ödeme (PAE) bei IR zu untersuchen als auch mögliche Assoziationen zur Lokalisation, Größe und partiellen Thrombosierung der IR sowie auch zum neurologischen Zustand der Patienten. Ebenso wie im vorangegangenen Projekt geschildert, wurden MRT-Bilder von 69 Patienten mit IR ausgewertet. Folgende Parameter wurden erhoben: IR-Lokalisation, IR-Volumen, Ort der Raumforderung durch das IR und die Prävalenz von partieller IR-Thrombosierung und PAE. Bei 23 der 69 IR fand sich ein PAE, also betrug die PAE-Prävalenz 33.3%. Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines PAE identifizierten wir sowohl das IR-Volumen (Odds ratio 1.13, $p=0.02$) als auch das Vorliegen einer partiellen IR-Thrombosierung (Odds ratio 9,84, $p=0.04$). Partielle Thrombosierung fand sich bei 68.1% aller untersuchten IR. Sie war am häufigsten bei IR der MCA (94.4%), gefolgt von IR der ACA (83.3%), IR der posterioren Zirkulation (80.0%), IR der cavernösen ACI (43.5%) und IR der supraclinoidalen ACI (42.9%). Bei 95.7% aller IR mit PAE fand sich eine partielle Thrombosierung, im Gegensatz dazu war dies nur bei 54.3% der IR ohne PAE der Fall. In den anschließenden Subgruppenanalysen identifizierten wir die höchste PAE-Prävalenz innerhalb der Gruppe der IR der MCA (66,7%). Dagegen konnte bei keinem einzigen der 23 IR der cavernösen ACI ein PAE festgestellt werden. PAE traten am häufigsten auf, wenn der IR-Masseneffekt fronto-temporal oder am Hirnstamm lag, während bei temporomesialer Raumforderung keinerlei PAE zu finden war. Das PAE-Volumen von IR der MCA und IR mit frontotemporaler Raumforderung war signifikant größer als das von IR in der posterioren Zirkulation mit Raumforderung auf den Hirnstamm. Für die MCA fanden wir die deutlichste Korrelation zwischen IR-Volumen und PAE-Volumen ($r_s=0.69$, $p=0.01$), im Bereich der posterioren Zirkulation fand sich keinerlei Korrelation ($r_s=0.73$, $p=0.44$). Es zeigte sich, dass bei IR der MCA das PAE-Volumen größer war als das IR-Volumen, während im Bereich der posterioren Zirkulation das PAE-Volumen kleiner war als das IR-Volumen. In Bezug auf neurologische Defizite fanden wir keinen Unterschied zwischen Patienten mit und solchen

ohne PAE, weder im Hinblick auf Hirnnervendefizite, Paresen, Aphasie oder den mRS. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Prävalenz von PAE assoziiert war mit dem Auftreten einer partiellen IR-Thrombosierung. Da keinerlei PAE bei IR des cavernösen ACI zu beobachten war, obwohl hier sowohl deutliche Raumforderungen auf das Hirn als auch partielle IR-Thrombosierungen vorlagen, scheint die Dura mater als eine Schutzschicht des Hirns vor PAE zu fungieren.

3.3 Beschreibung der Veränderung des Volumens von intrakraniellen Riesenaneurysmen nach operativer Therapie ohne direktes Clipping

Maldaner N, Guhl S, Mielke D, Musahl C, Schmidt NO, Wostrack M, Rüfenacht DA, Vajkoczy P, **Dengler J.**(2015) Changes in volume of giant intracranial aneurysms treated by surgical strategies other than direct clipping. *Acta Neurochir.* 2015;157(7):1117-23.
doi: 10.1007/s00701-015-2448-y. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-015-2448-y>

Bei der operativen Therapie von IR geht es neben dem IR-Verschluss vor allem darum, den durch das IR ausgeübten Masseneffekt auf das Hirn zu verringern. Da IR häufig benachbarte Gefäße inkorporieren, ist eine direkte operative Therapie mittels Clipping zumeist unmöglich oder zumindest mit einem erhöhten Blutungs- und Schlaganfallsrisiko verbunden. Als Alternative bietet sich eine operative Strategie mit Anlage eines cerebrovaskulären Bypasses an, der das Aneurysma komplett umgeht. Bei einer solchen Operation ist es möglich, Teile des IR-Zuflusses oder –Abflusses mit einem Clip zu verschließen. Die Idee dahinter ist, dass man somit nicht ein riskantes direktes Clipping versuchen muss, sondern vielmehr darauf setzt, dass durch die operative Blutfluss-Modifikation, bei der das IR weitestgehend unberührt bleiben kann, im zeitlichen Verlauf nach der Operation weite Teile des IR thrombosieren und dann durch die Natur abgebaut werden. Wir haben daher eine Studie durchgeführt, um im 1-Jahresverlauf zu analysieren, inwieweit die oben beschriebene indirekte operative Therapie von IR zu Änderungen des IR-Volumens führt. Ein weiteres Ziel war es, die Änderungen des Masseneffektes auf das Hirn mittels Volumetrie zu erfassen und zu vergleichen mit der traditionellen Technik der Beschreibung der Mittellinienverlagerung. In 19 IR-Fällen wurden die prä- und post-operativen MRT-Bilder analysiert im Hinblick auf Veränderungen des IR-Volumens und des Volumens der Seitenventrikel sowie Änderungen der Mittellinienverlagerung. Die operativen Strategien umfassten: Bypass mit proximaler Okklusion in 8 Fällen, Bypass mit distaler Okklusion in 5 Fällen, Bypass mit Trapping in 2 Fällen, nur Bypass-Anlage in 2 Fällen und nur proximale Okklusion in 2 Fällen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des IR-Volumens um 55.2% im mittleren Verlauf von 1 Jahr und 4 Monaten nach der Operation. Das Volumen des ipsilateralen Seitenventrikels nahm dabei um 86.0% zu, das des kontralateralen Seitenventrikels lediglich um 13.6%. Vor der Operation ergab sich eine Mittellinienverlagerung von 0.1 mm nach kontralateral, nach der Operation zeigte sich eine Mittellinienverlagerung um 0.9 mm nach ipsilateral. Wir identifizierten eine deutliche Korrelation zwischen der Änderung des IR-Volumens und der Veränderung des Volumens des ipsilateralen Seitenventrikels ($r_s=0.60$, $p=0.01$). Dagegen fanden wir zwischen Veränderungen des IR-Volumens und denen der Mittellinienverlagerung keine Korrelation ($r_s=0.41$, $p=0.08$). Es lässt sich schlussfolgern, dass in unserer

Patientenkohorte die operative IR-Therapie ohne direktes Clipping tatsächlich zu einer signifikanten Reduktion des IR-Volumens im zeitlichen Verlauf führte. Die daraus entstehende Verringerung des Masseneffektes auf das Hirn ließ sich mittels Volumetrie der Seitenventrikel besser erfassen als mit der Messung der Verlagerung der Mittellinie.

3.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring bei der operativen Anlage von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen

Dengler J, Cabraja M, Faust K, Picht T, Kombos T, Vajkoczy P. Intraoperative neurophysiological monitoring of extracranial-intracranial bypass procedures. *J Neurosurg.* 2013;119:207-214.

doi: 10.3171/2013.4.JNS122205. URL: <http://dx.doi.org/10.3171/2013.4.JNS122205>

Die Anwendung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring in der Aneurysma-Chirurgie bietet dem Operateur Zusatzinformationen, anhand derer er die operative Strategie modifizieren kann. Bei cerebrovaskulären Bypass-Operationen jedoch gibt es für das intraoperative neurophysiologische Monitoring bisher noch keine systematischen Untersuchungen. Vielmehr werden häufig intraoperative Verfahren zum Monitoring des Blutflusses eingesetzt, wie z.B. die direkte Doppler-Sonographie der Gefäße oder die Indocyaningrün-(ICG)-Fluoreszenzangiographie. Diese Techniken erlauben zwar eine Aussage darüber, ob ein Blutfluss durch ein Gefäß besteht, jedoch geben sie, im Gegensatz zum neurophysiologischen Monitoring, keinerlei neurofunktionelle Information. Wir führten eine retrospektive Studie durch mit dem Ziel, das intraoperative neurophysiologische Monitoring bei allen zwischen Juli 2008 und Januar 2012 erfolgten operativen Anlagen von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen im Detail zu beschreiben und zu vergleichen mit den parallel dazu eingesetzten Monitoringverfahren. Es konnten 32 Operationen mit Anlage eines extrakraniellen-intrakraniellen Bypasses eingeschlossen werden, die zur Behandlung von 31 IR oder großen und komplexen intrakraniellen Aneurysmen und von einem ACI-Verschluss durchgeführt wurden. Bei 63% der Patienten zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten im Monitoring der motorisch evozierten Potentiale (MEP). Bei den verbleibenden 37% der Patienten konnten Phasen mit pathologischen MEP-Veränderungen identifiziert werden. Diese traten auf bei der temporären Test-Okklusion des Bypass-Empfängergefäßes (13%), während der Fertigstellung der Bypassanastomosen (9%), bei der proximalen oder distalen Gefäß-Okklusion (9%), bei einem spontanen Abfall des Blutdruckes (2%), bei der Okklusion eines Bypasses durch einen Thrombus (2%) und während der ICG-Angiographie (2%). Außer im Fall der Bypass-thrombosierung bildeten sich alle pathologischen MEP-Veränderungen komplett zurück, nachdem der Operateur als Reaktion auf die Ereignisse seine Strategie modifizierte. In allen Fällen konnte am Ende der Operation mittels ICG-Angiographie und Doppler-Sonographie die Durchgängigkeit der Bypässe gezeigt werden. Keiner der Patienten ohne eine pathologische MEP-Veränderung zeigte bei Entlassung ein neues neurologisches Defizit. In der Gruppe der Patienten, bei denen sich eine

pathologische MEP-Veränderung gezeigt hatte, trat ein neues neurologisches Defizit nur in 2 Fällen auf. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in unserer Studie das intraoperative neurophysiologische Monitoring als hilfreich erwies bei der kontinuierlichen neurofunktionalen Überwachung des Patienten während der Anlage von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen. Es zeigten sich deutliche Vorteile des neurophysiologischen Monitorings gegenüber den am Blutfluss orientierten Monitoringverfahren, wie der Doppler-Sonographie oder der ICG-Angiographie.

3.5 Vergleich der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Familiari P, Maldaner N, Kursumovic A, Rath SA, Vajkoczy P, Raco A, **Dengler J**. Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2015; 77(5):733-43.

doi:10.1227/NEU.0000000000000917.

URL:<http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0000000000000917>

In Zukunft wird es sowohl für Neurointerventionalisten als auch für Neurochirurgen nicht mehr nur darum gehen, ein gutes klinisches Ergebnis bei der Therapie von IR zu erzielen, sondern auch darum, die Therapiekosten so niedrig wie vertretbar zu halten. Vor allem in der endovaskulären Therapie von komplexen und großen intrakraniellen Aneurysmen steigen die Kosten der Therapie aufgrund von aufwendigen Implantatsystemen in den letzten Jahren kontinuierlich an. Aber auch die mikrochirurgische Therapie von intrakraniellen Aneurysmen weist hohe Kosten vor allem während der im Vergleich zur endovaskulären Therapie längeren Aufenthaltszeit auf der Intensivstation auf. Wir haben eine internationale retrospektive Studie durchgeführt mit dem Ziel, die direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen IR-Therapie miteinander zu vergleichen. Es nahmen 3 Zentren aus dem Riesenaneurysma-Register teil (Berlin, Deggendorf, Rom). Alle während der Therapie entstandenen direkten Kosten bis März 2014 wurden ausgewertet. Neben den während der Therapie-Interventionen entstandenen Kosten wurden auch die Kosten für den Krankenhausaufenthalt, für das an den Interventionen beteiligte Personal und für sämtliche durchgeführte Diagnostik im Beobachtungszeitraum analysiert. Es wurden 55 Patienten mit einer mittleren Verlaufszeit von 46.0 Monaten eingeschlossen. 37 Patienten waren mikrochirurgisch und 18 Patienten endovaskulär therapiert worden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kosten für den Verbleib auf Normalstation und Intensivstation. Im Gegensatz dazu waren die Kosten für bildgebende Diagnostik in der operierten Gruppe mit \$ 2.890 fast doppelt so hoch wie in der endovaskulären Gruppe (\$ 1.612; $p < 0.01$). Die Raummiete für die Durchführung der Therapie und die Kosten für das an der Therapie beteiligte Personal waren ebenfalls höher in der operativen Gruppe (\$ 5.666) als in der endovaskulären Gruppe (\$ 1.520). Jedoch waren sowohl die Basiskosten für Verbrauchsmaterial als auch die Kosten für die Implantate um so viel höher in der endovaskulären Gruppe, dass sich bei der Summation aller direkten Therapiekosten ein sehr deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab. Die gesamten direkten Therapiekosten betragen nämlich \$ 20.619 für die mikrochirurgische Therapie und \$ 52.325

für die endovaskuläre Therapie. Es zeigte sich, dass sowohl die Lokalisation des IR als auch die IR-Therapieart signifikant mit den Therapiekosten assoziiert sind. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die endovaskuläre Therapie von IR deutlich höhere Kosten generierte als die mikrochirurgische Therapie, was vor allem an den deutlich teureren endovaskulären Implantaten lag. Durch eine Reduktion der Preise für endovaskuläre Implantate würden sich die direkten Kosten der Therapie von IR am effektivsten senken lassen.

4 Diskussion

Trotz der in den letzten Jahrzehnten vollzogenen technischen Fortschritte in Diagnostik und Therapie von intrakraniellen Aneurysmen, stellt die Subgruppe der IR für neurovaskuläre Therapeuten weltweit auch weiterhin eine immense Herausforderung dar. Während kleinere intrakranielle Aneurysmen heute routinemäßig auch außerhalb von spezialisierten Zentren endovaskulär oder mikrochirurgisch verschlossen und damit zumeist geheilt werden, ist dies im Falle von IR anders. Deren Therapie findet in der Regel nur an wenigen hochspezialisierten neurovaskulären Zentren statt und ist dennoch mit der höchsten Morbidität und Mortalität aller intrakraniellen Aneurysmen behaftet.¹ Neben ihrer schieren Größe ist ein weiterer Hauptgrund für die besondere Rolle von IR die Tatsache, dass sie zwar pathogenetisch zur Gruppe der Aneurysmen gezählt werden, sie jedoch pathomorphologisch viele Ähnlichkeiten mit intrakraniellen Tumoren oder Hämatomen aufweisen.^{5,11,12} Dies hat relevante Konsequenzen für ihre Diagnostik, Therapie und wirtschaftliche Bedeutung. Diagnostisch besteht diese Konsequenz vor allem im Phänomen der Raumforderung, die bei kleineren intrakraniellen Aneurysmen zumeist keine Rolle spielt und daher dort nicht berücksichtigt werden muss. Die therapeutische Konsequenz ist, dass man es bei IR sowohl endovaskulär als auch mikrochirurgisch mit viel komplexeren Eingriffen zu tun hat als bei kleineren intrakraniellen Aneurysmen. Und zuletzt liegt die spezielle wirtschaftliche Bedeutung der IR darin, dass bei ihrer aufwendigen Diagnostik und Therapie Kosten in einem Ausmaß entstehen, das man von kleineren intrakraniellen Aneurysmen nicht kennt.

4.1 Quantifizierung von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Unsere Resultate zur bildgebenden Diagnostik von IR haben gezeigt, dass die bei kleineren intrakraniellen Aneurysmen standardmäßige Durchmesser-Bestimmung bei der Quantifikation von IR an gewisse Grenzen stößt. So ist diese Technik zwar in der Lage, eine Aussage über das IR-Ausmaß entlang der längsten Achse innerhalb des Aneurysmas zu treffen, jedoch kann die Länge des Durchmessers je nach der Form des IR, z.B. eher sakkulär oder eher fusiform, ganz verschiedene Bedeutung haben, vor allen Dingen für das umliegende Hirngewebe. Wir konnten zeigen, dass die IR-Volumetrie hier eine interessante Alternative zur Durchmesserbestimmung darstellen könnte. Da IR durch ihr oftmals exzentrisches und schubweises Wachstum dazu neigen, verschiedenste multilobuläre Formen anzunehmen, kann bei ihrer Größenbestimmung ein Vorteil der Volumetrie genutzt werden, nämlich dass durch sie alle 3 Dimensionen des IR-Körpers berücksichtigt werden. Wird ein unregelmäßig geformtes IR lediglich über seinen größten Durchmesser quantifiziert,

so werden dabei nur 2 Dimensionen in einem bestimmten Areal des IR vermessen, während große Teile des IR unberücksichtigt bleiben. In unseren Resultaten wurden die Unterschiede zwischen beiden Messverfahren vor allem daran deutlich, dass wir abhängig von der Technik der Größenbestimmung unterschiedliche Größenreihenfolgen je nach IR-Lokalisation erreichten. Die Bestimmung des Durchmessers zeigte die eher fusiformen posterioren IR als die größten an, während die Volumetrie die eher sakkulären MCA-Aneurysmen als die größten identifizierte. Gerade im Hinblick auf die IR-Form ist interessant, dass wir zwischen IR-Durchmesser und IR-Volumen lediglich bei den IR des anterioren Stromgebietes eine Korrelation fanden, während in der hinteren Stromregion, wo sich eher fusiforme IR finden lassen, keinerlei Korrelation zwischen beiden Messtechniken bestand. Unsere Resultate weisen also darauf hin, dass die Beschreibung der IR-Form eine wichtige Zusatzinformation ist, um jegliche Art der IR-Quantifizierung, sei dies per Durchmesser oder Volumen, besser einordnen zu können. Darüber hinaus machen unsere Ergebnisse klar, dass Studien, bei denen IR per Durchmesser quantifiziert wurden, nicht direkt vergleichbar sind mit Studien, deren IR volumetriert worden sind. Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist, dass eine Zunahme der IR-Größe keinen Effekt auf den neurologischen Zustand des Patienten hatte. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass bei kleineren intrakraniellen Aneurysmen eine Größenzunahme ein klarer Risikofaktor für eine Zunahme von neurologischen Ausfällen darstellt.^{1,2} Man könnte unsere Ergebnisse also so interpretieren, dass die Unterscheidung verschiedener Größen von IR klinisch keine Relevanz hat. Erklären könnte man dies damit, dass im Verlauf des Wachstums eines intrakraniellen Aneurysmas bis 25 mm bereits so deutliche neurologische Schäden auftreten können, dass diese beim weiteren Wachstum über 25 mm hinaus nicht mehr proportional zunehmen. Wenn auch die IR-Größe keinen klinischen Einfluss hatte, so gelang es uns zumindest, die IR-Lokalisation als Risikofaktor für neurologische Ausfälle zu identifizieren. Es zeigte sich hier, dass ganz besonders die IR des hinteren Stromkreises vermehrt zu neurologischen Defiziten führten. Dies kann damit erklärt werden, dass im hinteren Stromgebiet, also vor allem an der Arteria basilaris und den Vertebralarterien, eine enge Nachbarschaft zum funktionell wichtigen Hirnstamm besteht, der noch dazu beim Auftreten eines IR in seiner unmittelbaren Nähe kaum Ausweichmöglichkeiten hat, da er zu großen Teilen in der Region des Foramen magnum zu allen Seiten von Knochen umgeben ist.

Während die Volumetrie als Messtechnik für die Größe von intrakraniellen Aneurysmen derzeit noch nicht etabliert ist, ist dies ganz anders bei Hirntumoren, für die gezeigt werden konnte, dass die Volumetrie der Bestimmung des Tumor-Durchmessers überlegen ist, vor allem im Bezug auf die Einschätzung der Prognose des Patienten.²⁹ Auch im Bereich der abdominalen Aortenaneurysmen hat sich die Volumetrie in den letzten Jahren etabliert, jedoch konnte hier für sie kein prognostischer Wert festgestellt werden, so

dass über ihre klinische Relevanz noch Uneinigkeit herrscht.^{30,31} Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Volumetrie sich im Bereich intrakranieller Aneurysmen in Zukunft durchsetzen wird. Dadurch jedoch, dass die dafür notwendige Software mittlerweile an den meisten Zentren vorhanden ist und im Bereich der Tumorthapie regelmäßig zur Planung neuronavigierter operativer Eingriffe angewendet wird, sind die technischen Voraussetzungen dazu innerhalb der neurovaskulären Disziplinen heutzutage fast flächendeckend gegeben.

4.2 Perianeurysmatisches Ödem bei intrakraniellen Riesenaneurysmen

Auch wenn das IR-Volumen keine Relevanz hatte für die klinische Situation des Patienten, so gelang es uns in unserem zweiten Projekt, eine ausschlaggebende Rolle des IR-Volumens für das Auftreten von perianeurysmatischem Ödem (PAE) zu identifizieren. Das IR-Volumen war sogar nicht nur mit dem Auftreten von PAE assoziiert sondern auch mit dessen Volumen. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine Volumenzunahme von intrakraniellen Aneurysmen die Perfusion des benachbarten Hirnparenchyms durch Aufhebung der Autoregulationsfähigkeit reduziert.^{11,32} Da es bei unserer Analyse vor allem die IR mit frontotemporaler Raumforderung waren, die PAE ausbildeten, also genau diejenigen IR, die innerhalb der sylvischen Fissur liegen, in der wichtige Venen verlaufen, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Ausbildung eines PAE begünstigt werden könnte durch die teilweise Verlegung des venösen Abflusses des umliegenden Hirngewebes. Dies würde sich decken mit Untersuchungsergebnissen bei Schlaganfallpatienten und Patienten mit cerebralen venösen Malformationen, für die gezeigt werden konnte, dass die Entstehung von cerebralen Ödemen besonders gefördert wird durch Verschluss oder Thrombosierung von wichtigen drainierenden Venen.³³

Neben dem IR-Volumen war es auch die IR-Lokalisation, für die wir eine klare Assoziation mit der Entstehung von PAE feststellen konnten. Besonders interessant war, dass IR der cavernösen ACI die einzigen waren, die keinerlei PAE ausbildeten, obwohl ihre Größe durchaus vergleichbar war mit der von IR an anderen Ursprungsgefäßen und obwohl sie einen deutlichen raumfordernden Effekt auf das Hirn ausübten. Zur Erklärung der Ödemfreiheit von intracavernösen IR lässt sich anführen, dass sie die einzigen IR sind, die durch die Dura mater vom Hirn getrennt sind. Man kann also mutmaßen, dass die Hirnhäute hier eine Art Schutzschicht bilden vor der Ausbildung eines PAE in direkt benachbarten Hirnarealen.

Als letzten signifikanten Risikofaktor für die Ausbildung eines PAE bei IR haben wir die partielle IR-Thrombosierung identifiziert. 96% der IR mit PAE wiesen eine partielle Thrombosierung auf, dagegen waren es nur 54% der IR ohne PAE. Zwar ist in der

Vergangenheit bereits mehrfach vermutet worden, dass eine partielle Thrombosierung eines Aneurysmas die Ausbildung von PAE begünstigen könnte, jedoch ist unsere Analyse die erste, die dies systematisch zeigen kann.^{11,34} Um zu erklären, warum solch ein Thrombus eine Rolle spielen könnte, lassen sich Parallelen herstellen zu intracerebralen Hämatomen, bei denen gezeigt werden konnte, dass Sekretionsprodukte des Thrombus, vor allem Thrombin und Hemoglobinabbauprodukte, in das umliegende Hirn diffundieren und dort zu Ödembildung führen.¹² Dieser Mechanismus eignet sich auch gut, um das Nicht-Entstehen von PAE bei cavernösen IR zu erklären. Die an dieser Stelle das IR umgebende Dura-Schutzschicht könnte eine Barriere darstellen für die Diffusion von ödematogenen Proteinen in das angrenzende Hirngewebe.

Aus klinischer Sicht ist ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Analyse zur Entstehung von PAE, dass weder die IR-Größe noch das Auftreten eines PAE einen Einfluss auf den neurologischen Zustand der Patienten hatte. Die angenommene Verschärfung der neurologischen Situation der Patienten durch das Auftreten eines ebenfalls raumfordernden PAE hat sich also nicht bestätigen lassen. Als Erklärung dafür ist es denkbar, dass alleine schon die Raumforderung durch das IR selber zu neurologischen Defiziten von einem Ausmaß führt, das durch das zusätzliche Auftreten eines PAE nicht mehr klinisch relevant verschärft wird. Auch wenn wir keine klinische Bedeutung des PAE nachweisen konnten, so ist es durchaus vorstellbar, dass das PAE als eine Art Verlaufsmarker für den Erfolg der IR-Therapie gesehen werden könnte. Es ist anzunehmen, dass bei erfolgreicher IR-Therapie, also beim Nachweis eines deutlichen Größenrückganges des IR im Verlauf, auch der durch das IR ausgeübte Stress auf das benachbarte Hirnparenchym nachlässt und somit hier auch ein Rückgang des PAE-Volumens zu erwarten wäre. Es sind daher aufbauend auf die geschilderte Studie bereits weitere Projekte innerhalb der Riesenaneurysma-Studiengruppe geplant, die sich mit der Langzeitverlaufsbeobachtung des PAE nach sowohl endovaskulärer als auch mikrochirurgischer Therapie befassen werden.

4.3 Veränderung des Masseneffekts nach operativer Therapie intrakranieller Riesenaneurysmen

Nachdem wir die Rolle der IR-Volumetrie in der prä-therapeutischen Diagnostik untersucht hatten, gelang es uns in einem weiteren Projekt, mittels IR-Volumetrie Veränderungen im Volumen von IR nach operativer Therapie zu messen. Um die Dynamik des Masseneffekts, der durch das IR ausgelöst wird, genauer zu beschreiben, haben wir das Konzept der Volumetrie dabei auch auf die cerebralen Seitenventrikel übertragen. Deren Volumenveränderungen galten uns als Surrogat für Veränderungen des Masseneffektes. Im Hintergrund dieses Projektes stand die Diskussion um die Wertigkeit von operativen

Methoden, die nicht auf direkten IR-Verschluss abzielen, sondern vielmehr darauf setzen, durch die Anlage eines cerebrovaskulären Bypasses in Kombination mit einer Okklusion des IR-Zuflusses und/oder -Abflusses eine Modifikation des Blutflusses um das IR herum zu erreichen.¹⁶ Dabei wird das IR also nicht direkt adressiert und intraoperativ sogar weitestgehend unberührt gelassen. Vielmehr wird im zeitlichen Verlauf nach der Operation eine Zunahme der Thrombosierung des IR erwartet, die dann zu einem natürlichen Abbau von Teilen des IR führen soll, der wiederum eine Reduktion nicht nur des IR-Volumens sondern auch des ausgeübten Masseneffekts zur Folge hätte. Es gelang uns, mittels Volumetrie zu zeigen, dass die speziellen Operationsstrategien in unserer Patientenkohorte tatsächlich zu einer Reduktion des IR-Volumens im zeitlichen Verlauf führten. Dies hatte zur Folge, dass sich die Seitenventrikel, die zuvor durch den IR-Masseneffekt komprimiert worden waren, in ihrem Volumen wieder deutlich ausdehnen konnten. Es zeigte sich sogar eine direkte Korrelation zwischen der Reduktion des IR-Volumens und der Zunahme des Seitenventrikelvolumens. Bei der Verlaufsuntersuchung konnte zwar auch eine gewisse Rückbildung der vor der Operation bestandenen Mittellinienverlagerung festgestellt werden, jedoch korrelierte diese im Gegensatz zum Ventrikelvolumen nicht mit dem Rückgang des IR-Volumens. Um dies zu erklären, hilft es, sich zu vergegenwärtigen, dass jegliche Veränderung des Volumens eines IR der vorderen Strombahn zuerst wahrgenommen wird von der äußeren Wand des Seitenventrikels. Dabei kommt es durch die Verlagerung der elastischen Außenwand des Seitenventrikels zu einer Veränderung des Ventrikelvolumens. Dies geschieht zeitlich und örtlich lange bevor auch nur ein Teil der Volumenänderungen im Bereich der Mittellinie wahrgenommen werden kann. Es ist somit denkbar, dass einfach die weite Entfernung der Mittellinie vom IR dazu führt, dass hier jegliche Änderungen des Masseneffekts eben nicht so genau abgebildet werden können. Die in der klinischen Routine so populäre Technik der Mittellinienverlagerungsmessung scheint also nicht zu empfehlen zu sein für die Beschreibung möglicher Veränderungen des Masseneffekts im Rahmen der IR-Therapie.

Die Verlaufsbeobachtung des Ventrikelvolumens ist bei IR deshalb von besonderer Relevanz, weil nach der Therapie oftmals MRT-Artefakte, die durch endovaskuläre Implantate oder mikrochirurgische Clips verursacht werden können, eine direkte und exakte Volumetrie des IR erschweren. Da wir in unserer Studie nur operativ therapierte IR untersucht haben und hier durch die mikrochirurgischen Clips kaum Artefakte im MRT entstehen, waren wir in der Lage, das veränderte IR-Volumen nach der operativen Therapie weitestgehend artefaktfrei zu messen. In der klinischen Routine jedoch muss oftmals auch die Entwicklung des IR-Masseneffekts nach endovaskulärer Therapie eingeschätzt werden, was zumeist durch typische Coil-Artefakte im MRT erschwert ist. Hier bietet sich dann die Volumetrie der Seitenventrikel an, da diese nur in seltenen Fällen durch von endovaskulären

Implantaten ausgehenden Artefakten überlagert werden. Bei anderen cerebralen Pathologien, wie z.B. der intracerebralen Blutung oder dem Schlaganfall, ist die direkte Volumetrie der Läsion weit verbreitet, besonders da hier auch nach therapeutischen Interventionen keine implantatbedingten Artefakte zu erwarten sind und weil dazu sogar noch eine Assoziation zwischen Läsionsvolumen und Prognose nachgewiesen werden konnte.^{35,36} Speziell bei der intracerebralen Blutung konnte gezeigt werden, dass eine Kompression der Seitenventrikel mit einer schlechten Prognose verbunden ist.³⁷ Die Ergebnisse unserer Studie deuten insgesamt darauf hin, dass die Volumetrie sowohl des IR selbst als auch von Teilen des umliegenden Hirns eine einfache und effektive Methode ist, um nach stattgehabter Therapie Aussagen über die Dynamik des Masseneffektes auf das Hirn zu treffen. Da die Volumetrie des IR und des Seitenventrikels alleine sicherlich nicht ausreichend sind, um die Gesamtheit aller Veränderungen des Masseneffektes auf das Hirn zu beschreiben, sind bereits weitere Projekte geplant, bei denen zusätzlich auch die ipsilaterale Hirnhemisphäre volumetriert werden soll.

4.4 Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring in der operativen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Um den soeben beschriebenen Rückgang des IR-Volumens im Verlauf mit einem möglichst guten klinischen Therapieergebnis verbinden zu können, ist es wichtig, dass während der Operation eine möglichst lückenlose Überwachung der neurophysiologischen Funktionen des Patienten erfolgt. Wie bereits erwähnt, ist man bei der operativen Therapie aufgrund der komplexen Struktur von IR zumeist darauf angewiesen, einen cerebrovaskulären Bypass anzulegen, bevor man Teile des IR verschließen kann. Bei der Analyse von 32 operativen Anlagen von cerebrovaskulären Bypässen, bei denen intraoperatives neurophysiologisches Monitoring zum Einsatz gekommen war, haben wir festgestellt, dass diese Monitoringtechnik sehr gut dazu geeignet ist, gerade in für den Patienten kritischen Operationsphasen eine kontinuierliche Überwachung wichtiger Hirnfunktionen zu gewährleisten. Das wichtigste Ergebnis ist, dass alle Patienten, bei denen sich während der operativen Anlage des extrakraniellen-intrakraniellen Bypasses keinerlei Auffälligkeiten im neurophysiologischen Monitoring zeigten, auch ohne neues neurologisches Defizit entlassen werden konnten. Es gab somit keine falsch negativen Monitoring-Ergebnisse, was bereits ein belastbares Qualitätskriterium dieser Monitoringtechnik darstellt. Ähnliches ist für die Aneurysmatherapie ohne Bypass-Anlage beschrieben worden.³⁸ Dazu kommt, dass in unserer Studie bei beiden Patienten, die ein neues neurologisches Defizit nach der Operation aufwiesen, intraoperativ auch relevante Auffälligkeiten im neurophysiologischen Monitoring aufgetreten waren. Dies spricht dafür, dass das neurophysiologische Monitoring in der cerebralen Bypass-Chirurgie

ein sensitives Überwachungsverfahren darstellt. Wir stellten auch fest, dass bei 13 von 14 Patienten mit reversiblen Veränderungen im Monitoring keine dauerhaften neuen neurologischen Defizite auftraten, was für eine gute Spezifität des Verfahrens spricht. Da wir die aufgetretenen Auffälligkeiten des MEP-Monitorings zeitlich klar zuordnen konnten, erlauben unsere Ergebnisse auch, Operationsphasen zu identifizieren, in denen eine funktionell relevante Minderperfusion des Hirns stattfinden kann. Dies war der Fall in bereits bekannten kritischen Phasen, wie z.B. während des temporären Verschlusses des Empfängergefäßes, während der Konstruktion der Bypass-Anastomosen und bei der proximalen oder distalen Aneurysma-Okklusion. Es gelang jedoch auch, in anderen Phasen potentielle Gefahren zu identifizieren, so z.B. während eines spontanen Blutdruckabfalles oder beim Schließen der Wunde, während in der Tiefe der Bypass spontan thrombosierte. Alle Auffälligkeiten im neurophysiologischen Monitoring veranlassten den Operateur, seine Behandlungsstrategie kurzfristig zu modifizieren, was ein wahrscheinlicher Grund dafür ist, dass das neurologische Ergebnis bei Entlassung durchaus zufriedenstellend war.

Gerade im Vergleich zu den ebenfalls eingesetzten Techniken der ICG-Videoangiographie und der dopplersonographischen Blutflussmessung fällt auf, dass diese am Blutfluss orientierten Techniken während auffälligen Phasen im neurophysiologischen Monitoring keinerlei negative Ereignisse anzeigten. Dies deutet darauf hin, dass mit ihnen lediglich ein eher grober Überblick über die Durchblutungssituation der relevanten Gefäßgebiete möglich ist, während das neurophysiologische Monitoring direkt die Funktionalität des Hirngewebes anzeigt.^{39,40} Insgesamt sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass das intraoperative neurophysiologische Monitoring ein einfach einzusetzendes und effektives Überwachungsverfahren zentraler neurologischer Funktionen während der Therapie von IR mittels Anlage von cerebrovaskulären Bypässen ist. In gewisser Weise sind cerebrovaskuläre Bypass-Operationen ganz besonders geeignet für intraoperatives neurophysiologisches Monitoring, da viele der angewendeten operativen Schritte reversibel sind, sobald sich MEP-Auffälligkeiten zeigen. Das beste Beispiel hierfür ist der in unserer Studie mehrfach beobachtete Abfall der MEP-Signale während des testweisen temporären Verschlusses des potentiellen Bypass-Empfängergefäßes. Sobald der Clip wieder entfernt wurde, dauerte es im Schnitt weniger als 2 Minuten, bis die MEP-Signale wieder normalisiert waren. In anderen Bereichen der Neurochirurgie, z.B. bei der Resektion von Hirntumoren, sind MEP-Veränderungen nur selten reversibel, da sie hier zumeist gleichbedeutend sind mit einem definitiven Schaden des Hirnparenchyms im Verlauf der Pyramidenbahn.

4.5 Vergleich der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen Therapie von intrakraniellen Riesenaneurysmen

Bei der Analyse der direkten Kosten der endovaskulären und mikrochirurgischen IR-Therapie zeigten sich deutlich höhere Gesamtkosten in der endovaskulären als in der mikrochirurgischen Behandlungsgruppe. Dabei war das Risiko für höhere direkte IR-Therapiekosten in der endovaskulären Behandlungsgruppe ca. 20-mal höher als in der mikrochirurgischen Gruppe. Neben der Art der Behandlung identifizierten wir als weiteren Risikofaktor für erhöhte Therapiekosten eine IR-Lokalisation im posterioren Stromgebiet. Hier war das Kostenrisiko 6-fach erhöht im Vergleich zum vorderen Stromgebiet. Weder das Patientenalter noch das Geschlecht oder die Größe des IR beeinflussten die Behandlungskosten. Der sehr deutliche Unterschied in den Gesamtkosten von \$ 52.325 (endovaskulär) versus \$ 20.619 (mikrochirurgisch) wurde vor allem durch die höhere Anzahl an Implantaten pro endovaskulärem Fall und die signifikant höheren Kosten pro endovaskulärem Implantat verursacht. Da die operative IR-Therapie in unserer Studie zumeist bestand aus der Anlage eines cerebrovaskulären Bypasses in Kombination mit teilweiser IR-Okklusion und hierbei das IR weitestgehend unberührt bleibt, war die Anzahl der mikrochirurgischen Implantate, in diesem Falle der Clips, nicht abhängig von der Aneurysma-Größe. Dies ist für sich bereits ein Kosten-Vorteil der mikrochirurgischen Therapie. Anders ist die Situation bei der endovaskulären Therapie. Da hier das Ziel ist, das IR von innen zu therapieren, war es in unserer Studie auch nötig, das recht große IR-Volumen mit Implantaten zu füllen. Es lässt sich vereinfacht sagen, dass in der endovaskulären Therapie grundsätzlich eine gewisse Proportionalität zwischen der Lumengröße eines intrakraniellen Aneurysmas und der Anzahl der benötigten Implantate besteht. Gerade bei IR ist es demnach nicht zu verhindern, dass die endovaskuläre Therapie Materialkosten generiert, die bei der mikrochirurgischen Therapie in einem solchen Ausmaß nicht beobachtet werden. Selbst wenn man durch die endovaskuläre Implantation eines Flow-Diverter-Stents andere Implantate, z.B. Coils, einsparen konnte, so kostete ein einzelner Flow-Diverter-Stent in unserer Studie \$ 14.442, was natürlich alleine schon einen signifikanten Kostenfaktor darstellt. Bedenkt man dann noch, dass bei den 5 Fällen, bei denen Flow-Diverter-Stents zum Einsatz kamen, auch gleich jeweils 3 davon verwendet wurden, dann ergeben sich alleine durch diese Therapiestrategie Implantatkosten von über \$ 40.000. Der Kontrast zu den Kosten von \$ 141 für einen mikrochirurgischen Clip ist in diesem Zusammenhang extrem. Um zu erklären, warum endovaskuläre Implantate so viel teurer sind als mikrochirurgische Clips, muss einerseits bedacht werden, dass Clips aus relativ kostengünstigem Titan hergestellt werden, während endovaskuläre Implantate zumeist zu großen Teilen aus teurem Platin gefertigt sind. Darüber hinaus jedoch ist bekannt, dass im Bereich der endovaskulären Implantate trotz zahlreicher Hersteller und vielerlei

Neuentwicklungen auf dem Markt kein kompetitiver Kostendruck festzustellen ist, so dass es häufig zu deutlichen Preisunterschieden bei gleichwertigen Implantaten kommt, die sich nicht durch den Herstellungsprozess erklären lassen.⁴¹

Neben Unterschieden bei den Implantatkosten stellten wir auch deutlich höhere basale Interventionskosten bei der endovaskulären Therapie fest. Diese Kosten setzten sich zusammen aus allen Einmal-Artikeln, die zwar bei Operationen ebenfalls anfallen, deren Kosten im endovaskulären Bereich jedoch deutlich höher sind, z.B. für hochwertige Führungsdrähte zum Einbringen der Implantate. Addiert man alle Kosten für die während den Interventionen verwendeten Materialien auf, so ergibt sich in unserer Patientenkohorte ein Anteil von 46% an den Gesamttherapiekosten in der endovaskulären Gruppe im Vergleich zu lediglich 7% in der mikrochirurgischen Gruppe. Diese prozentualen Anteile decken sich nahezu mit den Ergebnissen von Kostenanalysen der Therapie von kleineren intrakraniellen Aneurysmen, jedoch fallen dort natürlich die Gesamtkosten in der absoluten Summe deutlich niedriger aus.²²

In unserer Kostenanalyse war die endovaskuläre Therapie jedoch nicht in allen Bereichen teurer als die mikrochirurgische Therapie. Als Beispiel sei die bildgebende Diagnostik erwähnt, die in der mikrochirurgischen Therapiegruppe deutlich höhere Kosten verursachte. Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass die Planung von operativen Bypass-Anlagen eine Vielzahl verschiedener Bildgebungsmodalitäten nötig machte, die vor den endovaskulären Interventionen nicht eingesetzt wurden. Ein weiterer Bereich, in dem die mikrochirurgische Therapie teurer war, waren die zeitabhängigen Kosten für die Interventionen selbst. Da die endovaskulären Behandlungssitzungen deutlich kürzer als die mikrochirurgischen waren, entstanden durch sie auch signifikant weniger Kosten für Raummiete und Personal. Gleichwertig waren beide Therapiegruppen in Bezug auf die Kosten für den Aufenthalt auf Normal- und Intensivstation. Dass sich hier kein Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigte, ist insofern überraschend, als dass die operative Therapie kleinerer intrakranieller Aneurysmen in diesem Bereich höhere Kosten verursacht als die endovaskuläre Therapie, vor allem durch längere postoperative Liegezeiten auf der Intensivstation.²²

5 Zusammenfassung

IR unterscheiden sich in vielen Bereichen deutlich von kleineren intrakraniellen Aneurysmen, daher ergeben sich sowohl bezüglich ihrer Diagnostik als auch ihrer Therapie besondere Herausforderungen. Bei ihrer Größenmessung zeigte sich, dass die Bestimmung des IR-Durchmessers und die IR-Volumetrie keine gegeneinander austauschbaren Techniken sind. Da sich keine Assoziation zwischen der IR-Größe und dem neurologischen Zustand des Patienten ergab, unterstützen unsere Resultate die Ansicht, dass man bei der Festlegung einer therapeutischen Strategie für ein IR weniger auf die IR-Größe achten sollte als vielmehr auf individuelle Merkmale wie IR-Lokalisation, IR-Form, die Hirnregion, auf die die Raumforderung wirkt und den klinischen Zustand des Patienten. Die IR-Größe kann jedoch als Risikofaktor für die Entstehung eines PAE angesehen werden, wenn auch andere Faktoren, wie z.B. das Vorliegen einer partiellen IR-Thrombosierung, die IR-Lokalisation und der direkte Kontakt zwischen IR und Hirngewebe dabei ebenfalls wichtige Rollen spielen. Bezüglich des Therapieerfolges von operativen Strategien zur IR-Behandlung, bei denen das IR nicht direkt per Clip verschlossen, sondern per Bypass umgangen wird, stellten wir fest, dass es tatsächlich zu einer signifikanten IR-Volumenreduktion im postoperativen Verlauf kommt, obwohl das IR bei einem solchen Eingriff nahezu unberührt bleibt. Die Natur scheint also die Fähigkeit zu besitzen, IR, in deren Umfeld der Blutfluss operativ modifiziert wurde, im Verlauf teilweise abzubauen. Dieser therapie-induzierte Rückgang des Masseneffektes wird durch die Messung von Veränderungen des Seitenventrikelvolumens besser erfasst als durch die Beschreibung von Veränderungen der Mittellinienverlagerung. Während der operativen IR-Therapie mittels Anlage von extrakraniellen-intrakraniellen Bypässen können durch intraoperatives neurophysiologisches Monitoring kritische neurofunktionell relevante Ereignisse identifiziert werden, die durch alleiniges Monitoring der Gefäßdurchblutung unentdeckt bleiben. Gerade in für den Patienten kritischen Phasen der Operation, wie z.B. der Fertigstellung der Bypassanastomosen oder dem temporären Test-Verschluss des Empfängergefäßes, bietet das Zusammenspiel aus frühzeitigem Warnsignal und der Veränderung des operativen Vorgehens eine zusätzliche Sicherheit für den Patienten. Die bei der Therapie von IR anfallenden direkten Kosten sind bei endovaskulären Interventionen mehr als doppelt so hoch als bei mikrochirurgischen Eingriffen. In Zeiten des steigenden Kostenbewusstseins auch bei der Therapie intrakranieller Aneurysmen weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Reduktion der endovaskulären Implantatkosten das effektivste Instrument zur Senkung der IR-Therapiekosten wäre.

Literaturangaben

1 Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110

2 Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A (2014) Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 13:59-66

3 Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS (2015) The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial(ISAT). *Lancet* 385:691-697

4 Dengler J, Heuschmann PU, Endres M, Meyer B, Rohde V, Rufenacht DA, Vajkoczy P (2011) The rationale and design of the Giant Intracranial Aneurysm Registry: a retrospective and prospective study. *Int J Stroke* 6:266-270

5 Alvarez H (2009) Etiology of giant aneurysms and their treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30:E8

6 Krings T, Alvarez H, Reinacher P, Ozanne A, Baccin CE, Gandolfo C, Zhao WY, Reinges MH, Lasjaunias P (2007) Growth and rupture mechanism of partially thrombosed aneurysms. *Interv Neuroradiol* 13:117-126

7 Schubiger O, Valavanis A, Wichmann W. Growth-mechanism of giant intracranial aneurysms; demonstration by CT and MR imaging. *Neuroradiology.* 1987;29(3):266-71

8 Zhao L, Moos MP, Gräbner R, Pédrone F, Fan J, Kaiser B, John N, Schmidt S, Spanbroek R, Lötzer K, Huang L, Cui J, Rader DJ, Evans JF, Habenicht AJ, Funk CD. The 5-lipoxygenase pathway promotes pathogenesis of hyperlipidemia-dependent aortic aneurysm. *Nat Med.* 2004 Sep;10(9):966-73

9 Froesen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J, Jääskeläinen J. analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke.* 2004 Oct;35(10):2287-93

- 10 Yasargil MG: Clinical considerations, surgery of the intracranial aneurysms and results. Vols 1 and 2 Microneurosurgery. Stuttgart: Thieme 1984
- 11 Heros RC, Kolluri S. Giant intracranial aneurysms presenting with massive cerebral edema *Neurosurgery* 15:572–577, 1984
- 12 Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT. Systemic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats. *Stroke* 32:162-7, 2001
- 13 Gonzalez NR, Duckwiler G, Jahan R, Murayama Y, Viñuela F (2008) Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 62 (6 Suppl 3):1324-1335
- 14 de Barros Faria M, Castro RN, Lundquist J, Scrivano E, Ceratto R, Ferrario A, Lylyk P. The role of the pipeline embolization device for the treatment of dissecting intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:2192–2195.
- 15 Vajkoczy P Revival of extra-intracranial bypass surgery. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(1):90-95.
- 16 Schebesch KM, Proescholdt M, Ullrich OW, Camboni D, Moritz S, Wiesenack C, Brawanski A (2010) Circulatory arrest and deep hypothermia for the treatment of complex intracranial aneurysms--results from a single European center. *Acta Neurochir* 152:783-792
- 17 Schramm J, Koht A, Schmidt G, Pechstein U, Taniguchi M, Fahlbusch R: Surgical and electrophysiological observations during clipping of 134 aneurysms with evoked potential monitoring. *Neurosurgery* 26:61–70, 1990
- 18 Symon L, Wang AD, Costa e Silva IE, Gentili F: Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 60:269–275, 1984
- 19 Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, Algra A: Costs-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology.* 2009;73:258-265.
- 20 Colby GP, Lin LM, Paul AR, Huang J, Tamargo RJ, Coon AL. Costs comparison of endovascular treatment of anterior circulation aneurysms with the pipeline embolization device and stent-assisted coiling. *Neurosurgery.* 2012 ;71:944-948.

- 21 Chalouhi N, Jabbour P, Tjoumakaris S, et al. Treatment of Large and Giant Intracranial Aneurysms: Costs Comparison of Flow Diversion and Traditional Embolization Strategies. *World Neurosurg.* 2014. 82(5):696-701
- 22 Halkes PH, Wermer MJ, Rinkel GJ, Buskens E: Direct costss of surgical clipping and endovascular coiling of unruptured intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22:40-45.
- 23 Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, Mocco J, Barker FG: Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke.* 2010;41:337-342.
- 24 Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, Nakamura M, Hohaus C, Kursumovic A, Schmidt NO, Schebesch KM, Wostrack M, Vajkoczy P, Mielke D. Quantifying unruptured giant intracranial aneurysms by measuring diameter and volume -- a comparative analysis of 69 cases. *Acta Neurochir.* 2015;157:361-368
- 25 Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, Hong B, Hohaus C, Kursumovic A, Mielke D, Schebesch KM, Wostrack M, Rufenacht D, Vajkoczy P, Schmidt NO. Perianeurysmal edema in giant intracranial aneurysms in relation to aneurysm location, size, and partial thrombosis. *J Neurosurg.* 2015; DOI: 10.3171/2014.10.JNS141560. [Epub ahead of print]
- 26 Maldaner N, Guhl S, Mielke D, Musahl C, Schmidt NO, Wostrack M, Rufenacht DA, Vajkoczy P, Dengler J (2015) Changes in volume of giant intracranial aneurysms treated by surgical strategies other than direct clipping. *Acta Neurochir.* 2015; DOI: 10.1007/s00701-015-2448-y. [Epub ahead of print]
- 27 Dengler J, Cabraja M, Faust K, Picht T, Kombos T, Vajkoczy P. Intraoperative neurophysiological monitoring of extracranial-intracranial bypass procedures. *J Neurosurg.* 2013;119:207-214.
- 28 Familiari P, Maldaner N, Kursumovic A, Rath SA, Vajkoczy P, Raco A, Dengler J. Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2015, accepted.

- 29 Rees J, Watt H, Jäger HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, Waldman A (2009) Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 72:54-64
- 30 van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Heerwaarden JA (2009) Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 16:506-13
- 31 Wever JJ, Blankensteijn JD, Th M Mali WP, Eikelboom BC (2000) Maximal aneurysm diameter follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20:177-82
- 32 Nakayama Y, Tanaka A, Ohshiro S, Yoshinaga S. Extensive edema in the thalamus caused by thrombosed basilar artery aneurysm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38:274-7, 1998
- 33 Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 28;352:1791-8, 2005
- 34 Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, Barnwell SL, Fraser KW, Smith TP, et al: The efficacy of endosaccular aneurysm occlusion in alleviating neurological deficits produced by mass effect. *J Neurosurg.* 80:659–666, 1994
- 35 Pullicino PM, Alexandrov AV, Shelton JA, Alexandrova NA, Smurawska LT, Norris JW (1997) Mass effect and death from severe acute stroke. *Neurology* 49:1090-1095
- 36 Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J (2008) Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke* 39:2304-2309
- 37 Nag C, Das K, Ghosh M, Khandakar MR (2012) Prediction of Clinical Outcome in Acute Hemorrhagic Stroke from a Single CT Scan on Admission. *N Am J Med Sci* 4:463-467
- 38 Weinzierl MR, Reinacher P, Gilsbach JM, Rohde V: Combined motor and somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring: intra- and postoperative data in a series of 69 operations. *Neurosurg Rev* 30:109–116, 2007

39 Amin-Hanjani S, Meglio G, Gatto R, Bauer A, Charbel FT. The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery*. 2008;62:1346-1353.

40 Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, et al.: Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 103:982–989, 2005

41 Cloft HJ: Coils and cash: what coil vendors don't want you to know. *Am J Neurorad*. 2009; 30:1276-1276.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Vajkoczy, ohne den der Aufbau des internationalen Riesenaneurysmregisters nicht möglich gewesen wäre. Sein Rat, seine Kritik und seine tatkräftige Unterstützung sowohl im wissenschaftlichen wie im klinischen Kontext haben es mir substantiell erleichtert, die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse zu erzielen.

Als nächstes möchte ich allen Mitgliedern der Riesenaneurysma-Studiengruppe dafür danken, dass sie nicht nur kontinuierlich zahlreiche Patienten in das Register einschließen, sondern sich darüber hinaus auch wiederholt an den wissenschaftlichen Projekten beteiligen.

Ganz besonderer Dank gilt den Doktoranten Christin Frenzel und Nikolai Maldaner. Sie beide waren überdurchschnittlich engagiert und wiederholt auch zu Opfern bereit, wenn es um die Auswertung unserer gemeinsamen Daten ging.

Darüber hinaus bedanke ich mich herzlich bei Stefan Wolf, Peter Horn, Hans-Georg Schlosser und Mario Cabraja für die massive und nicht selbstverständliche Unterstützung bei den gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten.

Für die finanzielle Förderung des Riesenaneurysmregisters bedanke ich mich beim Zentrum für Schlaganfallforschung-Berlin (CSB).

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Verlobten und meiner Familie dafür bedanken, dass sie mir ein Umfeld geschaffen haben, in dem ich neben dem Privatleben und teilweise auch während des Privatlebens wissenschaftlich aktiv sein durfte.

8 Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift