Aus der Klinik für Neurochirurgie und der Klinik für Angiologie und Hämostaseologie – Zentrum für Gefäßmedizin des Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Behandlungserfolg neurochirurgischer und endovaskulärer Therapie intrakranieller Aneurysmata von Patienten einer Klinik für Neurochirurgie: eine Versorgungsstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Kramer

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis V
1 Abstrakt 1
2 Einleitung 4
2.1 Intrakranielle Aneurysmata 4
2.1.1 Definition Aneurysma, allgemein und speziell (intrakraniell) 4
2.1.2 Morphologie intrakranieller Aneurysmata 4
2.1.3 Entstehung intrakranieller Aneurysmata 5
2.1.4 Risikofaktoren für die Entstehung intrakranieller Aneurysmata 8
2.1.5 Lokalisation intrakranieller Aneurysmata 9
2.1.6 Epidemiologie hirnarterieller Aneurysmata 10
2.1.7 Symptome unrupturierter, intrakranieller Aneurysmata 12
2.1.8 Diagnostik intrakranieller Aneurysmata 13
2.1.8.1 Digitale Subtraktionsangiografie 13
2.1.8.2 Computertomografie 14
2.1.8.3 Magnetresonanztomografie 14
2.1.9 Behandlung unrupturierter, intrakranieller Aneurysmata 16
2.1.9.1 Clipping 16
2.1.9.2 Wrapping 19
2.1.9.3 Coiling 19
2.1.9.4 Trapping 23
2.1.10 Literatur-Überblick zur Behandlung unrupturierter Aneurysmata 24
2.2 Subarachnoidalblutung 28
2.2.1 Definition der Subarachnoidalblutung 28
2.2.2 Ursache der Subarachnoidalblutung 29
2.2.3 Risikofaktoren für die Aneurysmaruptur 29
2.2.4 Epidemiologie der aneurysmatischen SAB 30
2.2.5 Klinik der aneurysmatischen SAB 32
2.2.5.1 Symptome der aneurysmatischen SAB 32
2.2.5.2 Klassifikation der aneurysmatischen SAB 33
2.2.6 Diagnostik der SAB 34
2.2.7 Therapie der SAB & rupturierter intrakranieller Aneurysmata 35
2.2.8 Verlauf, Komplikationen & Outcome behandelter SAB 35

2.2.9 Literatur-Überblick zur Behandlung rupturierter Aneurysmata 37
2.3 Zusammenfassung der Problematik 41
3 Fragestellung und Ziel der Arbeit 42
4 Methoden 43
4.1 Einschluss von Patienten 43
4.1.1 Einschlusskriterien 43
4.1.2 Ausschlusskriterien 43
4.1.3 Studienablauf 43
4.1.4 Resultierender Datensatz 44
4.2 Messinstrumente 44
4.2.1 Hunt-und-Hess-Klassifikation 44
4.2.2 Fisher-Klassifikation 46
4.2.3 Glasgow Coma Scale 46
4.2.4 Modifizierte Glasgow Outcome Scale 48
4.3 Therapie 49
4.4 Statistik 49
4.5 Literaturrecherche 50
5 Ergebnisse 51
5.1 Basis-Charakteristika und demographische Daten des Kollektivs 51
5.2 Therapiegruppen 51
5.3 Klinisch relevante Daten in der Baseline-Erhebung 51
5.3.1 Baseline-Daten Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ 51
5.3.2 Baseline-Daten Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ 53
5.4 Aneurysmalokalisation und Therapieform 55
5.5 Klinische Besonderheiten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ 57
5.6 Häufigkeit Clipping und Coiling 58
5.7 Outcome 61
5.7.1 Outcome in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ 61
5.7.2 Outcome in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ 63
5.8 Erfolg der Therapie 66
5.8.1 Verschlussraten im Kollektiv 66
5.8.2 Verschlussraten in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ 67
5.8.3 Verschlussraten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ 69

5.9 Missinganalyse 70
5.9.1 Basischarakteristika 70
5.9.2 Klinische Aspekte bei Aufnahme und Entlassung 71
5.9.3 Therapeutische Aspekte 72
6 Diskussion 73
6.1 Wichtigste Ergebnisse 74
6.2 Charakteristika von Patienten mit unrupturiertem Aneurysma 74
6.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung 74
6.2.2 Symptomatik 76
6.3 Charakteristika von Patienten mit rupturiertem Aneurysma 77
6.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung 77
6.3.2 Symptomatik 80
6.3.3 Fisher-Klassifikation bei Aufnahme 83
6.4 Aneurysmalokalisation 84
6.5 Outcome 85
6.5.1 Outcome von Patienten mit unrupturiertem Aneurysma 85
6.5.2 Outcome von Patienten mit rupturiertem Aneurysma 88
6.5.2.1 Fisher-Klassifikation und Vasospasmus 90
6.5.3 Outcome im Vergleich multimodaler Studien 91
6.6 Verschlussraten und erneute Behandlung der Aneurysmata 93
6.7 Häufigkeit Coiling versus Clipping 95
6.8 Methodenkritik und Limitationen 97
6.8.1 Patientenklientel 97
6.8.2 Therapieverfahren 97
6.8.3 Klassifikationen 98
6.8.4 Nachuntersuchungen 99
6.8.5 Loss to Follow-Up 100
6.9 Resümee und Ausblick 100
7 Literaturverzeichnis 103
8 Eidesstattliche Versicherung 120
9 Lebenslauf 121
10 Danksagung 123

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
Acom	Arteria communicans anterior
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
AVM	Arteriovenöse Malformation
Ay	Aneurysma/Aneurysmata
BRAT	(The) Barrow Ruptured Aneurysm Trial
CARAT	(The) Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (Study)
cCT	Cranielle Computertomografie(n)
CE	Coil Embolization, endovaskuläre Aneurysmatherapie
CTA	Computertomografische Angiografie(n)
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
DSA	Digitale Subtraktions-Angiografie(n)
Entl.	Entlassung
GDC	Guglielmi Detachable Coil
GCS	Glasgow Coma Scale / Score
GGr	Good Grade, klinisch „guter“ Grad innerhalb einer Klassifikation
GOS	Glasgow Outcome Scale / Score
H&H	Klassifikation nach Hunt & Hess
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom, postoperatives Delir
ICA	Arteria carotis interna
ICB	Intrazerebrale Blutung(en)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases & Related Health Problems
ICG	Fluoreszenzfarbstoff Indozyanin Grün
ICP	Intracranial pressure, engl. Intrakranieller Druck
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
KM	Kontrastmittel
Let.	Letalität
LTFU	Loss to Follow-Up
mGOS	modifizierte Glasgow Outcome Scale / Score

MRA Magnet-Resonanz-Angiografie(n)

mRS modifizierte Rankin-Skala

MRT Magnet-Resonanz-Tomografie

N. Nervus

Nachunt. Nachuntersuchung

n.v. nicht verfügbar

OPMI Operationsmikroskop

Px Patientengruppe (1 oder 2)

p(-Wert) probability value = statistische Kennzahl zur Auswertung der Signifikanz

Pat. Patient, Patienten

Pcom Arteria communicans posterior

PICA Arteria cerebelli inferior posterior

PRESAT Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (in Japan)

RCT (prospektive) randomisierte, klinische Studie(n)

SAB Subarachnoidalblutung(en) = engl. SAH (Subarachnoid Hemorrhage)

SC Surgical Clipping, chirurgische Aneurysmatherapie

SCA Arteria cerebelli superior

SPECT Single Photon Emission Computed Tomography

sTx statistischer Test (1,2,3,4 oder 5)

WFNS World Federation of Neurosurgical Societies

1 Abstrakt

Einführung:

Operativ-neurochirurgisches Clipping & interventionell-endovaskuläres Coiling sind die wichtigsten Methoden, hirnarterielle Aneurysmata zu behandeln. Die endovaskuläre Versorgung hat insbesondere quantitativ sowie qualitativ an Bedeutung gewonnen, ist als alleinige Behandlung aber nicht uneingeschränkt gegenüber einer individualisierten, gegebenenfalls die Verfahren kombinierenden Behandlung zu favorisieren; es gibt Kontroversen über die bestmögliche Therapiestrategie. Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Untersuchung, ob in der klinischen Patientenversorgung Vorteile für eines der Verfahren bezüglich des Outcomes bestehen.

Methodik:

Retrospektiv ausgewertet wurden 150 Fälle der Klinik für Neurochirurgie zwischen Januar 2008 und Juni 2011 (=42 Monate). Einschlusskriterium der Analyse war die Behandlung eines angiografisch nachgewiesenen Aneurysmas, rupturiert oder unrupturiert. Ausgeschlossen wurden nicht-behandelte Patienten (6 Pat.), sowie jene mit angionegativer SAB (8 Pat.). 136 Patienten wurden insgesamt behandelt und davon 108 nach 6 bzw. 12 Monaten nachuntersucht. Die verbleibenden 28 Patienten wurden aufgrund fehlender Nachuntersuchung in einer Missinganalyse betrachtet. Untersucht wurde initial, im Verlauf sowie abschließend, klinisch und apparativ (CT, MRT, konventionelle Angiografie), bewertet mittels Standardscores (Glasgow Coma Scale, modifizierte Glasgow Outcome Scale, Fisher-Klassifikation, Klassifikation nach Hunt & Hess). Die Daten wurden statistisch ausgewertet (SPSS, χ^2-, t-Test, Mann-Whitney-, Kruskal-Wallis-Test). Verglichen wurden die Ergebnisse mit Veröffentlichungen der Jahre 1999–2014.

Ergebnisse:

25 Patienten hatten ein unrupturiertes Aneurysma, 83 Patienten hatten eine aneurysmatische SAB (Hunt & Hess Grad I=8, Grad II=33, Grad III=21, Grad IV=6, Grad V=15). 27 Patienten wurden geclippt und 81 gecoilt (Unterschied für H&H in den Therapiegruppen bei p=0,6 nicht signifikant); 9 der 108 Patienten erhielten eine mehrzeitige kombinierte Therapie. Es gab in beiden Subgruppen (rupturiertes, unrupturiertes Aneurysma) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Coiling versus Clipping im kurzfristigen

Outcome (p=0,08 mit SAB, p=0,17 ohne SAB) und im Outcome nach 12 Monaten (p=0,32 mit SAB, p=0,84 ohne SAB). Ein tendenzieller Vorteil für das Coiling im Kurzeit-Follow-Up bestand im Langzeit-Follow-Up nicht mehr. Eine Korrelation der initialen Schwere der Symptomatik mit ungünstigem Outcome nach 12 Monaten (p=0,02) und einem hohen Grad in der Fisher-Klassifikation (p=0,04) wurde gesehen.

Schlussfolgerung:

Das hirnarterielle Aneurysma ist unverändert eine lebensbedrohliche Erkrankung. Von einem individualisierten, interdisziplinär-therapeutischen Vorgehen profitieren Patienten. Die vorliegende, unizentrische Versorgungsstudie bildet dies ab und hält einem Vergleich mit internationalen Studien stand. Es konnte mit den verwendeten Testverfahren kein Vorteil für eine der beiden Therapievarianten als singuläres Behandlungsverfahren gefunden werden. Da die meisten Aneurysmata operativ versorgt werden können – mit vergleichbarem Outcome – ist die operative Therapie eine gute Möglichkeit, falls eine endovaskuläre Aneurysmaversorgung nicht erfolgsversprechend oder verfügbar ist. Die beiden Therapieformen sollten ergänzend statt konkurrierend verwendet werden.

Abstract

Object:

Neurosurgical clipping and the endovascular coiling are the major procedures to treat cerebral aneurysms. Endovascular treatment has greatly increased in importance. Nevertheless, there are still controversies about the best treatment strategy. The purpose of this clinical study was to detect whether there is any advantage in patient's outcome for one of the two major treatment strategies in our hospital.

Methods:

A retrospective analysis of 150 patients admitted to our neurosurgical department between 01/2008 and 06/2011 was performed. Only patients with angiographic proof for a aneurysm were enrolled. Those patients with a benign prepontine SAH (8 pat.) or with no treatment at all (6 pat.) were not considered. 136 patients were treated but only 108 had control examinations after 6 and 12 months. The remaining 28 patients were analyzed in a missing analysis. Patients were regularly examined by clinical evaluation and

imaging (CT scan, MRI, conventional angiography). Standard scores (Glasgow Coma Scale, modified Glasgow Outcome Scale, Fisher-Scale, Hunt & Hess-Score) were used. Statistical test were performed (SPSS, χ^2-, t-test, Mann-Whitney-, Kruskal-Wallis-test). The results were compared with international studies from 1999–2014.

Results:

25 patients had an unruptured aneurysm, 83 patients had aneurysmal SAH (Hunt & Hess grade I=8, grade II=33, grade III=21, grade IV=6, grade V=15). 27 patients underwent clipping surgery and 81 endovascular coiling (difference in Hunt & Hess was not significant p=0,6). 9 of the 108 patients underwent combined therapy or a second treatment. In both groups (ruptured, unruptured aneurysms) no significant difference was found in the short-term outcome (p=0.08 with SAH, p=0.17 without SAB) and long-term outcome after 12 months (p=0.32 with SAH, p=0.84 without SAH) regarding coiling versus clipping. A slight superiority for coiling in short-term follow-up was no longer seen in the long-term follow-up. A statistically significant connection was found between patients' initial clinical condition and adverse outcome (p=0.02) as well as high grade CT-findings in Fisher-Scale (p=0.04).

Conclusions:

The cerebral aneurysm is still a threatening disease. Patients benefit from a customized, interdisciplinary treatment. This is displayed by this unicentric study, which can also be compared to different international studies. No clear advantage for one of the two treatment options was found within the used testing methods. Since most aneurysms can be treated surgically - and with a comparable outcome - clipping is a good possibility if endovascular treatment is not suitable or available. Both therapy options should be considered complementarily rather than rivaling.

2 Einleitung

2.1 Intrakranielle Aneurysmata

2.1.1 Definition Aneurysma, allgemein und speziell (intrakraniell)

Etymologisch entstammt das Wort Aneurysma dem griechischen *„aneúrysma“* und bedeutet Erweiterung oder Aufweitung. Medizinisch wird hierunter die angeborene oder erworbene dauerhafte, als pathologisch zu verstehende Vergrößerung eines Gefäßlumens oder eine Aufweitung der Herzwand verstanden; als Pathologie innerhalb des Gefäßsystems gehört das Aneurysma zu den vaskulären Malformationen. Entsprechend der betroffenen Organ- oder Gefäßart unterscheidet man venöse sowie arterielle Aneurysmata (oder auch Aneurysmen) von denen der Herzwand. Besonders relevant ist die Unterteilung der Aneurysmata nach der Pathologie in Aneurysma verum (echtes oder “wahres“ Aneurysma, eine Erweiterung aller Wandschichten des Gefäßes ohne Unterbrechung der Gefäßwandkontinuität), Aneurysma spurium (=falsum, unechtes Aneurysma, ein am ehesten traumatischer Gefäßwanddefekt im Sinne einer Unterbrechung der Gefäßwandkontinuität aller Wandschichten mit umgebendem Gewebehämatom) sowie das Aneurysma dissecans (Gefäßdissektion, strenggenommen kein Aneurysma, es dringt Blut raumfordernd zwischen die einzelnen Gefäßwandschichten im Sinne einer inkompletten Unterbrechung der Gefäßwandkontinuität). Zusätzlich gibt es noch die mykotische Aneurysmata mit infektionsbedingt pilzförmiger Aufweitung der Gefäßwand.

Intrakranielle Aneurysmata befinden sich innerhalb des Schädels, dabei spielen für die Entwicklung der SAB vor allem die intraduralen, hirnarteriellen Aneurysmata eine Rolle. Bei den für die SAB relevanten Aneurysmata handelt es sich in den meisten Fällen um wahre Aneurysmata (Aneurysma verum).[1] Erstmals wissenschaftlich erwähnt wurde das intrakranielle Aneurysma von dem italienischen Anatom und Pathologen Giovanni B. Morgagni in seinem Werk „De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis“ 1761.[2]

2.1.2 Morphologie intrakranieller Aneurysmata

Hinsichtlich ihrer Morphologie in der Bildgebung und als anatomisches Präparat werden zwei wichtige, verschiedene Formen deskriptiv unterschieden. Die überwiegende Mehrzahl der intrakraniellen Aneurysmata ist sakkulär konfiguriert. Der österreichische Pathologe Hans Eppinger hat aufgrund von Präparaten und der sackförmigen Erscheinung

der Aneurysmata diesen Namen 1887 vorgeschlagen.[3] Seltener wird eine fusiforme Aneurysmakonfiguration beobachtet. Abbildung 1 stellt dies schematisch dar.

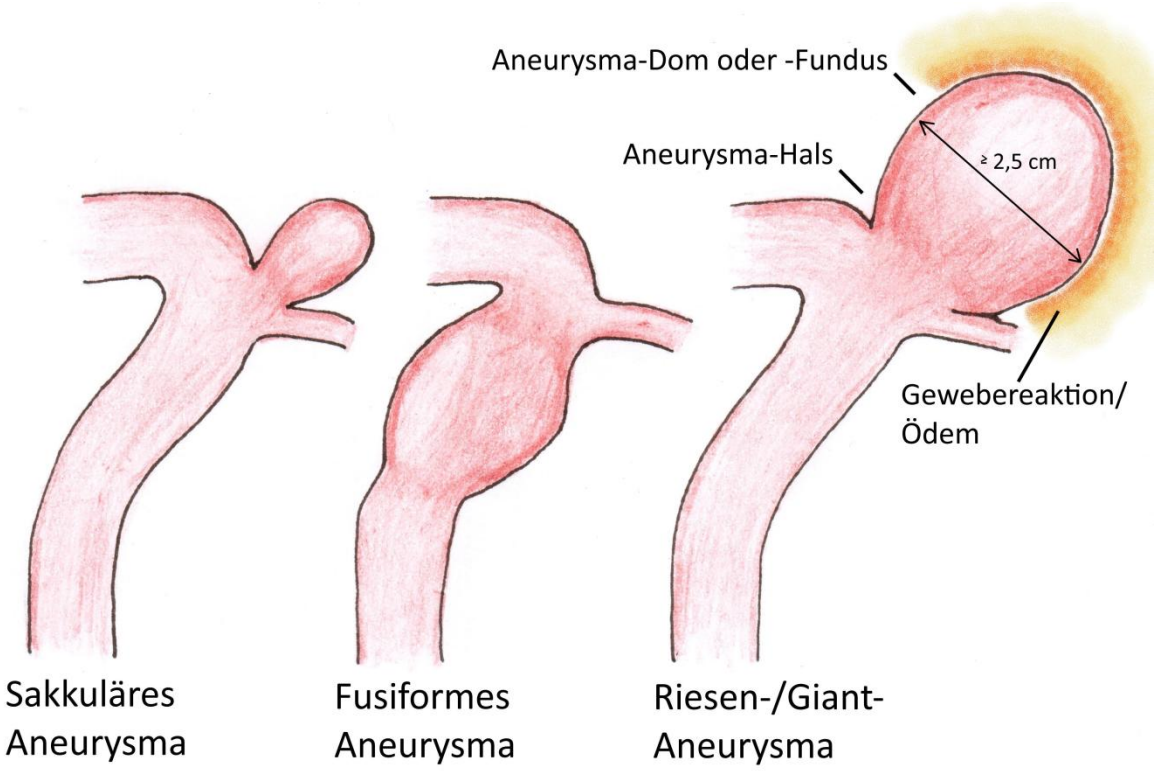


Abbildung 1: Konfiguration intrakranieller Aneurysmata als morphologisches Schema (entnommen Headworth, M. *Different types of aneurysms*. 2013,[4] überarbeitet und modifiziert von Kramer, F. 2014)

Für jeden der beiden Typen gibt es klassische Lokalisationen. Während die sakkulären Aneurysmata an Gefäßgabelungen zu finden sind, finden sich fusiforme Aneurysmata im Verlauf eine Gefäßes, meist die hintere Strombahn (=Zirkulation), das heißt die Arteria basilaris betreffend. Es finden sich aber auch fusiforme Aneurysmata an Verzweigungsstellen, mitunter auch unter Einbeziehung des abgehenden Gefäßes. Ebenso sind Kombinationen der beiden Aneurysmatypen möglich. Besitzen Aneurysmata Durchmesser von 2,5 cm oder mehr werden sie definitionsgemäß als Riesenaneurysmata oder Giant Aneurysms bezeichnet; eine besondere klinische Relevanz kommt ihnen zu, wenn sie wachsen oder eine Umgebungsreaktion zeigen.

2.1.3 Entstehung intrakranieller Aneurysmata

Der genaue Entstehungsmechanismus ist trotz über 150jähriger Forschungsgeschichte bis heute nicht in Gänze geklärt. Es gibt jedoch bekannte physiologische & nicht-

physiologische Voraussetzungen sowie endogene- und exogene Faktoren, die die Entstehung von intrakraniellen Aneurysmata begünstigen.

Um den physiologischen Ansprüchen an eine bedarfsgerechte Blutversorung der Organe gerecht zu werden, müssen arterielle Gefäße eine adäquate Stabilität und Elastizität aufweisen. Dafür besitzen die arteriellen Gefäße einen mehrschichten Wandaufbau. Im Gegensatz zu den herznahe Gefäßen, die vom elastischen Typ sind, handelt es sich bei herzfernen arteriellen Gefäßen um solche vom muskulären Typ. Arterien vom muskulären Typ haben einen klassischen, dreischichtigen Wandaufbau. Die Tunica intima und die Tunica adventitia bilden die innere und äußere Schicht des Gefäßes: sie bestehen – abgesehen vom einschichtigen Endothel der Tunica intima - aus einem Netz von in Kollagenfasern und elastische Fasern eingefassten Muskelfasern. Diese beiden Schichten umschließen mit einer Lamina elastica (entsprechend interna und externa) die Tunica media, welche aus einem dichten Netzwerk schräger und ringförmiger Muskelfasern, mit stabilisierendem Kollagen dazwischen, besteht. Im Gegensatz zu den peripheren arteriellen Gefäßen, für die die vorher stehende Erklärung zutrifft, besitzen die intrakraniellen, hirnversorgenden Arterien keine Lamina elastica externa.[5] Zudem ist die Tunica media nur etwa halb so kaliberstark, wie eine vom Durchmesser her vergleichbare periphere Arterie. Die veränderte Stärke der Tunica media der intrakraniellen Gefäße geht wie bei allen Gefäßen vom muskulären Typ mit einer Reduktion elastischer Fasern bei somit relativ erhöhtem muskulärem Gewebeanteil einher. Die schräge Ausrichtung der Muskelfasern zum Gefäßverlauf führt vor allem an Gefäßteilungen und Abgängen der kommunizierenden Verbindungsarterien (Arteria communicans anterior et posterior) zu Schwachstellen in der Gefäßwand. Begünstigt wird dies durch den teils recht- bzw. bis zu spitzwinkligen Abgang von Gefäßen aus den großen Stämmen. Hier besteht eine geringere mechanische Widerstandsfähigkeit des Gefäßes. Diese Stellen mit verringerter mechanischer Gefäßfestigkeit und turbulenter Strömung begünstigen die Ausbildung eines mit dem Gefäß in Verbindung stehenden Sackes. Der Pathophysiologie dieses aneurysmatischen Sackes geschuldet ist die Tatsache, dass die Wand desselben im Gegensatz zum echten Gefäßlumen ausgedünnt und noch anfälliger für mechanische Beanspruchung ist.[6, 7] Abbildung 2 zeigt schematisch den Unterschied zwischen intakter und aneurysmatischer Gefäßwand. Letztere hat eine ausgedünnte, fast nicht mehr existente Tunica media sowie eine reduzierte Lamina elastica interna.

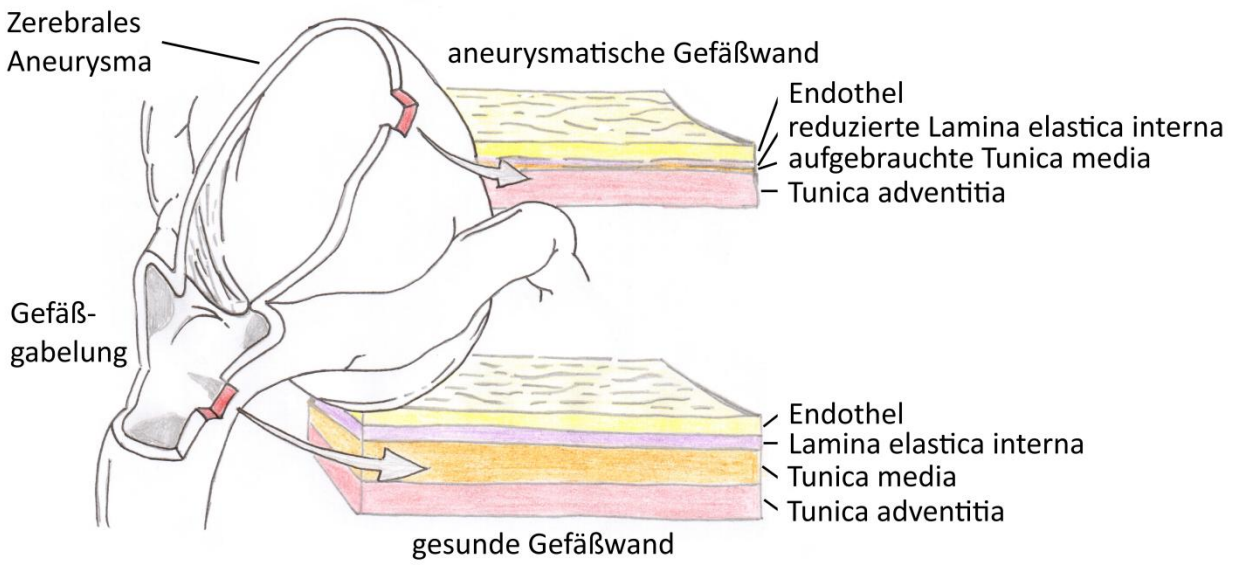


Abbildung 2: Zerebrale Gefäßwand normal versus Gefäßwand zerebrales Aneurysma als histologisches Schema (entnommen N.N., *HirnAneurysmata*. 2010,[6] überarbeitet und modifiziert von Kramer, F. 2014)

Der Aneurysmadom weist histopathologisch eine reduzierte Schichtigkeit der Gefäßwand auf. Diese Wand besteht feingeweblich betrachtet vorrangig aus Kollagenfasern, rarifizierten glatten Muskelzellen und nur noch vereinzelt lässt sich eine Lamina elastica finden. Endothel lässt sich aber weiterhin im gesamten Bereich des Aneurysmas als innerste Schicht finden, wenngleich auch in dieser Schicht eine Kaliberschwankung mit dem dünnsten Bereich im Aneurysmadom zu finden ist.[8] Erstmals systematisch beschrieben wurde dieser Umstand von Eppinger. 1887 hatte Eppinger aufgrund der Untersuchung histopathologischer Präparate postmortal auf eine reduzierte Lamina elastica als mögliche Ursache für die Bildung von Aneurysmata hingewiesen.[3] Erweitert wurde diese These von dem amerikanischen Pathologen Wiley D. Forbus 1930. [9] Er postulierte den Apex der Arterienbifurkation als den Locus minoris resistentiae. An dieser Stelle – begünstigt durch eine physiologische Schwäche des Gewebes – bilden sich durch einen kongenitalen Mediadefekt bevorzugt Aneurysmata. Forbus favorisierte die Annahme, dass ein erblicher bzw. angeborener Mediadefekt den intrakraniellen Aneurysmata zugrunde liegt.[3, 8-10] Seither haben sich die Forschungstechniken weiterentwickelt, wurden verfeinert und Möglichkeiten, wie die Raster-Elektronenmikroskopie und Immunhistologie, sind hinzugekommen. Die genaue Pathogenese ist auch heute noch ungeklärt, viele Arbeiten deuten aber daraufhin, dass nicht der Mediadefekt als kongenitale Variante der Hauptgrund für die Entstehung solcher Aneurysmata ist. Defekte der

Tunica media treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf und dann vor allem im hinteren Stromgebiet des Circulus arteriosus cerebri (=Circulus arteriosus Willisi) und auch in extrakraniellen Arterien. Zerebrale Aneurysmata treten aber im Gegensatz zu den beschriebenen Tunica-media-Defekten deutlich häufiger in der vorderen Zirkulation auf als an anderen Orten (siehe Kapitel Lokalisation intrakranieller Aneurysmata 2.1.5). Zudem lassen sich Rarifizierungen der Tunica media in den Bifurkationen von Hirnarterien bei bis zu 80% der Normalbevölkerung finden, auch wenn diese keine Aneurysmata ausgebildet haben.[8] Der australische Pathologe William E. Stehbens[11] vertrat die Theorie, dass es sich weniger um eine alleinig kongenitale, als vielmehr um eine Kombination möglicher kongenitaler und verschiedener erworbener Voraussetzungen handelt, die zur Entstehung intrakranieller Aneurysmata führen. Seinen Beobachtungen zufolge kommt eine funktionelle Komponente hinzu, bei der die Konstriktion glatter Muskulatur in den Bereichen mit ausgedünnter Tunica media bei der Entstehung und der Ruptur eine wichtigere Rolle spielt. [8, 11] Feingeweblich konnte die Bildung von intrakraniellen Aneurysmata bis heute nicht abschließend aufgeklärt werden. Große epidemiologische Erhebungen sowie zahlreiche Fallstudien habe viele Faktoren aufgezeigt, die auf mikro- und makroskopischer Ebene eine Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung zu spielen scheinen.

2.1.4 Risikofaktoren für die Entstehung intrakranieller Aneurysmata

Grob unterschieden werden angeborene von erworbenen Faktoren, die die Entstehung intrakranieller Aneurysmata begünstigen. Zu den kongenitalen Faktoren gehören sowohl Erkrankungen des Bindegewebes wie das Ehlers-Danlos-Syndrom (und hier spezielle der Typ IV mit einem Defekt im Kollagenmolekül Typ III), das Marfan-Syndrom, das Grönblad-Strandberg-Syndrom (Pseudoxanthoma elasticum) und die Fibromuskuläre Dysplasie (besonders beim aortokranialen Typ mit einer Prävalenz von 21% für Aneurysmata, aber auch beim renalen Typ mit einer Prävalenz von 7%). Weitere hereditäre Syndrome mit pathogenetischem Zusammenhang zu intrakraniellen Aneurysmata sind die Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, Morbus Osler-Weber-Rendu), die Autosomal Dominante Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD, zystische Nierendegenereation Potter Typ III) und das Familiäre Intrakranielle Aneurysma-Syndrom (FIA).[12, 13] Ebenso scheint ein genetischer α-1-Antitrypsinmangel ein Risikofaktor zu sein.[14] Das Auftreten weiterer intrakranieller vaskulärer Malformationen wie

einer AVM (Arteriovenöse Malformation) oder das Vorliegen einer Moya-Moya-Erkrankung verstärken das Risiko, im Laufe des Lebens an einem intrakraniellen Aneurysma zu erkranken. Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören eine progrediente Artheriosklerose sowie bakterielle und auch Pilz-Infektionen (z.B. Scedosporium oder Pseudallescheria).[13, 15, 16] In letzterem Fall spricht man bei einem klaren Bezug zwischen Erreger und entzündlichen Geschehen des Gefäßes sowie dem Auftreten eines Aneurysmas von einem mykotischen Aneurysma. Sie machen etwa 3% aller Aneurysmata aus.[16] Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von intrakraniellen Aneurysmata und dem Vorliegen einer Aortenisthmusstenose wird diskutiert.[17]

2.1.5 Lokalisation intrakranieller Aneurysmata

Sakkuläre intrakranielle Aneurysmata befinden sich vorrangig in der vorderen Zirkulation des Circulus arteriosus cerebri und den daraus abgehenden Gefäßen: Arteria carotis interna (ACI), Arteria communicans anterior (Acom), Arteria communicans posterior (Pcom), Arteria cerebri anterior (ACA) und Arteria cerebri media (ACM). In ca. 85-95% der Fälle treten Aneurysmata an den Verzweigungsstellen dieser Gefäße auf. Dabei sind am häufigsten betroffen: die Acom mit bis zu 30-40%, die Pcom mit bis zu 18-25% und die ACM mit 20-25%.[13, 16, 18]

Aneurysmata in der hinteren Zirkulation des Circulus arteriosus cerebri und den daraus abgehenden Gefäßen sind mit 5-15% der Fälle deutlich seltener. Die hier betroffenen Gefäße sind die Arteria basilaris, Arteria cerebelli inferior anterior (AICA), Arteria cerebelli inferior posterior (PICA) und Arteria cerebelli superior (SCA). Der größte Teil der Aneurysmata im hinteren Stromgebiet entfällt auf Aneurysmata der Arteria basilaris mit bis zu 10%. In der hinteren Zirkulation können neben den sakkulären auch fusiforme Aneurysmata gefunden werden. 15-30 % der Patienten haben mehrere Aneurysmata zugleich.[13, 16, 18, 19] Abbildung 3 zeigt schematisch die Verteilung der häufigsten Aneurysmata in Abhängigkeit von der Lokalisation bei Kaukasiern.

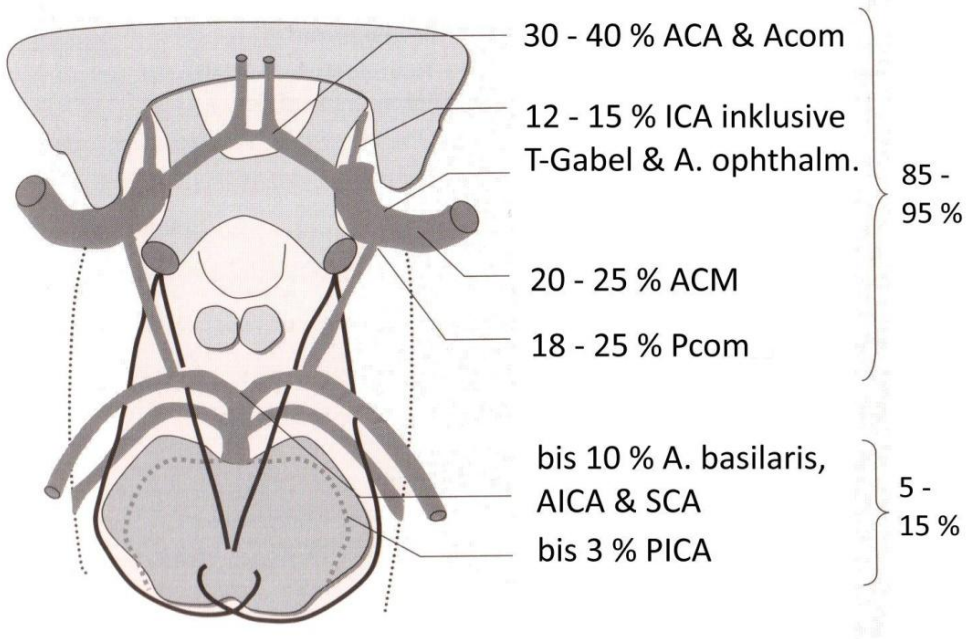


Abbildung 3: Häufigkeit der Lokalisation intrakranieller Aneurysmata der Hirnbasisarterien bei Kaukasiern in Mitteleuropa (entnommen Hölper & Eichler, *Kompendium Neuro- und Wirbelsäulenchirurgie*. 3. Auflage 2012,[18] modifiziert von Kramer, F. 2014)

2.1.6 Epidemiologie hirnarterieller Aneurysmata

Die tatsächliche Häufigkeit hirnarterieller Aneurysmata in der kaukasischen Bevölkerung klar auszumachen ist schwierig. Die Autoren um Greenberg[13] haben aus verschiedenen Veröffentlichungen eine Häufigkeit von 0,2-7,9% herausgearbeitet; dies entspricht einer Varianz um fast den Faktor 40. Diese nicht unerheblich große Schwankungsbreite der Prävalenz ist sowohl auf regionale, ethnische Unterschiede aber auch auf eine große Schwankungsbreite in der klinischen Beobachtung verschiedener Studien zurückzuführen.[13] So fanden Rinkel et al.[20] in einer großen Metaanalyse 1998 die niedrigste Prävalenz in retrospektiven Autopsiestudien mit 0,4% und die höchste Prävalenz in prospektiven Angiografiestudien mit bis zu 6,8%. Dabei hatten prospektive Studien immer höhere Prävalenzen gefunden als retrospektive Erhebungen. In Zusammenschau der vorliegenden Daten errechneten Rinkel et al. eine durchschnittliche Prävalenz für erwachsene, kaukasische Menschen ohne Risikofaktoren mit 2,3%.[20] Vlak et al.[21] fanden 2011 in einer großen Metaanalyse – unter Weglassen der oben genannten Schwankungen und Einflussfaktoren – eine weltweit mittlere Prävalenz von 2,8%.[21]

Eine umfassende Krankheitsstatistik für Deutschland existiert nicht. Aus der bundesweiten Krankenhausstatistik liegen aber Daten vor über die Hauptbehandlungsdiagnose von Patienten nach ICD-10-Katalog. Tabelle 1 zeigt die Anzahl der in Berlin und Deutschland behandelten Patienten mit einem unrupturierten Aneurysma (für den in dieser Arbeit betrachteten Zeitraum zwischen 2008 und 2011). Die Zahlen sind deutlich kleiner als die der zuvor erwähnten Studien, sie stützen sich nämlich ausschließlich auf die Hauptdiagnose „Zerebrales Aneurysma, nichtrupturiert“ (ICD-10-Code: I67.10), die zum vollstationären Krankenhausaufenthalt in einem nach DRG-System abrechnenden Krankenhaus geführt hat. Es handelt sich hierbei um die Inzidenz (also die jährliche Neuerkrankungsrate), nicht um die Prävalenz intrakranieller Aneurysmata. Nicht erfasst ist die akute SAB (ICD-10-Code: I60.0-9, siehe Kapitel 2.2.4).[22, 23] Sichtbar ist in Tabelle 1, dass es sowohl auf Landes- aber auch auf Bundesebene eine Zunahme der erfassten Diagnosen über den beobachteten Zeitraum gibt.

Jahr		***Berlin***	***Deutschland***
2008	Bevölkerung	3.431.620	82.002.400
	I67.10	n=264 (0,0076%)	n=4.891 (0,0059%)
2009	Bevölkerung	3.442.670	81.802.300
	I67.10	n=361 (0,0104%)	n=5.419 (0,0066%)
2010	Bevölkerung	3.460.720	81.751.600
	I67.10	n=373 (0,0107%)	n=5.525 (0,0067%)
2011	Bevölkerung	3.471.756	81.843.700
	I67.10	n=397 (0,0114%)	n=5.884 (0,0071%)

Tabelle 1: Häufigkeit der Hauptbehandlungsdiagnose I67.10 „Zerebrales Aneurysma, unrupturiert“ absolut und relativ für das Land Berlin und auf Bundesebene (entnommen Statistisches Bundesamt (Destatis), DRG-Statistik. 2014,[22, 23] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Zumeist sind mehr Frauen als Männer betroffen. Das genaue Geschlechterverhältnis variiert in Abhängigkeit vom Alter und von regionalen Gegebenheiten. In der deutschsprachigen Literatur wird es zwischen 1:1,24 und 1:1,5 (männlich:weiblich) angegeben.[16, 24] Wermer et al.[25] fanden in einer regionenübergreifenden Metaanalyse 2007 ein Verhältnis von 1:2,33.[25]

2.1.7 Symptome unrupturierter, intrakranieller Aneurysmata

Die häufigste klinische Präsentation eines Aneurysmas ist die Subarachnoidalblutung bei Ruptur des Aneurysmas (siehe Kapitel 2.2.). Diese ist häufig vergesellschaftet mit einer intrazerebralen oder sogar einer intraventrikulären Blutung. Letztere geht laut Mohr et al.[26] mit einer erhöhten Letalität einher.[26] Ist das Aneurysma nicht rupturiert, stehen für den Patienten andere Beschwerden im Vordergrund, falls überhaupt Symptome auftreten.

Auch ohne Ruptur mit konsekutiver SAB gehört der – zum Teil in dieser Stärke noch nie erlebte – Kopfschmerz zu den wichtigsten Symptomen des Aneurysmas. Er kann von einer minimalen Ruptur im Sinne einer Warnblutung herrühren oder auch von einer Einblutung in die Aneurysmawand, einer Thrombose des Aneurysmalumens oder einem raschen Wachstum des Aneurysmas mit lokaler Reizung des umliegenden Gewebes inklusive der schmerzempfindlichen Dura mater. Letzteres wird auch als Masseneffekt des Aneurysmas bezeichnet. In Abhängigkeit von der Lokalisation können auch schon kleine Aneurysmata durch Verlegung und Kompression von nervalen Strukturen isolierte, topografisch korrelierbare Symptombilder hervorrufen. So zum Beispiel eine Hemisymptomatik durch die Kompression des Hirnstammes durch (Riesen-)Aneurysmata der hinteren Zirkulation, Gesichtsfelddefekte mit charakteristischer Quadrantenanopsie nach nasal bei Aneurysmata der A. ophthalmica oder ein Chiasmasyndrom durch Aneurysmata der Acom, A. ophthalmica oder A. basilaris.[13] Bei Aneurysmata der Pcom fanden Chen et al.[27] in bis zu 9% aller Fälle (mit und ohne Aneurysmaruptur) eine Pathologie des ipsilateralen III. Hirnnervens (N. oculomotorius, entsprechend Hunt & Hess-Klassifikation Grad Ia, siehe Kapitel 4.2.1). Hervorzuheben ist, dass eine akute Okulomotoriusparese immer einen medizinischen Notfall darstellt. Wenn diese nämlich von einem Hirnbasisarterienaneurysma induziert wird, ist dies möglicherweise auf ein kurzfristiges Aneurysmawachstum zurückzuführen und eine zeitnahe Ruptur droht.[13, 27, 28]

Der Kopfschmerz muss aber nicht topografisch mit dem Aneurysma vergesellschaftet sein und kann unspezifisch auftreten. Ebenso unspezifische Symptome sind Schwindel und Unwohlsein.

Die aktuell hohe Anzahl bildgebender Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik neuromedizinischer Erkrankungen sowie der immer schnellere Zugang zu qualitativ hochwertigen, nicht invasiven bildgebenden Verfahren hat dazu geführt, dass intrakranielle Aneurysmata immer häufiger als asymptomatischer Zufallsbefund detektiert werden.

2.1.8 Diagnostik intrakranieller Aneurysmata

2.1.8.1 Digitale Subtraktionsangiografie

Der Goldstandard in der Aneurysmadarstellung ist die digitale Subtraktionsangiografie, kurz DSA. Historisch ist diese Untersuchung schrittweise gewachsen. 1896 wurde erstmals in Deutschland vom Anatom Hermann Welcker eine seitliche Röntgenaufnahme des Schädels erstellt, ausgewertet und wissenschaftlich publiziert. 1927 veröffentlichte der Portugiese Egas Moniz seine Ergebnisse einer zerebralen Angiografie beim Menschen mit Hilfe einer in die zuvor freipräparierte A. carotis interna injizierten 25%igen Natriumjodidlösung und mehrerer Röntgenaufnahmen. Wenige Jahre später stellte Moniz so ein zerebrales Aneurysma in vivo dar – diesmal mit dem von ihm in die Radiografie eingeführten Thoriumdioxid (Thorotrast). Der schwedische Radiologe Sven-Ivar Seldinger stellte 1953 die perkutane Punktion der A. femoralis als Ausgangspunkt für seine „Katheterangiografie“ vor und revolutionierte damit das Verfahren. Durch die Kombination der 1972 eingeführten Rotationsangiografie mit den von Ziedses des Plantes in den 1930er Jahren beschriebenen Grundsätzen der Bildsubtraktion gelang Brennecke mit Vorstellung der DSA 1977 der Durchbruch dieser Diagnostik als ein Standard in der Aneurysmadiagnostik.[29] Das Prinzip beruht darauf, eine Leeraufnahme des zu untersuchenden Areals von einer nachfolgend angefertigten Kontrastmittelaufnahme digital zu subtrahieren. Anschließend werden ausschließlich die mit Kontrastmittel gefüllten Bereiche an einem Monitor ohne große Zeitverzögerung wiedergegeben. Dies ermöglicht dem Untersucher, einen Eindruck vom Fluss des Blutes und der Anatomie der untersuchten Gefäße zu erhalten. Mit rotierenden Röntgenröhren ist darüber hinaus eine dreidimensionale Darstellung und Freistellung des zu untersuchenden Bereiches möglich, ohne, dass der Patient dafür bewegt werden muss. Für dieses Verfahren wird dem Patienten nach wie vor ein jodhaltiges Kontrastmittel gespritzt. Und auch wenn der technische Fortschritt mit immer niedrigeren Strahlungsdosen immer detailliertere Bilder ermöglicht, so geht die DSA (in Abhängigkeit von der Untersuchungsdauer) mit einer nicht unerheblichen Strahlungsbelastung einher. Da die DSA aber das gängigste Verfahren mit dreidimensionaler Aneurysmadarstellung ist, bei der der Untersucher auch die Hämodynamik in den Gefäßen und im Aneurysma – das heißt den funktionellen Aspekt des Aneurysmas – beurteilen kann, kommt der DSA neben der CTA insbesondere in der Therapieplanung ein wesentlicher Stellenwert zu.

2.1.8.2 Computertomografie

Mit der Idee, das Körperinnere durch die computerassistierte Kombination vieler einzelner Röntgenaufnahmen möglichst artefaktreduziert darzustellen, entwickelte der britische Elektrotechnikingeneur Godfrey Hounsfield auf Grundlage der theoretischen Arbeiten des amerikanischen Teilchenphysiker Allen McLeod Cormack in jahrelanger Arbeit den ersten Computertomografen. 1972 gelang die erste publizierte, nicht–invasive (im Gegensatz zum Pneumenzephalogramm) Darstellung eines Gehirns mittels CT.[30] Die Computertomografie gehört zu den Verfahren, die von der technischen Entwicklung sehr profitiert haben. Dauerte initial eine Schädelaufnahme noch mehrere Stunden, so dauert dies heute nur noch wenige Sekunden. Das nach wie vor technisch genutzte Prinzip beruht auf Röntgenstrahlern und Detektoren, die auf einem rotierenden Ring aufgebracht sind. Während der Rotation – unter permanenter Emission und Detektion von Röntgenstrahlen – wird der Patient durch diesen Ring gefahren. Die daraus gewonnenen Daten werden computergestützt zu einem Schnittbild errechnet, welches in Grauwerten ausgegeben wird. Diese Grauwerte sind an einer absoluten Skala, der Hounsfieldskala, ausgerichtet und für verschiedene Gewebetypen spezifisch.

Die aktuell flächendeckende Versorgung mit CT-Scannern in Mitteleuropa ist hoch, und da das Verfahren derzeit ökonomisch gut einsetzbar ist und hohe Aussagekraft besitzt, ist es für den klinisch tätigen Arzt, besonders in der Notfalldiagnostik, das unverzichtbare Instrument der ersten Wahl (siehe Kapitel 2.2.6.). Auch lassen sich mit der Hilfe von jodhaltigen Kontrastmitteln – analog zur DSA – Gefäße mit hoher Auflösung gegen das umgebende Gewebe darstellen. Dieses Verfahren wird als CT-Angiografie (kurz: CTA) bezeichnet.

In der Verlaufskontrolle therapierter Aneurysmata mittels CTA kann die Beurteilbarkeit durch Artefakte metallischer Implantate (Clips, Coils und Stents) reduziert sein.[13] Eine weitere Limitation besteht auch in der hohen Strahlenbelastung durch das CT. So entspricht die Strahlendosis eines Kopf-CTs (mit ca. 2 mSv) etwa der jährlichen Strahlenbelastung eines Menschen durch natürliche Quellen wie kosmische Strahlung (ca. 2,1 mSv pro Jahr).[31]

2.1.8.3 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (kurz: MRT, oder MR, oder MRI: Magnet Resonanz Imaging, oder Kernspintomografie) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, wel-

ches auf dem physikalischen Prinzip des Kernspins beruht. Vereinfacht werden dabei sehr starke magnetische Wechselfelder erzeugt, die dann auf Protonen bzw. Wasserstoffkerne einwirken, diese in Resonanz versetzen und zu einer Ausrichtung im Magnetfeld führen. Sowohl diese Ausrichtung als auch die sogenannte Relaxation nach Abschalten des Magnetfeldes werden detektiert. Die für die Relaxation benötigte Zeit ist für verschiedene Stoffe und Gewebetypen verschieden und charakteristisch. Mittels computergestützter Verrechnung können aus diesen Relaxationszeiten Schnittbilder errechnet werden. Die ausgegebenen Bilder erscheinen in Grauwerten, für die es keine eindeutige Zuordnung gibt. Die Interpretation des Bildes ergibt sich durch den Gesamtkontrast, die Gewichtung der gemessenen Sequenz sowie Unterschiede zwischen bekannten und unbekannten Gewebetypen in der Untersuchung. Diese unterschiedlichen Parameter können beeinflusst werden, um in unterschiedlichen Sequenzen verschiedene klinische Fragestellungen besser beantworten zu können. Außerdem besteht bei einer MRT-Untersuchung die Möglichkeit, zur besseren Abgrenzung von Gewebetypen ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel zu applizieren.

Die Entdeckung der Prinzipien, die der Magnetresonanztomografie zugrunde liegen, reichen bis ins 19. Jahrhundert zurück. Voraussetzung für die praktische Anwendung war die Entdeckung der beiden Physiker Felix Bloch und Edward Purcell, dass Atomkerne unter bestimmten Bedingungen auf externe Magnetfelder reagieren. Die tatsächliche Anwendung an lebendem Gewebe gelang dem amerikanischen Arzt Raymond V. Damadian. Er zeigte, dass Tumorgewebe und gesundes Gewebe unterschiedliche Protonenrelaxationszeiten haben. Eine Schichtbildaufnahme beim Menschen gelang ihm erstmals 1977. Anfang der 1980er Jahre war die Technik so weit vorangeschritten, dass erste Kliniken in Großbritannien mit MRT-Scannern zu arbeiten begannen.[32]

In der Notfalldiagnostik der Aneurysmabehandlung spielt die MRT keine wesentliche Rolle, da unter anderem die Sensitivität für ein Rupturereignis zu niedrig und die zeitnahe Verfügbarkeit gering ist (siehe Kapitel 2.2.6). In der elektiven Primärdiagnostik zerebraler Gefäßmalformation – wie Aneurysmata – und auch in deren Verlaufsbeobachtung spielt die MRT hingegen eine zentrale Rolle. Für die Verlaufskontrolle unrupturierter, unbehandelter Aneurysmata sowie für das primäre Screening eignet sich vor allem die MR-Angiografie (kurz: MRA) mittels TOF-Sequenz (Time-of-Flight). Diese Sequenz macht sich die höhere Magnetisierbarkeit von fließendem Blut zunutze. Aufgrund der Durchführbarkeit ohne intravenöse KM-Applikation birgt sie kaum Risiken und ist damit

hervorragend für eine regelmäßige Kontrolle therapierter und nicht-therapierter Aneurysmata geeignet. Als Alternative zur strahlungsintensiveren CTA für die Verlaufskontrolle mittels Coil therapierter Aneurysmata steht auch noch die mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel gestützte MRA zur Verfügung. Für eine optimale Vergleich- und Beurteilbarkeit ist es wichtig, dass die Verlaufskontrollen immer mit derselben Untersuchungsmodalität und sogar möglichst mit dem selben Gerät durchgeführt werden.[13]
In der Primärdiagnostik bietet die MRT auch noch eine weitere Möglichkeit: mittels der sogenannten T2*- gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (auch „Häm"-Sequenz, oder SWI) können kleinste, auch lange zurückliegende Blutungen (mittels CT nicht darstellbarer, im Hirngewebe nicht abbaubarer Eisen(III)-Ionen) mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Dies kann wichtig sein für die Einschätzung, ob es schon einmal zu einer Aneurysmaruptur bzw. zu einer SAB gekommen war.[33, 34]

2.1.9 Behandlung unrupturierter, intrakranieller Aneurysmata

Heutzutage stehen grundsätzlich für die Behandlung intrakranieller Aneurysmata – unabhängig davon, ob sie rupturiert oder unrupturiert sind – die gleichen therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung. Kategorisch zu unterscheiden ist dabei die offene, neurochirurgische Versorgung der Aneurysmata von der interventionellen, katheterbasierten Therapie. Es sind auch individuell angepasste Kombinationen der Verfahren möglich.

2.1.9.1 Clipping

Das Clipping stellt heutzutage den neurochirurgischen Goldstandard in der Aneurysmatherapie dar. Ziel ist es, mit einem der Anatomie des Aneurysmas und der umliegenden Strukturen angepassten Titanclip den Hals des Aneurysmas zu verschließen und damit das „falsche" Aneurysmalumen vom Gefäßlumen – möglichst ohne Stenosierung desselben – zu trennen. Hierfür stehen verschiede Clips zur Verfügung. Dem amerikanischen Neurowissenschaftler und Neurochirurgen Walter E. Dandy gelang es als Erstem 1937, ein Aneurysma des Circulus arteriosus Willisi (rechtsseitige ACI) ohne vorheriges bildgebendes Verfahren – nur auf Grundlage einer klinischen Diagnose – erfolgreich nach zuvor benanntem Prinzip mit einem Silberclip zu behandeln.[35] Dandy gehört somit zu den Begründern der Aneurysmachirurgie und zählt zu den Vätern der modernen Neurochirurgie. Wesentlich für die Weiterentwicklung dieser Methode zur etablierten Standardtherapie waren die Einführung des OP-Mikroskops in den 1950er Jahren

(OPMI durch Zeiss 1953) und die Entwicklung eines selbstschließenden Federclips durch Schwartz. Der amerikanische Neurochirurg Frank H. Mayfield entwickelte diesen von Schwartz eigentlich nur als temporär gedachten Clip weiter und führte verschiedene Kombinationen von Winkeln, Längen und Größen der Clips ein.[35, 36] Der türkischstämmige Arzt Mahmut G. Yaşargil[37] passte diese Clips an die immer präziseren Operationstechniken an und stellte ein feineres und differenzierteres Instrumentarium vor. Er legte damit den Grundstein für die mikrochirurgische Neurochirurgie. [35, 37]

Durch weitere Verfeinerungen und Modifizierungen konnte die intraoperative Morbidität und Letalität deutlich gesenkt werden und selbst auf Gefahren, wie die intraoperative Aneurysmaruptur kann mit temporärem Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes reagiert werden. Als eine wesentliche Weiterentwicklung des Aneurysmaclips in der Moderne sei noch auf die Vorstellung des ersten vollständig aus Titan produzierten Clips durch L. Steiner und Kollegen 1977 hingewiesen: dies ermöglicht heute eine deutlich artefaktreduzierte bildgebende Darstellung postoperativ.[35, 38]

Der operative Aneurysmaverschluss mittels Clipping erfordert immer eine Vollnarkose und implementiert die damit einhergehenden OP-Risiken. In Abhängigkeit des zu versorgenden Aneurysmas wird der entsprechende operative Zugang gewählt. Lässt sich das Aneurysma korrekt ausschalten, so ist die Gefahr einer Ruptur gering. Bei optimaler Clip-Position entspricht sie dem der Normalbevölkerung ohne Aneurysma. Wenn der Clip aber nicht den kompletten Hals des Aneurysmas erfasst – selbst, wenn das eigentliche Aneurysmalumen funktionell vom Gefäßlumen getrennt und damit das Aneurysma effektiv ausgeschaltet ist – so besteht eine erhöhte Gefahr eines erneuten Aneurysmawachstums mit entsprechender Rupturgefahr. Ein unvollständiger Aneurysmaverschluss betrifft je nach Studie 2-8% der Clipping-Operationen.[39-42] Die Rupturrate solcher Restbefunde wird ebenfalls in Abhängigkeit verschiedener Studien auf etwa 1-4% pro Jahr beziffert.[43-45] Patienten, bei denen ein Restbefund postoperativ detektiert wird, müssen in Einzelfallentscheidung entweder weiter therapiert oder zumindest engmaschig – und ggf. auch invasiv mittels DSA – nachkontrolliert werden. Auch wenn der größte Teil dieser Restbefunde stabil bleibt, zeigten David et al.[45] in einer Langzeitangiografiestudie nach Clipping, dass in 25% der Fälle mit Restbefund sich dieser vergrößert hatte und in 1,5% der Fälle ein neues Aneurysma an der Stelle des Restbefundes gewachsen war.[45] Die Qualität des Clippings sollte also überprüft werden. Dies kann entweder postoperativ mittels konventioneller Angiografie (DSA) oder auch schon in-

traoperativ erfolgen. Die intraoperative Angiografie kann entweder wie eine konventionelle Angiografie (DSA) durchgeführt werden, dies erfordert aber entsprechende technische Ausrüstung, wie z.B. einen Hybrid-Operationssaal.[46] Weniger aufwändig und ökonomischer ist die Angiografie mittels ICG-Angiografie: ein Verfahren, welches der Augenheilkunde entlehnt ist. Dabei wird dem Patienten unmittelbar vor der Gefäßdarstellung der Fluoreszenzfarbstoff Indozyanin-Grün (ICG) intravenös appliziert. Anschließend kann durch eine geeignete Optik – wie sie in modernen Operationsmikroskopen verbaut ist – unter infrarotem Licht bei 800nm Wellenlänge der Farbstoff intravasal sichtbar gemacht und damit das Gefäß inklusive Blutfluss einer Angiografie entsprechend dargestellt werden.[39, 47] Auch wenn bei der intraoperativen Angiografie bislang keine ausreichenden Daten zum direkten Vergleich von DSA und ISG-Angiografie existieren, so scheint die intraoperative Darstellung des geclippten Gefäßes dem Verzicht auf selbige überlegen zu sein.[48] Zusätzlich zur ICG-Angiografie kann ein intraoperativer Mikrodoppler zur Darstellung des Blutflusses im Aneurysma tragenden Gefäß eingesetzt werden. Diese Methode dient dem Ausschluss relevanter Gefäßverengungen durch den Clip. Die Häufigkeit dieser Komplikation ist schwer zu quantifizieren. Je nach Studie wird eine Häufigkeit von 0,3-12% der Clipping-Operationen angegeben; eine hohe Streuungsbreite, die wahrscheinlich multifaktoriell generiert ist (individueller OP-Situs, Erfahrung des Neurochirurgen, Art der Studie, etc.).[39-41] Eine unmittelbare Korrektur des Clips ist nach intraoperativem Erkennen dieser Komplikation dann sogleich möglich. Damit lässt sich die perioperative Morbidität senken.[49]

Tsutsumi et al.[50] zeigten, dass Patienten, die erfolgreich geclippt wurden, ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko auf ein De-Novo-Aneurysma haben. Das jährliche Risiko beträgt knapp 1%. Nach etwa 9 Jahren ist dann das Risiko, ein De-Novo-Aneurysma ausgebildet zu haben, signifikant erhöht.[50] Die Studie betrachtet allerdings nur Patienten im Zeitraum von 1976 bis 1994. In dieser Zeit gab es routinemäßig kaum bis keine interventionelle Aneurysmaversorgung, weshalb hier keine Aussage über Vergleichbarkeit von Clipping und Coiling bezüglich De-Novo-Aneurysmata gegeben ist.

Hinsichtlich der Nachkontrollen wird bei gutem Clipping-Ergebnis eine bildgebende Kontrolle mittels CTA nach einem sowie nach 5 und 10 Jahren nach OP empfohlen.[13]

Der Therapie-Zeitpunkt der Aneurysmaversorgung mittels Clip sowie Indikatoren für oder gegen eine solche Versorgung werden in den Kapiteln 2.1.10 und 2.2.9 „Literatur-

überblick zur Behandlung rupturierter/unrupturierter Aneurysmata“ dargestellt. Dort werden auch u. a. die Ergebnisse der ISUIA-Studie und des ISAT im Hinblick auf Clipping und Coiling dargestellt.

2.1.9.2 Wrapping

Ist auf Grund einer fusiformen Aneurysmakonfiguration oder wegen des Abganges wichtiger Gefäße aus dem Aneurysmadom ein primäres Clipping ohne funktionell relevante Stenose oder Gefäßverschluss nicht möglich, so kann die Aneurysmawand bzw. das Gefäß mit seinen Abgängen „verstärkt“ werden. Dieses sogenannte Wrapping oder Coating (engl. Umhüllen, Beschichten) bezeichnet die Ummantelung des Aneurysmas mit autologem (Muskel oder Faszie) oder artifiziellem Material (Watte, Polymergaze, Fibrinkleber, u.a.). Dies soll eine narbige bzw. bindegewebige Wandverstärkung erzeugen und somit einer (primären oder erneuten) Aneurysmaruptur vorbeugen. Definitiv ausgeschaltet wird das Aneurysma dadurch jedoch nicht. Der protektive (Langzeit-) Effekt ist umstritten, weshalb das Wrapping selten primär angestrebt wird.[13, 16]

Der britische Neurochirurg Norman M. Dott[51] operierte erstmals in den frühen 1930er Jahren einen Patienten erfolgreich mittels Wrapping an einem Aneurysma der ACM, indem er es mit autologem Muskelgewebe umhüllte.[51, 52]

2.1.9.3 Coiling

Aus dem Wunsch heraus, ein Aneurysma versorgen zu können ohne den Schädel eröffnen zu müssen, entstand der zweite, heute etablierte Behandlungszweig: die endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmata. 1964 gelang es den beiden amerikanischen Neurochirurgen Alfred J. Luessenhop und Alfredo C. Valesquez[53] ein intrakranielles Aneurysma mittels Katheter zu sondieren. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme eines passageren, ballonassistierten Karotisverschlusses.[16, 53] Diese Technik wurde zwischen 1969 und 1972 von dem russischen Neurochirurgen Fedor A. Serbinenko[54] weiterentwickelt: ihm gelang sowohl der intrazerebrale Gefäßverschluss, wie auch der selektive Aneurysmaverschluss durch vom Führungskatheter ablösbare Ballons, die einen weiteren Blutfluss erlaubten. Seine Arbeiten stellte er 1974 der Öffentlichkeit vor.[16, 54, 55] Klinische Relevanz bekam die endovaskuläre Versorgung mit einer verbesserten angiografischen Darstellung und deren Entwicklung zu einer Untersuchungstechnik mit Alltagsrelevanz (siehe Kapitel 2.1.8.1 Digitale Subtraktionsangiografie). Der Durchbruch

in der endovaskulären Behandlung von Aneurysmata gelang dem italienischen Neurochirurgen Guido Guglielmi[56-58] mit Einführung elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen. Diese als GDC (Guglielmi Detachable Coil) bezeichneten Spiralen werden über einen Führungskatheter in das Aneurysmalumen eingebracht und dann vom Katheter bei korrekter Lage durch einen niedrigen Gleichstrom an einer präformierten Sollbruchstelle getrennt. Das Verfahren – vormals an Schweinen erfolgreich getestet – wurde 1991 von Guglielmi publiziert und wird seither mit im Rahmen des technischen Fortschritts verbesserten Materialien nur geringfügig modifiziert angewendet. Die Grundidee dieser Aneurysmaversorgung basiert auf zwei Prinzipien: zuerst soll das Aneurysma möglichst vollständig mit den Coils ausgefüllt werden und über eine Thrombosierung des im Aneurysmalumen verbleibenden Blutes dieses verschließen. Abschließend soll langfristig die Grenze zwischen Gefäßlumen und thrombosierten Coils wieder endothelialisieren und somit das ursprüngliche Gefäßlumen wiederherstellen.[56-58]

Außerdem kann durch den Coil-vermittelten Aneurysmaverschluss eine Reduktion des Masseneffekts hervorgerufen und damit einhergehenden Symptome durch selbigen beeinflusst werden.[59] Bedingung für eine postinterventionelle Schrumpfung mit Verminderung des Masseneffekts ist, dass die Aneurysmawand nicht verkalkt ist.[16]

Für die interventionelle Behandlung eignen sich besonders sakkuläre Aneurysmata mit einem engen Hals, da hier eine Dislokation der Coils in das Gefäßlumen weniger wahrscheinlich bzw. überhaupt die Platzierung von Coils möglich ist. Mit Hilfe der Remodelling-Technik ist aber mittlerweile auch die Versorgung breitbasiger Aneurysmata möglich geworden. Hierbei wird die Platzierung der Coils durch einen endovaskulären Ballon unterstützt. Auf einer ähnlichen Verfahrensweise beruht die Stent-geschützte Aneurysmaokklusion. Statt eines Ballons wird dabei ein permanenter Stent in das Gefäß auf Höhe des Aneurysmas eingebracht und anschließend Coils über die Maschen des Stents in das Aneurysma appliziert. Abbildung 4 zeigt schematisch den Ablauf der Coil-Applikation bei enger Aneurysmabasis sowie bei breiter Basis entsprechend mit Stent.

Bei einem Flow Diverter handelt es sich um einen besonderen, ummantelten Stent. Er kann ebenfalls endovaskulär mittels Katheter implantiert und an das Gefäß angepasst werden; ein Hindurchtreten von Blut durch das Stentgewebe ist aber nicht möglich. Es erfolgt also eine direkte Ausschaltung des Aneurysmas vom Gefäßlumen. Flow Diverter werden in der Regel individualisiert angepasst und eignen sich bei komplexer, anderweitig schwierig zu behandelnder Aneurysmakonfiguration. In der Notfallversorgung

spielt diese Variante keine Rolle. Die Aneurysmaversorgung mittels Flow Diverter stellt aktuell das jüngste Behandlungskonzept der endovaskulären Therapie dar.[60]
Um verschiedenen Aneurysmakonfigurationen therapeutisch gerecht zu werden gibt es auch unterschiedliche Coil-Typen. Gemein ist allen die Möglichkeit der elektrolytischen Lösung vom Katheter und die Nutzung des Memory-Effekts. Dieser sorgt dafür, dass der Coil nach Applikation in seine ursprüngliche, räumliche Konfiguration zurückkehrt. Für den klinischen Alltag relevant sind dabei besonders spiralförmige GDC-Coils, 3D-Matrix-Coils mit nahezu kugliger Form sowie seltener HydroCoils (HydroCoil Embolic System = HES).[61, 62]

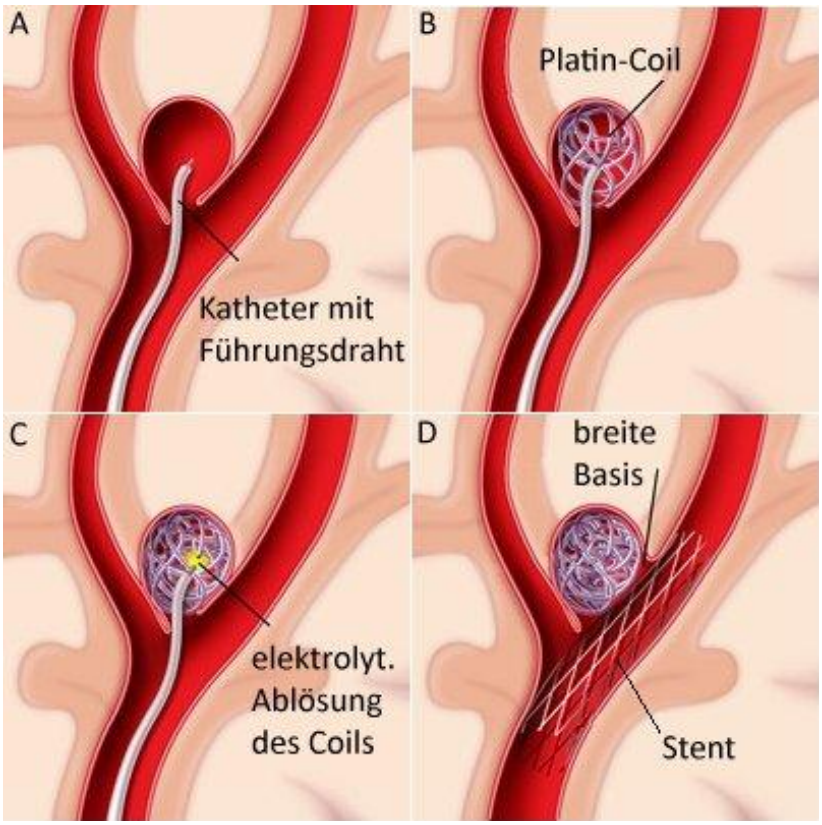


Abbildung 4: Schema Mechanismus des Coilings: A) Sondierung des Aneurysmas mittels Führungsdraht und Katheter; B) möglichst dichte Platzierung von GCS-Platincoils im Aneurysmalumen; C) Elektrolytische Abspaltung des Coils: das sogenannte „detaching"; D) stentgestütztes Coiling bei breiter Aneurysmabasis zur Vermeidung einer Coil-Dislokation. (entnommen Graves, T., *Endovascular Treatment (Coiling) of Cerebral Aneurysms*. 2013,[63] modifiziert von Kramer, F. 2014)

Die Versorgung eines intrakraniellen Aneurysmas mittels Coiling erfordert nicht zwingend eine Vollnarkose, wenngleich eine Analgosedierung sehr zu empfehlen ist, da die

Prozedur auch ohne Verletzung von Gewebe schmerzhaft sein kann. Die Intervention ohne Narkose birgt Gefahren im Sinne eines periinterventionellen Zwischenfalls, wie zum Beispiel einer Aneurysmaruptur oder Gefäßdissektion, die instrumentenvermittelt durch Patientenbewegungen hervorgerufen werden kann. Außerdem kann auf derselben Grundlage, durch vegetative Reaktion auf Stress und Schmerz, ein Blutdruckanstieg provoziert und damit eine Aneurysmaruptur wahrscheinlicher gemacht werden.

Der Zugang der Wahl ist die Arteria femoralis. Nicht selten wird für die interventionelle Versorgung ein bilateraler Zugang geschaffen, es werden also beide Aa. femorales punktiert. Über eine temporäre Schleuse können dann verschiedene Katheter zur Sondierung und letztendlich zur Coil-Implantation eingebracht werden. In der Natur des Verfahrens liegt, dass das Coilingergebnis unmittelbar im Anschluss an die Coil-Applikation angiografisch verifiziert werden kann. Brilstra et al.[64] zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit, dass der primäre, komplette Aneurysmaverschluss nur in 54% der Fälle möglich ist. In ca. 88% der Fälle sei aber eine Aneurysmaokklusion von über 90% möglich gewesen.[64] In anderen Arbeiten wird auf eine komplette Aneurysmaokklusion in bis zu 80% der Fälle verwiesen.[16] Unbestritten scheint, dass die Raten einer kompletten Aneurysmaokklusion durch Coiling noch nicht dem Optimum entsprechen, weil der Erfolg der Aneurysmaokklusion auf der nur schwer objektivierbaren Packungsdichte der Coils beruht. Der langfristige Verschlusseffekt des Coilings scheint noch nicht hinreichend zufriedenstellend; schon Guglielmi[57] erzielte beim Menschen nicht die im Tierexperiment erreichten Okklusionsraten.[57]

Reul et al.[65, 66] untersuchten in aufwendigen Tierexperimenten mit Kaninchen den erzielten Aneurysmaverschluss mittels organisiertem Thrombus zwischen den Coilschlingen und evaluierten gleichzeitig die angiografischen Verschlusskriterien unter histopathologischem Aspekt. Es zeigte sich, dass die Coils in einem Großteil der Fälle nicht zu einem raschen Aneurysmathrombus und nachfolgender Organisation mit Endothelialisierung führten. Zudem zeigten sich in über 50% der Fälle auch 6 Monate nach dem Coiling und angiografisch scheinbar kompletter Okklusion große Lücken zwischen den Coils ohne Anzeichen einer bindegewebigen Durchbauung. In 5 von 9 Fällen zeigte sich sogar eine Rekanalisierung zwischen den Coils.[65, 66] Ähnlich Ergebnisse veröffentlichten Bavinski et al.[67] in einer Autopsiestudie nach Untersuchung coilversorgter Aneurysmata des Menschen. Sie beschrieben die Entwicklung eines organisierten Thrombus mit Bildung von Endothel als eher die Ausnahme denn die Regel. Sie wiesen daraufhin,

dass der Prozess der Aneurysmaausschaltung deutlich langsamer voranschreitet und mehr Zeit bedarf als ursprünglich angenommen.[67]

In einer Studie von Fernandez Zubillaga et al.[68] mit relativ kurzfristiger Nachkontrolle (im Mittel 6 Monate nach Therapie) von – initial nach angiografischen Kriterien verschlossenen – Aneurysmata konnte gezeigt werden, dass mindestens 15% der Aneurysmata wieder eine Füllung des Aneurysmahalses aufwiesen. Außerdem schien die initiale Halsweite eine signifikante Rolle zu spielen: je größer der Hals war, desto höher war die Rate der nur inkomplett verschlossenen, ggf. erneut zu behandelnden Aneurysmata.[68] Um eine Re-Perfusion bzw. eine Rekanalisierung des erfolgreich gecoilten Aneurysmas zu detektieren, sollten regelmäßig bildgebende Verlaufskontrollen erfolgen. Diese sollten in den ersten 2 Jahren nach Intervention halbjährlich erfolgen und später jährlich bzw. in Abhängigkeit vom Befund auch in größeren Abständen. Die empfohlene Untersuchungsmodalität ist das (Gadolinium-)KM-MRA bzw. alternativ die CTA.[13]

2.1.9.4 Trapping

Ist ein unmittelbarer Aneurysmaverschluss nicht möglich – zum Beispiel bei Riesenaneurysmata oder fusiformen Aneurysmakonfigurationen – so kann es erforderlich sein, das Aneurysma tragende Gefäß zu verschließen. Dabei ist es wichtig, das Gefäß sowohl distal als auch proximal der Gefäßpathologie zu unterbinden. Dieser als Trapping bezeichnete Gefäßverschluss kann sowohl endovaskulär als auch operativ erfolgen. Dabei ist auf eine ausreichende Kollateralisierung des zu verschließenden Gefäßes und der durch dieses Gefäß versorgten Hirnareale zu achten. Die Hirnversorgung sollte funktionell und/oder apparativ vor Einleiten der Therapie mittels Okklusionstest, modifiziertem Wada-Test[69] oder nuklearmedizinisch (SPECT, (Diamox-) Hirnperfusionsszintigrafie, Xenon-enhanced CT) ausgetestet werden.[16, 69] Gegebenenfalls kann die operative Anlage eines intrakraniellen Bypasses notwendig sein.[16, 18]

In seltenen Fällen – mit anderweitig nicht behandelbaren Riesenaneurysmata – kommt gegebenenfalls die in der zerebralen Aneurysmachirurgie eher obsolete, ausschließlich proximale „Hunter'sche Ligatur" (Hunterian Ligation) in Frage.[13, 70]

2.1.10 Literatur-Überblick zur Behandlung unrupturierter Aneurysmata

Die stete Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten hat dazu geführt, dass nicht nur symptomatische unrupturierte Aneurysmata zur Darstellung kommen, sondern auch als reine Zufallsbefunde auftreten. Nach wie vor strittig in der Fachwelt ist die optimale Therapie. Dies bezieht sich nicht nur auf die Art der Versorgung, sondern auch auf das richtige Timing bzw. ob überhaupt therapeutisch vorgegangen werden muss. Mit dieser Frage hat sich u.a. die große prospektive, international-multizentrische ISUIA-Studie[71] (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) aus den USA beschäftigt. Ziel war es, sowohl den natürlichen Verlauf der Aneurysmaerkrankung als auch den Verlauf elektiv therapierter Patienten – besonders in Abhängigkeit von der Behandlungsmodalität – zu klären. In einem Zeitraum von 8 Jahren wurden insgesamt 4060 Patienten in die Studie aufgenommen, davon sind 1917 neurochirurgisch mittels Clip und 451 endovaskulär mittels Coil versorgt worden. 1692 Patienten sind nicht therapiert worden. Die Studie unterschied zwei Subgruppen: nämlich Patienten, die bereits eine Aneurysmaruptur aus einem anderen Aneurysma erlitten hatten (und dabei keine schweren neurologischen Residuen aufwiesen, Gruppe 2) von Patienten, die noch nie eine SAB oder Aneurysmaruptur hatten (Gruppe 1). Die Ergebnisse der ISUIA-Studie wurden sowohl 1998 (Phase 1) als auch 2003 nach Abschluss des Follow-Up (Phase 2) publiziert.[71, 72] Bei der Beobachtung des natürlichen Verlaufes zeigte sich, dass Patienten mit einem, in der Vorgeschichte bereits rupturierten Aneurysma, ein erhöhtes Risiko einer erneuten Aneurysmaruptur haben. Ohne vorheriges Ereignis liegt die Rupturchance laut ISUIA-Studie bei etwa 0,1% pro Jahr. In der Phase 1 der ISUIA-Studie lagen die jährlichen Rupturraten noch bei 0,05% für Gruppe 1 und etwa 10fach erhöht bei etwa 0,5% für Gruppe 2. Für Gruppe 2 wurde in der Phase 2 kein konkreter Wert veröffentlicht. Es scheint aber eine Korrelation von Größe und Rupturrate zu geben. Das 5-Jahres-Risiko in Bezug auf das Outcome mittelte sich in den Gruppe 1 und 2 sowohl für den natürlichen Verlauf, als auch für die therapierten Gruppen. Ausgenommen sind kleine Aneurysmata unter 7mm für Patienten der Gruppe 1. Dies bedeutet, dass das Risiko einer Aneurysmatherapie für Patienten mit mittleren oder großen Aneurysmata nicht das natürliche Risiko überwiegt. Für die Therapiegruppen zeigte sich, dass jüngere Patienten von einer chirurgischen Therapie profitieren. Auch ist bei kleineren Aneurysmata die Komplikationsrate bei der interventionellen Versorgung höher, sodass auch dies als ein Indikator für ein Clipping angesehen werden kann. Während Aneurysmata

der vorderen Zirkulation laut der ISUIA-Studie tendenziell besser durch Clipping versorgt werden, so hat das interventionelle Coiling ein besseres Outcome in der hinteren Zirkulation. Wenngleich in dieser Studie die Gruppen mit steigenden Alter aufgrund der Fallzahlen immer weniger vergleichbar sind, so scheint sich das Alter nicht auf die Rupturraten und nur wenig auf die Morbidität und Letalität beim Coiling auszuwirken – im Unterschied zum Clipping.[71] Bei der periprozeduralen Aneurysmaruptur und auch bei der kurzfristigen Letalität und Morbidität scheint sich ein Vorteil für das Coiling abzuzeichnen: 6% Aneurysmaruptur in der Clipping-Gruppe und 2% in der Coiling-Gruppe. Im Langzeit-Follow-Up gibt es aber keinen Vorteil mehr für eine der beiden Therapien, das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.[71] Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Sharma et al.[73] bei einer prospektiven, nicht-randomisierten, monozentrischen Studie mit 292 Patienten mit unrupturierten Aneurysmata über 5 Jahre. Auch sie sahen eine niedrigere periprozedurale Aneurysmaruptur und Morbidität beim Coiling, fanden aber keinen Vorteil für eine der beiden Therapien im Langzeit-Follow-Up.[73]

Barker et al.[74] sahen bezüglich des Outcomes postprozedural und bei Entlassung in einer retrospektiven, multizentrischen Studie mit 3919 Patienten in den USA einen kurzfristig signifikanten Vorteil für die Coiling-Gruppe. Im Langzeit-Follow-Up konnte dieser Unterschied nicht mehr gesehen werden. Zudem wiesen sie am Rande auf die signifikant kürzere Krankenhausverweildauer in der Coiling-Gruppe (2 Tage postinterventionell vs. 5 Tage in der Clipping-Gruppe) und die damit verbundenen ökonomischen Aspekte hin; diese Zeiten und Betrachtungen sind so aber sicher nicht auf die mitteleuropäischen Gesundheitssysteme zu übertragen. Kritisch anzumerken ist der große Unterschied in der Patientenzahl je Gruppe (3498 Pat. in der Clipping- und 421 Pat. in der Coiling-Gruppe) und die damit einhergehende schwierigere Vergleichbarkeit.[74]

Besser vergleichbare Gruppen mit 6611 Patienten in der Clipping-Gruppe und 7439 Patienten in der Coiling-Gruppe hat die ebenfalls retrospektive, multizentrische Auswertung von Registerdaten von insgesamt 14050 Patienten in den USA durch Lawson et al.[75] Bei vergleichbaren Ergebnissen im Outcome mit den zuvor beschriebenen Studien sahen Lawson et al. jedoch auch bei höherem Alter noch einen Vorteil für die Aneurysmatherapie – auch für kleinere Aneurysmata unter 10mm – im Vergleich zum natürlichen Verlauf. Sie sahen einen Benefit für die OP von Patienten mit einem Alter unter 67 Jahren und einen Benefit für die endovaskuläre Behandlung unter 77 Jahren gegenüber dem natürlichen Verlauf. Für größere Aneurysmata über 12mm waren die Altersgrenzen

für einen Gewinn durch die Therapie noch höher (Clipping <78 Jahre und Coiling <89 Jahre).[75]

Die folgende Tabelle 2 zeigt eine Aufstellung der relevanten klinischen Analysen bezüglich Coiling und Clipping in den vergangenen 15 Jahren:

Autoren[a]	Jahr[b]	Zeitraum[c]	Pat.[d]	(SC[e]/CE[f])	Vorteil[g]
Johnston et al.[76]	1999	3,5 Jahre	n=2612	(2357/255)	CE
Johnston et al.[77]	2000	n.v.*	n=130	(68/62)	CE
Johnston et al.[78]	2001	9 Jahre	n=2069	(1699/370)	CE
Raftopoulos et al.[79]	2003	1 Jahr	n=71	(33/38)	SC
Wiebers et al. (ISUIA)[71]	2003	8 Jahre	n=4060	(1917/451)	SC=CE
Barker et al.[74]	2004	5 Jahre	n=3919	(3498/421)	SC=CE
Brilstra et al.[80]	2004	3,5 Jahre	n=51	(32/19)	CE
Gerlach et al.[81]	2007	6 Jahre	n=118	(81/37)	SC=CE
Higashida et al.[82]	2007	1 Jahr	n=2535	(1881/654)	CE
Brinjikji et al.[83]	2011	8 Jahre	n=63940	(29886/34054)	CE
Sharma et al.[73]	2013	5,5 Jahre	n=140	(74/66)	SC=CE
Lawson et al.[75]	2013	7 Jahre	n=14050	(6611/7439)	SC=CE
McDonald et al.[84]	2013	6 Jahre	n=4899	(1388/3551)	CE

Tabelle 2: Auswahl wichtiger Veröffentlichungen zur Behandlung nicht rupturierter zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Coiling und Clipping der Jahre 1999 – 2014, [a]Erstautoren wie in den Erstveröffentlichungen aufgeführt, [b]Jahr der Veröffentlichung, [c]Zeitraum der Patientenakquirierung, [d]Anzahl der Patienten gesamt innerhalb der Studie, davon [e]SC=(mikro)surgical clipping und [f]CE=coil embolization, [g]gefundener statistischer Vorteil für eines der beiden Verfahren, *n.v.=nicht verfügbar (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Bezieht man die Ergebnisse der größeren Studien mit ein, kommt man – als Faustformel – auf eine ungefähre Rupturrate von 1% pro Jahr. Dies betrifft natürlich nicht Sonderkonstellationen wir Riesenaneurysmata (≈6% im ersten Jahr) oder multiple intrakranielle Aneurysmata (≈6,8% im ersten Jahr)[13, 85]. Für eine dezidierte, individuelle Risikoabschätzung sind noch weitere Faktoren wichtig. So haben die Aneurysmagröße (siehe oben) und die Lokalisation auf die Rupturrate einen Einfluss. Die Gefahr einer Ruptur bei einem Aneurysma der hinteren Zirkulation inklusive Pcom ist höher als in der vorderen Zirkulation. Außerdem spielen der Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen eine Rolle bei der Risikoabschätzung. Für den Kliniker fassen

Greenberg et al. die Empfehlung der American Heart Association Stroke Council[86] (‚die vergleichbar der deutschen Gesellschaft für Neurologie und Neurochirurgie die Leitlinien für den angloamerikanischen Raum erarbeiten) als Entscheidungshilfe (unabhängig vom Rupturstatus) wie folgt zusammen: bei niedrigerem Alter (durch Kumulation des jährlichen Risikos), schon einmal stattgehabter SAB, biologischer Aktivität (Dynamik in Größe und Symptomatik), Lokalisierung im Basilariskomplex, hämodynamischer Relevanz oder Tochter-Aneurysmata am bestehenden Aneurysma ist eine okkludierende Therapie eher angezeigt. Insbesondere die biologische Aktivität im Sinne einer zum Beispiel durch DSA-Verlaufskontrollen dokumentierten Größenzunahme des Aneurysmas sollte Anlass zur Therapie sein.[13, 86] Unter der Betrachtung der Morbidität und Letalität sowohl der elektiven Therapie als auch der Notfalltherapie beim Abwarten des natürlichen Verlaufes kamen van Crevel et al.[87] zu der Auffassung, dass Aneurysmata elektiv nur bei einer wahrscheinlichen, noch verbleibenden Lebenserwartung von 12 Jahren oder mehr zu therapieren sind, ohne dass der Patient ein höheres Risiko auf sich nimmt als das natürliche.[87]

Ebenso wurde versucht, dem klinisch tätigen Arzt Indikatoren an die Hand zu geben, die der Entscheidung für eine Behandlungsmodalität im Sinne der Gesundheit des Patienten dienen sollen. Tabelle 3 zeigt Faktoren, die jeweils für eine der Therapien sprechen können.

Chirurgisches Clipping	***Endovaskuläres Coiling***
niedrigeres Alter (< 50 Jahre)	höheres Alter (>75 Jahre)
ACM-Aneurysmata	hintere Zirkulation
Riesenaneurysmata	schlechter Allgemeinzustand
kleine Aneurysmata unter 2mm	chirurgisch kaum erreichbares Aneurysma
Symptome durch einen Masseneffekt	Thrombozytenaggregationshemmung
breite Aneurysmabasis = weiter Hals	enge Aneurysmabasis und weiter Fundus
Recoiling nicht möglich, mit signifikantem Risiko einer (erneuten) Blutung	Re-Clipping nicht möglich, mit signifikantem Risiko einer (erneuten) Blutung

Tabelle 3: Einflussfaktoren auf die Entscheidung für eine Behandlungsmodalität. (entnommen Greenberg, M., *Treatment decisions: coiling vs. clipping. Handbook of Neurosurgery*. 7. Edition, ed. 2010,[13] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Diese Empfehlungen wurden für den deutschsprachigen Raum so auch von der Sektion Vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie formuliert und von Raabe et al.[24, 88, 89] veröffentlich. Allerdings ergeht dabei keine generelle Behandlungsempfehlung für asymptomatische Aneurysmata unter 10mm Größe.[24, 88, 89]
Ein besonders starker Indikator für eine chirurgische Therapie scheint die bereits in Kapitel 2.1.7 erwähnte symptomatische Parese des III. Hirnnervens (N. oculomotorius) durch einen aneurysmatischen Masseneffekt zu sein. Hier haben Studien gezeigt, dass das Clipping dem Coiling deutlich überlegen ist, was die Heilung der Symptomatik betrifft.[27, 28]
Die ISUIA-Studie hat seinerzeit auch viele Kontroversen aufgeworfen, insbesondere was die Daten über Rupturraten im natürlichen Verlauf im Vergleich zu den bisherigen retrospektiven Studien, aber auch die Erfahrung vieler singulärer Zentren betraf.[16] Eine vergleichbar große oder sogar umfangreichere Erhebung isoliert über unrupturierte Aneurysmata ist bisher jedoch nicht publiziert worden. Die vielen monozentrischen Studien zeigen, dass unrupturierte Aneurysmata weiterhin nicht einfach kategorisierbar sind. Eine Therapieempfehlung – auch in Hinblick auf die Therapiemodalität – ist nach wie vor eine Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Voraussetzungen und der Schwere des zu vermeidenden Krankheitsbildes: der Subarachnoidalblutung.

2.2 Subarachnoidalblutung

2.2.1 Definition der Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (kurz: SAB) ist eine plötzlich auftretende Blutung in den Subarachnoidalraum. Dieser physiologisch bestehende Raum wird gebildet durch die beiden inneren Hirnhäute des zentralen Nervensystems: Pia mater und Arachnoidea mater sind über Trabekel miteinander verbunden und bilden so den Subarachnoidalraum. In diesem Raum befindet sich extrazerebraler Liquor cerebrospinalis, weshalb er auch als äußerer Liquorraum bezeichnet wird. Er kommuniziert über Foramina mit den inneren Liquorräumen (Hirnventrikeln), in denen auch der Liquor cerebrospinalis durch den Plexus choroideus produziert wird. Der Subarachnoidalraum ist in den schädelbasisnahen Bereichen, an denen Schädelknochen und Hirnoberfläche auseinander weichen, zu Zisternen erweitert. Im Subarachnoidalraum verlaufen die großen Gefäßstämme der hirnversorgenden Gefäße sowie deren Verzweigungen, bevor sie mit der

Pia Mater in die Gyri und schließlich nach intraparenchymatös ziehen.[1, 90] In Abhängigkeit von der Blutungsquelle, der Art des blutenden Gefäßes – venös oder arteriell – und der Größe der Blutung kann es dabei zu einem lebensbedrohlichen Zustand kommen.

2.2.2 Ursache der Subarachnoidalblutung

Als Ursache der Blutung müssen verschiedene Entitäten unterschieden werden. Grundsätzlich muss die (typische) SAB durch Ruptur eines intrakraniellen, intraduralen Aneurysmas von der traumatischen, nicht aneurysmatischen SAB und der benignen präpontinen, perimesenzephalen SAB unterschieden werden. Für letztere wird eine venöse Blutungsgenese diskutiert.[91, 92] Hinsichtlich Verlauf, krankheitsbegleitender Morbidität und Letalität sowie Prognose unterscheidet sich die venöse von der arteriellen SAB aber so wesentlich, dass sie getrennt voneinander betrachtet werden müssen. In etwa 15-20% der Fälle lässt sich trotz spontaner, nicht-traumatischer SAB kein Aneurysma oder eine Blutungsquelle detektieren. In diesem Fall spricht man von einer angiografisch negativen (kurz: angionegativen) SAB.[16, 92]

2.2.3 Risikofaktoren für die Aneurysmaruptur

Ein linearer Zusammenhang zwischen Auftreten eines Lebensumstandes und der Ruptur eines Aneurysmas im Sinne einer Garantie gibt es nicht. Trotzdem werden verschiedene Umstände als Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur diskutiert. So treten aneurysmatische SAB selten im Kindes- aber mit steigender Häufigkeit im mittleren und höheren Lebensalter auf, sodass das Alter als ein Risikofaktor gesehen werden kann. Dem Grundverständnis der Aneurysmagenese folgend, ist auch für die Ruptur des Aneurysmas der Blutdruck ein wichtiger Risikofaktor. Insbesondere betrifft dies Patienten mit arterieller Hypertonie bei gleichzeitigem Vorliegen von (starken) Blutdruckalterationen mit krisenhaften Anstiegen des systolischen Blutdrucks. Den meisten Patienten mit einer aneurysmatischen SAB ist der Abusus von Nikotin gemein, sodass der dringende Verdacht besteht, dass das Zigarettenrauchen einen Risikofaktor für eine Aneurysmaruptur darstellt. Kontrovers hingegen wird der Alkoholabusus als Risikofaktor gesehen. Zu den selteneren Ursachen zählt die Schwangerschaft. Wenngleich die aneurysmatische SAB während der Schwangerschaft und Geburt selten ist (0,01-0,05%), so macht sie invers gesehen aber 5-12 % der Todesfälle in dieser Patientengruppe aus.[93] Große körperliche Anstrengung bzw. die damit einhergehenden physiologischen Ver-

änderungen wie erhöhter Blutdruck und höhere Herzfrequenz sind nicht zwangsläufig Risikofaktoren für eine spontane SAB. Etwa ein Drittel der spontanen aneurysmatischen SAB geschieht aus der Ruhe und in ca. 12% der Fälle sogar aus dem Schlaf heraus.[94]

2.2.4 Epidemiologie der aneurysmatischen SAB

Der weitaus größte Teil aller SAB ist traumatischer Natur. Dem gegenüber stehen die spontanen SAB. Die in dieser Arbeit betrachtete Blutungsentität, die spontane aneurysmatische SAB macht unter den spontanen SAB mit 75-80% den größten Anteil aus. Andere Ursachen für eine spontane SAB sind die Ruptur einer AVM in bis zu 5% der Fälle und die (benigne) präpontine, nichtaneurysmatische SAB. Auf der Grundlage von Fallberichten können auch noch seltenere Ursachen für die spontane SAB wie Gefäßdissektionen, Vaskulitiden, Drogenabusus, Erkrankungen der Blutgerinnung oder die Sichelzellanämie ausgemacht werden. In immerhin 14-22% der Fälle kann keine genaue Ursache für die spontane SAB gefunden werden.[13, 16, 24, 95]

Für die aneurysmatische SAB wird nach Studienlage für den mitteleuropäischen Raum von einer jährlicher Inzidenz von 6-10/100.000 Einwohnern ausgegangen.[13, 16, 96] Dabei schwanken die Übersichtsarbeiten schon innerhalb der untersuchten Populationen. Pobereskin[97] fand in einer retrospektiven Fallauswertung für Südengland eine Inzidenz zwischen 7,4/ 100.000 Einwohner (für Männer) und 11,9/ 100.000 Einwohner (für Frauen) und verglich die Daten mit Mittelengland, wo die Inzidenz der akuten SAB niedriger lag bei zwischen 3,8/ 100.000 Einwohner (für Männer) und 10,8/ 100.000 Einwohner (für Frauen).[97] In einer früheren Erhebung von Linn et al.[98] werden mehrere europäische Studien verglichen und ausgewertet. Im Mittel wurde die eingangs erwähnte jährliche Inzidenz von 6-8/100.000 Einwohnern gefunden. Zudem zeigte die Studie, dass Frauen ein etwa um das 1,6fache höheres Risiko haben, an einer spontanen aneurysmatischen SAB zu erkranken. Linn et al. unterscheiden in ihrer Studie bewusst zwischen finnischer und nicht-finnischer, europäischer Population. In Finnland lieg die Inzidenz mit ca. 21/ 100.000 Einwohner aus bislang ungeklärten Gründen um mehr als das Doppelte über dem mitteleuropäischen Durchschnitt.[98] Dies trifft auch für z.B. Ungarn und Japan zu, wo die Inzidenzen auch deutlich über dem Niveau anderer Länder liegen, ohne dass eine Ursache dafür bekannt ist.

Tabelle 4 zeigt die Anzahl der in Berlin und Deutschland behandelten Fälle mit der Hauptdiagnose aneurysmatische SAB (für den in dieser Arbeit betrachteten Zeitraum

zwischen 2008 und 2011). Die Zahlen sind deutlich kleiner als die der Studien, sie stützen sich jedoch ausschließlich auf die Hauptdiagnose „SAB von einer intrakraniellen Arterie ausgehend“ (ICD-10-Code: I60.0-7), die zum vollstationären Krankenhausaufenthalt in einem nach DRG-System abrechnenden Krankenhaus geführt hat. Nicht erfasst ist das unrupturierte intrakranielle Aneurysma (ICD-10-Code: I67.10, siehe Kapitel 2.1.6) sowie nicht klar klassifizierte bzw. nicht eindeutig Aneurysma-assoziierte SAB (ICD-10-Code: I60.8-9). Wie die Tabelle 4 zeigt, werden sowohl auf Landes- als auch auf Bundesebene in dem Beobachtungszeitraum weniger Diagnosen registriert. Der Rückgang der ICD-Nummern I60.0-7 auf Bundesebene ist möglicherweise artifiziell. Bei rückläufigen Einwohnerzahlen ist die Anzahl der insgesamt registrierten SAB in etwa gleich geblieben aber die Anzahl der nicht klassifizierten SAB sowie jener „ohne nähere Angabe“ hat zugenommen (ICD-10-Code: I60.8-9). In Berlin scheint es sich um einen echten Rückgang der diagnostizierten Fälle bei steigender Einwohnerzahl zu handeln.[22, 99]

Jahr		*Berlin*	*Deutschland*
2008	Bevölkerung	3.431.620	82.002.400
	I60.0-7	n=282 (0,0082%)	n=7.388 (0,0090%)
2009	Bevölkerung	3.442.670	81.802.300
	I60.0-7	n=281 (0,0081%)	n=7.341 (0,0089%)
2010	Bevölkerung	3.460.720	81.751.600
	I60.0-7	n=275 (0,0079%)	n=7.298 (0,0089%)
2011	Bevölkerung	3.471.756	81.843.700
	I60.0-7	n=241 (0,0069%)	n=7.245 (0,0088%)

Tabelle 4: Häufigkeit der Hauptbehandlungsdiagnose I60.0-7 „SAB, von einer intrakraniellen Arterie ausgehend“ absolut und relativ für das Land Berlin und auf Bundesebene (entnommen Statistisches Bundesamt (Destatis), DRG-Statistik. 2014,[22, 99] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Die in Tabelle 4 gezeigten Raten von rund 0,008% – 0,009% der Bevölkerung entsprechen umgerechnet einer Inzidenz von 8-9/100.000 Einwohnern und sind damit mit den in der deutschsprachigen Fachliteratur zu findenden Angaben vergleichbar.[16, 24]
Innerhalb der Gruppe der betroffenen Patienten zeichnen sich unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen bezüglich des Geschlechtes ab. So sind Frauen häufiger betroffen, als

Männer, und zwar in einem Verhältnis von etwa 1,5:1 (Frauen:Männer). Auch steigt die Inzidenz der aneurysmatischen SAB mit steigendem Lebensalter an (bis etwa zur 8. Lebensdekade); einen Häufigkeitsgipfel gibt es um das 50. Lebensjahr.[16, 24]

2.2.5 Klinik der aneurysmatischen SAB

2.2.5.1 Symptome der aneurysmatischen SAB

Die akute SAB kann vielfältige Symptome machen und keines stellt ein eindeutiges Kriterium für die einfache Blickdiagnose dar. Das charakteristischste klinische Symptom (und damit Leitzeichen), welches Patienten mit einer SAB berichten, ist der apoplektiform einsetzende Kopfschmerz ungekannter Stärke. Er tritt in über 90% der Fälle auf. In ca. 30-60% der spontanen SAB kann retrospektiv ein sogenanntes Warnereignis eruiert werden. Dabei handelt es sich um einen Kopfschmerz, der im Vorfeld einer Aneurysmaruptur auftreten kann. Als ursächlich werden eine intramurale Einblutung, eine minimale Ruptur (im Sinne einer „Warnblutung“) oder ein rascher Masseneffekt diskutiert. Dieses Warnereignis geht aber nicht zwangsläufig mit einer Blutung oder den entsprechenden Zeichen in der apparativen Diagnostik einher. Das zweithäufigste Zeichen ist der Meningismus, dem Korrelat für die Reizung der Hirnhäute durch das extravasale Blut. Dies ist aber gerade in der akuten Phase nicht zwingend, da es oft erst mit einer Latenz von mehreren Stunden zum Blutungsereignis auftritt.[100] Desweiteren kann es durch die Blutung zur Kompromittierung von Hirnnerven und dem entsprechenden fokalen Defizit kommen, aber auch eine durch das Blut hervorgerufene Liquorzirkulationsstörung mit konsekutivem akut lebensbedrohlichen Hydrozephalus ist nicht selten. Ebenso besteht akute Lebensgefahr durch das mit arteriellem Druck nach extravasal drängende Blut und dem dadurch steigenden intrakraniellen Druck (kurz: ICP = engl. Intracranial Pressure), sowie durch die zerebrale Minderperfusion und zerebrale Ischämien. Ebenfalls nicht selten beobachtet wird der symptomatische epileptische Anfall als erstes Zeichen der Ruptur; dies wird als Korrelat einer kortikalen Reizung durch das extravasale Blut verstanden.[101] Nicht zuletzt deshalb bedarf ein erstmalig aufgetretener Krampfanfall im Erwachsenenalter immer einer sorgfältigen Abklärung. Selten bemerkt und am ehesten deshalb mit nur unklarer Inzidenz zu beziffern: in 10-46% der SAB tritt begleitend eine intraokuläre Blutung auf; da dies selten das Hauptleiden des Patienten darstellt, ist dies meist nicht das zur wegweisenden Diagnostik ausschlaggebende Zeichen.[102, 103] Zu diesem Formenkreis gehört auch die Glaskörperblutung, das sogenannte Terson-

Syndrom. Da das Terson-Syndrom Beobachtungen zufolge als negativer Prädiktor für das Outcome dienen kann, sollte eine dahingehende Untersuchung im Behandlungsverlauf erfolgen.[13, 104, 105] Desweiteren treten auch vegetative Symptome auf, und nicht wenige Patienten zeigen bei Aufnahme eine kardiale Symptomatik.[106]

2.2.5.2 Klassifikation der aneurysmatischen SAB

Um den Schweregrad einer SAB ausdrücken zu können – sowohl um der besseren Vergleichbarkeit, aber auch um der Abschätzung einer Prognose willen sind verschiedene Klassifikationen eingeführt worden. Die beiden amerikanischen Neurochirurgen William E. Hunt und Robert M. Hess[107] stellten 1968 die später nach ihnen benannte Hunt-&-Hess-Klassifikation vor – ursprünglich als Einschätzung für das perioperative Risiko des Patienten gedacht. Die Klassifikation hat sich darüber hinaus aber als guter Indikator für die Schwere der Erkrankung herausgestellt. Diese unterteilt die Patienten mit einem rupturierten Aneurysma in 5 klinische Grade unter Berücksichtigung klinischer Symptome wie Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenpathologien und der Vigilanz sowie Phänomene wie Streck- und Beugesynergismen der Muskulatur. Dabei ist Grad 1 die mildeste Form mit nur leichten Kopfschmerzen und ggf. Meningismus und Grad 5 die schwerste mit tiefem Koma, Dezerebrationsstarre und moribundem Allgemeinzustand.[107]

Der Weltverband der neurochirurgischen Gesellschaften schlug unter der Federführung des britischen Neurochirurgen Sir Graham Teasdale[108] 1988 zum vereinfachten Klassifizieren der Klinik eine weitere Klassifikation vor. Diese kombinierte die weltweit gebräuchliche, ebenfalls von Sir Graham Teasdale[109, 110] eingeführte (ursprünglich nur für die klinische Einschätzung traumatisierter Patienten gedachte) Glasgow Coma Scale (kurz: GCS) mit dem Auftreten motorischer Defizite. Diese als WFNS-Klassifikation (kurz für: World Federation of Neurosurgical Societies) bezeichnete Graduierung der aneurysmatischen SAB wird ebenfalls in 5 Schweregrade eingeteilt, wobei Grad 1 einem Patienten mit GCS 15 ohne motorisches Defizit und der Grad 5 einem Patienten mit GCS 3-6 sowie mit oder ohne motorisches Defizit entspricht.[108, 109] Im Methodenteil werden u.a. diese Klassifikationen näher betrachtet.

2.2.6 Diagnostik der SAB

Für die Notfalldiagnostik stehen die gleichen Untersuchungsmodalitäten wie für die Standardaneurysmadiagnostik zur Verfügung. Eine besondere Rolle in der Notfalldiagnostik spielt aber sicherlich die Computertomografie als breit verfügbares, kostengünstiges und schnelles Diagnostikverfahren auf der einen Seite, bei andererseits der höchsten Sensitivität aller bildgebenden Verfahren bezüglich der SAB von ca. 95% in den ersten 24 Stunden nach Blutung.[95, 111] Das MRT ist aufgrund seiner Untersuchungsdauer, der eingeschränkten Überwachungsfähigkeit des Patienten und seiner niedrigeren Verfügbarkeit in der Notfallmedizin zur Akutdiagnostik nicht geeignet, bietet sich aber bei hochgradigem Aneurysmaverdacht – ebenso wie die CTA – zur gezielten Aneurysmadiagnostik an. Das weiterführend diagnostische Verfahren der Wahl bei bereits bewiesener SAB ist die DSA. Sie sollte vor jeglicher Therapie durchgeführt werden um eine genau Idee von der Konfiguration und Biologie des Aneurysmas zu bekommen und damit die weitere Therapie im Sinne des Patienten optimal planen zu können. In 14-22% der Fälle mit akuter, spontaner SAB lässt sich kein Aneurysma bildgebend darstellen.[16, 95]

Ist trotz hinweisender Symptomatik bei untypischem Befund der Bildgebung die Diagnose SAB unklar, so muss die SAB trotzdem ausgeschlossen werden. Ein unauffälliger CT-Befund ist nicht hinreichend beweisend für einen Diagnoseausschluss. Auch muss bei einem solchen Befund an eine SAB spinaler Genese gedacht werden. Mit größter Wahrscheinlichkeit kann eine SAB im Liquor cerebrospinalis (kurz: Liquor) bewiesen oder ausgeschlossen werden. Sehr blutiger Liquor ist eine Hinweis auf ein Blutungsgeschehen aber kein Beweis, da durch kleine Gefäßarrosionen beim Gewinnen des Liquors ein falsch positiver blutiger Liquor hervorrufen werden kann. Dabei hat die „Drei-Gläser-Probe“ allenfalls hinweisenden Charakter. Der zumeist mittels Lumbalpunktion gewonnene Liquor wird zentrifugiert und anschließend sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch beurteilt. Zeichen für eine stattgehabte SAB ist ein xanthochromer Liquor nach Zentrifugation sowie der Nachweis von Siderophagen (durch Phagozytose von Hämosiderin charakterisierte Makrophagen). Ein klarer, erythrozytenfreier Liquor mit physiologischen, laborchemischen Werten für Eiweiß, Glukosegehalt und Zellzahl schließt eine SAB praktisch aus.[16, 112, 113]

2.2.7 Therapie der SAB & rupturierter intrakranieller Aneurysmata

Zur Versorgung einer aneurysmatischen Blutungsquelle bei SAB stehen die gleichen therapeutischen Instrumente zur Verfügung wie bei unrupturierten Aneurysmata (siehe Kapitel 2.1.9 „Behandlung unrupturierter, intrakranieller Aneurysmata“). Ergänzend zu den unterschiedlichen Verschlussmöglichkeiten kann es notwendig sein vor einer Therapie eine externe Ventrikeldrainage mit ICP-Messsonde zu legen. Einerseits um einen akuten Hydrocephalus malresorptivus zu behandeln bzw. vorzubeugen und andererseits, um während der Therapie ein Neuromonitoring zu ermöglichen. Ziel ist es, sowohl das rupturierte Gefäß zeitnah zu verschließen, um das aktive Weiterbluten zu stoppen, als auch einer weiteren, späteren Re-Ruptur vorzubeugen.

2.2.8 Verlauf, Komplikationen & Outcome behandelter SAB

Das Erkrankungsbild der aneurysmatischen SAB unterscheidet sich hinsichtlich ihres Verlaufes, der durch den Pathomechanismus erwarteten Komplikationen und des Outcomes deutlich von den anderen, eingangs erwähnten Formen der SAB. Als klinische Faustregel kann die so genannte „Drittelregel“ verwendet werden. Hiernach verstirbt ein Drittel der Patienten entweder schon in der präklinischen Phase oder in den ersten Tagen nach Aneurysmaruptur. Ein weiteres Drittel der Patienten behält ein schweres neurologisches oder psychisches Defizit zurück und nur etwa ein Drittel der Patienten behält ein akzeptables Defizit zurück bzw. erholt sich komplett von der SAB. Diese Zahlen sind aber nur sehr ungenau und variieren auch in den unterschiedlichen Studien. Greenberg et al. geben die absolute Letalität mit etwa 45% an.[13] In einer Übersichtsarbeit von Hop et al.[114] konnte eine Streuung von 32-67% gefunden werden.[114]

Der Krankheitsverlauf lässt sich anhand unterschiedlicher, teils sehr charakteristischer Landmarken grob in drei Phasen einteilen, die auch mit unterschiedlichen Komplikationen und Morbiditäten einhergehen. In der Akutphase, die mit Ruptur des Aneurysmas beginnt und einige Stunde bis Tage dauern kann, erwachsen dem Patienten Gefahren aus der raumfordernden Wirkung des mit arteriellem Druck nach subarachnoidal, nach subdural oder nach intraparenchymatös drängenden Blutes. Auch einer Infarzierung des Parenchyms durch den gesteigerten ICP, einer Stenosierung des versorgenden Gefäßes oder Ruptur zählt dazu. Ebenso zur Akutphase gehört der akute Hydrocephalus occlusus, bei dem der Liquorabfluss durch Blut bzw. (teil-)thromboisiertes Blut obstruiert wird. Auch in der anschließenden intermediären Phase, die einige Tage bis Wo-

chen nach Aneurysmaruptur auftritt, kann ein Hydrocephalus entstehen, allerdings auf der Grundlage einer Malresorption des Liquors durch ein Verkleben der Granulationes arachnoidales (pacchioni). In dieser zweiten Phase treten auch klassischerweise Gefäßspasmen auf. Diese stellen nach initial überlebtem Ereignis – abgesehen von der Nachblutung aus einem nicht versorgten Aneurysma – die größte Gefahr in Bezug auf Morbidität und Letalität dar.[115, 116] Zu unterscheiden sind der klinische Vasospasmus (20-30% der Fälle) vom radiografischen Vasospasmus (30-75% der Fälle).[115, 116] Diese beiden Formen sind nicht notwendigerweise miteinander vergesellschaftet, können aber mit einem fulminanten neurologischen Defizit einhergehen. Klinisch apparente Vasospasmen treten zwischen dem 3. und 18. Tag nach Blutung auf, wobei es einen Häufigkeitspeak zwischen dem 6. und 8. Tag gibt. Die Latenz zum Blutungsereignis bedingt, dass man in diesem Fall von einem verzögerten ischämischen neurologischen Defizit (kurz: DIND = engl. Delayed Ischemic Neurological Deficite) spricht. Radiografisch können Vasospasmen aber teilweise noch bis zu 2-3 Wochen nach Blutungsereignis nachgewiesen werden.[16, 116] Der genaue Pathomechanismus dieser zerebralen Gefäßverengung ist bislang nicht verstanden. Es gibt Faktoren wie Endothelin 1, Oxyhämoglobin oder ein gestörtes NO-Gleichgewicht (Scavenging vs. reduzierte Produktion) aber auch inflammatorische und nekrotische Reaktionen in der mit Blut umspülten Gefäßwand, die eine Rolle zu spielen scheinen.[117-121] Auch die Menge und der Druck des austretenden Blutes sind möglicherweise Einflussfaktoren, so steigt die Vasospasmusgefahr mit der Ausprägung der SAB.[122] Zudem scheinen Vasospasmen besonders an die aneurysmatische SAB gekoppelt zu sein, da sie nur sehr selten bei anderen Erkrankungen (wie der benignen präpontinen SAB, der hypertensiven ICB mit Blutübertritt nach subarachnoidal, der traumatischen SAB oder bei neurochirurgischen Eingriffen mit anschließender SAB sowie weitere) auftritt.[24] Für den Patienten kann der Vasospasmus asymptomatisch bleiben, aber auch zu passageren neurologischen Symptomen durch zerebrale Minderversorgung oder zu dauerhaften neurologischen Schäden bis hin zum malignen Hirninfarkt durch zerebrale Infarzierung führen.[24]

Langfristig können Patienten nach einer aneurysmatischen SAB an den Folgen der Parenchymläsion, wie zum Beispiel Epilepsie oder Lähmungen, leiden. Ebenso spielen aber auch Co-Morbiditäten eine wichtige Rolle, die zwar nicht unmittelbar mit der Aneurysmaruptur korreliert sein müssen, aber mit Defiziten durch selbige vergesellschaftet sind.

2.2.9 Literatur-Überblick zur Behandlung rupturierter Aneurysmata

Über die Frage, welche der zwei großen Therapieformen – Clipping und Coiling – für den Patienten in Hinblick auf das Outcome in der Akutsituation am sinnvollsten ist, herrscht Uneinigkeit in der Fachwelt. Die im Jahr 2002 veröffentliche ISAT-Studie[123] (International Subarachnoid Hemorrhage Aneurysm Trial) war die erste und bislang größte prospektive, randomisierte, international multizentrische Studie, die die Frage nach dem Outcome eines Patienten nach 2 Monaten und einem Jahr posttherapeutisch in Abhängigkeit von der Therapieform untersuchte. Nach nur 5 Jahren Studienzeit war die 1997 (mit Pilotphase ab 1994) begonnene Untersuchung und Randomisierung der Patienten im Jahr 2002 abgebrochen worden. In den Zwischenanalysen der bis dato gewonnenen Daten der 2143 behandelten Patienten zeigte sich ein klarer Vorteil für das interventionelle Coiling sowohl in Hinblick auf die Letalität aber auch auf das bleibende neurologische Defizit (Morbidität). Dabei ergab sich, dass endovaskulär versorgte Patienten „nur“ ein Risiko von 23,7% hatten, binnen eines Jahres zu versterben oder schwere neurologische Defizite zu erleiden im Vergleich zu geclippten Patienten mit 30,6%. Dies bedeutete für Patienten eine Risikoreduktion um 22,6%, wenn sie statt chirurgisch endovaskulär behandelt wurden.[123] Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant und trotzdem ist die ISAT-Studie sehr umstritten. Dabei standen vor allem die Methoden der Studie in der Kritik. Von den 9559 Patienten sind nur die eingangs erwähnten 2143 eingeschlossen und randomisiert worden. Die eingeschlossenen Patienten hatten zumeist (80% der Patienten) eine milde Symptomatik (Hunt & Hess Grad I und II), über 90% der behandelten Aneurysmata hatten eine Größe von 10mm oder kleiner und 97% der behandelten Aneurysmata befanden sich in der vorderen Zirkulation. Der überwiegende Teil der nicht eingeschlossenen Patienten wurde letztendlich mikrochirurgisch und nicht endovaskulär behandelt. Ebenso wichtig und nicht erfasst – aber der ISAT-Studie nicht direkt anzulasten, weil generell schwer parametrisch erfassbar – ist das Können der Behandelnden innerhalb beider Behandlungszweige. Bereits in der ersten Erhebung ergaben sich Hinweise, dass der Vorteil des Coilings möglicherweise nur ein kurzfristiger ist. In der Coiling-Gruppe bedurften viermal mehr Patienten einer erneuten oder zusätzlichen Behandlung des Aneurysmas als in der Clipping-Gruppe.[13, 123] In der Spätanalyse desselben Datensatzes nach 7 Jahren war der Vorteil für die Coiling-Gruppe zwar geringer aber dennoch signifikant. Allerdings wiesen die Autoren auf die

erhöhte Chance einer Re-Blutung aus dem versorgten Aneurysma in der Coiling-Gruppe hin.[124] Aus diesen Daten wurde auch ersichtlich, dass das Outcome sehr multifaktoriell beeinflusst wird, nicht nur durch den initialen klinischen Zustand, sondern auch Alter und Aneurysmalokalisation eine Rolle spielten. Wenngleich die ISAT-Ergebnisse sehr unterschiedlich aufgenommen wurden und ein großer Teil der Daten noch nicht bis ins Detail ausgewertet und interpretiert wurde, so hat sich doch im Nachgang des ISAT die Behandlungsmentalität von rupturierten Aneurysmata in den großen Industrienationen sehr geändert hin zum Präferieren eines endovaskulären Verschlusses.[124, 125]

Dass dieses Präferieren nicht unbedingt gerechtfertigt sein muss, zeigte eine große Metaanalyse der John Hopkins Universität von 2008[126]: untersucht wurden 47 Studien: davon 2 prospektiv-randomisierte, 23 prospektive, 20 retrospektive sowie 2 Studien mit einem kombinierten retrospektiven-prospektiven (bidirektionalem) Design. Die Ergebnisse waren sehr heterogen und es gibt in allen Kategorien (sowohl bei den RCT, als auch unter prospektiven und retrospektiven Studien) solche, die entweder Coiling oder Clipping als überlegen determinierten, aber auch 18 Studien (darunter einer der beiden randomisiert prospektiven Studien) in denen keine der beiden Methoden der anderen überlegen war.[126] Eine detaillierte Lesart der Studienergebnisse offenbart, dass das „Outcome“ kein überall gleich eingeordneter, und auch qualitativ verschieden bewerteter Begriff ist, der sich nicht klar auf einen von Patient und behandelndem Arzt kongruent verstandenen Zustand bezieht. Dies verkompliziert die Interpretation der bislang wissenschaftlich gewonnenen Ergebnisse. Tabelle 5 zeigt eine Aufstellung der relevanten klinischen Analysen bezüglich Coiling und Clipping in den vergangenen 15 Jahren.

Autoren	Jahr	Zeitraum	Pat.[a]	(SC[b]/CE[c])	Vorteil[d]
Charpentier et al.[116]	1999	5 Jahre	n=244	(99/145)	SC=CE
Vanninen et al.[127]	1999	2,5 Jahre	n=109	(57/52)	SC=CE
Koivisto et al.[128]	2000	2,5 Jahre	n=109	(57/52)	SC=CE
Hadjivassiliou et al.[129]	2001	2 Jahre	n=80	(40/40)	CE
Groden et al.[130]	2001	6 Jahre	n=41	(21/20)	SC=CE
Chan et al.[131]	2002	10 Jahre	n=18	(9/9)	CE
Molyneux et al. (ISAT)[123]	2002	2 Jahre	n=2143	(1070/1073)	CE
Rabinstein et al.[132]	2003	10 Jahre	n=415	(339/76)	SC=CE
Dehdashti et al.[133]	2004	2 Jahre	n=98	(72/26)	SC=CE
Hoh et al.[134]	2004	7,5 Jahre	n=515	(413/102)	SC
Bellebaum et al.[135]	2004	4,5 Jahre	n=32	(16/16)	CE
Braun et al.[136]	2005	4 Jahre	n=40	(21/19)	CE
Kato et al.[137]	2005	7 Jahre	n=179	(120/59)	SC
Khandelwal et al.[138]	2005	7 Jahre	n=450	(324/126)	SC
Molyneux et al. (ISAT)[124]	2005	5 Jahre	n=2143	(1070/1073)	CE
CARAT Investigators[139]	2006	3 Jahre	n=1010	(711/299)	SC=CE
Lanzino et al.[140]	2006	2 Jahre	n=100	(57/43)	SC=CE
National Study of SAH[141]	2006	1 Jahr	n=2397	(1269/905)	SC=CE
Campi et al.[142]	2007	7 Jahre	n=2108	(39/191)	SC
Frazer et al.[143]	2007	n.v.	n=23	12/11)	SC=CE
Preiss et al.[144]	2007	4 Jahre	n=75	(35/40)	SC=CE
Yu et al.[145]	2007	6 Jahre	n=169	(80/81)	CE
Natarajan et al.[146]	2008	1,5 Jahre	n=195	(105/87)	SC=CE
Zubair Tahir et al.[147]	2009	3,5 Jahre	n=55	(31/24)	SC=CE
Molyneux et al. (ISAT)[148]	2009	9 Jahre	n=2143	(1070/1073)	CE
Al-Tamimi et al.[149]	2010	2 Jahre	n=129	(78/50)	SC=CE
Alaraj et al.[150]	2010	7 Jahre	n=30	(17/13)	SC=CE
Taki et al. (PRESAT)[151]	2011	1 Jahr	n=534	(264/270)	SC=CE
McDougall et al.[152]	2012	4 Jahre	n=358	(245/113)	CE
Preiss et al.[153]	2012	8 Jahre	n=89	(45/44)	SC=CE
Li et al.[154]	2012	4 Jahre	n=186	(92/94)	SC=CE
Liu et al.[155]	2013	5 Jahre	n=642	(361/281)	SC=CE
McDonald et al. 2014[156]	2014	6 Jahre	n=5229	(4001/1228)	CE

Tabelle 5: Auswahl wichtiger Veröffentlichungen zur Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Coiling und Clipping der Jahre 1999 – 2014, [a]Anzahl Patienten gesamt innerhalb der Studie, davon [b]SC=(mikro)surgical clipping & [c]CE=coil embolization, [d]gefundener statistischer Vorteil für eines der beiden Verfahren, *n.v.=nicht verfügbar (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Über die klinischen Studien hinaus, die sich ausschließlich mit den Facetten der Behandlung nur rupturierter oder nur nicht rupturierter zerebraler Aneurysmata beschäftigen, sind auch Studien veröffentlich worden, die sich mit der Behandlung beider Entitäten auseinandersetzen. Tabelle 6 zeigt eine Aufstellung der relevanten klinischen Analysen bezüglich Coiling und Clipping in den vergangenen 15 Jahren:

Autoren	***Jahr***	***Zeitraum***	***Pat.[a]***	***(SC[b]/CE[c])***	***Vorteil[d]***
Lot et al.[157]	1999	4 Jahre	n=395	(102/293)	CE
Raftopoulos et al.[158]	2000	3,5 Jahre	n=109	(60/49)	SC
Hohlrieder et al.[159]	2002	2 Jahre	n=144	(53/91)	SC=CE
Fontanella et al.[160]	2003	4 Jahre	n=37	(20/17)	CE
Proust et al.[161]	2003	10 Jahre	n=223	(186/37)	SC=CE
Murphy et al.[162]	2005	6 Jahre	n=147	(73/74)	SC
Taha et al.[163]	2006	3 Jahre	n=133	(62/71)	CE
Kim et al.[164]	2013	3 Jahre	n=108	(78/30)	SC=CE

Tabelle 6: Auswahl wichtiger Veröffentlichungen zur Behandlung sowohl rupturierter als auch nicht rupturierter zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Coiling und Clipping der Jahre 1999 – 2014, [a]Anzahl Patienten gesamt innerhalb der Studie, davon [b]SC=(mikro)surgical clipping & [c]CE=coil embolization, [d]gefundener statistischer Vorteil für eines der beiden Verfahren, (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Zur Klärung der Vor- und Nachteile, sowie der Überlegenheit einer der beiden Therapieformen, sind im Zeitraum von 15 Jahren auch Metaanalysen der bisher veröffentlichten Studien und Fallberichte angefertigt worden. Tabelle 7 zeigt eine Aufstellung dieser Analysen. Erfasst sind dabei sowohl Analysen, die sich entweder mit rupturierten oder nicht rupturierten zerebralen Aneurysmata befassen, als auch solche, die beides betrachten.

Autoren[a]	Jahr[b]	Einschluss[c]	Entität	Studien[d]	Vorteil[e]
Fraser et al.[165]	2006	1997-2002	rupturiert	19	SC
Raja et al.[126]	2008	1997-2007	rupturiert und unrupturiert	47	SC=CE
Hwang et al.[166]	2012	1999-2009	unrupturiert	24	CE
Lanzino et al.[167]	2013	1999-2012	rupturiert	3	CE
Li et al.[168]	2013	1999-2012	rupturiert	27	CE

Tabelle 7: Auswahl wichtiger Metaanalysen zur Behandlung zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Coiling und Clipping der Jahre 1999 – 2014, [a]Erstautoren wie in den Erstveröffentlichungen aufgeführt, [b]Jahr der Veröffentlichung, [c]Zeitraum der Veröffentlichung der ausgewerteten Studien, [d]Anzahl der verglichenen Studien, [e]gefundener statistischer Vorteil für SC=(mikro)surgical clipping oder CE=coil embolization (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

2.3 Zusammenfassung der Problematik

Auch nach über 100jähriger Forschungsgeschichte und der Einführung moderner diagnostischer und therapeutischer Verfahren bleibt das zerebrale Aneurysma ein bedrohliches Krankheitsbild. Die großen Fachgesellschaften für Neurochirurgie und Neurologie geben in ihrer gemeinsamen Leitlinie für die Behandlung von Aneurysmata einen Überblick über die aktuelle Diskrepanz in der Literatur: es gibt große, auch randomisierte klinische RCT, deren Ergebnisse aber nicht endgültig sind, sich durch Nachuntersuchungen stetig verändern und deren Erkenntnisse denen anderer Studien diametral widersprechen. Auch ist durch eine starke Selektion innerhalb der Studien nur eine bestimmte Teilgruppe innerhalb der Erkrankten betrachtet worden; beim ISAT waren das vorrangig gesündere Patienten mit Aneurysmata der vorderen Zirkulation.[123] Trotzdem hatten diese Studien – allen voran der ISAT – großen Einfluss auf die Behandlungskultur in den Industrienationen zugunsten des vor etwa 20 Jahren etablierten Coilings ausgeübt. Es wird in der Leitlinie sowie in der Literatur der Sektion Vaskuläre Neurochirurgie der DGNC darauf hingewiesen, dass es laut Datenlage noch einen Vorteil für eine endovaskuläre Behandlung gibt, die Daten aber nicht uneingeschränkt repräsentativ und eins-zu-eins auf die Praxis anzuwenden sind.[24, 88, 113] Es scheint keine vereinfachte Antwort auf die Frage nach der besten Behandlung zu geben, und ob es sich überhaupt um gleichrangige Verfahren handelt, die das jeweils andere überflüssig machen könnten. Es ist daher notwendig, weitere Erfahrungen und Wissen zur Behandlung und zum Verlauf betroffener Patienten zusammenzutragen.

3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll im Sinne einer Versorgungsstudie die Aspekte und die Güte der reellen Versorgungssituation von Patienten mit dem konkreten Krankheitsbild des hirnarteriellen Aneurysmas – rupturiert oder unrupturiert – im Hinblick auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten „Coiling versus Clipping“ in der Klinik für Neurochirurgie eines innerstädtischen Krankenhaus der Maximalversorgung klären. Das Ergebnis wird dann in den Kontext der bereits zu diesem Thema im Laufe der Jahre gewonnenen Erkenntnisse gestellt. Als Null-Hypothese wird angenommen, dass kein Unterschied für das Outcome zwischen neurochirurgisch und neuroradiologisch behandelten hirnarteriellen Aneurysmata besteht.

4 Methoden

4.1 Einschluss von Patienten

Die hier vorgestellten Daten wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung gewonnen. Es erfolgte die Auswertung von Patientenakten der Klinik für Neurochirurgie – Zentrum für Schädelbasis- und Wirbelsäulenchirurgie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain. Es wurden die Akten von Patienten ausgewertet, deren primäre Behandlung im Zeitraum zwischen Januar 2008 und Juni 2011 stattfand.

4.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium war der Nachweis einer nicht-traumatischen SAB mit einem rupturierten intrakraniellen Aneurysma oder der Nachweis eines unrupturierten intrakraniellen Aneurysmas.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren die traumatische SAB sowie die präpontine, perimesenzephale SAB – jeweils ohne Aneurysmanachweis. Desweiteren führten zum Ausschluss die SAB aus einer rupturierten arteriovenösen Malformation, die Behandlung an dem gebluteten intrakraniellen Aneurysma zu einem früheren Zeitpunkt als in dem oben genannten, sowie der fehlende Behandlungswunsch bei unrupturierten, inzidentellen Aneurysmata. Alter, Ethnie, anatomische Besonderheiten, Vorerkrankungen oder Geschlecht wurden nicht als Ausschlusskriterien herangezogen.

4.1.3 Studienablauf

Nach Selektion der Patienten anhand oben genannter Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Gesundheitszustand mittels gängiger klinischer und apparativer Klassifikationen eingeschätzt (siehe Kapitel 4.2 Messinstrumente). Dieser Zustand wurde dann erneut zum Zeitpunkt der Entlassung, sowie innerhalb des ersten halben Jahres (5-7 Monate) nach Entlassung und schlussendlich nach einem Jahr (10-14 Monate) nach Entlassung evaluiert. Die Erhebung des Gesundheitszustandes der Patienten in den Nachuntersuchungen erfolgte ebenfalls auf Grundlage der Auswertung der Patientenakten sowie auf teils individueller Nachuntersuchung der Patienten. Dies erfolgte zur Minimierung einer möglichen Bias jeweils anhand desselben standardisierten Fragebogens mit

den gleichen, definierten Items. Dieser wurde immer vom selben Untersucher ausgefüllt. Die Fragebögen enthielten u.a. Fragen zum initialen klinischen Status, zur Symptomatik, zu erfolgter Diagnostik, erfolgter Therapie, Therapieerfolge, weitere therapeutische Maßnahmen, Komplikationen, zeitliche Verläufe und Outcome zu verschiedenen Zeitpunkten.

4.1.4 Resultierender Datensatz

Insgesamt stellten sich im betrachteten Zeitraum 148 Personen mit einem Aneurysma oder einer den Einschlusskriterien entsprechenden SAB in unserer Klinik vor. 28 Patienten (18,9% der Fälle) brachen die intervallmäßige, klinische Verlaufskontrolle ab oder stellten sich gar nicht mehr vor. Diese Fälle sind in der Patientenuntergruppe $P3_{(Missing)}$ subsummiert. In 6 Fällen konnte kein Aneurysma – auch in den nachfolgenden Kontrollen nicht – detektiert werden, sodass diese Gruppe als angionegative SAB nicht in die Betrachtung hier einfließt. 6 weitere Patienten sind ebenfalls aus der Betrachtung genommen worden: bei 5 Patienten wurde aufgrund der infausten Prognose keine Behandlung durchgeführt und ein Patient hat sich bei unrupturierten Aneurysma keiner Behandlung unterzogen. So ergab sich letztendlich ein Patientenkollektiv von n=108 Patienten verteilt auf zwei Untergruppen. Je nachdem ob ein rupturiertes oder ein unrupturiertes Aneurysma zur Therapie geführt hat, wurden die 108 Patienten in die Untergruppen mit $P1_{(ungeblutet)}$: n=25 und $P2_{(geblutet)}$: n=83 verteilt.
Die initiale Behandlungsform (Clipping oder Coiling) wurde letztendlich für die statistische Analyse verwendet und dann auch in der jeweiligen Therapiegruppe ausgewertet, unabhängig davon, ob es sich bei der initialen Therapie um die alleinige handelte oder weitere, ggf. auch die jeweils andere Therapievariante angeschlossen wurde.

4.2 Messinstrumente

4.2.1 Hunt-und-Hess-Klassifikation

Die Einschätzung des klinischen Schweregrades der aneurysmatischen SAB erfolgte mittels Hunt-und-Hess-Klassifikation. Diese Klassifikation wurde ursprünglich zur Einschätzung des perioperativen Risikos bei der Aneurysmabehandlung herangezogen, ist aber im klinischen Alltag als probates Messinstrument auch zur besseren Vergleichbarkeit darüber hinaus etabliert und spielt in der Risikoabschätzung für die Therapie nur noch eine akademische Rolle. Die Klassifikation kennt 5 Schweregrade, die aufgrund

der klinischen Untersuchung durch den Arzt erhoben werden. Da es sich um einen Risiko-Score handelt wird das Vorliegen einer schweren Grunderkrankung durch einen höheren Grad bei sonst gleichem klinischen Befund gewürdigt.[107] Die Tabelle 8 zeigt die entsprechenden Grade mit den dazugehörigen Kriterien. Die Erhebung dieser Graduierung für den hier betrachteten Datensatz beruht auf Grundlage der Erstuntersuchung durch einen Neurochirurgen oder Neurologen am Aufnahmetag in das behandelnde Klinikum zu Beginn des Aufenthaltes, in welchem eine Therapie stattgefunden hat.
Im eigentlichen Sinne wird die Hunt-und-Hess-Klassifikation für Fälle einer Aneurysmaruptur herangezogen. In einer modifizierten Version wird aber noch der Grad 0 hinzugefügt, der ein nicht rupturiertes Aneurysma repräsentiert. Ein weiterer zusätzlicher Grad: 1a bei isolierter Hirnnervenpathologie, wie zum Beispiel N.oculomotorius-Parese am ehesten durch ein raumforderndes Pcom-Aneurysma, stellt in der Primärdiagnostik ein wichtiges Leitsymptom dar. Die intramurale Einblutung, auch als Warnblutungen bezeichnet, entspricht dem Grad 0.[169]

Grad	*Kriterien*
0	Unrupturiertes Aneurysma
I	Keine Symptome oder leichte Kopfschmerzen und/oder leichter Meningismus
Ia	Isolierte Hirnnervenpathologie: z.B. N.oculomotorius-Parese
II	Mäßiger bis starker Kopfschmerz, Meningismus ohne neurologisches Defizit außer Hirnnervenpathologien
III	Geminderte Vigilanz (Benommenheit), gestörte Orientierung, mildes fokales neurologisches Defizit
IV	Stark geminderte Vigilanz (aber erweckbar), mäßige bis ausgeprägte Hemiparese, ggf. frühe Dezerebrationszeichen, vegetative Störungen
V	Tiefste Bewusstlosigkeit (Koma), Dezerebrationszeichen, moribunder Allgemeinzustand
+ I	zusätzlich bei Vorliegen einer schweren systemischen Grunderkrankung (z. B. Niereninsuffizienz, COPD, schwere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, schwere Arteriosklerose) oder ausgeprägte Vasospasmen

Tabelle 8: Hunt-und-Hess-Skala zur klinischen Beurteilung von Patienten mit aneurysmatischer SAB (entnommen Hunt WE et al., *Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms.* 1968,[107] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Innerhalb der Arbeit, sowie in der Auswertung und Diskussion wurden mitunter Patienten mit verschiedenen Graden der Hunt-und-Hess-Klassifikation zusammengefasst. Dabei wurden die Grade 1 und 2 zur Gruppe „milde Klinik“ und die Grade 3-5 zu „schwere Klinik“ zusammengefasst. An Stellen, wo diese Modulation angewendet wurde, wird darauf hingewiesen.

4.2.2 Fisher-Klassifikation

Zur Bewertung der Güte der Diagnostik ist in dieser Erhebung die Fisher-Klassifikation zu Hilfe genommen worden, wissentlich, dass nicht jede SAB im CT in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Blutung und Diagnostik gesehen werden kann. Diese apparative Klassifikation beschreibt die in der Computertomografie gefundenen morphologischen Veränderungen bei SAB. Die Klassifikation kennt ursprünglich 4 Grade. Diese sind in Tabelle 9 mit der entsprechenden Bewertung aufgeführt. Gelegentlich wird im klinischen Umgang noch ein Grad 0 hinzugefügt als Ausdruck, dass keine Blutung stattgefunden hat – im Gegensatz zum Grad 0 der Hunt-und-Hess-Klassifikation handelt es sich dabei aber nicht um eine offizielle Erweiterung bzw. Modifikation der Skala.
Die Erhebung dieser Graduierung für den hier betrachteten Datensatz beruht auf der initialen (ersten) CT-Bildgebung am Aufnahmetag in das behandelnde Klinikum zu Beginn des Aufenthaltes, in welchem die Therapie stattgefunden hat.

Grad	*Kriterien*
I	Kein Blut nachweisbar
II	SAB mit 1mm Breite oder weniger
III	SAB über 1mm Breite ohne Ventrikel- oder Parenchymeinbruch
IV	SAB jeder Breite mit Ventrikel- oder Parenchymeinbruch

Tabelle 9: Fisher Scale (entnommen Fisher CM, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.* 1980,[122] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

4.2.3 Glasgow Coma Scale

Ursprünglich für die Beurteilung traumatisierter Patienten wurde die Glasgow Coma Scale (GCS) eingeführt. Die Idee war, ein einfaches, nachvollziehbares und durch jeden Untersucher durchführbares Klassifikationssystem zu entwickeln, welches bei erneuter Exploration der gleichen Situation zum gleichen Ergebnis führt und bei sich ändernder

Patientenverfassung eine gute Verlaufsübersicht gibt. Der klinische Gebrauch hat sich derart durchgesetzt, dass die GCS auch auf andere Patienten übertragen wurde, die nicht primär durch ein Trauma zu Schaden gekommen sind.

Die GCS betrachtet dabei 3 verschiedene Verhaltensaspekte des Patienten: das Öffnen der Augen, die beste verbale Antwort und die beste motorische Reaktion. Entweder kann der Patient spontan reagieren oder die Reaktion auf einen Stimulus (Berühren des Patienten bis hin zum Schmerzreiz) wird bewertet. Tabelle 10 zeigt die jeweils möglichen Reaktionen zu den einzelnen Kriterien. Diese werden dann mit Punkten bewertet und summiert. Der beste Wert sind 15 Punkte, der schlechteste Wert sind 3 Punkt. Die ursprüngliche Skala enthielt nur 14 Punkte[109], wurde später aber auf 15 modifiziert.[109, 110]

Bestes Muster	***Reaktion***	***Punkte***
Augen Öffnen	spontan	4
	auf Ansprache	3
	auf Schmerzreiz	2
	kein	1
Beste verbale Reaktion	Verständigung möglich, orientiert	5
	Verständigung möglich, verwirrt	4
	vereinzelte, inadäquate Worte	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Beste motorische Reaktion	orientierte, gezielte Bewegung gemäß Aufforderung	6
	gezielte Abwehr auf Schmerzreiz	5
	Abwehrreaktion auf, aber nicht zum Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	keine	1
		Summe: max. 15

Tabelle 10: Glasgow Coma Scale (in der Version von 1976, entnommen Teasdale, G. et al., *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* 1974,[109] und Teasdale, G. et al., *Assessment and prognosis of coma after head injury*. 1976,[110] Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

4.2.4 Modifizierte Glasgow Outcome Scale

Zur Beurteilung des Outcomes der Patienten in dieser Erhebung wurde eine modifizierte Version der Glasgow Outcome Scale (GOS bzw. mGOS) herangezogen. Die ursprüngliche GOS-Klassifikation unterteilt sich in 5 Schweregrade, die aufgrund der klinischen Untersuchung durch den Arzt erhoben werden. Dabei ist Grad 1 „Tod des Patienten“ und Grad 5 entspricht (annähernd) einer Restitutio ad integrum.[109, 170, 171] In der hier verwendeten modifizierten Fassung wird die Skala invertiert, so dass analog zur Hunt-und-Hess-Klassifikation Grad 1 den besten Grad (Restitutio ad integrum) und Grad 5 den schlechtesten (Tod des Patienten) darstellt. Tabelle 11 zeigt die entsprechenden Grade mit den dazugehörigen Kriterien. Die Erhebung dieser Graduierung für den hier betrachteten Datensatz beruht auf Grundlage der körperlichen und neuropsychologischen Untersuchung des Patienten am Entlassungstag durch einen Neurochirurgen und sowie einer analogen Untersuchung zu den Follow-Up-Terminen.

Grad	*Kriterien*
I	Restitutio ad integrum oder leichte Behinderung mit neurologischen und/oder psychischen Defiziten ohne Alltagsrelevanz
II	Moderate Behinderung, Patient ist unabhängig von Hilfe im Alltag, aber neurologisches Defizit in unterschiedlicher Ausprägung (Dysphagie, Hemiparese, Ataxie, intellektuelle und Gedächtnisdefizit, Persönlichkeitsveränderungen)
III	Schwere Behinderung, Patient ist bei Bewusstsein, keine selbstständige Alltagsführung durch mentales und/oder körperliches Defizit
IV	Persistierender vegetativer Zustand, keine offensichtliche kortikale Funktion
V	Tod

Tabelle 11: Modifizierte Glasgow Outcome Scale (mGOS) (entnommen Jennett, B., *Assessment of outcome after severe brain damage.* 1975,[171] modifiziert und Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Innerhalb dieser Arbeit, sowie in der Auswertung und Diskussion wurden stellenweise – entsprechend der Zusammenfassung der Patienten mit verschiedenen Graden der Hunt-und-Hess-Klassifikation – auch jene mit verschiedenen Graden in der mGOS zusammengefasst. Dabei wurden die Grade 1 und 2 zur Gruppe „gutes Outcome“ und die

Grade 3-5 zu „schlechtes Outcome“ zusammengefasst. An Stellen, wo diese Modulation angewendet wurde, wird darauf hingewiesen.

4.3 Therapie

In der versorgenden Klinik, in der diese Erhebung stattgefunden hat, gibt es durchgehend eine sowohl neurochirurgische und intensivmedizinische als auch neuroradiologische Konsultationsmöglichkeit. Alle Patienten mit einem zerebralen Aneurysma, unabhängig vom Vorliegen einer Notfallsituation, werden interdisziplinär vorgestellt, besprochen und behandelt. Dabei eruieren Fachärzte der Neurochirurgie und Neuroradiologie mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen die Behandlungsoptionen und die bestmögliche Strategie zum zeitnahen und sicheren Aneurysmaverschluss. Im Anschluss an die Therapie werden die Patienten – unabhängig von der Therapiemodalität und klinischen Schwere des Krankheitsbildes – auf einer gemeinsamen, interdisziplinären Intensivstation betreut, bis ein sicherer Fortgang der Genesung auf einer peripheren Station oder in einer geeigneten Rehabilitationseinrichtung möglich ist. Im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung wird mindestens einmal täglich, unabhängig ob oder wann eine SAB stattgefunden hat, ein Vasospasmus-Screening mittels TCD durchgeführt und ggf. konservative oder interventionelle therapeutische Maßnahmen ergriffen. Alle Patienten erhalten sowohl routinemäßig bildgebende Untersuchungen u.a. zur Definition des Therapieerfolges als auch bedarfsgerecht an den klinischen Zustand der Patienten angepasste Zusatzdiagnostik.

4.4 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde mit der Software SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) in der Version 17.0 durchgeführt. Die beiden erhobenen Datensätze von Patienten mit einem rupturierten Aneurysma und von Patienten mit einen unrupturierten Aneurysma wurden für einen Überblick grundlegender krankheits- und behandlungsunabhängiger Merkmale eingangs gemeinsam und anschließend – insbesondere für die weiterführenden Analysen – getrennt voneinander betrachtet.

Die Auswertung der Patientendaten hinsichtlich Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, klinische Klassifikationen etc. wurde mittels deskriptiver Statistik (Häufigkeiten, Mittelwerte, Mediane) dargestellt. Analysen und Gruppenvergleiche bezüglich der Un-

terschiede zwischen den beiden Therapieverfahren (unverbundene Stichproben) hinsichtlich grundsätzlicher Charakteristika in der Ersterhebung wurden mit dem (Fishers exaktem) χ^2-Test (=^{sT1}) für nominalskalierte (kategorische) Variablen, dem t-Test (=^{sT2}) für metrisch skalierte, normalverteilte Merkmale, und dem Mann-Whitney-Test (=^{sT3}) für ordinal skalierte, nicht-parametrische, nicht-normalverteilte Merkmale berechnet.
Innerhalb dieser Gruppen wurden einzelne Charakteristika hinsichtlich dichotomer Merkmale mit denselben statistischen Tests berechnet. Gab es mehr als 2 Untergruppen (z.B. Hunt-und-Hess bei Aufnahme), so wurden die statistischen Berechnungen für ordinal skalierte, nicht-normalverteilte Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test (=^{sT4}) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests und Gruppenvergleiche bei $p \leq 0{,}05$ definiert[172] und in dieser Arbeit auf 2 Dezimalstellen gerundet angegeben. Hinter jedem p-Wert im Ergebnisteil ist vermerkt, mit welchem der zuvor aufgeführten statistischen Tests (=sT) 1-4 dieser errechnet wurde. Ob die These der Normalverteilung einer zu untersuchenden Variable verworfen musste, wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test & Shapiro-Wilk-Test (=^{sT5}) ermittelt. Bei fraglicher Normalverteilung, wurden nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

4.5 Literaturrecherche

In diese Arbeit wurden neben wenigen ausgewählten, anerkannten Standard-Lehrbüchern ausschließlich Artikel, Abhandlungen und Studien aufgenommen und eingearbeitet, die entweder in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift, einem medizinischen Journal, in der textbasierten medizinischen Meta-Datenbank „PubMed“ oder auf Webseiten mit freiem Zugang für die Öffentlichkeit und klarer Herkunft der Daten veröffentlicht wurden.

Die Recherche für die Literatur, auf die im Einleitungsteil, insbesondere in den Kapiteln 2.1.10 und 2.2.9, sowie im Diskussionsteil (Kapitel 6) eingegangen wird, ist im Wesentlichen mit der Meta-Datenbank PubMed (und den damit verlinkten Netzwerken mit medizinischer Literatur) im Rahmen einer Suche im April 2014 erfolgt. Gesucht wurden Veröffentlichungen zu rupturierten und nicht rupturierten zerebralen Aneurysmata sowie deren Behandlung und Besonderheiten. Therapie-evaluierende Studien sowie Metaanalysen wurden begrenzt auf einen retrospektiven Veröffentlichungs-Zeitraum von 15 Jahren (1999 – 2014).

5 Ergebnisse

5.1 Basis-Charakteristika und demographische Daten des Kollektivs

Das betrachtete Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 108 Patienten, von denen 26 (24,1%) männlich und 82 (75,9%) weiblich waren. 25 Patienten hatten den Befund eines unrupturierten Aneurysmas, 83 Patienten kamen aufgrund einer aneurysmatischen SAB in die Rettungsstelle. Es ergab sich eine Altersverteilung zwischen 18 Jahren und 83 Jahren; das mediane Patientenalter lag bei 51,5 Jahren. Das mediane Alter lag geschlechtsbezogen bei 45,5 Jahren für Männer und bei 52 Jahren für Frauen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,16^{sT1}$).

Die Tendenz aus dem Gesamtkollektiv bezüglich des unterschiedlichen Alters unter Betrachtung des Geschlechtes ist dementsprechend auch in beiden Untergruppen P1 und P2 zu finden. Aber auch hier ist die unterschiedliche Altersverteilung für Männer und Frauen nicht signifikant verschieden: in $P1_{(ungeblutet)}$ waren Männer im median 49 Jahre und Frauen 53 Jahre alt ($p=0,41^{sT1}$) und in $P2_{(geblutet)}$ waren Männer im median 44,5 Jahre alt und Frauen 51 Jahre alt ($p=0,09^{sT1}$).

5.2 Therapiegruppen

Die beiden Gruppen $P1_{(ungeblutet)}$ und $P2_{(geblutet)}$ wurden jeweils insgesamt, sowie unterteilt nach letztendlicher Therapieform betrachtet. In der Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$ wurden 9 Patienten (36%) mittels Clipping versorgt und 16 Patienten (64%) mittels Coiling. In der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ wurden 18 Patienten (21,7%) mittels Clipping versorgt und 65 Patienten (78,3%) mittels Coiling.

5.3 Klinisch relevante Daten in der Baseline-Erhebung

5.3.1 Baseline-Daten Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$

In der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ befanden sich 25 Patienten: 17 Frauen und 8 Männer. Alle Patienten entsprachen dem Grad 0 nach Hunt und Hess. Zum Zeitpunkt der klinischen Vorstellung lag kein Hinweis auf eine stattgehabte SAB vor. 23 der 25 Patienten hatten – wegen fehlender Aneurysmaruptur so auch erwartet – keinen Meningismus, in einem Fall ist nicht auf meningitische Beschwerden untersucht worden und in einem Kasus klagte ein Patient über Beschwerden einem milden Meningismus entsprechend, wenngleich keine Aneurysmaruptur oder SAB vorlag. 17 Patienten hatten keine Kopfschmerzen (68%), 8 Patienten (32%) hingegen schon. Außer Kopfschmerzen konnte in

16 der 25 Fälle (64%) kein neurologisches Defizit gefunden werden. Tabelle 12 zeigt die Verteilung der ansonsten gefundenen Defizite bei Aufnahme:

	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ
kein neurologisches Defizit	n=16	64%
a.e. nicht Aneurysma-assoziiertes Defizit	n=4	16%
Schwindel	n=2	8%
Parese(n) der Extremitäten	n=1	4%
Hirnnervenpathologie	n=1	4%
HOPS	n=1	4%

Tabelle 12: Bei Aufnahme erhobenes neurologisches Defizit in der Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$, sortiert nach Häufigkeit, HOPS= Hirnorganisches Psychosyndrom

Einzeln aufgeschlüsselt – sowohl für die gesamte Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$ als auch für die Therapiegruppen Clipping und Coiling – sind die Basischarakteristika in Tabelle 13 dargestellt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich der Merkmale waren nicht signifikant, die entsprechenden p-Werte sind in der letzten Spalte „Clip vs. Coil“ abgebildet.

$P1_{(ungeblutet)}$	Gesamt (n=25)	Clip (n=9)	Coil (n=16)	Clip vs. Coil
Geschlecht weiblich männlich	 n=17 68,0% n=8 32,0%	 n=7 77,8% n=2 22,2%	 n=10 62,5% n=6 37,5%	p=0,66 [sT1]
Alter im Median	53 Jahre	53 Jahre	52 Jahre	p=0,67 [sT2/5*]
Altersgruppen <25 Jahre 25-34 Jahre 35-44 Jahre 45-54 Jahre 55-64 Jahre 65-74 Jahre ≥75 Jahre	 n=0 0% n=1 4,0% n=3 12,0% n=10 40,0% n=4 16,0% n=5 20,0% n=2 8 ,0%	 n=0 0% n=1 11,1% n=0 0% n=4 44,4% n=2 22,2% n=2 22,2% n=0 0%	 n=0 0% n=0 0% n=3 18,8% n=6 37,5% n=2 12,5% n=3 18,8% n=2 12,5%	p=0,89 [sT3]
GCS-Gruppe 13-15	 n=25 100%	 n=8 100%	 n=15 100%	
Hunt & Hess 0 = ungeblutet	 n=25 100%	 n=8 100%	 n=15 100%	

Tabelle 13: Bei Aufnahme erhobene Basischarakteristika in der Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$ mit Gruppenvergleich Coil vs. Clip, *für das Patientenalter muss die Annahme der Normalverteilung nicht verworfen werden [sT5]

5.3.2 Baseline-Daten Untergruppe $P2_{(geblutet)}$

In dieser Gruppe $P2_{(geblutet)}$ befanden sich 83 Patienten, 65 Frauen und 18 Männer. Bei allen Patienten lag eine sichere SAB aus einem hirnarteriellen Aneurysma vor. Über initiale Kopfschmerzen klagten 68 Patienten (81,9%), ein Meningismus konnte aber nur bei 41 Patienten (49,4%) festgestellt werden. Der Meningismus trat dabei – bis auf einen Fall – stets parallel mit dem Kopfschmerz auf und nicht von diesem getrennt. In 33 weiteren Fällen (39,8%) bestand kein Meningismus, in 9 Fällen (10,8%) ist der Meningismus bei Aufnahme nicht beurteilt worden. In 24 der 83 Fälle (28,9%) trat bis auf Kopfschmerz und Meningismus kein weiteres neurologisches Defizit auf. In 13 Fällen (15,7%) war durch den Allgemeinzustand des Patienten (zum Beispiel tiefes Koma) keine dezidierte neurologische Untersuchung hinsichtlich einzelner Symptome möglich. Die übrigen Patienten litten unter einem oder mehreren der folgenden Symptome:

	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ
Übelkeit und/oder Erbrechen	n=31	37,3%
kein neurologisches Defizit	n=24	28,9 %
keine Erhebung möglich	n=13	15,7%
symptomatisch-epileptischer Anfall	n=12	14,4%
Parese(n) der Extremitäten	n=8	9,6%
Schwindel	n=7	8,4%
Hirnnervenpathologie	n=5	6%
Aphasie	n=4	4,8%
Dysarthrie	n=2	2,4%
Dyskinesie	n=1	1,2%
HOPS	n=1	1,2%

Tabelle 14: Bei Aufnahme erhobenes neurologisches Defizit in der Gruppe $P2_{(geblutet)}$, sortiert nach Häufigkeit, HOPS= Hirnorganisches Psychosyndrom

Betrachtet anhand der Hunt-und-Hess-Klassifikation hatten 41 Patienten (49,4%) eine milde klinische Symptomatik (Grad I und II entsprechend) und 42 Patienten (50,6%) eine schwere klinische Symptomatik (Grad III bis V entsprechend). Betrachtet für die unterschiedlichen Therapien waren in der Clipping-Gruppe 8 Patienten (44,4 %) mit

milder und 10 Patienten (55,6%) mit schwerer Symptomatik. Dem entsprechend befanden sich in der Coiling-Gruppe 33 Patienten (50,8%) mit milder und 32 Patienten (49,2%) mit schwerer Symptomatik.

Hinsichtlich der initialen Schwere der Erkrankung in Gruppe $P2_{(geblutet)}$ gemessen an der Hunt-und-Hess-Klassifikation unterschieden sich die mittels Clip versorgten Patienten nicht signifikant (p=0,6 [sT3]) von den mittels Coil versorgten. Einzeln aufgeschlüsselt – sowohl für die gesamte Gruppe $P2_{(geblutet)}$ als auch für die Therapiegruppen Clipping und Coiling – sind weitere Basischarakteristika in Tabelle 15 dargestellt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich dieser Merkmale sind nicht signifikant, die entsprechenden p-Werte sind in der letzten Spalte „Clip vs. Coil“ abgebildet.

$P2_{(geblutet)}$	Gesamt (n=83)	Clip (n=18)	Coil (n=65)	Clip vs. Coil
Geschlecht				p=0,75 [sT1]
weiblich	n=65 78,3%	n=15 83,3%	n=50 76,9%	
männlich	n=18 21,7%	n=3 16,7%	n=15 23,1%	
Alter im Median	50 Jahre	49,5 Jahre	50 Jahre	p=0,49 [sT2/5*]
Altersgruppen				p=0,5 [sT3]
<25 Jahre	n=1 1,2%	n=0 0%	n=1 1,5%	
25-34 Jahre	n=7 8,4%	n=0 0%	n=7 10,8%	
35-44 Jahre	n=21 25,3%	n=6 33,3%	n=15 23,1%	
45-54 Jahre	n=24 28,9%	n=4 22,2%	n=20 30,8%	
55-64 Jahre	n=20 24,1%	n=6 33,3%	n=14 21,5%	
65-74 Jahre	n=8 9,6%	n=2 11,1%	n=6 9,2%	
≥75 Jahre	n=2 2,4%	n=0 0%	n=2 3,1%	
GCS				p=0,64 [sT3]
3-8	n=21 25,3%	n=5 27,8%	n=16 24,6%	
9-12	n=7 8,4%	n=2 11,1%	n=5 7,7%	
13-15	n=55 66,3%	n=11 61,1%	n=44 67,7%	
Hunt & Hess				p=0,6 [sT3]
Grad 1	n=8 9,6%	n=2 11,1%	n=6 9,2%	
Grad 2	n=33 39,8%	n=6 33,3%	n=27 41,5%	
Grad 3	n=21 25,3%	n=4 22,2%	n=17 26,2%	
Grad 4	n=6 7,2%	n=2 11,1%	n=4 6,2%	
Grad 5	n=15 18,1%	n=4 22,2%	n=11 16,9%	
Fisher-Score				p=0,33 [sT3]
Grad 1	n=6 7,2%	n=0 0%	n=6 10,3%	
Grad 2	n=4 4,8%	n=0 0%	n=4 6,2%	
Grad 3	n=14 16,9%	n=4 22,2%	n=10 15,4%	
Grad 4	n=59 71,1%	n=14 77,8%	n=45 69,2%	

Tabelle 15: Bei Aufnahme erhobene Basischarakteristika in der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ mit Gruppenvergleich Coil vs. Clip, *für das Alter der Patienten muss die Annahme der Normalverteilung nicht verworfen werden [sT5]

Zur der Detektion der SAB lässt sich feststellen, dass bei 6 Patienten, also 7,2% aller Fälle mit SAB, selbige im initialen CT nicht detektiert wurde. Tabelle 16 zeigt die Häufigkeit des detektierten Grades in der Fisher-Klassifikation in Abhängigkeit vom klinischen Zustand der Patienten. Letzterer in Gruppen nach milder und schwerer Klinik zusammengefasst.

$P2_{(geblutet)}$ n=83	Fisher Grad 1 n=6 (7,2%)	Fisher Grad 2 n=4 (4,8%)	Fisher Grad 3 n=14 (16,8%)	Fisher Grad 4 n=59 (71,1%)	H&H→Fisher^{*1}: p=0,15 ^{sT3}
H&H Grad 1-2 n=41 (49,4%)	n=5 (6%)	n=4 (4,8%)	n=5 (6%)	n=27 (32,5%)	
H&H Grad 3-5 n=42 (50,6%)	n=1 (1,2%)	n=0 (0%)	n=9 (10,8%)	n=32 (38,6%)	
Fisher→H&H^{*2}: p=0,04 ^{sT4}					

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeit der bildmorphologischen Ausprägungen nach der Fisher-Klassifikation in Abhängigkeit von nach mildem und schwerem klinischen Status gruppierten Patienten der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$, Gruppenvergleich H&H hinsichtlicher Fisher-Grading (=$*^{1}$) & umgekehrt (=$*^{2)}$

Hinsichtlich der Erkrankungsschwere in Betrachtung mit den Befunden des cCT wurden die im Methodenteil erwähnten Zusammenfassungen der Patienten mit milder Klinik und schwerer Klinik ins Verhältnis mit dem Grad der Fisher-Klassifikation gesetzt. Es zeigte sich, dass ein höherer Wert in der Fisher-Klassifikation auch mit einem signifikant aggravierten klinischen Zustand einhergeht (p=0,04 ^{sT4}). Die Umkehrbetrachtung, dass Patienten mit einem schlechteren klinischen Zustand auch einen höheren Wert in der Fisher-Klassifikation erhalten, war statistisch nicht signifikant (p=0,15 ^{sT3}).

5.4 Aneurysmalokalisation und Therapieform

Insgesamt sind 108 Aneurysmata versorgt worden. 83 in der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ und 25 in der Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$. Bei 85 Patienten (78,7%) fand sich nur ein intrazerebrales Aneurysma. Bei 15 Patienten (13,8%) wurde mehr als nur ein Aneurysma gefunden: 10 Patienten (9,2%) hatten zwei Aneurysmata und 5 Patienten (4,6%) sogar drei Aneurysmata. Damit wurden bei den 108 Patienten insgesamt 128 Aneurysmata gefunden von denen 84,4% (108 Aneurysmata) im Beobachtungszeitraum behandelt wurden.

Lokalisation	Gesamt (n=108)	$P1_{(ungeblutet)}$ (n=25)	$P2_{(geblutet)}$ (n=83)
ACM	n=35 (32,4%)	n=11 (44%)	n=24 (28,9%)
Acom	n=21 (19,4%)	n=2 (8%)	n=19 (22,9%)
ACI	n=19 (17,6%)	n=3 (12%)	n=16 (19,3%)
A. basilaris	n=10 (9,3%)	n=2 (8%)	n=8 (9,6%)
PICA	n=8 (7,4%)	n=5 (20%)	n=3 (3,6%)
Pcom	n=6 (5,6%)	n=2 (8%)	n=4 (4,8%)
A. pericallosa	n=4 (3,7%)	n=0 (0%)	n=4 (4,8%)
SCA	n=2 (1,9%)	n=0 (0%)	n=2 (2,4%)
A. vertebralis	n=2 (1,9%)	n=0 (0%)	n=2 (2,4%)
AICA	n=1 (0,9%)	n=0 (0%)	n=1 (1,2%)

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeit der Aneurysmata, die behandelt wurden: gesamtes Kollektiv und Untergruppen $P1_{(ungeblutet)}$ und $P2_{(geblutet)}$, sortiert nach Häufigkeit insgesamt, Erklärung Gefäß-Akronyme: siehe Abkürzungsverzeichnis & Kapitel 2.1.5 „Lokalisation intrakranieller Aneurysmata“

In Tabelle 17 sind die Aneurysma-Lokalisationen im Kollektiv sowie für die Untergruppen $P2_{(geblutet)}$ und $P1_{(ungeblutet)}$ einzeln aufgeschlüsselt. Von den behandelten Aneurysmata befanden sich 78,7% (85 Aneurysmata) in der vorderen Zirkulation und 21,3% (23 Aneurysmata) in der hinteren Zirkulation. Von den insgesamt gefunden Aneurysmata befanden sich 79,7% (102 Aneurysmata) in der vorderen Zirkulation und 20,3% (26 Aneurysmata) in der hinteren Zirkulation.

Die Tabellen 18 und 19 zeigen die Anzahl der mittels Clip und Coil versorgten Aneurysmata in Abhängigkeit von der Lokalisation des Aneurysmas in der vorderen bzw. hinteren Lokalisation. Dies ist jeweils für das rupturierte und das nicht rupturierte Aneurysma gezeigt. Diesen Tabellen ist zu entnehmen, dass bei nicht rupturierten Aneurysmata der vorderen Zirkulation beide Therapieverfahren gleich oft angewandt wurden ($p=1,0^{sT1}$). Handelte es sich aber um ein nicht rupturiertes Aneurysma der hinteren Zirkulation oder um ein rupturiertes Aneurysma wurde signifikant häufiger die Therapie mittels Coil angewandt ($p=0,02^{sT1}$ bzw. $p<0,01^{sT1}$).

$P1_{(ungeblutet)}$	Clip n=9	Coil n=16	Clip vs. Coil[*g]
vordere Zirkulation n=18	n=9 (50%)	n=9 (50%)	p=1,00 [sT1]
hintere Zirkulation n=7	n=0 (0%)	n=7 (100%)	p=0,02 [sT1]

Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ mit [*g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip

$P2_{(geblutet)}$	Clip n=18	Coil n=65	Clip vs. Coil[*g]
vordere Zirkulation n=67	n=18 (26,9%)	n=49 (73,1%)	p<0,01 [sT1]
hintere Zirkulation n=16	n=0 (0%)	n=16 (100%)	p<0,01 [sT1]

Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ mit [*g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip

5.5 Klinische Besonderheiten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$

Untersucht man die Gruppe der Patienten mit rupturiertem Aneurysma $P2_{(geblutet)}$ hinsichtlich des Auftretens von Gefäßspasmen in Abhängigkeit von der Lokalisation in der vorderen oder hinteren Zirkulation, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,41 [sT1]).

Auch gibt es keinen statistisch signifikant differenten Befund im CT hinsichtlich des Stromgebietes: es zeigte sich kein Unterschied in der Ausprägung innerhalb der Fisher-Klassifikation in Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation (hintere/vordere Zirkulation; p=0,52 [sT3]).

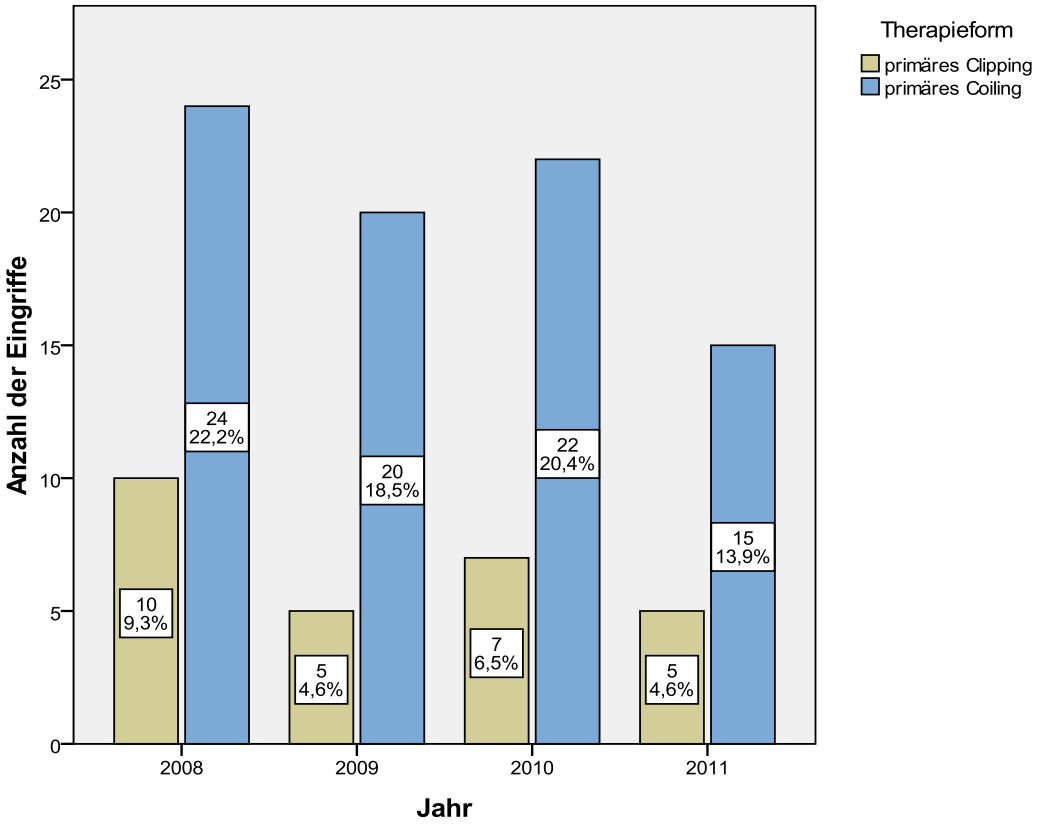
Weder in der vorderen noch in der hinteren Zirkulation korrelierte die Schwere des CT-Befundes (entsprechend der Fisher-Klassifikation) mit der Ausprägung von Vasospasmen im Verlauf (vordere Zirkulation p=0,07 [sT3], hintere Zirkulation p=0,32 [sT3]).

Unabhängig von der Aneurysmalokalisation wurden die Patienten der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ auch auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Vasospasmus und der Therapieform (Coiling versus Clipping) untersucht. Bei p=0,43 [sT1] konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden.

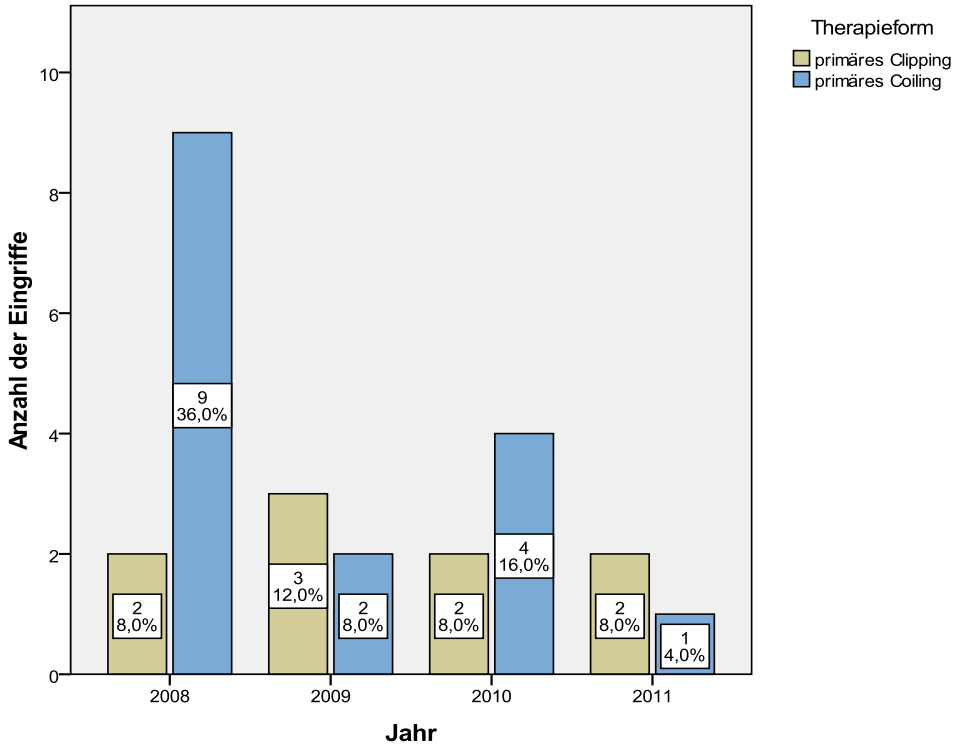
Die Entwicklung eines Vasospasmus hing nicht statistisch signifikant vom initialen klinischen Status (p=0,51 [sT1]) ab und hatte auch keine signifikanten Einfluss auf das Outcome (p=0,62 [sT1]).

5.6 Häufigkeit Clipping und Coiling

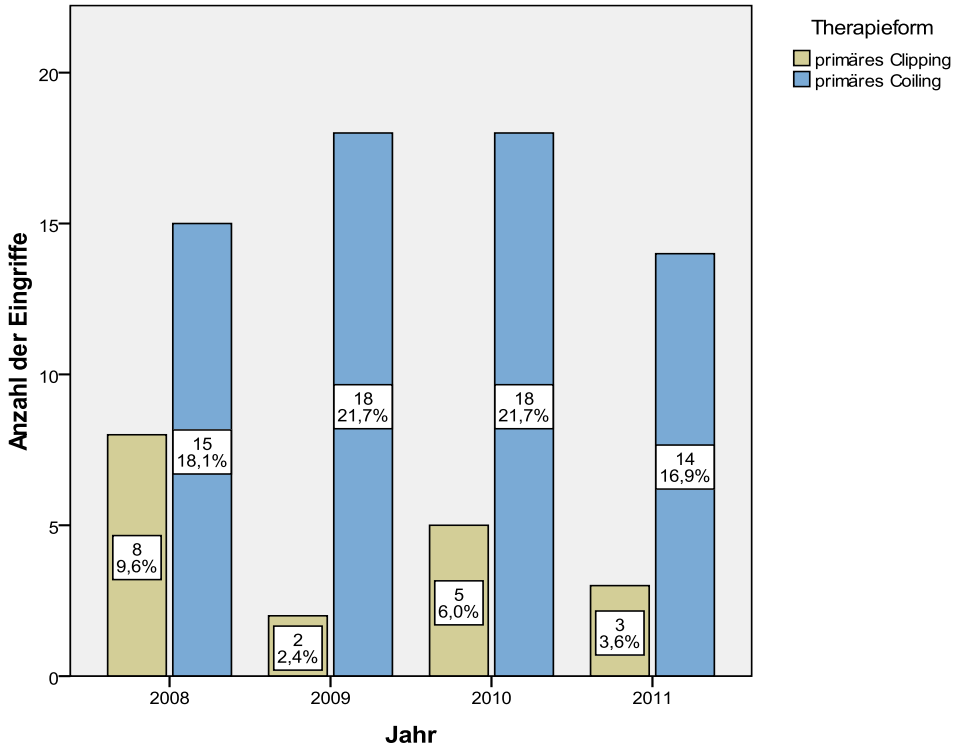
Die Häufigkeit der jeweiligen Therapieform in den Jahren der Datenerfassung ist in den Grafiken 1-4 dargestellt. Zum Einen sind alle Eingriffe mit komplettem Datensatz erfasst worden, unabhängig vom Rupturstatus ($P1_{(ungeblutet)}$ + $P2_{(geblutet)}$: Grafik 1), zum Anderen wurden die Eingriffe nach Rupturstatus aufgeteilt ($P1_{(ungeblutet)}$: Grafik 2, $P2_{(geblutet)}$: Grafik 3). Zuletzt wurden alle Patienten – auch jene ohne kompletten Datensatz – in einem Histogramm bezüglich der Häufigkeit der Therapieform untersucht ($P1_{(ungeblutet)}$ + $P2_{(geblutet)}$ + $P3_{(Missing)}$: Grafik 4).



Grafik 1: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr für Patienten unabhängig vom Rupturstatus des behandelten Aneurysmas (n=108 Patienten)



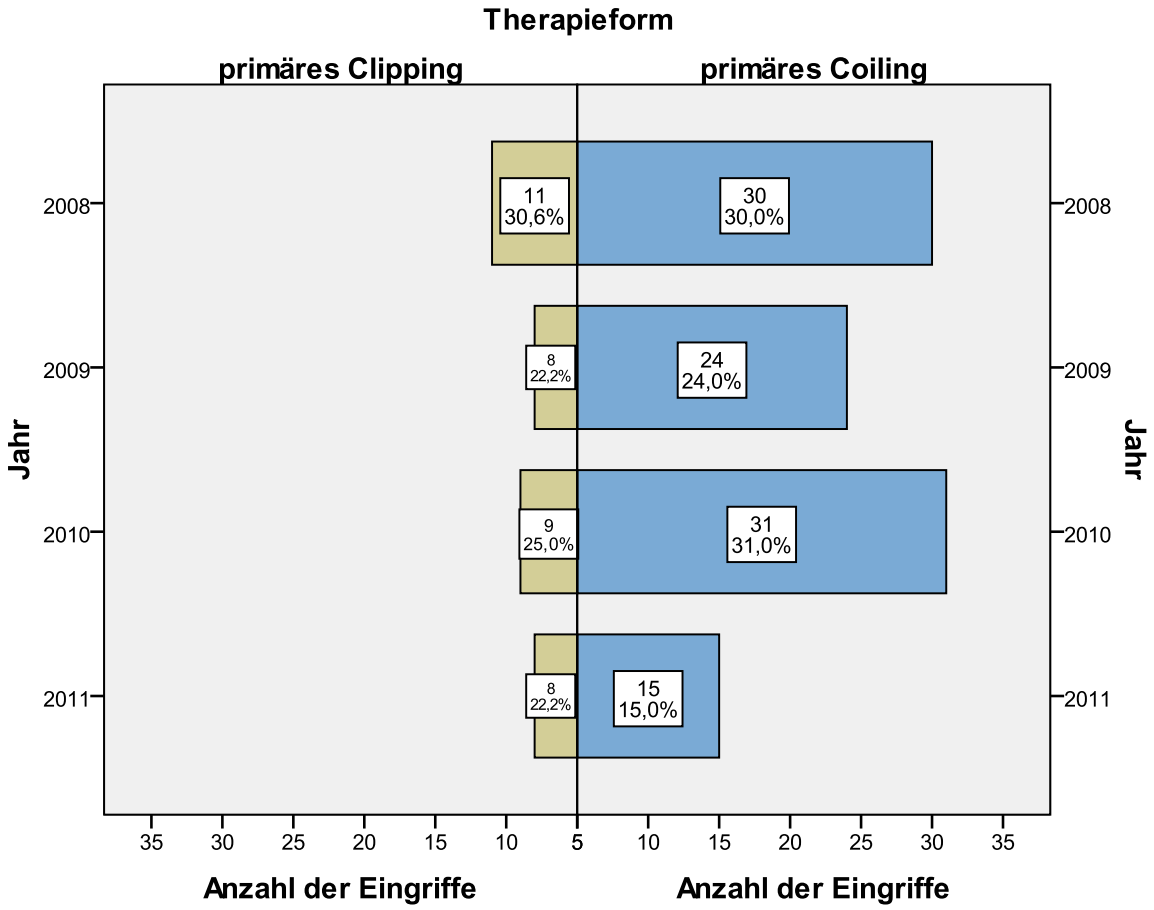
Grafik 2: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr für Patienten mit einem unrupturierten Aneurysma (n=25 Patienten)



Grafik 3: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr für Patienten mit einem rupturierten Aneurysma (n=83 Patienten)

Die Grafiken 2 und 3 zeigen, dass es in den relativen Häufigkeiten der beiden Behandlungsmodalitäten starke Schwankungen gibt, ein Trend lässt sich schwerlich erkennen. Abgesehen von 2008 scheinen aber zumindest in der Behandlung der inzidentellen Aneurysmata Clipping und Coiling äquivalenter bzw. auch konstanter verwendet zu werden: bei der Gruppe der elektiv behandelten Aneurysmata findet sich über den Beobachtungszeitraum nur eine geringe Schwankung von 8-12% Clipping-Operationen pro Jahr. Bei den notfallmäßig versorgten SAB-Patienten schwankt der Einsatz des Clippings zwischen 2,4% und 9,6% als Anteil an den Therapien über den Gesamtzeitraum, das Coiling hingegen ist auf einem stabilen relativ Niveau zwischen 16,9% und 21,7%. Ein klarer Trend lässt sich auch deshalb nicht zeigen (siehe Grafik 1), da das Jahr 2011 nur zur Hälfte in die Untersuchung eingeschlossen wurde.

In Grafik 4 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der beiden therapeutischen Verfahren auf ein Histogramm aufgetragen. Dabei ist für jedes Jahr der prozentuale Anteil der Eingriffe an der Gesamtanzahl der erfolgten Eingriffe getrennt nach Therapiemethode betrachtet worden; sprich pro Spalte: alle Clipping-Operationen entsprechen 100%, und analog dazu ergeben die Coiling-Interventionen auch 100%. Zudem wurden auch Patienten mit unvollständigem Datensatz erfasst.
Wie der Grafik zu entnehmen ist, finden mehr Coiling-Eingriffe als Clipping-Operationen statt. Dabei ist ein leichter Rückgang der der Clipping-Operationen zu beobachten. Insgesamt scheint aber eine stabile Balance zu existieren. Im Jahr 2008 beispielsweise sind 30% aller Coiling-Eingriffe erfolgt, gleiches gilt für die Clipping-Operationen. Auch bei dieser Grafik fallen die schwankenden Patientenzahlen über den betrachteten Zeitraum auf; u.a. hier ursächlich ist möglicherweise erneut, dass das Jahr 2011 nicht komplett erfasst. Eine wesentliche Änderung der Werte durch die „Restdaten“ von 2011 ist aber nicht zu erwarten, da sich die Niveaus beider Therapieformen bislang stabil gehalten haben.



Grafik 4: Absolute und relative Häufigkeit der Therapieform in Abhängigkeit vom Behandlungsjahr; Die Einzelrelationen beziehen sich auf die Gesamtheit der im Beobachtungszeitraum durchgeführten Eingriffen innerhalb einer Therapieform („primäres Clipping“ 2008-2011 = 100% & „primäres Coiling“ 2008-2011 = 100%), Cave: alle Patienten wurden berücksichtigt, auch jene n=28 mit Loss to Follow-Up (n=136 Patienten)

5.7 Outcome

5.7.1 Outcome in der Untergruppe P1(ungeblutet)

Von den 25 Patienten mit einem nicht rupturierten Aneurysma sind über 90% der Patienten (mGOS bei Entlassung Grad I+II; n=23 (92%)) mit einem sehr guten, die Alltagstauglichkeit nicht einschränkenden klinischen Ergebnis entlassen worden. In der Langzeiterhebung haben 100% Patienten einen Grad I und II entsprechenden klinischen Befund. Keiner der elektiv versorgten Patienten ist im Beobachtungszeitrum verstorben.

Tabelle 20 zeigt das Outcome der Patienten bei Entlassung und bei der zweiten Nachuntersuchung in Abhängigkeit von der gewählten Therapiemethode. Dabei wird bewusst

auf die Darstellung der Untersuchungsergebnisse der Nachuntersuchung 1 verzichtet, da sie mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung 2 kongruent sind.

$P1_{(ungeblutet)}$ n=25		mod. GOS bei Nachuntersuchung			Clip vs. Coil[*g]
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	
Clip	Entl. (n=9)[*1]	n=6 (66,7%)	n=1 (11,1%)	n=2 (22,2%)	$p^{*4}=0,17^{sT3}$
	Nachunt. (n=9)[*3]	n=7 (77,8%)	n=2 (22,2%)	-	
Coil	Entl. (n=16)[*1]	n=14 (87,5%)	n=2 (12,5%)	-	
	Nachunt. (n=16)[*3]	n=13 (81,3%)	n=3 (18,7%)	-	$p^{*5}=0,84^{sT3}$

Tabelle 20: Outcome in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ absolut und relativ bei Entlassung (Entl./*[1]) und bei Nachuntersuchung 2 (Nachunt./*[3]) in Abhängigkeit von der Therapie; *[g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip zum Zeitpunkt der Entlassung (=*[4], grün) und der Nachuntersuchung (=*[5], blau)

Die Unterschiede in den beiden Therapiegruppen sind hinsichtlich des Outcome nicht groß und statistisch nicht signifikant, weder bei Entlassung (grün, $p=0,17^{sT3}$), noch bei der Nachuntersuchung (blau, $p=0,84^{sT3}$).

	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ
kein neurologisches Defizit	n=15	60%
Kopfschmerzen	n=3	12%
symptomatisch-epileptischer Anfall/Anfälle	n=2	8%
Aphasie	n=2	8%
Hirnnervenpathologie	n=2	8%
Parese(n) der Extremitäten	n=2	8%
HOPS	n=1	4%
Infarkte	n=1	4%
Vasospasmus	n=1	4%

Tabelle 21: Neurologisches Defizit in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$ absolut und relativ, sortiert nach Häufigkeit, HOPS= Hirnorganisches Psychosyndrom

Ein Patient in der Coiling-Gruppe hatte sich sekundär verschlechtert zwischen Entlassung und Nachuntersuchung. Dies ist auf eine im Verlauf entwickelte Epilepsie zurück-

zuführen, welche den Patienten in seinem Alltagsleben aber auch in seiner Persönlichkeit beeinflussten (entsprechend mGOS Grad II). Tabelle 21 zeigt die Defizite, die Patienten im Nachgang der Therapie – mitunter nur passager – entwickelt haben.

5.7.2 Outcome in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$

Von den 83 Patienten mit einem rupturierten Aneurysma sind insgesamt über die Hälfte der Patienten (45 Pat., 54,2%) ohne neues neurologisches Defizit bzw. nahezu dreiviertel der Patienten (61 Pat., 73,5%) mit einem sehr guten, die Alltagstauglichkeit nicht einschränkenden klinischen Ergebnis verblieben. Insgesamt sind 16 Patienten (19,3%) im Verlauf der Erhebung verstorben, davon 14 (16,9%) noch während des stationären Aufenthaltes und zwei weitere Patienten im Verlauf der Nacherhebung. Von den verstorbenen Patienten hatten 4 Patienten (25%) eine milde Symptomatik (entsprechend Hunt-und-Hess-Klassifikation Grad I und II), 4 Patienten (25%) eine mittelschwere Symptomatik (Grad III) und 8 Patienten (50%) waren schwer erkrankt (Grad IV und V). Tabelle 22 zeigt den initialen klinischen Schweregrad der Erkrankung sowie das klinische Resultat der Behandlung. Weiterhin ist ihr zu entnehmen, dass ein hoher Grad in der Hunt-und-Hess-Klassifikation nicht zwangsläufig mit einem hohen Grad in der modifizierten Outcome-Skala (Langzeit-Outcome) vergesellschaftet ist, wenngleich dieser Zusammenhang in der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ stark signifikant ist (blau, $p<0,01$ [sT4]).

$P2_{(geblutet)}$	Hunt & Hess*	mGOS 1*[1]	mGOS 2*[2]	mGOS 3*[3]
Grad 1	n=8 (9,6%)	n=16 (19,3%)	n=37 (44,6%)	n=45 (54,2%)
Grad 2	n=33 (39,8%)	n=22 (26,5%)	n=22 (26,5%)	n=16 (19,3%)
Grad 3	n=21 (25,3%)	n=27 (32,5%)	n=8 (9,6%)	n=6 (7,2%)
Grad 4	n=6 (7,2%)	n=4 (4,8%)	n=1 (1,2%)	n=0 (0%)
Grad 5	n=15 (18,1%)	n=14 (16,9%)	n=15 (18,1%)	n=16 (19,3%)
	hoher Grad H&H → hoher Grad mGOS*[4]: $p<0,01$ [sT4]			

Tabelle 22: Outcome der Patienten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ absolut und relativ sowie der initiale klinische Schweregrad (*=bei Aufnahme, *[1]= bei Entlassung, *[2]= bei Nachuntersuchung 1, *[3]=bei Nachuntersuchung 2), der relative Anteil bezieht sich jeweils auf eine Spalte = 100%; Gruppenvergleich höheres H&H-Grading bei Aufnahme hinsichtlich höherem mGOS 3-Grading bei Nachuntersuchung 2 (=*[4], blau)

Die Tabellen 23 und 24 zeigen das Outcome bei Entlassung und bei der zweiten Nachuntersuchung in Abhängigkeit von der gewählten Therapiemethode. Zur Erklärung der Tabellen: den Zeilen mit einem Grad der Hunt-und-Hess-Klassifikation können jeweils mehrere Grade der Glasgow-Outcome-Scale zugewiesen werden. Dabei handelt es sich bei den Patienten innerhalb eines Hunt-und-Hess-Grades aber unterschiedlichen Subzeilen (mit *[1] und *[3] markiert) jeweils um die gleichen Patienten aber zu zwei unterschiedlichen Zeiten (Untersuchungspunkten). Die Patienten „bewegen“ sich nur innerhalb der Zeilen, nicht aber innerhalb der Spalten. Die rosa gefärbten Felder markieren den Zustand, indem sich ein Patient im klinischen Verlauf verschlechtert hat in Bezug auf den Aufnahmestatus. Die grün gefärbten Felder markieren Patienten, die sich entweder verbessert haben, oder bei denen sich der klinische Zustand – soweit die beiden Klassifikationen (Hunt-und-Hess und mGOS) übereinzubringen sind – zumindest nicht verschlechtert hat.

Werden Patienten sowohl nach Outcome als auch nach Schwere der initialen Klinik (wie im Methodenteil beschrieben) gruppiert, so ergibt sich eine statistisch signifikante Beziehung: Patienten mit milder Klinik haben eine größere Chance auf ein besseres (Langzeit-)Outcome (p=0,02 [sT1]).

$P2_{(geblutet)}$ /	Clip	modifizierte Glasgow-Outcome-Scale				
	n=18	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hunt-und-Hess-Klass. bei Aufnahme	Grad 1 *[1]	-	-	2 (11,1%)	-	-
	n=2 *[3]	1 (5,6%)	1 (5,6%)	-	-	-
	Grad 2 *[1]	-	3 (16,7%)	3 (16,7%)	-	-
	n=6 *[3]	2 (11,1%)	4 (22,2%)	-	-	-
	Grad 3 *[1]	-	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)
	n=4 *[3]	2 (11,1%)	-	1 (5,6%)	-	1 (5,6%)
	Grad 4 *[1]	-	-	2 (11,1%)	-	-
	n=2 *[3]	1 (5,6%)	-	1 (5,6%)	-	-
	Grad 5 *[1]	-	-	2 (11,1%)	2 (11,1%)	-
	n=4 *[3]	1 (5,6%)	1 (5,6%)	-	-	2 (11,1%)

Tabelle 23: Outcome der mittels Clip versorgten Patienten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ absolut und relativ bei Entlassung (*[1]) und bei Nachuntersuchung 2 (*[3]) in Abhängigkeit vom initialen klinischen Schweregrad bei Aufnahme

$P2_{(geblutet)}$ /	Coil	modifizierte Glasgow-Outcome-Scale				
	n=65	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hunt-und-Hess-Klass. bei Aufnahme	Grad 1 *[1]	3 (4,6%)	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)	1 (1,5%)
	n=6 *[3]	4 (6,2%)	-	1 (1,5%)	-	1 (1,5%)
	Grad 2 *[1]	11(16,9%)	9 (13,9%)	3 (4,6%)	-	4 (6,2%)
	n=27 *[3]	18(27,7%)	5 (7,7%)	-	-	4 (6,2%)
	Grad 3 *[1]	2 (3,0%)	8 (12,3%)	5 (7,7%)	-	2 (3,0%)
	n=17 *[3]	14(21,5%)	1 (1,5%)	-	-	2 (3,0%)
	Grad 4 *[1]	-	-	2 (3,0%)	-	2 (3,0%)
	n=4 *[3]	-	1 (1,5%)	1 (1,5%)	-	2 (3,0%)
	Grad 5 *[1]	-	-	7 (10,7%)	-	4 (6,2%)
	n=11 *[3]	2 (3,0%)	3 (4,6%)	2 (3,0%)	-	4 (6,2%)

Tabelle 24: Outcome der mittels Coil versorgten Patienten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ absolut und relativ bei Entlassung (*[1]) und bei Nachuntersuchung 2 (*[3]) in Abhängigkeit vom initialen klinischen Schweregrad bei Aufnahme

In der Subgruppe Clip haben sich bei Entlassung im Vergleich zum Aufnahmestatus 7 Patienten verschlechtert, dies entspricht 39% der versorgten Patienten. Zur Nachuntersuchung hingegen sind es nur noch 11,1% Patienten (2 Pat.). In der Subgruppe Coil verschlechterten sich 14 Patienten (21,5%) im Vergleich zum Aufnahmestatus. In der Nachkontrolle waren es nur noch 15,4 % (10 Pat.). Dies heißt: gab es also bei Entlassung noch einen deutlichen Unterschied zwischen den Subgruppen Clip und Coil – wobei das Signifikanzniveau mit eine p=0,08 [sT3] knapp verfehlt wurde –, so relativiert sich dieser Unterschied in der 12-Monats-Nachkontrolle (p=0,32 [sT3]).

Bei der Untersuchung des initialen Grades in der Fisher-Klassifikation hinsichtlich eines nach gutem (mGOS Grad 1-2) und schlechtem (mGOS Grad 3-5) Grad gruppierten Outcomes, ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (p=0,5 [sT4]).

Hinsichtlich der während der Erkrankung und Behandlung erworbenen neurologischen Defizite zeigt Tabelle 25 die aufgetretenen – mitunter nur passageren – Ausfallerscheinungen und Symptome/Zustände.

	Häufigkeit absolut	Häufigkeit relativ
Vasospasmus*[6]	n=35	42,2%
HOPS	n=26	31,3%
Hydrozephalus*[4]	n=15	18,1%
Kopfschmerzen*[5]	n=14	16,9%
Infarkte*[5]	n=11	13,3%
Parese(n) der Extremitäten	n=10	12,0%
symptomatisch-epileptischer Anfall/Anfälle	n=9	10,8%
kein neurologisches Defizit	n=7	8,4%
Aphasie	n=6	7,2%
Hirnnervenpathologie	n=5	6,0%
mnestische Störung	n=3	3,6%
vegetativer Zustand*[5]	n=2	2,4%
Infektion des ZNS*[6]	n=2	2,4%
Dysarthrie	n=1	1,2%

Tabelle 25: Neurologisches Defizit in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$ absolut und relativ, sortiert nach Häufigkeit, *[4]= drainagepflichtig, *[5]= dauerhafte Symptomatik, *[6]= passagere Symptomatik, ohne * sowohl passager als auch permanent, HOPS= Hirnorganisches Psychosyndrom

5.8 Erfolg der Therapie

5.8.1 Verschlussraten im Kollektiv

Alle Patienten haben nach erfolgter Therapie eine angiografische Kontrolle des Aneurysmaverschlusses (als Teilerfolg der Behandlung) bekommen. Dabei kamen vorrangig die digitale Subtraktionsangiografie aber auch die intraoperative Angiografie und die MRA zum Einsatz. In 70 Fällen (64,8%) war ein kompletter primärer Verschluss des Aneurysmas möglich. In weiteren 23 Fällen (21,3%) war die Intervention ebenfalls erfolgreich und das Aneurysma zumindest partiell ausgeschaltet aber dennoch eine (fragliche) Restperfusion nachweisbar (aber ohne weitere Therapie-Indikation). Nur in 6 Fällen (5,6%) war der Verschluss des Aneurysmas mit dem initialen Therapieversuch nicht möglich. Tabelle 26 zeigt die Verschlussraten in Abhängigkeit von der Therapiemodalität. Wie den Zahlen zu entnehmen ist, handelt es sich um keinen wesentlichen Unterschied in der Qualität der Versorgung (gemessen am Aneurysmaverschluss), wenn die

Krankheitsentität keine Rolle spielt. Dieser Unterschied ist in diesem Falle auch nicht signifikant (p=0,29 [sT3]).

	Aneurysmaverschluss ohne Restperfusion n=70	Aneurysmaverschluss mit Restperfusion n=32		kein Aneurysmaverschluss n=6
		minimal[a]	Therapie[b]	
Clip n=27 (100%)	n=16 (59,3%)	n=5 (18,5%)	n=2 (7,4%)	n=4 (14,8%)
Coil n=81 (100%)	n=54 (66,7%)	n=18 (22,2%)	n=7 (8,6%)	n=2 (2,5%)
Clip vs. Coil[*g]	p=0,29 [sT3]			

Tabelle 26: Verschlussraten bei Ersttherapie in Abhängigkeit von der Therapiemodalität absolut und relativ im Kollektiv, [a]=minimale Restperfusion ohne Therapieindikation, [b]=Restperfusion mit Therapie-Indikation; [*g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip hinsichtlich der Verschluss-Merkmale

5.8.2 Verschlussraten in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$

In der Gruppe $P1_{(ungeblutet)}$ wurden von den 25 Patienten im ersten Versuch 15 Patienten (60%) erfolgreich mittels komplettem Aneurysmaverschluss versorgt. Bei 7 Patienten (28%) war nur ein inkompletter Verschluss zu erzielen, während bei 3 Patienten (12%) der Aneurysmaverschluss initial nicht möglich war. Tabelle 27 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des kompletten bzw. inkompletten Aneurysmaverschlusses in Abhängigkeit von der Therapieart.

Wie die Tabelle 27 zeigt, sind die Verschlussraten der beiden Therapieoptionen weitestgehend vergleichbar, d.h. nicht signifikant verschieden (p=0,72 [sT3]). Wenngleich der komplette Aneurysmaverschluss in der Untergruppe Clip etwas häufiger ist als in der Untergruppe Coil, so ist dies möglicherweise aufgrund der kleinen Stichprobe nicht signifikant. Insgesamt zeigen beide Gruppen mit 88,9% (Clip) und 75,1% (Coil) einen guten Therapieerfolg.

$P1_{(ungeblutet)}$	Aneurysmaverschluss ohne Restperfusion n=15	Aneurysmaverschluss mit Restperfusion n=7		kein Aneurysmaverschluss n=3
		minimal[a]	Therapie[b]	
Clip n=9 (100%)	n=6 (66,7%)	n=2 (22,2%)	-	n=1 (11,1%)
Coil n=16 (100%)	n=9 (56,3%)	n=3 (18,8%)	n=2 (12,5%)	n=2 (12,5%)
Clip vs. Coil [*g]	p=0,72 [sT3]			

Tabelle 27: Verschlussraten bei Ersttherapie in Abhängigkeit von der Therapiemodalität absolut und relativ in der Untergruppe $P1_{(ungeblutet)}$, [a]=minimale Restperfusion ohne Therapieindikation, [b]=Restperfusion mit Therapie-Indikation; [*g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip hinsichtlich der Verschluss-Merkmale

Bei den 3 Kasus, in denen der primäre Aneurysmaverschluss nicht gelang, wurde im selben stationären Aufenthalt ein erneuter Therapieversuch unternommen; dies geschah mit der auch jeweils primär gewählten Therapiemethode. Ein Re-Clipping und ein Re-Coiling waren erfolgreich – wenngleich mit Restperfusion. Ein Recoiling war nicht erfolgreich. Bei diesem Aneurysma (PICA-Aneurysma) ist kein weiterer – auch nicht chirurgischer – Therapieversuch unternommen worden.

Bei den 7 Patienten mit einer möglichen Restperfusion des Aneurysmas bei hinreichendem Aneurysmaverschluss, wurde in keinem der Fälle die Indikation zum erneuten kompletten Aneurysmaverschluss im primären stationären Aufenthalt gestellt, sondern die bildgebende Verlaufskontrolle empfohlen. Bei den beiden geclippten Aneurysmata mit Restperfusion zeigte sich der Befund jeweils stabil und musste nicht erneut therapiert werden. Bei 2 der 5 mittels Coil versorgten Aneurysmata mit Restperfusion (40%) erging im Verlauf von 6 Monaten bzw. über einem Jahr die Indikation zum erneuten Versuch des Aneurysmaverschlusses wegen Befundprogredienz.

Keines der primär mittels Clip komplett verschlossenen Aneurysmata musste im untersuchten Zeitraum erneut behandelt werden. Hingegen zeigten 3 der initial nach radiologischen Kriterien komplett verschlossenen, gecoilten Aneurysmata in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten (n=2, ein Aneurysma in der hinteren, eines in der vorderen Zirkulation) und 12 Monaten (n=1, ein Aneurysma in der vorderen Zirkulation) eine therapiewürdige Reperfusion und wurden mittels Coiling erneut verschlossen.

Insgesamt wurden also von den 8 Re-Interventionen 7 nach mehr oder minder hinreichendem endovaskulären Aneurysmaverschluss durchgeführt. Wenngleich dies rein nummerisch eine Tendenz suggeriert, so ist dies – am ehesten durch die insgesamt geringe Fallzahl – statistisch nicht signifikant (p=0,18 [sT1]).

5.8.3 Verschlussraten in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$

In der Gruppe $P2_{(geblutet)}$ wurden von den 83 Patienten im ersten Versuch 55 Patienten (66,3%) erfolgreich mittels komplettem Aneurysmaverschluss versorgt. Bei 25 Patienten (30,1%) war nur ein subtotaler oder fraglich totaler Verschluss zu erzielen, während bei 3 Patienten (3,6%) der Aneurysmaverschluss initial nicht möglich war. Tabelle 28 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des kompletten bzw. inkompletten Aneurysmaverschlusses in Abhängigkeit von der Therapieart.

$P2_{(geblutet)}$	Aneurysmaverschluss ohne Restperfusion n=55	Aneurysmaverschluss mit Restperfusion n=25		kein Aneurysmaverschluss n=3
		minimal[a]	Therapie[b]	
Clip n=18 (100%)	n=10 (55,6%)	n=3 (16,7%)	n=2 (11,1%)	n=3 (16,7%)
Coil n=65 (100%)	n=45 (69,2%)	n=15 (23,1%)	n=5 (7,7%)	-
Clip vs. Coil [*g]	p=0,14 [sT3]			

Tabelle 28: Verschlussraten bei Ersttherapie in Abhängigkeit von der Therapiemodalität absolut und relativ in der Untergruppe $P2_{(geblutet)}$, [a]=minimale Restperfusion ohne Therapieindikation, [b]=Restperfusion mit Therapie-Indikation; [*g]=Gruppenvergleich Coil vs. Clip hinsichtlich der Verschluss-Merkmale

Im Gegensatz zu den elektiven Eingriffen (siehe Kapitel 5.8.2) ergibt sich ein umgekehrter Trend zugunsten des Coilings. Insgesamt sind die Verschlussraten denen der elektiven Therapie sehr ähnlich, betrachtet man aber nur die komplett verschlossenen Aneurysmata und jene, mit minimaler nicht therapiebedürftiger Restperfusion, so ergibt sich für das Clipping in 72,3% der Fälle und für das Coiling in 90,3% der Fälle ein zufriedenstellendes Ergebnis. Auffällig ist, dass in der Subgruppe Clip in 3 Fällen ein primärer Aneurysmaverschluss nicht möglich war, in der Subgruppe Coil gab es keinen ver-

gleichbaren Kasus. Zusammen betrachtet ist der Unterschied aber statistisch nicht signifikant (p=0,14 [sT3]). In den 3 erwähnten Fällen ist anschließend einmal ein erneutes Clipping durchgeführt worden (erfolgreich, ohne Restperfusion), einmal ist ein Coiling nachgeschaltet worden (erfolgreich, ohne Restperfusion) und ein Patient verstarb bevor ein erneuter Therapieversuch unternommen werden konnte.
Bei 2 Patienten (einer mittels Clip, einer mittels Coil versorgt) wurde im gleichen stationären Aufenthalt ein weiteres Aneurysma mittels Coiling verschlossen.
Wenngleich in 25 Fällen eine Restperfusion gesehen worden ist, so wurde lediglich in 7 Fällen die Indikation eines erneuten Versuches zum Aneurysmaverschluss gestellt. In 5 Fällen handelte es sich um ein insuffizientes, primäres Coiling und in zwei Fällen um ein unzureichendes Clipping. 6 der 7 Fälle wurden mittels Coiling versorgt. 4 dieser 6 Re-Coilings (davon 3 primär mittels Coil und 1 primär mittels Clip versorgt) sind noch im selben stationären Aufenthalt erfolgt. Die anderen beiden Re-Coilings sind nach 6 Monaten und über einem Jahr nach primärer Behandlung erfolgt. In letzterem Fall führte auch dieses erneute Coiling nicht zu einem ausreichenden Aneurysmaverschluss, sodass ein tertiäres Clipping stattfand und das Aneurysma schließlich komplett ausgeschaltet war.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass von den notfallmäßig versorgten Patienten bei komplettem Aneurysmaverschluss – unabhängig von der Therapiemethode – auch langfristig von einem Verschluss ausgegangen werden konnte. In dem betrachteten Zeitraum gab es langfristig keine De-novo-Aneurysmata (beurteilt mittels angiografischem Verfahren im letzten Nachuntersuchungsintervall: DSA, MRA oder CTA). Von den 9 Re-therapierten Patienten mit einer bereits von der initialen Behandlung bekannten Restperfusion wurden 7 noch im ersten Krankenhausaufenthalt behandelt. Für die anderen beiden ergab sich erst in den Verlaufsbeobachtungen eine Therapie-Indikation.

5.9 Missinganalyse

5.9.1 Basischarakteristika

Insgesamt erfüllten initial 136 Patienten die Kriterien zum Einschluss in die Betrachtung, von denen 28 Patienten (20,6%) entweder einen oder beide Nachuntersuchungstermine

nicht wahrgenommen haben (=Loss to Follow-Up, LTFU). Diese Patienten wurden in der Untergruppe $P3_{(Missing)}$ zusammengefasst.

In der Untergruppe $P3_{(Missing)}$ lag die Altersverteilung zwischen 18 und 79 Jahren, das mediane Alter betrug 52 Jahre. Wenn das Geschlecht bei der Altersverteilung zusätzlich betrachtet wird, dann zeigt sich eine Tendenz: es befanden sich eher jüngere Männer unter den Patienten, die nicht zur Nachuntersuchung erschienen (medianes Alter 48 Jahre) als dies bei den Frauen der Fall war (medianes Alter 55 Jahre). Der Unterschied ist aber bei einem $p=0,09^{sT3}$ nicht signifikant, wenngleich sich ein Trend abzeichnet.

Von diesen 28 Patienten waren 15 (53,6%) weiblich und 13 (46,4%) männlich. Dies bedeutet innerhalb der Gruppe Missing eine annähernde Gleichverteilung der Geschlechter. Setzt man aber diese 13 Männer ins Verhältnis zu den 26 Männern, die einen vollständigen Datensatz hatten, so bedeutet dies, dass ein Drittel aller Männer wegen Loss to Follow-Up nicht abschließend beurteilt werden konnte; bei den Frauen waren es hingegen nur 18,3%. Männer haben somit deutlich häufiger die Nachuntersuchungen nicht wahrgenommen ($p=0,03^{sT1}$).

5.9.2 Klinische Aspekte bei Aufnahme und Entlassung

Tabelle 29 zeigt in absoluter und relativer Häufigkeit die Schwere der Erkrankung bei Aufnahme (gemessen an der Hunt-und-Hess-Klassifikation) und bei Entlassung bzw. der Nachuntersuchung (gemessen an der modifizierten Glasgow-Outcome-Scale).

Im statistischen Vergleich mit den Studiengruppen $P1_{(ungeblutet)}$ und $P2_{(geblutet)}$ waren die Patienten in der Gruppe $P3_{(Missing)}$ nicht signifikant „kränker“ bei Aufnahme ($p=0,98^{sT3}$). Auch gibt es keinen signifikanten Unterschied der Gruppen hinsichtlich des mGOS bei Entlassung. Dies trifft sowohl für die Patienten mit rupturiertem Aneurysma ($p=0,1^{sT3}$) als auch mit nicht rupturiertem Aneurysma ($p=0,28^{sT3}$) zu.

$P3_{(Missing)}$	Hunt & Hess* n=28	mGOS 1*[1] n=28	mGOS 2*[2] n=28	mGOS 3*[3] n=28
Grad 0	n=9 (32,1%)	-	-	-
Grad 1	n=2 (7,1%)	n=10 (35,7%)	n=6 (21,4%)	-
Grad 2	n=7 (25%)	n=9 (32,1%)	n=2 (7,1%)	-
Grad 3	n=6 (21,4%)	n=8 (28,6%)	n=2 (7,1%)	-
Grad 4	n=0 (0%)	n=1 (3,6%)	n=0 (0%)	-
Grad 5	n=4 (14,3%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	-
LTFU	-	-	n=18 (64,3%)	n=28 (100%)

Tabelle 29: Outcome und Loss to Follow-Up (=LTFU) der Patienten in der Untergruppe $P3_{(Missing)}$ absolut und relativ sowie der initiale klinische Schweregrad (*=bei Aufnahme, *[1]= bei Entlassung, *[2]= bei Nachuntersuchung 1, *[3]= bei Nachuntersuchung 2)

5.9.3 Therapeutische Aspekte

Insgesamt 19 Patienten (67,9%) in der Untergruppe $P3_{(Missing)}$ hatten eine SAB, n=9 Patienten (32,1%) hatten ein nicht rupturiertes Aneurysma. Tabelle 30 zeigt die Verteilung der Patienten mit unterschiedlichem Rupturstatus im Hinblick auf die Therapie. Ihr zu entnehmen ist, dass sich in der in der Subgruppe der mittels Clip versorgten Patienten ungefähr gleich viele Patienten mit rupturiertem und nicht rupturiertem Aneurysma befanden, während in der Gruppe der mittels Coil versorgten fast dreimal so viele Patienten mit rupturiertem Aneurysma wie mit nicht rupturiertem waren. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist dieser Unterschied aber statistisch nicht signifikant (p=0,41 [sT1]). Ein signifikanter Unterschied der verschiedenen Therapiegruppen in Hinblick auf die initiale Krankheitsschwere ergab sich bei einem p=0,56 [sT3] nicht.

$P3_{(Missing)}$ n=28	Clip n=9 (32,1%)	Coil n=19 (67,9%)	Clip vs. Coil
ungeblutet n=9 (32,1%)	n=4 (44,4%)	n=5 (26,3%)	p=0,41 [sT1]
geblutet n=19 (67,9%)	n=5 (55,6%)	n=14 (73,7%)	

Tabelle 30: Therapie der Patienten in der Untergruppe $P3_{(Missing)}$ absolut und relativ in Abhängigkeit der Entität: Aneurysma rupturiert vs. unrupturiert mit Gruppenvergleich Coil vs. Clip

6 Diskussion

Seitdem das Erkrankungsbild des zerebralen Aneurysmas bekannt ist, hat sich zwar die Behandlung, nicht aber das Behandlungsziel geändert: der Verschluss des Aneurysmas zur Verhinderung einer Blutung oder erneuten Blutung. Mit der Einführung des endovaskulären Coilings vor gut 20 Jahren stehen nun hauptsächlich zwei Methoden zum sowohl elektiven als auch notfallmäßigen Aneurysmaverschluss zur Verfügung. Dabei steht nicht nur die Senkung der Letalität, sonder auch die Minimierung der Morbidität im Vordergrund der Behandlung. Besonders die endovaskuläre Technik hat in den vergangenen Jahren sehr an Bedeutung gewonnen, nicht zuletzt durch die ISAT-Studie, in deren Nachgang sich vielerorts das Coiling als Therapiemethode der ersten Wahl etabliert hat. In dieser Arbeit soll gezeigt werden, ob Patienten besser mit der neurochirurgischen oder der neuroradiologischen Variante behandelt werden, oder ob es keinen wesentlichen Unterschied gibt.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten stammen aus einer größtenteils retrospektiven Erfassung von Patientendaten aus einer Klinik für Neurochirurgie an einem innerstädtischen Krankenhaus der Maximalversorgung – sind also unizentrisch erhoben. Im Gegensatz zu vielen großen multizentrischen Studien wurden nur geringe Einschränkungen der Einschlusskriterien vorgenommen, da die Idee dieser Arbeit die Abbildung der Alltagsrealität im Sinne einer Versorgungsstudie ist. Eine Selektion des Patientenkollektivs war daher nicht angestrebt. Dies bedeutet, dass bewusst in Kauf genommen wird, dass die Patientenversorgung nicht immer den in prospektiven, multizentrischen Studien vorgegebenen gleichen, standardisierten und parametrisierbaren Abläufen folgt. Die Behandlung der Patienten erfolgt dabei nach interdisziplinärer Absprache zwischen Neurochirurgen, Neuroradiologen und Intensivmedizinern. Hierbei wird der Patient dem Therapieverfahren zugeführt, welches den größten Therapieerfolg verspricht, auch unter der Betrachtung, welches Verfahren in einer Notfallsituation am schnellsten verfügbar ist. Zusätzlich zur Beantwortung der Kernfragestellung wird auch ein Bild der realen Versorgungssituation gezeichnet.

Obwohl das in den 42 Monaten akquirierte Patientenkollektiv von 108 Patienten, welches hier zur Auswertung herangezogen wird, im Vergleich mit anderen Studien eher klein ist und wenig Selektion erfahren hat, ist aufgrund der erfassten Basischarakteristi-

ka und Anwendung international anerkannter Klassifikationen ein Vergleich mit internationalen Veröffentlichungen und Studien zu diesem Thema möglich und angestrebt.

6.1 Wichtigste Ergebnisse

Die wichtigste Information, die sich aus dieser Erhebung ziehen lässt, ist, dass es im Langzeit-Outcome für den Patienten mit rupturiertem intrazerebralem Aneurysma bei interdisziplinärer Therapieabwägung keine signifikanten Vor- oder Nachteile bei der Behandlung mit einer der beiden Therapievarianten gibt. Eine noch bei Entlassung zu Ungunsten des Clippings bestehende Asymmetrie im klinischen Zustand verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau mit einem p=0,08. Dieser Unterschied relativierte sich in den Nachuntersuchungen, sodass in der 12-Monatskontrolle kein signifikanter Unterschied zwischen gecoilten und geclippten Patienten mehr besteht (p=0,32). Die Letalität in dieser Gruppe lag bei 19,3%.

In der Gruppe der Patienten mit inzidentellem Aneurysma ergibt sich ein ähnliches Bild: auch hier besteht kein wesentlicher, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemodalitäten, weder bei Entlassung (p=0,17) noch bei der Nachuntersuchung (p=0,84). Die Letalität in dieser Gruppe lag bei 0%.

6.2 Charakteristika von Patienten mit unrupturiertem Aneurysma

6.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe ist im Median 53 Jahre bzw. 53 und 52 Jahre für die einzelnen Therapiegruppen Clipping und Coiling. Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen ist nicht signifikant. Wiebers et al. fanden in der ISUIA-Studie mit 51,5-53,7 Jahren mittleren Alters vergleichbare Werte.[71] Auch neuere Erhebungen, wie die von Higashida et al. aus 2007 oder Sharma et al., Lawson et al. und McDonald et al. aus 2013 fanden ihr Patientenkollektiv unabhängig vom Studiendesign altersmäßig am Anfang bzw. in der Mitte der 6. Lebensdekade mit 53,5-58 Jahren Durchschnittsalter.[73, 75, 82, 84] Lediglich Gerlach et al. fanden in ihrer prospektiven Erhebung in Deutschland ohne Verwendung von Ausschlusskriterien für ältere Patienten ein deutliche niedriges Durchschnittsalter mit 47,6-48,2 Jahren.[81] Insgesamt lässt sich die hier vorliegende retrospektive Arbeit gut in die bereits publizierten Daten einbetten; der Unterschied zu den Daten von Gerlach et al. lässt sich kausal nicht klären. Im Übrigen liegt das Durchschnittsalter der Patienten der hier vorgestellten Erhebung mit erkanntem, behandelten

Aneurysma mit 53 Jahren über dem Durchschnittsalter der Berliner Bevölkerung mit 42,3 Jahren.[173] Damit gehört das inzidentelle Aneurysma im Wesentlichen zur Erkrankung der zweiten Lebenshälfte.

Autoren[a]	***Jahr[b]***	***Durchschnittsalter in Jahren***	***Anteil weiblicher Patienten gesamt***	***(Clip & Coil)***	***Ratio ♂:♀[c]***
Johnston et al.[76]	1999	51,9-54,5	74%	(74% & 74%)	1:2,85
Johnston et al.[77]	2000	n.v.*	n.v.		
Johnston et al.[78]	2001	54,0-55,6	73,9%	(73% & 78%)	1:2,83
Raftopoulos et al.[79]	2003	47,7-48,9	71,8%	(72,7% & 71,1%)	1:2,55
Wiebers et al. (ISUIA)[71]	2003	51,5-53,7	76,3%	(75,9% & 77,8%)	1:3,21
Barker et al.[74]	2004	54-56	76,1%	(76% & 77%)	1:3,18
Brilstra et al.[80]	2004	50-51	74,5%	(71,8% & 79%)	1:2,92
Gerlach et al.[81]	2007	47,6-48,2	72,8%	(72,8% & 72,9%)	1:2,69
Higashida et al.[82]	2007	53,8-53,9	74%	(75% & 69%)	1:2,85
Brinjikji et al.[83]	2011	n.v.	74,9%	(74,7% & 75,2%)	1:2,98
Sharma et al.[73]	2013	55,1-54,3	76,4%	(71,6% & 81,9%)	1:3,23
Lawson et al.[75]	2013	53,5-56,4	74,7%	(74,6% & 75,5%)	1:2,95
McDonald et al.[84]	2013	55,0-58,0	77,5%	(73% & 78%)	1:3,44
eigene Studie	2014	52,0-53,0	68%	(77,8% & 62,5%)	1:2,12

Tabelle 31: Vergleich wichtiger Veröffentlichungen zur Behandlung nicht rupturierter zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung der Jahre 1999 – 2014, [a]Erstautoren wie in den Erstveröffentlichungen aufgeführt, [b]Jahr der Veröffentlichung, [c]dieser Wert ist nur ein ungefährer Nährungswert, errechnet aus den Angaben der Erstveröffentlichung, sofern er nicht dort explizit erwähnt wurde, *n.v.=nicht verfügbar (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

68% der behandelten Patienten waren weiblich, was einem ungefähren Geschlechterverhältnis von 1:2,12 (männlich:weiblich) entspricht. Dieser Wert liegt geringfügig unter den Ergebnissen übriger Studien, darunter auch der ISUIA-Studie. Korrigiert man den Wert um die in der Missing-Analyse betrachteten Patienten, so ändert sich der Wert für das Geschlechterverhältnis eher nach unten (<1:1,5), sodass durch die hohe Abbrecherquote von einer Überlagerung dieses Wertes ausgegangen werden kann. In beiden Fällen – mit oder ohne Korrektur – liegt die Anzahl der betroffenen Frauen aber unterhalb derer anderer Studien. Aus den Methoden der einbezogenen Studien gehen keine Ausschlusskriterien hervor, die besonders einen Ausschluss der männlichen Bevölke-

rung bewirken würden. Auch in der hier vorgestellten Studie sind keine Ausschlusskriterien angelegt worden, die betroffene Frauen aus der Betrachtung nehmen würden.

Alter und Geschlecht der Patienten dieser Studien werden in der Tabelle 31 in den Kontext der im Einleitungsteil schon aufgegriffenen Literatur gestellt. Es zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der Daten. Der für die aufgeführten Studien mittlere Anteil weiblicher Patienten beträgt 75,1%, was einem Geschlechterverhältnis von 1:3,01 (männlich:weiblich) entspricht. Nach oben bzw. unter reißen nur die Studie von McDonald et al. sowie die hiesige Erhebung aus.[84] Eine mögliche Begründung des hier gefundenen, leicht abweichenden Geschlechterverhältnisses, ist die für das Haupteinzugsgebiet der behandelnden Klinik erhöhte Anzahl männlicher Bewohner. Während das Geschlechterverhältnis für Berlin bei 51% weiblich zu 49 % männlich liegt, ist es im Einzugsgebiet bei 48,5% weiblich zu 51,5% männlich.[174] Andererseits decken sich die hier gefundenen Ergebnisse sehr gut mit denen der Metaanalyse von Wermer et al. Diese fand ein Geschlechterverhältnis von 1:2,33.[25]

6.2.2 Symptomatik

Zwei Drittel der Patienten (64%) mit einem nicht rupturierten Aneurysma hatten keine neurologische oder sonstige Symptomatik zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme, hingegen hatten 20% eine Symptomatik, die topografisch mit dem gefundenen Aneurysma in Einklang zu bringen war. 4% wiesen eine Pathologie der Hirnnerven auf. Die meisten der zuvor aufgeführten Studien gehen nicht auf die initiale Symptomatik ein bzw. die Häufigkeitsverteilung derselben. Die ISUIA-Studie führt, aufgeschlüsselt nach Therapieverfahren, Symptome und deren relative Häufigkeit auf, die zur Diagnose des oder der Aneurysmas/Aneurysmata geführt haben. Die genaue Anzahl asymptomatischer Patienten ist nicht zu entnehmen, aber zumindest knapp ein Drittel der Patienten (29,7%) litt nicht unter einem neurologischen Defizit.[71] Auch Sharma et al. berichten von 30% für das Aneurysma asymptomatischen Patienten, deren Diagnose inzidentell durch ein bildgebendes Verfahren gestellt wurde.[73] Die gefundene Häufigkeit der Hirnnervenpathologien (4%) deckt sich ganz gut mit den Ergebnissen von Sharma et al. (5%) und Gerlach et al. (1,7-5,1%).[73, 81]

6.3 Charakteristika von Patienten mit rupturiertem Aneurysma

6.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten mit SAB beträgt im Median 50 Jahre, bzw. aufgeschlüsselt für die einzelnen Therapiegruppen Clipping und Coiling 49,5 und 50 Jahre. Das Alter ist zwischen den Therapiegruppen statistisch gleich verteilt und liegt leicht unter dem Durchschnittsalter der Patienten mit inzidentellen Aneurysma. Zu diesem Ergebnis kommen auch die vom Design her dieser Studie ähnliche Arbeit von Charpentier et al. (48,9 – 51,8 Jahre) sowie die prospektive Arbeit mit Case-match von Hadjivassiliou et al. (49,8 – 51,8 Jahre).[116, 129] Verglichen mit den Ergebnissen der ISAT-Studie (52 Jahre) sowie mit den anderen beiden prospektiv randomisierten RCT von McDougall et al. und Li et al. (53,1 – 54,3 Jahre und 53,7 – 54,7 Jahre) liegen die hier gefundenen Werte etwas niedriger, aber immer noch im vergleichbaren Niveau Anfang der 6. Lebensdekade.[123, 152, 154] Mit im Median 50 Jahren liegt das Durchschnittsalter der an einer aneurysmatischen SAB erkrankten Patienten noch immer über dem des Berliner Bevölkerungsdurchschnittes.[173]

Über drei Viertel der mit einer SAB behandelten Patienten (78,3%) waren weiblich. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1:3,61 (männlich:weiblich). Dieser Wert liegt über dem der meisten ausgewerteten Studien. Lediglich Al-Tamimi et al. fanden in einer vom Design dieser Studie ähnlichen Erhebung 2010 in Groß Britannien einen noch größeren Anteil an Frauen mit einem Geschlechterverhältnis von 1:5,13.[149] Unter Berücksichtigung der Patienten der hiesigen Missinganalyse beträgt der korrigierte Wert 1:2,4. Dies ist ein mit den Arbeiten von Hadjivassiliou et al., den CARAT Investigators und Preiss et al. sowie den größeren Arbeiten von Taki et al. oder dem RCT von McDougall et al. gut vergleichbarer Wert.[129, 139, 144, 151, 152]
Der für alle aufgeführten Studien mittlere Anteil weiblicher Patienten beträgt 65,7%, woraus sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1,92 ergibt. Die einzelnen Studien mit den entsprechenden Werten sind in Tabelle 32 aufgeführt.

Bis auf eine Ausnahme haben alle betrachteten Studien, inklusive der eigenen, einen höheren Anteil an Frauen mit SAB gefunden. Einzig Li et al. fanden in ihrem prospektiv randomisierten Trial einen mit 70% deutlich erhöhten Männeranteil. Dies ist nach aktuellem Stand der Literatur über die Geschlechterverteilung im Erhebungsgebiet nicht zu

erklären, auch geht aus den Selektionskriterien der Studie kein Prozedere hervor, welches weibliche Patienten in der Betrachtung benachteiligen würde.[154] Wenn es sich um eine veritable Zahl handelt, dann wäre eine mögliche regionale Ungleichheit denkbar: demnach wären im Einzugsgebiet von Shanghai mehr Männer als Frauen betroffen. Ein Umstand, der bisher so noch nicht beobachtet wurde. Diesbezügliche Erhebungen, auch zur Untersuchung der Ursachen sind bislang nicht publiziert.

Autoren	Jahr	Durchschnittsalter in Jahren	Anteil weiblicher Patienten gesamt | (Clip & Coil)		Ratio ♂:♀[a]
Charpentier et al.[116]	1999	48,9-51,8	59,8%	(54,5% & 63.4%)	1:1,48
Vanninen et al.[127]	1999	49-50	53,2%	(59,6% & 46,2%)	1:1,37
Koivisto et al.[128]	2000	49-50	53,2%	(59,6% & 46,2%)	1:1,37
Hadjivassiliou et al.[129]	2001	49,8-51,9	70%	(67,5% & 72,5%)	1:2,33
Groden et al.[130]	2001	53-54	58,3%	(57,1% & 60%)	1:1,40
Chan et al.[131]	2002	52,1-57,0	n.v.*	n.v.	n.v.
Molyneux et al. (ISAT)[123]	2002	52	63%	(63% & 63%)	1:1,70
Rabinstein et al.[132]	2003	53-65	64,8%	(65% & 62%)	1:1,84
Dehdashti et al.[133]	2004	49-54	64,3%	(62,5% & 69,2%)	1:1,80
Hoh et al.[134]	2004	52-85	70,9%	(70% & 74,5%)	1:2,43
Bellebaum et al.[135]	*2004*	54,0-54,4	75%	(75% & 75%)	1:3
Braun et al.[136]	2005	71	n.v.	n.v.	n.v.
Kato et al.[137]	2005	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Khandelwal et al.[138]	2005	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
CARAT Investigators[139]	2006	53,5-58,0	68,9%	(68.9% & 69,5%)	1:2,22
Lanzino et al.[140]	2006	57,3	73%	n.v.	1:2,70
National Study of SAH[141]	2006	51-52	65,6%	(64% & 67,7%)	1:1,90
Campi et al.[142]	2006	52	66%	(67% & 55,6%)	1:1,94
Frazer et al.[143]	2007	44,7-47,5	56,5%	(41,7% & 72,7%)	1:1,30
Preiss et al.[144]	2007	44,4-46,9	66,7%	(68,5% & 65%)	1:2,0
Yu et al.[145]	2007	56-57	61,5%	(62,9% & 60%)	1:1,60
Natarajan et al.[146]	2008	53	65,6%	(64,8% & 66,7%)	1:1,91
Zubair Tahir et al.[147]	2009	38-45	58,2%	(71% & 41,7%)	1:1,39
Al-Tamimi et al.[149]	2010	51,6-53,9	83,7%	n.v.	1:5,13
Alaraj et al.[150]	2010	51,7-55	63,4%	(58,5% & 70,6%)	1:1,73
Taki et al. (PRESAT)[151]	2011	n.v.	67,6%	n.v.	1:2,09
McDougall et al.[152]	2012	53,1-54,3	70,5%	(69,7% & 71,2%)	1:2,39
Preiss et al.[153]	2012	41,1-47,1	66,3%	(73,3% & 59,1%)	1:1,97
Li et al.[154]	2012	53,7-54,7	30,1%	(32,6% & 27,7%)	1:0,43
Liu et al.[155]	2013	55,6-56,9	64%	(66,8% & 60,5%)	1:1,78
McDonald et al. 2014[156]	2014	53-55	69,9%	(66% & 71%)	1:2,32
eigene Studie	2014	49,5-50,0	78,3%	(83,3% & 76,9%)	1:3,61

Tabelle 32: Vergleich der Behandlung rupturierter zerebraler Aneurysmata in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung der Jahre 1999 – 2014, [a]dieser Wert ist nur ein ungefährer Nährungswert, errechnet aus den Angaben der Erstveröffentlichung, sofern er nicht dort explizit erwähnt wurde, *n.v.=nicht verfügbar (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Die in der deutschsprachigen Fachliteratur erklärten Angaben zur steigenden Inzidenz mit zunehmendem Alter, sowie zum erst ab dem Alter von 55 Jahren überwiegenden Frauenanteil unter den SAB-Patienten konnten in dieser Erhebung nicht nachvollzogen werden.[24]

Es stellt sich so dar, dass – in Zusammenschau der Daten des Statistischen Bundesamtes mit den bereits publizierten Daten – von einem leichten aber steten Rückgang der Inzidenz in Europa und Deutschland auszugehen ist.[23, 96, 99] Bei einem sich stetig erhöhenden relativen Frauenanteil würde dies für einen Rückgang der Erkrankungshäufigkeit zumindest aber der Diagnosehäufigkeit bei Männern sprechen. Dies könnte zum Beispiel mit der einerseits seit der Jahrtausendewende stagnierenden und rückläufigen Anzahl an Rauchern insgesamt und andererseits mit der Umverteilung im Sinne einer Zunahme des relativen Anteils weiblicher Raucher zusammenhängen.[175] Rauchen gehört – neben dem zu hohen Blutdruck – bekanntermaßen zu den Hauptrisikofaktoren für eine aneurysmatische SAB.

6.3.2 Symptomatik

Generell ist der plötzlich einsetzende Kopfschmerz das häufigste klinische Zeichen eines Patienten mit akuter aneurysmatischer SAB. Dies spiegelt sich auch in dieser Studie wider: über 80% der Patienten klagten über Kopfschmerzen, die mit der SAB in Zusammenhang zu bringen waren. Dabei war der Meningismus mit 49,4% nur bei jedem zweiten Patienten mit SAB klinisch zu eruieren. Der Kopfschmerz scheint also als Leitzeichen für die SAB wesentlich zu sein, während das Fehlen des Meningismus nicht als Kriterium für das Ausschließen der Diagnose SAB dienlich ist. Dies entspricht auch den Literaturangaben wie etwa von van Gijn et al. und Linn et al.[24, 100, 176] Eine dezidierte absolute und relative Angabe von Symptomen, die zum Frühbild der SAB gehören scheint aber in dieser Studie nur bedingt sinnvoll, da etwa 15% der Patienten initial nicht hinreichend explorierbar waren, u.a. aufgrund einer tiefen Bewusstlosigkeit. Aus diesem Grund wurde zur Beschreibung des klinischen Status auf deskriptive Klassifikationen zurückgegriffen (Beschreibung siehe Kapitel 4.2).

In dieser Studie wurde stellenweise angenommen, dass sich Patienten in einem vergleichsweise guten klinischen Zustand befanden, wenn sie in der Hunt-und-Hess-Klassifikation die Grade 1 oder 2 erreichten. Ein Grad 3 oder höher war dementspre-

chend einem schlechten klinischen Zustand zuzuordnen. Unter dieser Annahme sind die Patienten in etwa gleich verteilt: der Hälfte der Patienten ging es bei Aufnahme nicht gut (50,6%). Diese Patienten waren auf beide Behandlungsgruppen gleich verteilt, ein signifikanter Unterschied bestand nicht zwischen den Gruppen. Verglichen mit den Werten der ISAT-Studie (88% der Patienten hatten einen Hunt-und-Hess-Grad ≤2, sowohl insgesamt, als auch in den Untergruppen) liegen diese Werte deutlich niedriger (rund 40%).[123, 124, 148] Dies reflektiert u.a. sehr gut die Kritik, die an der ISAT-Studie in zahlreichen wissenschaftlichen Reaktionen geäußert wurde: das Kollektiv der ISAT-Studie ist nicht uneingeschränkt mit der Gesamtheit der durch ein Krankenhaus zu versorgenden SAB-Patienten zu vergleichen; die meisten Patienten befanden sich in einem eher guten Ausgangszustand.[177] Zu ähnlichen Werten wie die ISAT-Studie kommen auch Zubair Tahir et al., Campi et al. sowie die National Study of SAH in Groß Britannien. Dabei muss aber eingeschränkt werden, dass sich der Patientenstamm in der Studie von Campi et al. aus dem der ISAT-Studie rekrutiert und es zumindest in der Anfangsphase der National Study of SAH Überschneidungen zum Patientenstamm der ISAT-Studie gibt. Aus der Veröffentlichung von Zubair Tahir et al. geht hingegen nicht hervor ob und wenn ja, welche Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme disqualifizierend waren.[141, 142, 147] Zu Werten, welche mit der hier vorgestellten Studie vergleichbar waren, kommen die bidirektionale Erhebung der CARAT Investigators (SC: 52,4% und CE: 45,9%) sowie der prospektiv randomisierte RCT (BRAT) von McDougall et al. (SC: 52,1% und CE: 53,2%).[139, 152]

Die in Deutschland durchgeführte Erhebung von Braun et al. fand nur 27,5% der Patienten in einem klinisch guten Initialzustand, wobei sich Braun et al. auf ein Patientenklientel mit Patienten älter als 65 Jahre beschränkten. Wird das eigene Patientenkollektiv dahingehend gefiltert, so findet sich eine Reduktion von 49,4% auf durchschnittlich 40%, was noch über dem Wert von Braun et al. liegt.[136] Tabelle 33 zeigt von den bislang ausgewerteten Veröffentlichungen in den Spalten 3 und 4 (überschrieben mit „Klinik °1/2“) – aufgeteilt nach der letztendlichen Therapiemethode – prozentual den Anteil von Patienten mit einem guten Initialzustand.

Autoren	Jahr	Klinik[a] °1/2 SC	Klinik[a] °1/2 CE	GGr[b] SC	GGr[b] CE	Let. SC[c]	Let. CE[c]
Charpentier et al.[116]	1999	56,2-71,7%		n.v.*	n.v.	11,5%	32,4%
Vanninen et al.[127]	1999	63,2%	59,6%	75,4%	78,8%	3,5%	11,5%
Koivisto et al.[128]	2000	63,2%	59,6%	75,4%	78,8%	3,5%	11,5%
Hadjivassiliou et al.[129]	2001	77,5%	77,5%	90%[e]	92,5%[e]	n.v.[e]	n.v.[e]
Groden et al.[130]	2001	0%	0%	29%	30%	28,6%	50%
Chan et al.[131]	2002	100%[f]		100%[e]		0%[e]	0%[e]
Molyneux et al. (ISAT)[123][d]	2002	88%	88%	82%	83%	13,5%	11,4%
Rabinstein et al.[132]	2003	74%	71%	73%	74%	7,6%	15,8%
Dehdashti et al.[133]	2004	72%	57%	84,7%	84,6%	6,9%	3,8%
Hoh et al.[134]	2004	45,8%	30,4%	55%	33,3%	9,2%	23,5%
Bellebaum et al.[135]	2004	81,3%	81,3%	100%[f]		0%[e]	0%[e]
Braun et al.[136]	2005	27,5%		40%		38,1%	15,8%
Kato et al.[137]	2005	0%	0%	69,2%	44,1%	12,5%	30,5%
Khandelwal et al.[138]	2005	32,1%	27%	68,5%	27%	11,1%	29,4%
CARAT Investigators[139]	2006	52,4%	45,9%	n.v.	n.v.	24%	
Lanzino et al.[140]	2006	69%		71%		10,5%	11,6%
National Study of SAH[141]	2006	80,3%	82,6%	65,2%	66,3%	8,6%	8,5%
Campi et al.[142]	2006	86,4%[g]	83,1%[g]	77,3%	78,9%	n.v.	n.v.
Frazer et al.[143]	2007	100%	91%	100%[e]		n.v.[e]	n.v.[e]
Preiss et al.[144]	2007	47,9%		100%[e]		n.v.[e]	n.v.[e]
Yu et al.[145]	2007	n.v.	n.v.	66,3%	85%	11,3%	3,7%
Natarajan et al.[146]	2008	69%		59%		8,6%	20,7%
Zubair Tahir et al.[147]	2009	82%	75%	67,8%	83,3%	6,5%	4,2%
Al-Tamimi et al.[149]	2010	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	15,4%	24%
Alaraj et al.[150]	2010	n.v.	n.v.	35,3%	38,5%	0%	15,4%
Taki et al. (PRESAT)[151]	2011	57,5%		71,9%		n.v.	n.v.
McDougall et al.[152]	2012	52,1%	53,2%	66,1%	79,6%	4,5%	10,6%
Preiss et al.[153]	2012	47,8%		100%[e]		n.v.[e]	n.v.[e]
Li et al.[154]	2012	66,3%	59,6%	67,9%	75%	15,2%	10,6%
Liu et al.[155]	2013	60,7%	65%	80,4%	87,2%	7,8%	10,7%
McDonald et al. 2014[156]	2014	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	11,9%	12,6%
eigene Studie	2014	44,4%	50,7%	72,4%	73,7%	16,7%	20%

Tabelle 33: Vergleich der Behandlung rupturierter Aneurysmata in Bezug auf initialen Status, Outcome & Letalität in Abhängigkeit der Therapieform, [a]H&H °1 & °2 oder WFNS-Grade °1 & °2, [b]GGr= good grade: mGOS °1 & °2 oder mRS °0 bis °2, [c]Letalität, [d]Langzeit-Ergebnisse ISAT-Auswertung 2009, [e]Tod war Ausschlusskriterium, [f]H&H >°2 war Ausschlusskriterium, [g]mRS vor Therapie verwendet (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

6.3.3 Fisher-Klassifikation bei Aufnahme

Die Fisher-Klassifikation dient nicht nur der Beschreibung der CT-Morphologie der SAB, sie gibt dem behandelnden Arzt auch die Möglichkeit zur groben Einschätzung der Menge und Verteilung des subarachnoidalen Blutes. Grad 1 der Fisher-Klassifikation ist für den Kliniker insofern auch retrospektiv interessant, als dass das bildgebende Verfahren der ersten Wahl (die cCT) die SAB nicht darstellte. In dieser Studie war dies in 7,2% aller Patienten der Fall. Hadjivassiliou et al. fanden in 8,8% der Fälle kein Blut im CT, Charpentier et al. in 3,7% und Hoh et al. in 3,9%.[116, 129, 134] Zwar schwanken die Werte ähnlicher Studien etwas, es finden sich jedoch stets Werte unter 10%. Dies ist vergleichen mit der Originalpublikation von Fisher et al. wenig. Diese fanden mit knapp einem Viertel der untersuchten Patienten (23,4% Grad 1) einen vergleichsweise hohen Wert.[122] Dieser Vergleich ist aber nur vorsichtig zu ziehen, da sich seit der Publikation 1980 nicht nur Technik und Auflösung wesentlich verbessert haben, sondern sich überdies auch die Darstellung des Blutes in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zum Blutungsereignis verändert. Da einige Patienten ihre erste CT-Diagnostik bereits wenige Stunden nach Aneurysmaruptur erhalten haben (bis zu >95% Sensitivität des CT innerhalb der ersten 48 Stunden), ist der Wert von 7,2% „falsch negativer“ Befunde im CT gut nachvollziehbar und realistisch.

Werden die in Untergruppen nach milder und schwerer Klinik unterteilten Patienten im Hinblick auf das Grading nach der Fisher-Klassifikation analysiert, so ergibt sich ein unidirektionaler Zusammenhang mit statistischer Signifikanz: ein höherer Grad in der Fisher-Klassifikation geht häufiger mit einer schwereren klinischen Symptomatik einher (p=0,04). Die inverse Betrachtung, nämlich dass Patienten mit einem schlechten klinischen Zustand auch einen höheren Grad in der Fisher-Klassifikation haben, ist statistisch nicht signifikant (p=0,15). Diese Beobachtung wird in dieser Weise nicht in den zuvor diskutierten Arbeiten erwähnt: der Zusammenhang zwischen dem Grad in der Fisher-Klassifikation und dem initialen klinischen Status. Da aber eine Verbindung zwischen Fisher-Klassifikation und Outcome zu bestehen scheint, und das Outcome stark vom initialen klinischen Status beeinflusst wird, erscheint die zuvor aufgezeigte signifikante Verbindung nicht unlogisch. Die Parameter, die einen schlechten klinischen Zustand bedingen, sind vielfältig und es nicht unbedingt eine große Menge Blut im Subarachnoidalraum bzw. intraparenchymatös oder intraventrikulär notwendig, damit es dem

Patienten schlecht geht. Die Vorstellung, dass aber eine große Menge (im CT nachweisbaren) Blutes mit ungünstiger Verteilung gut mit einem schlechten klinischen Status einhergeht, scheint nachvollziehbar. Dies könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Über den Einfluss der Fisher-Klassifikation auf das Outcome hingegen wird an einigen Stellen Bezug genommen und in dieser Arbeit in der Diskussion über das Outcome wieder aufgegriffen.

6.4 Aneurysmalokalisation

Einer der Kritikpunkte am ISAT war, dass die eingeschlossenen Patienten in 97% der Fälle ein Aneurysma der vorderen Zirkulation hatten.[88, 123] Zwar beschreiben verschiedene Autoren ebenfalls Häufigkeiten bis 95%, realistisch erscheint aber eher eine Streuung zwischen 80 und 95%.[13, 16, 18] Die National Study of Subarachnoid Hemorrhage, die sich mit dem ISAT-Klientel überschneidet, fand rund 89% der rupturierten Aneurysmata in der vorderen Zirkulation.[141] Auf eine diesen Ergebnisse entsprechende Häufigkeitsverteilung (vordere versus hintere Zirkulation) kommen auch andere Autoren in Studien mit verschiedenen Designs: Koivisto und Vanninen et al. (89,9 versus 10,1%), Dehdashti et al. (89,9 versus 10,1%), McDougall et al. (85,1 versus 14,9%), Hoh et al. (82,7 versus 17,3%) und Taki et al. (86,9 versus 13,1%).[127, 128, 133, 134, 151, 152]

In der hier vorgestellten Studie befanden sich von den 128 insgesamt gefundenen Aneurysmata 79,7% in der vorderen und 20,3% in der hinteren Zirkulation. Betrachtet man nur die versorgten Aneurysmata, so befanden sich 78,7% in der vorderen und 21,3% in der hinteren Zirkulation. Dies entspricht am besten den Ergebnissen der Carat-Investigators mit 77,5% vordere versus 22,5% hintere Zirkulation.[139] Li et al. fanden in ihrem RCT nur 0,5% Aneurysmata der hinteren Zirkulation, und haben aber – wie auch in der hier vorgestellten Studie – diese ausschließlich endovaskulär versorgt.[154] Braun et al. sahen in ihrer Erhebung in einem deutschen Krankenhaus, dem hiesigen etwa vergleichbar, 85% Aneurysmata der vorderen und 15% Aneurysmata der hinteren Zirkulation. Dabei konzentrierten sich Braun et al. ausschließlich auf Patienten älter als 65 Jahre.

Bei den inzidentellen, unrupturierten Aneurysmata zeigt sich ein den rupturierten Aneurysmata vergleichbares Verhältnis. Es zeigte sich bei vorderen versus hinterer Zirkulation sowohl in der ISUIA-Studie von Wiebers et al. mit 84,3 versus 15,7%, als auch bei

Sharma et al. 87,5 versus 12,5%, Brilstra et al. 85,7 versus 14,3%, Gerlach et al. 91,7 versus 8,3% und Raftopoulos et al. 91,5 versus 8,5% keine wesentliche Abweichung von den rupturierten Aneurysmata.[71, 73, 79-81] Dies bedeutet, dass die sich die inzidentellen Aneurysmata in ihrer Lokalisation nicht grundlegend von Aneurysmata unterscheiden, die durch Ruptur symptomatisch wurden.

Zusammenfassend konnte in der hiesigen Studie gezeigt werden, dass das Verhältnis der gefundenen und behandelten Aneurysmata nicht nur gut den Stand der Literatur wiederspiegelt, sondern auch eine repräsentative Auswahl darstellt.

6.5 Outcome

6.5.1 Outcome von Patienten mit unrupturiertem Aneurysma

Bei der Behandlung unrupturierter Aneurysmata ist die Frage nach dem Allgemeinbefinden nach der Aneurysma okkludierenden Therapie besonders wichtig, da ein Patient wissen möchte, ob das Risiko der Behandlung jenes des natürlichen Verlaufes überwiegt oder es mindert. Die Patienten dieser Studie haben sich für eine Behandlung ihres inzidentellen und unter Umständen auch symptomatischen Aneurysmas entschieden. Dabei sind die Ergebnisse der elektiven Versorgung vielversprechend: keiner der elektiv versorgten Patienten ist im beobachteten Zeitraum verstorben. Bestanden zum Zeitpunkt der Entlassung noch milde Differenzen zwischen Clipping- und Coiling-Gruppe (p=0,17), so bestanden zum Zeitpunkt des letzten klinischen Follow-Up weder nennenswerte noch statistisch signifikante Unterschiede (p=0,84). Insgesamt lag die Letalität bei 0% und 100% der Patienten in beiden Therapiearmen hatten ein gutes bis exzellentes Outcome. Zu vergleichbaren Werten kommen Raftopoulos et al. in einer prospektiven Erhebung 2003: zum letzten Nachuntersuchungstermin waren alle Patienten in einem guten bis exzellenten klinischen Zustand, dabei lag die Halbjahres-Letalität bei 0%.[79] Auch Gerlach et al. fanden in ihre Erhebung, die - wie die hier vorgestellte Studie – in Deutschland erfolgt ist, ein gutes Outcome in beiden Therapiegruppen über 95% bei einer Letalität von 0% im Beobachtungszeitraum.[81] Im Vergleich mit anderen Veröffentlichung sehen die hier vorgestellten Werte jedoch sehr positiv aus. Werden – wie schon zuvor so angewendet – Patienten innerhalb eines guten Outcomes zusammengefasst, so lassen sich je nach Therapieform 63,1-95% in den Clipping-Gruppen und 89-95,4% in den Coiling-Gruppen finden.[74, 76, 81, 83, 84] Dabei sind die Ergebnisse sehr heterogen gestreut: bei einer niedrigen Letalität von 0-3% (mit Ausnahme von

Brilstra et al. mit 5,3% Letalität) schwanken die Studien stark in den gefundenen Morbiditätswerten und kommen so auch zu unterschiedlichen Aussagen und Empfehlungen für die zu bevorzugende Therapie.[80] Eine Übersicht wichtiger Veröffentlichungen findet sich in Tabelle 34 (oberer Teil).

Autoren	Jahr	GGr[a] SC Un[b]	GGr SC Ru[c]	GGr[a] CE Un	GGr CE Ru	Let.[d] SC Un/Ru	Let.[d] CE Un/Ru
Johnston et al.[76]	1999	79,2%[e]	-	89%[e]	-	2,3%	0,4%
Johnston et al.[77]	2000	n.v.	-	n.v.	-	1,5%	1,6%
Johnston et al.[78]	2001	71,1%	-	89,8%	-	3,5%	0,5%
Raftopoulos et al.[79]	2003	100%	-	100%	-	0%	0%
Wiebers et al. (ISUIA)[71]	2003	87,9%	-	90,5%	-	2,3%	3,1%
Barker et al.[74]	2004	95%	-	96%	-	2,1%	1%
Brilstra et al.[80]	2004	84%	-	90%	-	0%	5,3%
Gerlach et al.[81]	2007	95,7%	-	97,4%	-	0%	0%
Higashida et al.[82]	2007	84,3%[e]	-	92,5%[e]	-	2,5%	0,9%
Brinjikji et al.[83]	2011	63,1%[e]	-	93,7%[e]	-	1,2%	0,6%
Sharma et al.[73]	2013	88,8%	-	93,3%	-	2,8%	1,7%
Lawson et al.[75]	2013	91%[e]	-	95%[e]	-	2,6%	2,1%
McDonald et al.[84]	2013	82,3%	-	95,4%	-	0,7%	0,5%
eigene Studie	2014	100%	-	100%	-	0%	0%
Multimodale Studien:							
Lot et al.[157]	1999	89,3%	80,5%	95,3%	80%	0/9,1%	0/5,9%
Raftopoulos et al.[158]	2000	93,9%		86,7%		2,3%	5%
Hohlrieder et al.[159]	2002	49,1%		52,7%		12,1%	9,4%
Fontanella et al.[160]	2003	n.v.	100%	n.v.	100%	0%	0%
Proust et al.[161]	2003	>67%[e]		>54,1%[e]		8,1%	13,5%
Murphy et al.[162]	2005	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	1,4%	15,9%
Taha et al.[163]	2006	87%	55%	100%	68%	0/3,2%	0/12,7%
Kim et al.[164]	2013	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	0%	0%
eigene Studie	2014	100%	72,4%	100%	73,7%	0/16,7%	0/20%

Tabelle 34: Vergleich Behandlung unrupturierter Aneurysmata (oberer Teil) sowie gemischt rupturiert – unrupturierter Aneurysmata (unterer Teil) in Bezug auf Outcome & Let. in Abhängigkeit der Therapieform der Jahre 1999 – 2014, [a]GGr= good grade: mGOS-Grade 1 & 2 sowie mRS-Grade 0 bis 2, [b]Un= unrupturierte Ay., [c]Ru= rupturierte Ay., [d]für die multimodalen Studien x/y: x= Let. H&H Grad 0-Pat- & y= Let. der SAB-Patienten (sofern getrennte Betrachtung stattgefunden hat), [e]unzureichende Differenzierung des Outcomes oder der Subgruppen, *n.v.=nicht verfügbar (Tabelle erstellt von Kramer, F. 2014)

Die größte, nicht auf der retrospektiven Auswertung von überregionalen Krankenhausdatenbanken basierte Studie ist der ISUIA-Trial, publiziert von Wiebers et al. Diese haben neben dem Vergleich der Therapieformen auch den in dieser Arbeit nicht betrachteten natürlichen Verlauf bewertet: sie kommen zu dem Entschluss, dass sich – unter der Betrachtung individueller Faktoren – zumeist eine Behandlung lohnt, und das Risiko einer peri- und posttherapeutischen Letalität von bis zu 3,1% je nach Aneurysmakonfiguration, -größe, Patientenalter und individuellen (Blutungs-) Anamnese dem natürlichen Verlauf vorzuziehen ist.[71] Dabei betonen Wiebers et al. auch, dass nicht nur die bisher veröffentlichte Literatur, sondern auch die eigenen Daten aus den zwei Phasen der Studie nicht einheitlich waren in Hinblick auf eine klare Therapieempfehlung. In Zusammenschau aller im ISUIA-Trial erhobenen Daten lässt sich aber trotzdem oben stehende Empfehlung herausarbeiten. Eine Schwierigkeit ist dabei zum Beispiel, dass Patienten, für die auch ohne Therapie der beste natürliche Verlauf erwartet wird, auch die geringsten Risiken bezüglich einer Therapie bestehen. Hinsichtlich einer Empfehlung bezüglich einer Therapiemethode kommen die ISUIA-Studie wie auch Barker et al. zu dem Schluss, dass besonders für ältere Patienten (über 65 Jahren) und solche, die auch ohne das zerebrale Aneurysma eine hohes OP-Risiko haben, Coiling die Methode der ersten Wahl ist.[71, 74]

Die beiden retrospektiven Auswertungen einer überregionalen Krankenhausdatenbank in den USA mit einmal knapp 64.000 Patienten von Brinjikji et al. und einmal gut 14.000 Patienten von Lawson et al. betrachteten die größte Patientenklientel innerhalb der hier ausgewerteten Studien. Brinjikji et al. fanden dabei die schlechtesten Ergebnisse hinsichtlich der Aneurysmaversorgung mittels Clipping. Sie zeigten – bis auf bei Patienten jünger als 50 Jahre – in allen übrigen Altersgruppen eine signifikant höhere Morbidität und Letalität in der Clipping-Gruppe.[83] Lawson et al. fanden nur eine signifikant erhöhte Morbidität in der Clipping-Gruppe bei ansonsten vom Therapieverfahren unabhängig niedriger Letalität (2,1-2,6%).[75] Zu beachten ist bei diesen beiden Veröffentlichungen, dass sie sich beide aus derselben Datenbank mit etwa demselben Erhebungszeitraum bei aber deutlich unterschiedlichen Patientenzahlen bedienen. Beiden Erhebungen fehlt die kurz- bzw. längerfristige Nachsorge. Die klinischen Parameter gelten nur für den Entlassungstag.[75, 83]

6.5.2 Outcome von Patienten mit rupturiertem Aneurysma

In der Behandlung des Patienten nach stattgehabter SAB ist der Aneurysmaverschluss zur Verhinderung einer weiteren Blutung ein wichtiger, aber nicht der einzige Faktor zur Beeinflussung des Outcomes. Auch die in den jeweiligen Phasen der SAB charakteristischen, zum Teil endogenen Einflüsse spielen eine Rolle. Umso wichtiger ist es für den Behandelnden zu wissen, ob und wie die durch ihn zu beeinflussenden Therapiestrategien zum Wohle des Patienten verwendet werden können. Zahlreiche Studien haben versucht herauszufinden, ob ein Unterschied zwischen den beiden großen Behandlungsstrategien besteht und sind zu teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen gekommen, die auch wenn sie, wie der ISAT, zu großen Kontroversen in der Fachwelt führten, die Behandlungsstandards in den Industrienationen wesentlich beeinflusst und verändert haben.[88, 123, 124] Die in der hier vorgestellten Erhebung betrachteten Patienten hatten ein als pauschalisiert positiv einzuordnendes Outcome. Über die Hälfte (54,2%) der Patienten waren mit einem einer Restitutio ad integrum vergleichbaren Status entlassen worden. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung wiesen sogar knapp drei Viertel der Patienten (73,5%) ein gutes oder exzellentes Outcome (mGOS Grad 1 und 2) auf. Wird dieses Ergebnis getrennt für Clipping und Coiling betrachtet, so ergibt sich zum letzten Untersuchungszeitpunkt ein gutes bis exzellentes Outcome für 72,4% (SC) bzw. 73,7% (CE) der Patienten. Dieser milde Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,32). Bezüglich des positiven Outcomes deckt sich dies sehr gut mit den Erfahrungen von Koivisto und Vanninen et al. aus ihrem prospektiven RCT von 1999/2000, sowie mit den Ergebnissen von Rabinstein et al., wenngleich die Letalität in den beiden Erhebungen (3,5% SC/ 11,5% CE bei Koivisto und Vanninen et al. und 7,6% SC / 15,8% CE bei Rabinstein et al.) unterhalb der hier gefundenen mit 16,7% (SC) und 20% (CE) liegt. Damit zeigt sich in diesen 4 Studien jeweils eine erhöhte Letalität in der Coiling-Gruppe, die aber statistisch nicht signifikant ist.[127, 128, 132] Bei der Durchsicht der übrigen Veröffentlichungen fällt – analog zu den unrupturierten Aneurysmata – eine große Heterogenität auf bezüglich der Eckpunkte „gutes Outcome“, Morbidität und Letalität. Letztere schwankt in den Clipping-Gruppen von 3,5 bis 38,1% und in den Coiling-Gruppen von 3,8 bis 50%.[127, 128, 130, 133] Tabelle 33 zeigte in den Spalten 5 und 6 (mit „GGr SC oder CE“ überschrieben) einen prozentualen Vergleich der Studien für gutes Outcome sowie analog dazu in den Spalten 7 und 8 die entsprechende Letalität (mit „Let. SC oder CE“ überschrieben).

In der initialen Veröffentlichung der ersten Ergebnisse des ISAT wurde auf die signifikant höhere Letalität und Morbidität chirurgisch versorgter Patienten hingewiesen. In den Langzeit-Nachuntersuchungen, die 2005 und 2009 veröffentlich wurden, schrumpft der Vorsprung, den das Coiling initial gegenüber dem Clipping hatte.[123, 124, 148] Molyneux et al. sahen und errechneten aber trotz der offensichtlich noch elastischen Daten weiterhin einen Vorteil für das Coiling als Methode der Wahl (wenngleich nun der Unterschied zwischen Clipping- und Coiling-Gruppe bezüglich Letalität nicht mehr signifikant war); auch die in zahlreichen anderen Studien gefundenen bis teilweise siebenfach erhöhten Nachbehandlungsraten scheinen die „Nachteile“ des Clippings nicht aufzuwiegen.[142, 148] Bezüglich der Veränderung der Datenlage konnte auch in der hier vorgestellten Studie gezeigt werden, dass die im Langzeit-Follow-Up bestehende Äquivalenz zwischen den Behandlungsgruppen nicht von Anfang an bestand. Bei Entlassung ging es den Patienten der Coiling-Gruppe deutlich besser: 52,2% CE gutes bis exzellentes Outcome versus 22,3% SC, trotz des großen Unterschiedes war dieser nur knapp nicht signifikant (p=0,08). Bei der letzten Nachuntersuchung bestand dieser Unterschied nicht mehr. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch Bakker et al. 2010 bei der Aufarbeitung der ISAT-Daten. Sie sehen bereits in den Daten von 2005 keinen Unterschied mehr bezüglich Morbidität und Letalität und fordern einen Paradigmenwechseln hin zur gleichberechtigten Sichtweise beider Therapieverfahren.[124, 178]

Außer dem ISAT und den Studien von Koivisto und Vanninen et al. gibt es noch 2 weitere prospektive randomisierte klinische Studien unter den ausgewählten Arbeiten.[123, 127, 128, 152, 154] Der Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) von McDougall et al. und die Studie von Li et al., beide aus 2012, haben über 4 Jahre einmal rund 350 und einmal rund 650 Patienten eingeschlossen und nach Entlassung vergleichbar zu dieser Studie nach 6 und 12 Monaten nachuntersucht. Dabei kommen die beiden Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der BRAT – wie auch der ISAT – fand nach einem Jahr einen klaren, signifikanten Vorteil in der Coiling-Gruppe hinsichtlich Letalität und Morbidität. Li et al. fanden wie die hier vorgestellte Studie auch einen leichten Vorteil für das Coiling im Vergleich zum Clipping, dabei sind die Unterschiede bezüglich Letalität und Morbidität aber keineswegs signifikant. Die beiden Therapieformen werden als gleichrangig angesehen.[152, 154]

Die meisten bislang hier diskutierten Studien differenzieren – wie die hier vorgestellte Studie auch – nur insofern Outcome, wie es die gängigen Klassifikationen (m)GOS oder die mRS erlauben. Einige Autoren haben aber auch die neuropsychologischen Feinheiten der Clipping- und Coiling-Patienten mit ausschließlich gutem oder exzellentem, bei Entlassung nicht signifikant von der jeweils anderen Behandlungsgruppe verschiedenen Outcome eruiert. Diesen Studien ist gemein, dass sie für Patienten der Coiling-Gruppen zumeist einen kognitiven, neuropsychologischen Vorteil unterschiedlichen Ausmaßes fanden. Bei Hadjivassiliou et al. und Chan et al. war er signifikant.[129, 131] Frazer et al. sowie Preiss et al. fanden in ihren Studien von 2007 und 2012 zwar noch einen leichten Vorteil, allerdings war dieser nicht signifikant. Aufgrund des beobachtenden, zumeist retrospektiven Charakters der Erhebungen mit größtenteils unter 50 Patienten, sind verallgemeinernde Aussagen zu Unterschieden zwischen den Therapieverfahren eingeschränkt. Zumindest lässt sich aber für die Patienten mit gutem oder sehr gutem Outcome eine Tendenz hin zum Präferieren des Coilings finden.[143, 144, 153]

Obwohl die Hunt-und-Hess-Klassifikation ursprünglich als Risiko-Abschätzung für die chirurgische Therapie eingeführt und evaluiert wurde, hat sie heute weite Verbreitung. Sie wird auch verwendet, wenn ein Patient nicht chirurgisch, sondern endovaskulär oder gar nicht im Sinne einer aneurysmaverschließenden Therapie behandelt wird.[107, 169] Diese Verwendung hat sich durchgesetzt, weil sich trotz einer gewissen Schwankung in der Zuteilung zu einem Grad der Klassifikation der Zustand des Patienten damit ganz gut und auch reproduzierbar beschreiben lässt. Darüber hinaus hat sich die Hunt-und-Klassifikation auch als Risiko-Skala für das Outcome erwiesen. Nicht nur Koivisto und Vanninen et al., Hoh et al., Natarajan et al. und Liu et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Hunt-und-Hess-Grad und schlechtem Outcome sowie umgekehrt.[127, 128, 134, 146, 155] Auch in dieser Erhebung konnte gezeigte werden, dass bei milderer Symptomatik Patienten ein besseres Outcome erwarten können, dieser Zusammenhang zeigte sich statistisch signifikant (p=0,02).

6.5.2.1 Fisher-Klassifikation und Vasospasmus

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang für den Grad in der Fisher-Klassifikation von zu „gutem“ und „schlechtem“ Outcome gruppierten Patienten konnte in dieser Stu-

die nicht gezeigt werden (p=0,5). Dass der Grad in der Fisher-Klassifikation aber als Marker für ein schlechtes Outcome dienen kann, zeigten Hoh et al. sowie Taki et al.[134, 151] Der Zusammenhang lässt sich auch pathophysiologisch abstrahieren unter der Annahme, dass viel Blut im Subarachnoidalraum einen stärkeren pathologischen Effekt hat und dementsprechend auch eine aggravierte Symptomatik hervorruft. Dass sich Patienten von einer ICB bzw. einer Ventrikelblutung – repräsentiert durch den Grad 4 der Fisher-Klassifikation – schwerer erholen als von einer leichten SAB ist auch herzuleiten. Dabei muss noch darauf hingewiesen werden, dass auch die Lokalisation der SAB einen Effekt haben kann. Fisher et al. zeigten, dass Blut im Subarachnoidalraum des Anterior-Stromgebietes zu einem höheren Risiko für Vasospasmus (was in vielen Fällen mit einer erhöhten Morbidität einher geht) führt, als dies im Media- oder Posteriorstromgebiet der Fall ist.[122] Anhand der Lokalisation konnte dies in der hiesigen Studie nicht so dezidiert gezeigt werden. In der Unterscheidung der Aneurysmata hinsichtlich der Zirkulation bestand aber eine größere, statistisch nur knapp nicht signifikante Chance für die Entwicklung eines Vasospasmus bei höherem Grad in der Fisher-Klassifikation und Aneurysma der vorderen Zirkulation (p=0,07), als dies bei einem Aneurysma der hinteren Zirkulation der Fall war (p=0,32). Es kann also sein, dass lediglich aufgrund der Patientenzahl, die statistische Aussagekraft gemindert wurde.

Die Therapiemodalität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Vasospasmus (p=0,43). Dass ein Zusammenhang bestehen kann – in diesem Falle zu Ungunsten der chirurgischen Therapie – zeigten Yalamanchili et al. 1998 und Hohlrieder et al. 2002.[159, 179] Die Arbeiten von Rabinstein et al. 2003 und Dehdashti et al. 2004 legen hingegen nahe, dass die Therapiemethode eher keinen Einfluss auf die Entstehung des Vasospasmus hat. In einer Metaanalyse konnten de Oliveira et al. 2006 zeigen, dass das therapeutische Verfahren bislang in keinem nachweisbaren Zusammenhang steht mit einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit, einen Vasospasmus zu entwickeln. De Oliveira et al. weisen darauf hin, dass die komplexen Mechanismen, die zur Ausbildung eines Vasospasmus führen, noch nicht hinreichend verstanden sind.[180]

6.5.3 Outcome im Vergleich multimodaler Studien

Neben den Studien zu inzidentellen oder rupturierten Aneurysmata sind auch noch jene veröffentlich worden, die beide Patientengruppen in ihre Betrachtung einschließen. Vom

Design her handelt es sich zumeist um Beobachtungsstudien mit zumeist unidirektionalem Observationscharakter.[158-164] Lediglich Lot et al. haben 1999 eine Studie mit bidirektionalem Charakter und Bellebaum et al. 2004 eine Studie mit Case match veröffentlicht.[135, 157] Einen vergleichenden Überblick gibt die Tabelle 34 (Seite 86) im unteren Teil.

Hinsichtlich des Outcomes lassen sich die meisten dieser Studien aber nicht mit der hier vorgestellten vergleichen, da in den Veröffentlichung der Ergebnisse oft keine Trennung zwischen rupturierten und unrupturierten Aneurysmata gemacht wurde. Oder die Ergebnisse wurden nur gruppiert dargestellt, sodass Ergebnisse willkürlich präformierter Gruppen – wenn sie nicht mit denen anderen Studien übereinstimmen – nicht direkt in Relation gestellt werden können.[160, 162, 164] Lediglich Lot et al. und Taha et al. schlüsseln ihre Ergebnisse gut vergleichbar auf. Insbesondere in der Gruppe der gecoilten Patienten zeigte sich eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich des Outcomes, und das, obwohl die Studien 1999 und 2006 und die hier besprochene 2014 erstellt wurden. Hinsichtlich des Outcomes in der Clipping-Gruppe ordnet sich die eigene Studie zwischen der von Lot et al und Taha et al. ein. Wenngleich diese beiden Studien quantitativ auseinanderweichen, so finden beide einen Vorteil für eine Bevorzugung der endovaskulären Therapie, wobei einschränkend erwähnt werden muss, dass bei Taha et al. eine ältere Klientel betrachtet wurden und bei Lot et al. dem Coiling stets der Vorrang vor dem Clipping eingeräumt wurde.[157, 163]

Bezüglich der Letalität, liegen die in der eigenen Studie gefundenen Werte über jenen, der anderen multimodalen Veröffentlichungen, sofern ein Vergleich möglich ist. Dabei wurde auch die Letalität in ihren relativen Anteilen bezüglich des Therapiegrundes und der Therapieart nur von Lot et al. und Taha et al. einzeln aufgeschlüsselt.[157, 163] Dies bedeutet, dass die übrigen Letalitätsraten Summenwerte der elektiv und notfallmäßig behandelten Patienten sind.[158, 159, 161, 162] Einerseits fanden Lot et al. und Taha et al. in der Gruppe der notfallmäßig versorgten Patienten Letalitätsraten zwischen 9,1 und 3,2% (SC) sowie 5,9 und 12,7% (CE), während die eigenen Werte bei 16,7% (SC) bzw. 20% (CE) liegen. Andererseits lag die Letalitätsrate bei diesen beiden Studien und der hier vorgestellten in der Gruppe der elektiv versorgten Patienten übereinstimmend bei 0%.[157, 163] Gerade in der Gruppe der rupturierten Aneurysmata ist aber zu Taha et al.

einschränkend zu erwähnen, dass Patienten, für die retrospektiv beide Therapiemodalitäten in Frage gekommen wären, von der Studie ausgeschlossen wurden.[163]
Zusammenfassend lässt sich nicht nur gut zeigen, dass die hiesigen Daten der Versorgung den Erfahrungen anderen Zentren entsprechen und repräsentativ sind, sondern auch, wie wichtig eine unselektierte Betrachtung aller Kasus zur Einschätzung einer optimalen Behandlung ist.

6.6 Verschlussraten und erneute Behandlung der Aneurysmata

Der komplette Aneurysmaverschluss ist das Ziel der beiden großen Therapiemodalitäten. Ob ein Aneurysma komplett verschlossen ist und auch bleibt, spielt insofern für den Patienten eine Rolle, als dass sich damit auch die Gefahr einer Blutung oder erneuten Blutung vermindert; die Rupturrate von Restbefunden liegt bei bis zu 2%.[43-45] Der komplette Aneurysmaverschluss gelingt in 82-98% der Operationen.[39-42, 142] Für endovaskuläre Eingriffe beträgt die Rate 54-98%.[16, 64, 142] Es gibt also je nach Studie große Schwankungen zwischen den tatsächlichen Okklusionsraten. So fanden Raftopoulos et al. 2003 für unrupturierte Aneurysmata sehr gute Okklusionsraten von 93,2% SC und 85,4% CE, Gerlach et al. 2007 93,6% SC und 66,7% CE und Sharma et al. 2013 87% SC und 72% CE.[73, 79, 81] Der ISUIA-Trial beziffert die Okklusionsrate der endovaskulären Therapie mit 51% bzw. 72%, wenn Aneurysmata mit einem minimalen, nicht behandlungsbedürftigen Restbefund dazu gezählt werden. Die Okklusionsrate der chirurgisch versorgten Patienten zum Vergleich wurde nicht angegeben.[71] In der hiesigen Studie wurden – ebenfalls abhängig davon, ob Aneurysmata mit einem minimalen, nicht behandlungsbedürftigen Restbefund dazu gezählt werden – Okklusionsraten von 66,7 bzw. 88,9% SC und von 56,3 bzw. 87,6% CE gefunden.

Die Werte in der internationalen Literatur bezüglich Okklusionsraten zwischen rupturierten und unrupturierten Aneurysmata divergieren de facto kaum. So fanden Campi et al. 2007 in ihrer Auswertung der nachbehandelten Patienten bei rupturierten Aneurysmata Okklusionsraten von 96,2% SC und 82,6% CE.[142] Die Mid-Term-Auswertung des ISAT ergab für alle noch im Follow-Up befindlichen Patienten (je nachdem, ob minimale, nicht behandlungs-bedürftige Restbefunde dazu gezählt werden) 82 bzw. 94% SC und 66 bzw. 92% CE.[124] Wie bei den unrupturierten Aneurysmata gibt es hier auch eine Streuung der Okklusionsraten: Yu et al. mit 84 bzw. 94% SC und 84 bzw. 89% CE, Na-

tarajan et al. mit 92,4% SC und 77,8% CE, Li et al. mit 83,7% SC und 64,9% CE sowie Koivisto und Vanninen et al. mit 86 bzw. 98,3% SC und 76,9 bzw. 96,1% CE.[127, 128, 145, 146, 154] Sehr hohe Werte – zumindest für das Clipping – fanden Zubair Tahir et al. mit 100% SC und 93% CE.[147] Dem gegenüber stehen die eigenen Daten: mit 55,6 bzw. 72,3% SC und 69,2 bzw. 92,3% CE liegen diese Werte bezüglich des Clippings unter denen anderer Autoren, und bezüglich des Coilings in etwa im Niveau. Diese für das Clipping niedrigen Okklusionsraten waren bislang in der Literatur so nicht beobachtet bzw. veröffentlicht worden.

Es ergab sich die Notwendigkeit einer Nachbehandlung für die unrupturierten Aneurysmata in 11,1% SC und 25% CE und für die rupturierten Aneurysmata in 27,8% SC und 7,7% CE. Im Vergleich mit den Daten von McDougall et al. (4,5% SC, 10,6% CE) oder Campi et al. (3,8% SC, 17,4% CE) liegen die eigenen deutlich verschieden davon.[142, 152] Insbesondere sticht die niedrige Anzahl an kompletten Verschlüssen und hohe Anzahl an Nachbehandlungen in der Clipping-Gruppe bei rupturierten Aneurysmata ins Auge, wenngleich die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich einer nicht kompletten Okklusion ($p=0,29$ unabhängig des Rupturstatus, $p=0,72$ für unrupturierte und $p=0,14$ für rupturierte Aneurysmata) oder einer Nachbehandlung ($p=0,18$) nicht signifikant sind. Werden die Ergebnisse derart adjustiert, dass nicht die Okklusionsrate nach dem ersten Therapieversuch, sondern am Ende der Studie gewertet werden (auch mit Therapie-Cross-Over), so ergibt sich für die unrupturierten Aneurysmata eine hinreichende, nicht weiter behandlungsbedürftige Okklusion von 100% SC und 81,2% CE, und für die rupturierten Aneurysmata 83,3% SC und 98,5% CE. Diese Werte entsprechen schon eher den zuvor aufgezeigten Literaturwerten.

Für diese Abweichungen nach erster Therapie – insbesondere bei rupturierten Aneurysmata – kann es mehrere Gründe geben. Unterschiede im technischen Können der behandelnde Ärzte sind eher unwahrscheinlich, da einerseits nur langjährig erfahrene Neuroradiologen und Neurochirurgen die Behandlung durchführten, und andererseits das Ergebnis der Behandlung derselben Ärzte in der Gruppe der unrupturierten Aneurysmata sehr gut mit dem der Literatur übereinstimmt. Ein möglicher Grund ist die Akquirierung der neuroradiologischen Daten. In dieser Studie wurden in die Kategorie „Aneurysmaverschluss ohne Restperfusion“ nur solche Aneurysmata implementiert, die zweifelsfrei als solche gesehen und befundet worden. War der befundende Arzt nicht

sicher, oder eine Darstellung trotz verschlossenem Aneurysma nicht optimal, wurde die nächst tiefere Kategorie „Aneurysmaverschluss mit Restperfusion“ gewählt. Zudem wurden die meisten der hier ausgewerteten radiologischen Daten retrospektiv gesehen, eine für diese Studie erneute Sichtung und Bewertung der Bilddaten durch einen Neuroradiologen fand nicht statt. Als weitere mögliche Einflussgröße wäre das Verständnis über die Morphe, Quantifizierung und Qualität, die sich hinter einem „komplett“, „fast komplett“, „hinreichend“, usw. okkludierten Aneurysma verbirgt zu diskutieren. In den zuvor aufgeführten Studien ist sehr heterogen und unvollständig beschrieben worden, ob und wie die Aneurysmaokklusion verstanden und gemessen wurde. Auch sind die Kontrollintervalle und –methoden nicht standardisiert. Daher ist eine Einschränkung in der direkten Vergleichbarkeit der Daten möglich und wahrscheinlich. Abschließend und zufriedenstellend lassen sich diese Abweichungen insbesondere zu den unrupturierten Aneurysmata nicht erklären.

Keiner der Patienten hatte in dem beobachteten Zeitraum eine (erneute) Ruptur eines versorgten, bzw. unversorgten beobachteten Aneurysmas oder hatte ein De-novo-Aneurysma entwickelt. Damit liegt die hier gefundene Blutungsrate unter der des ISAT mit 0,3-0,8% im Langzeit-Follow-Up.[142, 148]

Singh et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Erfahrung des endovaskulär behandelnden Arztes und dem Behandlungsergebnis. Sie kamen dabei auf einen signifikanten Zusammenhang, der Patienten an High-Volume-Centern mit langjähriger Expertise bessere Behandlungsergebnisse zugesteht. Die positiven Ergebnisse von Singh et al. liegen sogar noch unten den hiesigen.[181] Setzt man zusammenfassend die hier gefundene Aneurysmaokklusion ins Verhältnis mit der Nachblutungsrate, der Nachbehandlungsbedürftigkeit und dem Outcome, so lässt sich ein für alle Behandlungsarten sehr positives Resümee ziehen im Sinne einer realistischen Abbildung der Versorgungslage. Zudem sprechen die hier gefundenen Ergebnisse für eine qualitativ hochwertige, der Erfahrung von High-Volume-Centern entsprechenden Versorgung.

6.7 Häufigkeit Coiling versus Clipping

Zu den in Tabelle 34 (Seite 86) aufgeführten Studien ist bezüglich der Versorgung unrupturierter Aneurysmata hinzuzufügen, dass im Zeitraum bis 2007 alle Studien mehr

Patienten führten, die chirurgisch versorgt wurden, während in den Veröffentlichung ab 2011 die endovaskuläre Therapie die häufigere ist.
In der hier vorgestellten Arbeit schwankt der relative Anteil der Clipping-Operationen an allen Behandlungsarten unrupturierter Aneurysmata über den Betrachtungszeitraum unregelmäßig zwischen 18 und 66%. Trotz der relativen Schwankungen zeigte sich, dass im betrachteten Zeitraum eine annähernd gleich bleibende Anzahl von Clipping-Operationen pro Jahr durchgeführt wurde.

Zu den in Tabelle 33 aufgeführten Studien, die sich mit der Versorgung rupturierter Aneurysmata beschäftigen, ist zu ergänzen, dass anders, als dies bei den Studien zu unrupturierten Aneurysmata der Fall ist, viele Studien im betrachteten Zeitraum von 1999 – 2014 ein ausgewogenes Verhältnis zwischen chirurgisch und endovaskulär behandelten Patienten vorweisen.[123, 127-131, 136, 143, 145, 153, 154] Ein Trend hin zum Coiling als klar präferierte Methode zur Notfalltherapie in den Studien lässt sich zumindest nicht in der Verteilung der Patienten erkennen. Es gibt aber selbstverständlich über den gesamten Zeitraum Studien, die deutlich mehr chirurgische Patienten oder endovaskuläre betrachteten.[116, 133, 134, 137-139, 141, 142, 149, 152, 156]
Ähnlich den unrupturierten Aneurysmata schwankt der relative Anteil der Clipping-Operationen an allen Therapievarianten bei rupturierten Aneurysmata auch. Die Werte bewegen sich unregelmäßig zwischen 10 und 35%, auch hier zeigte sich, dass im betrachteten Zeitraum eine annähernd gleich bleibende Anzahl von Clipping-Operationen pro Jahr durchgeführt wurde. Eine dezente Zunahme der Coiling-Interventionen konnte gesehen, ein Trend jedoch nur allenfalls milde nachvollzogen werden.
Selbst wenn sich ein Trend in der hiesigen Erhebung nur milde niederschlägt, so ist in vielen der hier besprochenen Veröffentlichungen von einem relativen Rückgang des Anteils der chirurgischen Therapie die Rede.[84, 156] Am eindrücklichsten zeigt dies die National Study of Subarachoid Hemorrhage aus Großbritannien, die nicht nur einen Teil ihrer Patienten aus ISAT-Behandlungszentren rekrutierte, sondern auch genau den Zeitraum um die erste Ergebnisveröffentlichung von Molyneux et al. abbildet. Hier zeigte sich ein sich ein signifikanter Anstieg der Coiling-Interventionen ($p<0,001$) von 37,2% vor der ISAT-Veröffentlichung versus 53,8% danach.[141]

6.8 Methodenkritik und Limitationen

6.8.1 Patientenklientel

Im beobachteten Zeitraum Anfang 2008 bis Mitte 2011 sind in Berlin extrapoliert wahrscheinlich ca. 960 Patienten mit einer akuten aneurysmatischen SAB behandelt worden. Bei 8 Krankenhäusern für ganz Berlin, die in der Lage sind zerebrovaskuläre Erkrankungen zu behandeln, liegt die erwartete Anzahl an SAB-Patienten – unter der hypothetischen Maßgabe, dass eine Gleichverteilung stattfindet – bei ca. 120 Patienten pro Krankenhaus in diesem Zeitraum. Unter Einbeziehung der Fälle der Missinganalyse wurden 102 Patienten mit eines SAB behandelt. Dies bedeutet, dass 85% der erwarteten Patienten tatsächlich erfasst werden konnten. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass diese Studie nicht für die Gesamtberliner Bevölkerung sprechen kann, sondern nur einen Ausschnitt – nämlich 10 % – darstellt. Auch sind soziale Faktoren nicht berücksichtigt worden und lassen sich bei der heterogenen Sozialstruktur Berlins, wenn überhaupt nur in Zusammenschau aller im besagten Zeitraum in Berlin behandelten Patienten bewerten. Durch diese unfreiwillige, externale Selektion kann eine Bias in der Auswahl der Patienten und damit auch in den Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden. Dies ist der Aussagekraft der Gesamtstudie nicht abträglich, da die Versorgungsqualität an einem nichtuniversitären, neurochirurgischen Zentrum im Lichte der aktuellen Behandlungskenntnisse reflektiert werden sollte.

6.8.2 Therapieverfahren

Die fehlende Randomisierung ist eine Schwäche dieser Erhebung, aber im Hinblick auf die Idee einer zum größten Teil retrospektiven Versorgungsstudie gewollt und bewusst in Kauf genommen worden. Kritisch zu sehen, ist aber sicherlich auch die Distribution zu einem bestimmten Therapieverfahren: zwar erfolgte diese in der Regel in interdisziplinärer Absprache und fachlichem Konsens, in der Versorgung von rupturierten Aneurysmata hat sich jedoch lebenspraktisch gerade in der Notfallsituation gezeigt, dass auch Einflussfaktoren wie die zeitnahe Verfügbarkeit beider Therapieverfahren eine Rolle bei der Auswahl des Verfahrens spielten. So konnte es vorkommen, dass aus technischen oder personellen Gründen eine zeitnahe interventionelle Therapie nicht möglich war und in diesem Fall der chirurgischen Versorgung der Vorzug gegeben wurde. Andererseits wurde ein Großteil der Patienten – wie es in der Behandlung intrakranieller Aneurysmata eigentlich Standard sein sollte – vor definitiver Versorgung konven-

tionell angiografiert. Den Neuroradiologen wurde dann in der Regel der Vorzug beim Verschluss des Aneurysmas eingeräumt, sofern nach angiografischen Kriterien ein interventioneller Aneurysmaverschluss möglich schien und Coilingbereitschaft gegeben war. Doch auch diese Patienten sind in die Studie eingegangen, da dieser Umstand – so die Annahme des Autors – in vielen Aneurysmata versorgenden Krankenhäusern dergestalt praktiziert wird.

Dieser Umstand führt jedoch nicht zum Verlust der Aussagefähigkeit dieser Erhebung, da der Vergleich der Basischarakteristika der behandelten Patienten gezeigt hat, dass eine weitestgehende Gleichverteilung der Patienten – sei es in der Gruppe der Patienten mit rupturiertem oder nicht rupturiertem Aneurysma – auf das jeweilige Therapieverfahren stattgefunden hat. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gezeigt werden.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Erhebung ist der der mangelnden Vergleichbarkeit der Qualität der Aneurysmaversorgung im Hinblick auf das Können des behandelnden Arztes. Die in dieser Erhebung betrachteten Patienten wurden ausschließlich von Neurochirurgen und Neuroradiologen mit langjähriger Erfahrung und Expertise in der Versorgung von intrakraniellen Aneurysmata behandelt. Diese Erfahrung bzw. das technische Können lassen sich jedoch nicht parametrisieren, geschweige denn quantifizieren oder gar standardisieren: ein Umstand der auch an den großen Erhebungen – wie dem ISAT – stets kritisiert wurde.

6.8.3 Klassifikationen

Die verwendeten Klassifikationen genießen weltweite Verbreitung und werden in einem Großteil der medizinisch wissenschaftlichen Veröffentlichung verwendet. Gleichwohl ist aber bekannt, dass keine, der in dieser Studie vorrangig verwendeten Klassifikationen den Anspruch auf Alleingültigkeit erheben kann. So scheinen zwar GCS-basierte Klassifikationen wie die Hunt-und-Hess-Klassifikation, die WFNS oder die GOS (auch in der modifizierten Version) einen guten prädiktiven Wert für das Outcome darzustellen.[182] Trotzdem haben auch diese Klassifikationen Schwächen: die Hunt-und-Hess-Klassifikation hat eine ungenaue Trennschärfe zwischen den Graden im direkten Vergleich mit der WFNS, was die Reproduzierbarkeit durch verschiedene Untersucher darstellt.[183] Zudem lassen sich die Klassifikationen nur schwer in einander umrechnen: so bietet die in dieser Arbeit nicht verwendete mRS mehr Destraktoren als der mGOS und vermittelt damit eine höhere Präzision bei der klinischen Beschreibung, lässt aber bei

genauer Betrachtung auch Spielraum zur Interpretation. In den zuvor bediskutierten Veröffentlichungen gibt es ein heterogenes Verständnis von „good grade“, also einem guten klinische Zustand: mal sind es die initialen Grade 1 und 2 der Hunt-und-Hess-Klassifikation sowie der WFNS, mal sind es die Grade 1 bis 3.[150] Gleiches gilt für das Outcome.[150] Es gibt auch noch weitere Klassifikationen mit guter Aussagekraft, die bislang in den großen Veröffentlichungen nicht verwendet wurden, aber eine kritische Würdigung durchaus verdienen.[182, 184] Ebenso in Betracht zu ziehen ist, dass mit Standard-Klassifikationen das medizinische Outcome deskriptiv erfasst werden kann, das individuelle Outcome des Patienten aber ggf. viel Facettenreicher und subjektiver ist und somit durch die gängigen Tests gar nicht erfasst werden kann. Daraus ergibt sich, dass durchaus ein relevanter Unterschied im Outcome für Patienten bestehen könnte, der jedoch nicht durch die verwendeten oder verfügbaren Testverfahren wiedergegeben werden konnte.

6.8.4 Nachuntersuchungen

In der Behandlungsroutine der in dieser Arbeit betrachteten Klinik ist eine regelmäßige Nachkontrolle der Patienten grundsätzlich vorgesehen: nach 3 Monaten, nach 6 Monaten und nach 12 Monaten sowie darüber hinaus in individuell angepassten Intervallen. Die Auswertung der retrospektiven Daten aber hat ergeben, dass die Patienten durch intra- und interindividuelle Faktoren die vormals geplanten Termine modifizieren (zum Beispiel durch verfrühte Vorstellung wegen konsultationsbedürftiger Restbeschwerden oder ein Ausdehnung des Untersuchungsintervalls durch einen langen Anfahrtsweg von Zuhause). Dies hat zu einer Ausdehnung der Nachuntersuchungstermine auf einen Nachuntersuchungszeitraum geführt, der sich durch den retrospektiven Charakter der Erhebung nicht kompensieren lässt (zum Beispiel telefonischer Erinnerung an den Termin, oder ähnlich).

Wenngleich ein Großteil der Patienten bis dato noch in Nachbehandlung ist, so hat die Sichtung der Patientendaten ergeben, dass die Festlegung eines weiteren Nachuntersuchungspunktes nach etwa 24 Monaten durch ein erhöhtes Loss to Follow-Up, sowie die oben beschriebene Dehnung des Intervalls kaum statistisch verwertbare und reliable Daten ergeben hätte, sodass auf diese Betrachtung von vorherein verzichtet wurde. Dadurch ist eine eventuelle Reduktion der Vergleichbarkeit zu prospektiven Studien (mit proaktiver Nachuntersuchung) nicht auszuschließen.

6.8.5 Loss to Follow-Up

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit muss die Abbrecherquote dieser Studie ebenfalls erwähnt werden, diese lag bei 20,6%. Auch wenn dies über einen Betrachtungszeitraum von 12 Monaten akzeptabel erscheint, so hat doch immerhin jeder fünfte an einem intrakraniellen Aneurysma erkrankte Patient die Nachuntersuchungstermine nur teilweise oder gar nicht wahrgenommen. Bei der Untersuchung dieser Patienten im Rahmen der Missinganalyse fällt auf, dass die Mehrzahl dieser Patienten jung und männlich ist. In der Gruppe der Studienabbrecher mit unrupturiertem Aneurysma haben etwa gleich viele ein Clipping oder Coiling erhalten. In der Gruppe der Studienabbrecher mit rupturiertem Aneurysma waren deutlich mehr Patienten, die ein Coiling erhalten haben als jene, die ein Clipping erhielten. Die Therapieform war aber kein Faktor für die Wahrscheinlichkeit die Studie abzubrechen. Lediglich für das männliche Geschlecht zeigte sich eine statistische Signifikanz mit einem p=0,03 für das Abbrechen der Nachuntersuchungen; eine Tendenz für die übrigen Eigenschaften – insbesondere das jüngere Alter – zeichnet sich ab, ist aber statistisch nicht signifikant.

Insgesamt ist bei einem Verlust von 28 Patienten und davon 9 mittels Clip versorgten Patienten (bei insgesamt nur 36 mittels Clip versorgten Patienten: also 25%) in der statistischen Analyse nicht auszuschließen, dass dieser Umstand die Ergebnisse der Studie und die Signifikanz derselben verändert hat.

6.9 Resümee und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt anschaulich, dass das hirnarterielle Aneurysma – insbesondere wenn es rupturiert – immer noch ein schweres Krankheitsbild darstellt, wenngleich sich der Einfluss der technischen Weiterentwicklung in beiden Therapieverfahren deutlich an den erfreulichen Ergebnissen reflektiert. Das Design, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten und die Umstände dieser Erhebung bedingen, dass trotz größtmöglich standardisierter Betrachtung der erhobenen Parameter nur eine bedingte Verallgemeinerung der Ergebnisse sinnvoll ist. Die Stärke dieser Studie ist allerdings die Abbildung der Versorgungsrealität. Die hier vorgestellten Daten zeigen eindrücklich, was das Krankheitsbild „hirnarterielles Aneurysma“ für einen Patienten unter lebensnahen Umständen bedeutet – unabhängig von einem zum Teil idealisierten Studienbiotop. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden wichtigsten Therapieverfahren konnte nicht gezeigt, und damit die Nullhypothese bestätigt werden. Im Rahmen der Mög-

lichkeiten dieser Beobachtungsstudie ließ sich zeigen, dass es für das Leben eines betroffenen Patienten vorteilhaft ist, wenn er in einem Krankenhaus behandelt wird, das beide Therapieverfahren synergistisch einsetzt. Die evaluierten Patienten stellten dabei eine für die Gesamtheit der in Mitteleuropa mit diesem Krankheitsbild behandelten Patienten repräsentative Auswahl dar. Es zeigten sich keine tiefgreifenden demografischen Veränderungen in den letzten Jahren, obwohl eine Zunahme des Frauenanteils in der Gruppe der SAB-Patienten zu beobachten ist. Die Gründe dafür könnten im veränderten Risikoverhalten liegen, wobei dies Gegenstand weiterer Erhebungen sein könnte.

Es besteht eine aktuelle Asymmetrie im Verhältnis der beiden eingesetzten Therapien. Spätestens seit dem ISAT von 2002 wird in den meisten Zentren vorrangig die endovaskuläre Methode eingesetzt. Sowohl die Ergebnisse dieser Studie, aber auch die Erfahrungen anderer Autoren zeigen, dass trotz rasanter Entwicklung in der endovaskulären Therapie, der chirurgischen Versorgung weiterhin ein essentieller Part in der Aneurysmabehandlung zukommt. Dass die Veränderungen, die die Ergebnisse des ISAT mit sich brachten, zum Wohle des Patienten eingesetzt werden können, konnte gut gezeigt werden: das interdisziplinäre Vorgehen mit Diskussion der Grenzen des jeweiligen Verfahrens ergibt ein Optimum in der Behandlung: sowohl notfallmäßig aber auch und insbesondere elektiv. Dies bedeutet aber auch, dass beide Verfahren weiterhin gefördert werden müssen, da beide Verfahren Vorzüge haben, die nicht deckungsgleich mit denen des jeweils anderen sind.

Der ISAT ist eine der meistdiskutierten und -kritisierten Studien der neueren Zeit unter den betroffenen Fachdisziplinen, kaum eine Veröffentlichung kommt heute noch ohne Querverweise auf dessen Ergebnisse aus. Aus einer der größten Schwächen des ISAT, dem Resultat der Randomisierung, kann aber auch eindrücklich abgeleitet werden, dass sich das zerebrale Aneurysma unter Alltagsbedingungen gern einer dogmatischen Behandlung und Betrachtung entzieht. Werden alle Patienten betrachtet und der Obhut erfahrener Therapeuten überantwortet, so zeigt sich kein wesentlicher Unterschied für die Patienten in Bezug auf das Therapieverfahren. Dies natürlich unter der Einschränkung, dass das hiesige Studiendesign im Vergleich theoretisch nicht mit einem RCT standhält. Die Überlegenheit einer Therapiemethode über eine andere kann nur dann gefunden werden, wenn es sich um äquivalente Verfahren handelt. Wenn es aber Verfahren sind, die sich nur bedingt überschneiden und ansonsten komplementär sind, so kann und muss auch keine Überlegenheit gefunden werden, solange die Verfahren op-

timiert synergistisch eingesetzt werden. Ebenso ist in Betracht zu ziehen, dass andere Messverfahren angelegt werden sollten, um feine Unterschiede im Behandlungsergebnis zu detektieren.

Um die Daten für eine umfassendere Aussage zu erstellen, bedarf es eines erneuten RCT, der aus den Schwächen des ISAT gelernt hat. Ein solcher ist gerade von Kanada aus in Arbeit: „ISAT: Part II“, und mit Spannung werden die (Zwischen-) Ergebnisse dieser auf 12 Jahre ausgelegten, multizentrischen Erhebung erwartet.[185] Neben solchen, im Sinne der Evidenz-basierten Medizin wertvollen Erhebungen, ist aber auch die Evaluation der daraus gewonnenen Erkenntnisse und deren Einflüsse wichtig. Mit der Frage, ob etwaige Veränderungen in der Behandlungskultur sinnvoll und notwendig sind, beziehungsweise umgesetzt werden oder überhaupt umgesetzt werden können und, ob der Patient am Ende von diesen Erkenntnissen profitiert, sollten betroffene Patienten auch weiterhin langfristig in beobachtenden, deskriptiven Studien wie der hier vorgestellten Versorgungsstudie begleitet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Drenckhahn D, Waschke J. *11.3 Hirnhäute, Ventrikelauskleidung, Liquor cerebrospinalis*. In: Drenckhahn D, Waschke J, (Hrsg.). Benninghoff Taschenbuch Anatomie. 2. Auflage. München, Jena: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2014:369-375
2. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis.* Venedig: Morgagni GB, 1761. Zugänglich gemacht in *Enjoying "The Seats and Causes of Disease" by G. B. Morgagni*. Kansas: Friedlander E, Department of Pathology, Kansas City University of Medicine and Bioscience, (Editor), 2012. [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://www.pathguy.com/morgagni.htm
3. Unterharnscheidt F. *Pathologie des Nervensystems VI.A: Traumatologie von Hirn und Rückenmark, Traumatische Schäden des Gehirns (forensische Pathologie)*. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E, (Hrsg.). Spezielle pathologische Anatomie Band 13. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993:165-174
4. *Different types of aneurysms.* Cincinnati: Headworth M, 2013. Zuccarello M, McMahon N, (Editor). [abgerufen am 11. Februar 2015]; abgerufen unter http://www.mayfieldclinic.com/PE-AneurUn.htm
5. Bloom W, Fawcett DW. *Physiological Implications of th Structure of the Arterial Walls in 13. Blood and Lymph Vascular Systems*. In: Bloom W, Fawcett DW, (Editors). A Textbook of Histology. 10th Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1975:403-409
6. *Hirnaneurysmen.* Valencia: N.N., 2010. Vanaclocha V, (Hrsg.). [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://neuros.net/de/allgemeine_hirnaneurysmen.php
7. Lüllmann-Rauch R. *11.1 Blutgefäße*. In: Lüllmann-Rauch R, (Hrsg.). Histologie Verstehen-Lernen-Nachschlagen. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag, 2003:208-214
8. Hsu W, Clatterbuck RE. *Pathogenesis of Cerebral Aneurysms - Growth and Rupture*. In: Bhardwaj A, Alkayed NJ, Kirsch JR, et al., (Editors). Acute Stroke: Bench to Bedside (Neurological Disease and Therapy). 1st Edition. Boca Raton: CRC Press, 2013:15-28

9. Forbus WD. *On the Origin of Miliary Aneurysm of the Superficial Cerebral Arteries.* Bull. Johns Hopkins Hosp. 1930;**47**:239-284
10. Yaşargil MG. *Pathology of Saccular Aneurysm Formation and Rupture in "Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain: Diagnostic Studies, General Operative Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms"*. In: Yaşargil MG, (Editor). Microneurosurgery. 1st Edition. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1984;Vol. 1:321-323
11. Stehbens WE. *Histopathology of Cerebral Abeurysms.* Arch Neurol 1963;**8**(3):272-285
12. Bigelow NH. *The association of polycystic kidneys with intracranial aneurysms and other related disorders.* Am J Med Sci 1953;**225**(5):485-494
13. Greenberg MS. *6. Neuroradiology, 30. SAH and aneurysms*. In: Greenberg MS, (Editor). Handbook of Neurosurgery. 7th Edition. New York: Thieme Medical Publishers, 2010:122-133,1034-1096
14. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG, et al. *Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms.* J Neurosurg 1996;**84**(5):781-784
15. Ong A, Blyth CC, Bency R, et al. *Fatal mycotic aneurysms due to Scedosporium and Pseudallescheria infection.* J Clin Microbiol 2011;**49**(5):2067-2071
16. Böcher-Schwarz HG, Standhardt H, Perneczky A, et al. *Methodische Grundlagen, Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmata, Aneurysmata der Hirnarterien und Aneurysmata des hinteren Kreislaufs*. In: Moskopp D, Wassmann H, (Hrsg.). Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2015:238-258,451-477
17. Curtis SL, Bradley M, Wilde P, et al. *Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta.* Am J Neuroradiol 2012;**33**(6):1182-1186
18. Hölper BM, Eichler MK. *Verteilungsmuster kongenitaler intrakranieller Aneurysmata*. In: Hölper BM, Eichler MK, (Hrsg.). Kompendium Neuro- und Wirbelsäulenchirurgie. 3. Auflage. Rosenheim: ProINN-Verlag, 2012:63
19. Bigelow NH. *Multiple intracranial arterial aneurysms; an analysis of their significance.* AMA Arch Neurol Psychiatry 1955;**73**(1):76-99

20. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review.* Stroke 1998;**29**(1):251-256
21. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis.* Lancet Neurol 2011;**10**(7):626-636
22. *Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen.* Wiesbaden: Statistisches Bundesamt Destatis, 2011. [abgerufen am 16. Mai 2014]; abgerufen unter www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html
23. *I670_I679_Anz Gest_insgesamt_BE_D_2008-2011 und ICD_I670-I679_DRG_HD_ins_BE_D_2008-2011.* Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis) Zweigstelle Bonn, H101 Krankenhausstatistik & Todesursachenstatistik, 2014. [abgerufen am 14. Mai 2014]
24. Raabe A, Rohde V, Seifert V, et al. *Aneurysmen und Subarachnoidalblutung*. In: Hopf NJ, Tonn J-C, (Hrsg.). Vaskuläre Neurochirurgie, Funktionelle Neurochirurgie. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme 2011:3-76
25. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, et al. *Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis.* Stroke 2007;**38**(4):1404-1410
26. Mohr G, Ferguson G, Khan M, et al. *Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. Retrospective analysis of 91 cases.* J Neurosurg 1983;**58**(4):482-487
27. Chen PR, Amin-Hanjani S, Albuquerque FC, et al. *Outcome of oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling.* Neurosurgery 2006;**58**(6):1040-1046
28. Khan SA, Agrawal A, Hailey CE, et al. *Effect of surgical clipping versus endovascular coiling on recovery from oculomotor nerve palsy in patients with posterior communicating artery aneurysms: A retrospective comparative study and meta-analysis.* Asian J Neurosurg 2013;**8**(3):117-124
29. *Meilensteine in der Entwicklung der Neuroradiologie - Ein kurzer geschichtlicher Abriss.* Berlin, Würzburg: N.N., Zanella FE, 2014. [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://www.neuroradiologie.de/about/geschichte & http://www.dgnr.org/media/document/145/Geschichte-der-Neuroradiologie-Zanella.pdf

30. *Die Geschichte der Computertomographie - von Godfrey Hounsfield zum 32-Zeiler.* Heidelberg: N.N., 2015. [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://www.radiologie.de/hintergruende-und-fakten/geschichte-der-radiologie/computertomographie/
31. *Studie: Viele Ärzte unterschätzen die Strahlenbelastung im CT.* Köln: Deutsches Ärzteblatt, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH: N.N., 2007. [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/27997
32. *Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie.* Heidelberg: N.N., 2015. [abgerufen am 27. August 2015]; abgerufen unter http://www.radiologie.de/hintergruende-und-fakten/geschichte-der-radiologie/computertomographie/
33. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. *Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications.* RadioGraphics 2009;**29**(5):1433-1449
34. Siebner HR, Graflin von Einsiedel H, Wilhelm T, et al. *The "heme"-sequence (T2*-weighted gradient echo magnetic resonance tomography). Value in differential spontaneous intracerebral hemorrhage diagnosis.* Nervenarzt 1999;**70**(8):714-722
35. Louw DF, Asfora WT, Sutherland GR. *A brief history of aneurysm clips.* Neurosurg Focus 2001;**11**(2):E4
36. Mayfield FH, Kees G, Jr. *A brief history of the development of the Mayfield clip. Technical note.* J Neurosurg 1971;**35**(1):97-100
37. Yaşargil MG, Vise WM, Bader DC. *Technical adjuncts in neurosurgery.* Surg Neurol 1977;**8**(5):331-336
38. von Holst H, Bergstrom M, Moller A, et al. *Titanium clips in neurosurgery for elimination of artefacts in computer tomography (ct) a technical note.* Acta Neurochir (Wien) 1977;**38**(1-2):101-109
39. Li J, Lan Z, He M, et al. *Assessment of microscope-integrated indocyanine green angiography during intracranial aneurysm surgery: a retrospective study of 120 patients.* Neurol India 2009;**57**(4):453-459
40. Alexander TD, Macdonald RL, Weir B, et al. *Intraoperative angiography in cerebral aneurysm surgery: a prospective study of 100 craniotomies.* Neurosurgery 1996;**39**(1):10-18

41. Origitano TC, Schwartz K, Anderson D, et al. *Optimal clip application and intraoperative angiography for intracranial aneurysms.* Surg Neurol 1999;**51**(2):117-128
42. Thornton J, Bashir Q, Aletich VA, et al. *What percentage of surgically clipped intracranial aneurysms have residual necks?* Neurosurgery 2000;**46**(6):1294-1300
43. Lin T, Fox AJ, Drake CG. *Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping.* J Neurosurg 1989;**70**(4):556-560
44. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, et al. *Natural history of postoperative aneurysm rests.* J Neurosurg 1987;**66**(1):30-34
45. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, et al. *Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms.* J Neurosurg 1999;**91**(3):396-401
46. Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, et al. *Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery.* J Neurosurg 2002;**96**(6):988-992
47. Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al. *Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery.* J Neurosurg 2005;**103**(6):982-989
48. Klopfenstein JD, Spetzler RF, Kim LJ, et al. *Comparison of routine and selective use of intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective assessment.* J Neurosurg 2004;**100**(2):230-235
49. Della Puppa A, Volpin F, Gioffre G, et al. *Microsurgical clipping of intracranial aneurysms assisted by green indocyanine videoangiography (ICGV) and ultrasonic perivascular microflow probe measurement.* Clin Neurol Neurosurg 2014;**116**:35-40
50. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, et al. *Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography.* Stroke 2001;**32**(5):1191-1194
51. Dott NM. *Intracranial aneurysms: cerebral arteroradiography: surgical treatment.* Edinburgh Med J 1932/1933;**40**:219-234
52. Blount JP, Oakes WJ, Tubbs RS, et al. *History of surgery for cerebrovascular disease in children. Part I. Intracranial arterial aneurysms.* Neurosurg Focus 2006;**20**(6):E9

53. Luessenhop AJ, Velasquez AC. *Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization.* J Neurosurg 1964;**21**:85-91
54. Serbinenko FA. *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels.* J Neurosurg 1974;**41**(2):125-145
55. Teitelbaum GP, Larsen DW, Zelman V, et al. *A tribute to Dr. Fedor A. Serbinenko, founder of endovascular neurosurgery.* Neurosurgery 2000;**46**(2):462-470
56. Guglielmi G, Vinuela F. *Intracranial aneurysms. Guglielmi electrothrombotic coils.* Neurosurg Clin N Am 1994;**5**(3):427-435
57. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al. *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience.* J Neurosurg 1991;**75**(1):8-14
58. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, et al. *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results.* J Neurosurg 1991;**75**(1):1-7
59. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, et al. *The efficacy of endosaccular aneurysm occlusion in alleviating neurological deficits produced by mass effect.* J Neurosurg 1994;**80**(4):659-666
60. Simgen A, Junk D, Reith W. *Flow diverter: a new therapy option for intracranial aneurysms.* Radiologe 2012;**52**(12):1118-1124
61. *New Devices Less Effective in Thwarting Brain Aneurysm Recurrence.* Cincinnati, Ohio: Ringer A, 2008. [abgerufen am 12. Mai 2014]; abgerufen unter http://www.sflorg.com/sciencenews/scn022108_01.html
62. Cloft HJ. *HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results.* Am J Neuroradiol 2007;**28**(1):152-154
63. *Endovascular Treatment (Coiling) of Cerebral Aneurysms.* Michigan: Graves T, 2013. YourSurgery.Com®, (Editor). [abgerufen am 11. Mai 2014]; abgerufen unter http://www.yoursurgery.com/ProcedureDetails.cfm?BR=4&Proc=87
64. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, et al. *Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review.* Stroke 1999;**30**(2):470-476

65. Reul J, Spetzger U, Weis J, et al. *Endovascular occlusion of experimental aneurysms with detachable coils: influence of packing density and perioperative anticoagulation.* Neurosurgery 1997;**41**(5):1160-1168
66. Reul J, Weis J, Spetzger U, et al. *Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils.* Am J Neuroradiol 1997;**18**(1):35-42
67. Bavinzski G, Talazoglu V, Killer M, et al. *Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils.* J Neurosurg 1999;**91**(2):284-293
68. Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Vinuela F, et al. *Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results.* Am J Neuroradiol 1994;**15**(5):815-820
69. Wada J, Rasmussen T. *Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960.* J Neurosurg 2007;**106**(6):1117-1133
70. Polevaya NV, Kalani MY, Steinberg GK, et al. *The transition from hunterian ligation to intracranial aneurysm clips: a historical perspective.* Neurosurg Focus 2006;**20**(6):E3
71. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston Jr, et al. *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.* Lancet 2003;**362**(9378):103-110
72. ISUIA-Investigators. *Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators.* N Engl J Med 1998;**339**(24):1725-1733
73. Sharma M, Brown B, Madhugiri V, et al. *Unruptured intracranial aneurysms: comparison of perioperative complications, discharge disposition, outcome, and effect of calcification, between clipping and coiling: a single institution experience.* Neurol India 2013;**61**(3):270-276
74. Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, et al. *Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000.* Neurosurgery 2004;**54**(1):18-30

75. Lawson MF, Neal DW, Mocco J, et al. *Rationale for treating unruptured intracranial aneurysms: actuarial analysis of natural history risk versus treatment risk for coiling or clipping based on 14,050 patients in the Nationwide Inpatient Sample database.* World Neurosurg 2013;**79**(3-4):472-478
76. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, et al. *Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals.* Neurology 1999;**52**(9):1799-1805
77. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. *Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks.* Ann Neurol 2000;**48**(1):11-19
78. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, et al. *Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California.* Stroke 2001;**32**(3):597-605
79. Raftopoulos C, Goffette P, Vaz G, et al. *Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms.* Neurosurgery 2003;**52**(6):1280-1290
80. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, et al. *Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study.* Cerebrovasc Dis 2004;**17**(1):44-52
81. Gerlach R, Beck J, Setzer M, et al. *Treatment related morbidity of unruptured intracranial aneurysms: results of a prospective single centre series with an interdisciplinary approach over a 6 year period (1999-2005).* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;**78**(8):864-871
82. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, et al. *Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness.* Am J Neuroradiol 2007;**28**(1):146-151
83. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, et al. *Effect of age on outcomes of treatment of unruptured cerebral aneurysms: a study of the National Inpatient Sample 2001-2008.* Stroke 2011;**42**(5):1320-1324
84. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, et al. *Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling.* Stroke 2013;**44**(4):988-994
85. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, et al. *Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms.* Neurosurgery 1997;**40**(6):1155-1160

86. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association.* Stroke 2012;**43**(6):1711-1737
87. van Crevel H, Habbema JD, Braakman R. *Decision analysis of the management of incidental intracranial saccular aneurysms.* Neurology 1986;**36**(10):1335-1339
88. Raabe A, Schmiedek P, Seifert V, et al. *German Society of Neurosurgery Section on Vascular Neurosurgery: Position Statement on the International Subarachnoid Hemorrhage Trial (ISAT).* Zentralbl Neurochir 2003;**64**(3):99-103
89. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, et al. *Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen.* Dtsch Arztebl 2003;**100**(5):A 256–262
90. Trepel M. *11. Blutversorgung des Gehirns*. In: Trepel M, (Hrsg.). Neuroanatomie - Struktur und Funktion. 5. Auflage. München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban und Fischer Verlag, 1999:275-294
91. Poeck K, Hacke W. *Subarachnodialblutung*. In: Poeck K, Hacke W, (Hrsg.). Neurologie. 12. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2006:262-279
92. Kleinpeter G, Kalipciyan K. *Spontane Subarachnoidalblutungen mit negativem Angiogramm.* J Neurol Neurochir Psychiatry 2015;**16**(1):23-28
93. Dias MS, Sekhar LN. *Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium.* Neurosurgery 1990;**27**(6):855-866
94. Edlow JA, Caplan LR. *Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage.* N Engl J Med 2000;**342**(1):29-36
95. Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL. *Aneurysms*. In: Osborn AG, (Editor). Pocket Radiologist, Brain Top 100 Diagnoses. 1st Edition/ 3rd Printing. Salt Lake City, Utah: Amirsys/ W.B. Saunders Company, 2003:58-68
96. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;**78**(12):1365-1372
97. Pobereskin LH. *Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;**70**(3):340-343

98. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, et al. *Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis.* Stroke 1996;**27**(4):625-629
99. *I600_I609_Anz Gest_SZ_ins_BE_D_2008-2011 und I600-I609_DRG_HD_insgesamt_BE_D_2008-2011.* Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis) Zweigstelle Bonn, H101 Krankenhausstatistik & Todesursachenstatistik, 2014. [abgerufen am 14. Mai 2014]
100. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. *Subarachnoid haemorrhage.* Lancet 2007;**369**(9558):306-318
101. van Gijn J, Rinkel GJ. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management.* Brain 2001;**124**(Pt 2):249-278
102. Manschot WA. *Subarachnoid hemorrhage; intraocular symptoms and their pathogenesis.* Am J Ophthalmol 1954;**38**(4):501-505
103. Skevas C, Czorlich P, Knospe V, et al. *Terson's syndrome--rate and surgical approach in patients with subarachnoid hemorrhage: a prospective interdisciplinary study.* Ophthalmology 2014;**121**(8):1628-1633
104. Garfinkle AM, Danys IR, Nicolle DA, et al. *Terson's syndrome: a reversible cause of blindness following subarachnoid hemorrhage.* J Neurosurg 1992;**76**(5):766-771
105. Seif GI, Teichman JC, Reddy K, et al. *Incidence, morbidity, and mortality of terson syndrome in hamilton, ontario.* Can J Neurol Sci 2014;**41**(5):572-576
106. Andreoli A, di Pasquale G, Pinelli G, et al. *Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase.* Stroke 1987;**18**(3):558-6054
107. Hunt WE, Hess RM. *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms.* J Neurosurg 1968;**28**(1):14-20
108. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. *A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;**51**(11):1457
109. Teasdale G, Jennett B. *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* Lancet 1974;**2**(7872):81-84
110. Teasdale G, Jennett B. *Assessment and prognosis of coma after head injury.* Acta Neurochir (Wien) 1976;**34**(1-4):45-55

111. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., et al. *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.* J Neurosurg 1990;**73**(1):18-36
112. Leber K, Kurschel-Lackner S, Gellner V, et al. *Subarachnoidalblutung: Herausforderung einer Diagnose.* J Neurol Neurochir Psychiatr 2008;**9**(1):28-32
113. *Vaskuläre Erkrankungen - Subarachnoidalblutung (SAB).* In Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Diener H-C, Berkefeld J, Forsting M, et al., Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stand: September 2012, Gültig bis: Dezember 2015
114. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, et al. *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.* Stroke 1997;**28**(3):660-664
115. Dorsch NW, King MT. *A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects.* J Clin Neurosci 1994;**1**(1):19-26
116. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, et al. *Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke 1999;**30**(7):1402-1408
117. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* Nature 1988;**332**(6163):411-415
118. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. *Etiology of cerebral vasospasm.* Acta Neurochir Suppl 1999;**72**:27-46
119. Kolias AG, Sen J, Belli A. *Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches.* J Neurosci Res 2009;**87**(1):1-11
120. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. *Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation.* Neurosurgery 2003;**53**(1):123-133; discussion 133-125
121. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. *Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought.* Neurol Res 2009;**31**(2):151-158
122. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.* Neurosurgery 1980;**6**(1):1-9

123. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.* Lancet 2002;**360**(9342):1267-1274
124. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion.* Lancet 2005;**366**(9488):809-817
125. Molyneux AJ. *Changes in the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial.* Clin Neurol Neurosurg 2006;**108**(2):115-116
126. Raja PV, Huang J, Germanwala AV, et al. *Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature.* Neurosurgery 2008;**62**(6):1187-1203
127. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, et al. *Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils-a prospective randomized study.* Radiology 1999;**211**(2):325-336
128. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. *Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study.* Stroke 2000;**31**(10):2369-2377
129. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, et al. *Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling.* Neurology 2001;**56**(12):1672-1677
130. Groden C, Kremer C, Regelsberger J, et al. *Comparison of operative and endovascular treatment of anterior circulation aneurysms in patients in poor grades.* Neuroradiology 2001;**43**(9):778-783
131. Chan A, Ho S, Poon WS. *Neuropsychological sequelae of patients treated with microsurgical clipping or endovascular embolization for anterior communicating artery aneurysm.* Eur Neurol 2002;**47**(1):37-44
132. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, et al. *Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison*

between surgical repair and endovascular coil occlusion. J Neurosurg 2003;**98**(2):319-325

133. Dehdashti AR, Mermillod B, Rufenacht DA, et al. *Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome?* Cerebrovasc Dis 2004;**17**(1):53-60
134. Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, et al. *Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Neurosurgery 2004;**55**(4):779-789
135. Bellebaum C, Schafers L, Schoch B, et al. *Clipping versus coiling: neuropsychological follow up after aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH).* J Clin Exp Neuropsychol 2004;**26**(8):1081-1092
136. Braun V, Rath S, Antoniadis G, et al. *Treatment and outcome of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the elderly patient.* Neuroradiology 2005;**47**(3):215-221
137. Kato Y, Sano H, Dong PT, et al. *The effect of clipping and coiling in acute severe subarachnoid hemorrhage after international subarachnoid aneurysmal trial (ISAT) results.* Minim Invasive Neurosurg 2005;**48**(4):224-227
138. Khandelwal P, Kato Y, Sano H, et al. *Treatment of ruptured intracranial aneurysms: our approach.* Minim Invasive Neurosurg 2005;**48**(6):325-329
139. CARAT-Investigators. *Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment.* Stroke 2006;**37**(6):1437-1442
140. Lanzino G, Fraser K, Kanaan Y, et al. *Treatment of ruptured intracranial aneurysms since the International Subarachnoid Aneurysm Trial: practice utilizing clip ligation and coil embolization as individual or complementary therapies.* J Neurosurg 2006;**104**(3):344-349
141. N.N., *National Study of Subarachnoid Haemorrhage.* London: Royal College of Surgeons, In: Clinical Effectiveness Unit, 2006:1–56
142. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, et al. *Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT).* Stroke 2007;**38**(5):1538-1544
143. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, et al. *Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome.* Neurosurgery 2007;**60**(3):434-442

144. Preiss M, Koblihova J, Netuka D, et al. *Ruptured cerebral aneurysm patients treated by clipping or coiling: comparison of long-term neuropsychological and personality outcomes.* Zentralbl Neurochir 2007;**68**(4):169-175
145. Yu SC, Wong GK, Wong JK, et al. *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for ruptured intracranial aneurysms: significant benefits in clinical outcome and reduced consumption of hospital resources in Hong Kong Chinese patients.* Hong Kong Med J 2007;**13**(4):271-278
146. Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke B, et al. *Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center.* Am J Neuroradiol 2008;**29**(4):753-759
147. Zubair Tahir M, Enam SA, Pervez Ali R, et al. *Cost-effectiveness of clipping vs coiling of intracranial aneurysms after subarachnoid hemorrhage in a developing country--a prospective study.* Surg Neurol 2009;**72**(4):355-361
148. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up.* Lancet Neurol 2009;**8**(5):427-433
149. Al-Tamimi YZ, Ahmad M, May SE, et al. *A comparison of the outcome of aneurysmal subarachnoid haemorrhage before and after the introduction of an endovascular service.* J Clin Neurosci 2010;**17**(11):1391-1394
150. Alaraj A, Wallace A, Mander N, et al. *Outcome following symptomatic cerebral vasospasm on presentation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: coiling vs. clipping.* World Neurosurg 2010;**74**(1):138-142
151. Taki W, Sakai N, Suzuki H. *Determinants of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage when both clipping and coiling are available: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan.* World Neurosurg 2011;**76**(5):437-445
152. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial.* J Neurosurg 2012;**116**(1):135-144
153. Preiss M, Netuka D, Koblihova J, et al. *Quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good outcome patients treated by clipping or coiling.* J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2012;**73**(4):217-223

154. Li ZQ, Wang QH, Chen G, et al. *Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms.* J Int Med Res 2012;**40**(6):2145-2151
155. Liu HM, Wong HF, Lee KW, et al. *Taiwan aneurysm registry: multivariate analysis of two-month, one-year, and two-year outcomes after endovascular and microsurgical treatment of ruptured aneurysms.* Interv Neuroradiol 2013;**19**(1):35-42
156. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, et al. *Comparative effectiveness of ruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling.* Am J Neuroradiol 2014;**35**(1):164-169
157. Lot G, Houdart E, Cophignon J, et al. *Combined management of intracranial aneurysms by surgical and endovascular treatment. Modalities and results from a series of 395 cases.* Acta Neurochir (Wien) 1999;**141**(6):557-562
158. Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, et al. *Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option.* J Neurosurg 2000;**93**(2):175-182
159. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, et al. *Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients.* Eur J Neurol 2002;**9**(4):389-399
160. Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, et al. *Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm.* Acta Neurochir (Wien) 2003;**145**(10):867-872
161. Proust F, Debono B, Hannequin D, et al. *Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures.* J Neurosurg 2003;**99**(1):3-14
162. Murphy M, Bell D, Worth RD, et al. *Angiography postclipping and coiling of cerebral aneurysms.* Br J Neurosurg 2005;**19**(3):225-228
163. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, et al. *Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome.* Surg Neurol 2006;**66**(3):277-284
164. Kim KH, Cha KC, Kim JS, et al. *Endovascular coiling of middle cerebral artery aneurysms as an alternative to surgical clipping.* J Clin Neurosci 2013;**20**(4):520-522

165. Fraser JF, Riina H, Mitra N, et al. *Treatment of ruptured intracranial aneurysms: looking to the past to register the future.* Neurosurgery 2006;**59**(6):1157-1167
166. Hwang JS, Hyun MK, Lee HJ, et al. *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysm: a systematic review.* BMC Neurol 2012;**12**:1-7
167. Lanzino G, Murad MH, d'Urso PI, et al. *Coil embolization versus clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis of prospective controlled published studies.* Am J Neuroradiol 2013;**34**(9):1764-1768
168. Li H, Pan R, Wang H, et al. *Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis.* Stroke 2013;**44**(1):29-37
169. Hunt WE, Kosnik EJ. *Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery.* Clin Neurosurg 1974;**21**:79-89
170. Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, et al. *Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale.* J Neurotrauma 1998;**15**(8):587-597
171. Jennett B, Bond M. *Assessment of outcome after severe brain damage.* Lancet 1975;**1**(7905):480-484
172. Bortz J, Schuster C. *1.1 Empirische Forschung und Statistik, 7.3 Statistische Testverfahren*. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2010:10-11, 99-102
173. N.N. *Bevölkerungsprognose für Berlin und die Bezirke 2011 - 2030.* Berlin: Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umwelt, Ref. I A – Stadtentwicklungsplanung in Zusammenarbeit mit dem Amt für Statistik Berlin-Brandenburg 2012. [abgerufen am 10.11.2014]; abgerufen unter http://www.stadtentwicklung.berlin.de/planen/bevoelkerungsprognose/download/bevprog_2011_2030_kurzfassung.pdf
174. N.N. *Bevölkerung in Berlin 1990 - 2011 nach Geschlecht, Ausländeranteil und Bezirken - Tabelle 2.1-1a.* Berlin: Amt für Statistik Berlin-Brandenburg, Senatsverwaltung für Gesundheit und Soziales Berlin, 2011. [abgerufen am 18.Dezember 2014]; abgerufen unter http://www.gsi-berlin.info/gsi_suchen.asp?seite=2&cbfest=Indikator&indikator=2.5

175. Lampert T. *Tabak – Zahlen und Fakten zum Konsum*. Jahrbuch Sucht 2013. Geesthacht: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) e.V., Neuland-Verlag, 2013:67-90
176. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, et al. *Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;**65**(5):791-793
177. Nakamura Y, Kohmura E. *Outcome of surgical clipping for ruptured, low-grade, anterior circulation cerebral aneurysms: should clipping be omitted after International Subarachnoid Aneurysm Trial?* Surg Neurol 2005;**64**(6):504-510
178. Bakker NA, Metzemaekers JD, Groen RJ, et al. *International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping.* Neurosurgery 2010;**66**(5):961-962
179. Yalamanchili K, Rosenwasser RH, Thomas JE, et al. *Frequency of cerebral vasospasm in patients treated with endovascular occlusion of intracranial aneurysms.* Am J Neuroradiol 1998;**19**(3):553-558
180. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, et al. *Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis.* Neurosurg Rev 2007;**30**(1):22-31
181. Singh V, Gress DR, Higashida RT, et al. *The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms.* Am J Neuroradiol 2002;**23**(5):768-771
182. Rosen DS, Macdonald RL. *Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review.* Neurocrit Care 2005;**2**(2):110-118
183. Degen LA, Dorhout Mees SM, Algra A, et al. *Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage.* Stroke 2011;**42**(6):1546-1549
184. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, et al. *Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale.* Stroke 2008;**39**(4):1347-1348
185. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, et al. *International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial.* Trials 2013;**14**:156

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Rudolph Kramer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlungserfolg neurochirurgischer und endovaskulärer Therapie intrakranieller Aneurysmata von Patienten einer Klinik für Neurochirurgie: eine Versorgungsstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen meinen herzlichsten Dank.
Herrn Prof. Dr. Dag Moskopp, Klinikdirektor der Klinik für Neurochirurgie, Zentrum für Schädelbasis- und Wirbelsäulenchirurgie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet: für die Bereitstellung meines Arbeitsplatzes, die Erarbeitung dieses Dissertations-Themas, als Ansprechpartner bei wissenschaftlichen Problemen jeglicher Art, sein Wissen um die facettenreichen Thematik und Geschichte, für die stets geduldige Betreuung. Die Beratung bei fachlichen Fragen sowie die konstruktive Kritik, Anregungen und Korrekturvorschläge an dieser Arbeit, machten diese Arbeit überhaupt erst möglich. Sein tiefes Verständnis der zerebrovaskulären Erkrankungen des Menschen und deren Behandlung, sein kompetenter Rat und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute.

Ebenfalls geht größter Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Helmut Landgraf, Leiter des Aeromedical Center (AeMC) und emeritierter Direktor des Gefäßzentrums und der Klinik für Angiologie und Hämostaseologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit und die patenschaftliche Überlassung des Dissertationsthemas der Fakultät gegenüber sowie den steten Glauben daran, dass ich das Thema würdig bearbeiten und beenden werde.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht die Grundlage für meinen Weg gelegt und mich während des gesamten Studiums und meiner Berufstätigkeit in allen Belangen unterstützt und ermutigt haben. Dank auch meinen Geschwistern, die mich bei allen Zweifeln stets bestärkt haben und bei IT-Fragen stets mit Rat zur Seite standen.

Meiner Frau danke ich für ihre Liebe, für Zeit, Geduld, den steten Zuspruch, die ermutigenden Worte bei der Erstellung dieser Arbeit und die tageszeitunabhängige Beratung in informatischen und formalen Fragen, das Interesse an der Arbeit sowie die effektive Hilfestellung bei statistischen Problemen aller Art.
Immens ist der großherzige Verzicht meiner über alles geliebten Tochter auf die einmalige, nicht wiederkehrende Zeit mit ihrem Papa, damit diese Arbeit fertig gestellt werden kann.