

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
(Prof. Dr. med Jens Fiehler)

Evaluation und potenzielle Prädiktoren von persistierendem Bluteinstrom in
intrakranielle Aneurysmen nach endovaskulärer Versorgung mittels WEB Device

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Alina Lohse aus Kiel

Hamburg 2022

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.01.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Maxim Bester

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jan-Hendrik Buhk

Inhalt

1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
2 EINLEITUNG.....	6
2.1 Intrakranielle Aneurysmen	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Pathogenese von Aneurysmen	9
2.1.3 Aneurysmamorphologien und -lokalisationen.....	11
3 BEDEUTUNG UND EPIDEMIOLOGIE DER ANEURYSMATISCHEN SUBARACHNOIDALBLUTUNG (SAB).....	13
3.1 Epidemiologie	13
3.2 Risikofaktoren	14
3.3 Klinische Manifestation.....	15
3.4 Diagnostik.....	16
3.4.1 CT.....	16
3.4.2 DSA.....	18
3.5 Skalen zur Einschätzung der Schwere einer SAB.....	20
3.6 Prognose und Komplikationen	22
4 THERAPIE INTRAKRANIELLER ANEURYSMEN.....	23
4.1 Coiling	23
4.2 Flow diverter und das Woven Endobridge Device (WEB)	24
5 BEWERTUNGSSKALEN DER ANEURYSMAOKKLUSION NACH INTERVENTION	27
5.1 WOS.....	27
5.2 Bîcetre Occlusion Scale Score (BOSS).....	28
5.3 O’Kelly Marotta Skala (OKM).....	29
6 METHODEN	30
6.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	30
6.2 Neuroradiologische Intervention	30
6.3 Inhibition der Thrombozytenaggregation/ periprozedurale Antikoagulation	31

6.4 Einteilung in die WOS/BOSS Klassifikation	32
6.5 Einteilung in die OKM-Skala/ Achsenabweichungen/ WEB Größe	32
7 ERGEBNISSE.....	34
7.1 Epidemiologie, Aneurysma-Charakteristika und Vorerkrankungen des Gesamtkollektivs	34
7.2 Aggregationshemmung der Thrombozyten/Antikoagulation.....	37
7.2.1 Klinisches Outcome anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS)	38
7.3 Graduierung nach WOS und BOSS Einteilung.....	39
7.3.1 Zusammenhang zu periprozeduralen Besonderheiten	40
7.4 Korrelation zur Größe und Lage des WEB im Aneurysma	41
7.5 Graduierung der Kontrastmittel-Stase	44
8 DISKUSSION.....	46
9 ZUSAMMENFASSUNG.....	56
10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	58
11 LITERATURVERZEICHNIS	59
12 VERÖFFENTLICHUNG	68
13 DANKSAGUNG.....	69
14 LEBENSLAUF	70
15 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	71

1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Woven Endobridge in einem breitbasigen Bifurkationsaneurysma ¹⁴	6
Abbildung 2: Häufigkeiten und Lokalisationen von intrakraniellen Aneurysmen ⁴⁹	11
Abbildung 3: Aneurysmamorphologien ⁵²	12
Abbildung 4: SAB im cCT; Neuroradiologie, UKE	16
Abbildung 5: Basilarisspitzenaneurysma (DSA), laterale Projektion; Neurorad. UKE	18
Abbildung 6: Verschiedene Generationen des WEB Device: WEB DL; SL, SLS ¹⁰⁴	25
Abbildung 7: WOS-Skala ¹	27
Abbildung 8: BOSS-Klassifikation ¹⁵	28
Abbildung 9: OKM Skala ¹¹⁸	29
Abbildung 10: Ausmessungen der Aneurysmaachse, der WEB-Achse und des Abweichungswinkels eines inzidentellen Acom-Aneurysmas; Neuroradiologie, UKE	48
Abbildung 11: Residuelle WEB Füllung; Neuroradiologie, UKE	51

2 EINLEITUNG

Die subarachnoidale Blutung (SAB) ist eine lebensbedrohliche Art des Schlaganfalls, die in bis zu 60% aller Fälle tödlich endet². 85% der SABs sind bedingt durch die Ruptur intrakranieller Aneurysmen³ und verursachen 5-10% aller Schlaganfälle². Dies hat die klinische Forschung dazu bewegt endovaskuläre und chirurgische Therapieoptionen zu diversifizieren⁴. Ursprünglich wurden Aneurysmen mittels einer Kraniotomie und nachfolgendem Clipping des betroffenen Gefäßes behandelt. Seit der Einführung des Coiling durch Guglielmi et al. 1991 hat sich zusätzlich die endovaskuläre Versorgung entwickelt und besonders nach den Resultaten der ISAT Studie 2005, mit ihren unterschiedlichen Therapieoptionen etabliert⁵⁻⁷. Eine der neuen Behandlungsmethoden stellt das Woven Endobridge Device (WEB Device Selection Guide, MicroVention, Inc., Tustin, Kalifornien, USA) dar, welches vor allem zur Versorgung von breitbasigen Bifurkationsaneurysmen eingesetzt wird⁸⁻¹². Es handelt sich um eine Art gewobenes Körbchen, welches mit einem Katheter endovaskulär platziert wird und sich anschließend im Aneurysmasack entfalten lässt. Dadurch kommt es zu einer Disruption des Blutflusses, zur sekundären Ausbildung einer Endothelmembran gegenüber dem Trägergefäß und folglich zu einem Verschluss des Aneurysmas¹³. Die Methode der WEB Embolisation löst aufgrund der Möglichkeit der schnelleren Implantation und der formal nicht notwendigen postoperativen Antiaggregation, verstärkt das Coiling ab^{13,14}.

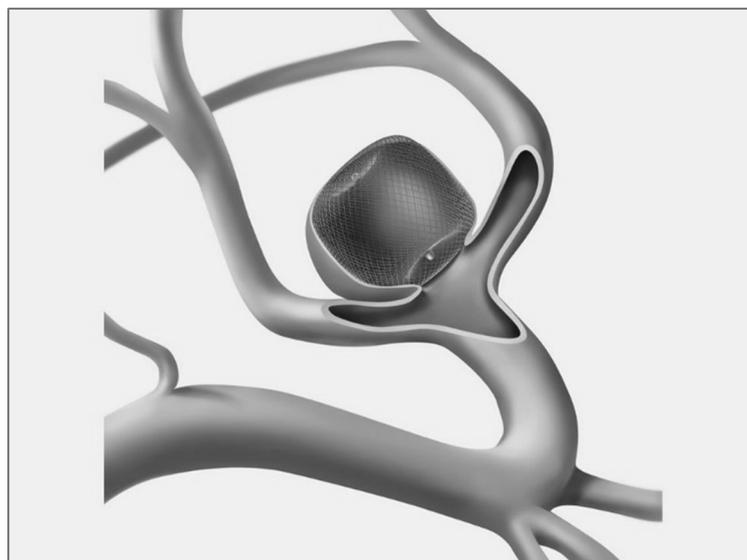


Abbildung 1: Woven Endobridge in einem breitbasigen Bifurkationsaneurysma¹⁵

Bei einigen Kontroll-DSA Untersuchungen im sechs-monatigen Follow Up der WEB Implantation, wird eine isoliert persistierende Füllung des WEB Device mit Kontrastmittel beobachtet, welche bereits im Vorfeld als BOSS-1 beschrieben wurde¹⁶. In dieser Arbeit wird evaluiert, ob und in welchem Ausmaß dieses Phänomen von klinischer Relevanz ist und welche potenziellen Risikofaktoren dessen Ausbildung begünstigen.

Primär stellten wir die Hypothese auf, dass die Abweichung der WEB Achse zu der des Aneurysmas eine residuelle Füllung innerhalb des Device provozieren könnte. Dies wäre insofern kohärent zu dem WEB Aufbau, da der ideale Effekt, den Blutfluss zu unterbrechen dann eintritt, wenn die Richtung des Device und die der Aneurysma-Leitachse genau übereinstimmen. Auf diese Weise trifft die laminäre Blutströmung direkt auf den proximalen Recessus des WEB, an dem die Drahtdichte am höchsten ist. Ist das Device jedoch gegenüber der Lotlinie abgekippt, würde der Blutfluss auf die „Schulter“ zuhalten, an der hingegen die Drahtdichte im Vergleich zur Mitte stark reduziert ist¹⁷, sodass es zu einer unvollständigen Thrombusbildung käme. Dieses Verhalten, vorausgesetzt der Aneurysmahals wird weiter von dem Device verschlossen, führt nicht zwingend zu einem Rezidiv, jedoch nach unserer Annahme häufiger zur BOSS-1 Konfiguration.

Wir untersuchten weiter, ob eine Korrelation zwischen dem BOSS-1 Phänomen und der Breite des WEB Device, also einem eventuell nicht abschließendem Device am Aneurysmahals vorliege. Im Rahmen dieser Annahme, schlossen wir auch eine suboptimale WEB Dimensionierung, sowie die größere Oberfläche des Aneurysmahalses als Untersuchungskriterium mit ein.

2.1 INTRAKRANIELLE ANEURYSMEN

2.1.1 Epidemiologie

Intrakranielle, sakkuläre Aneurysmen betreffen ca. 3% der Bevölkerung¹⁸⁻²¹ und treten in 25% der Fälle in multipler Form auf²². Erworbene Risikofaktoren bei der Entwicklung intrakranieller Aneurysmen sind ein steigendes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Östrogen Defizienz und Hypercholesterinämie²³. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Aneurysma an Größe zunimmt oder rupturiert, wird versucht durch die Parameter des PHASES Score zu beschreiben²⁴. Letzterer nennt als Prädiktoren neben der Größe und Lokalisation des Aneurysmas, ein steigendes Lebensalter, arterielle Hypertension, bereits stattgefundene SAB und die Herkunft des/der PatientIn²⁵. So liegt bei PatientInnen aus Japan oder Finnland ein erhöhtes Rupturrisiko, wie auch eine höhere Wahrscheinlichkeit der Größenzunahme des Aneurysmas vor, im Gegensatz zu PatientInnen anderer Ethnien²⁵. SABs oder intrakranielle Aneurysmen treten gehäuft bei Verwandten von SAB-Betroffenen auf²⁶. Eine positive Familienanamnese kann bei 10% der Verwandten ersten Grades, sowie in 15% bei Verwandten zweiten Grades gefunden werden²⁷.

Die schützende Wirkung von Östrogen konnten Turan et. al in einem großen Review über die Korrelation des weiblichen Geschlechts zur Entwicklung von intrakraniellen Aneurysmen, belegen²⁸. Prämenopausal haben Frauen im Vergleich zu Männern, noch ein ca. 1,1-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Aneurysmas, welches sich nach der Menopause, beziehungsweise nach dem 50. Lebensjahr, verdoppelt²⁹ und nach dem 60. Lebensjahr sogar zu einer Ratio weiblich/männlich von 3.3:1 führt³⁰. Keedy et al. beschreiben hingegen eine grundsätzlich erhöhte Inzidenz von intrakraniellen Aneurysmen bei Frauen mit einem bis zu 1,6-fach erhöhten Risiko³¹, welches Frauen, so Kubo et al. auch für eine relativ häufigere Größenzunahme und damit zu einem erhöhten Rupturrisiko prädisponiert^{28,32}.

2.1.2 Pathogenese von Aneurysmen

Sakkuläre Aneurysmen entstehen durch Veränderungen in der Struktur von Arterien. Bis heute bleibt die genaue Ätiologie dieser arteriellen Malformationen ungeklärt, es bestehen jedoch einige Theorien zur Pathogenese²⁶.

Physiologisch bedingt weist die A. basilaris (AB) der intrakraniellen Arterien eine dünnere Gefäßwand auf als die der A. mesenterica superior (AMS). Histologische Untersuchungen zeigen, dass sich in der Tunica media der AMS 35 übereinandergeschichtete Muskelzellen befinden, während die der AB nur 20 Lamellen ausbildet. Weiterhin überwiegt der Anteil der kollagenen und elastischen Fasern der AMS deutlich, wenn man sie mit der AB vergleicht³³. Eine These zur Pathogenese von Aneurysmen sieht die Ursache für das Auftreten eines Aneurysmas in einem Kollagendefizit in der Lamina elastica interna und einer Schädigung der Tunica media. Der Aneurysmasack wird gebildet durch eine Ausstülpung der Tunica intima und Tunica adventitia, die durch den Defekt in der Lamina elastica interna und der Tunica media, hinausragt³⁴. Diese Schädigung der Gefäßwand kann, so Austin et al., durch eine kongenitale Schwäche, degenerative Veränderungen der Lamina elastica interna zum Beispiel durch arterielle Hypertonie, Flussturbulenzen oder atherosklerotische Wandablagerungen, verursacht sein³⁴. Weiterhin kann das Fehlen der Tunica media oder -adventitia, sowie ein Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren, die Ausbildung eines Aneurysmas begünstigen^{31,34,35}.

Die kontinuierliche Schädigung der Tunica intima am Aneurysmahals, nicht wie vorher angenommen am Aneurysmadom, soll durch schnelle Änderungen der Flussrichtung und konsekutiv raschen Veränderungen der Scherkräfte in der Gefäßwand entstehen³⁶. Dieser hämodynamische Stress, der durch die Anatomie bestimmter Gefäße forciert werde, soll ursächlich für den Beginn der Aneurysma Entstehung, der Progression, sowie der Ruptur des Aneurysmas, sein³⁶.

Eine neue Theorie sieht Entzündungsprozesse innerhalb der Lamina interna als maßgeblich für die Entwicklung eines Aneurysmas. So wurde 2011 in einer Fall-Kontroll-Studie ein niedrigeres Blutungsrisiko bei PatientInnen mit regelmäßiger ASS-Einnahme konstatiert³⁷. Eine Studie zu intrakraniellen Aneurysmen bei Nagetieren zeigt, dass nach initialer Endothelschädigung, hier durch eine Hypertension, Makrophagen zumeist als erste Population proinflammatorischer Zellen, das zerebrale Aneurysma infiltrieren³⁸ und eine Aneurysma Progression forcieren, indem sie degradierende, proteolytische Enzyme

sezernieren³⁹. Weiterhin verliert das Endothel am Ort der Schädigung seine Synthesefähigkeit für die endotheliale Stickstoffmonooxid Synthase (eNOS)³⁸, welche von großer Relevanz für die Funktionalität von Blutgefäßen und die Regulation des Blutdrucks ist und auch im Zusammenhang mit der Entstehung von Atherosklerose gesehen wird⁴⁰. Aoki et al. konnten eine Assoziation zwischen der Entstehung von Aneurysmen durch hämodynamischen Stress und der Aktivierung von NFκB durch die PGE-EP2 Rezeptor Signalwirkung nachweisen⁴¹. Die Untersuchung dieser Signalwege spricht dafür, dass die Aktivität von NFκB die Adhäsion von inflammatorischen Zellen, wie zum Beispiel T-Lymphozyten, in Endothelzellen induziert. Auch die Freisetzung des Entzündungsmediators TNF-alpha, der chemotaktisch auf Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen und basophile Granulozyten wirkt³⁷, konnte in Zellkulturen glatter Muskelzellen durch Aspirin inhibiert werden^{42,43}. Die hier erörterten Vorgängen, sowie die Enzyme, Metalloproteinase 2 und 9, könnten von Acetylsalicylsäure nach oben zitierter Theorie inhibiert werden und so den Progress und die Ruptur intrakranieller Aneurysmen unterbinden^{44,45}.

Die Theorie der Inflammation stellt jedoch nur eine der Theorien in der Pathogenese von intrakraniellen Aneurysmen dar und wird in Zusammenhang mit hämodynamischer Beanspruchung und alternierenden Flusseigenschaften durch geometrische Varianten der Ursprungsarterien gesehen^{46,47}. Pateau et al. brachten die Pathomechanismen in einen Zusammenhang von, in Wechselwirkung stehenden Veränderungen, ausgelöst durch hämodynamischen Stress. Dieser soll zur Degeneration der Tunica intima, sowie einer Überdehnung der Gefäßwand führen⁴⁶. Eine derart hervorgerufene, marginale Aussackung des Gefäßes löst, so Pateau et al., alternierende Flusseigenschaften aus, die zu regelwidrigen Scherkräften und endothelialer Dysfunktion führten⁴⁶. Die Ausbildung des sakkulären Aneurysmas komme durch weitere myointimale Hyperplasie, sowie durch Thrombose und Ablagerungen von Lipid und resultierender Makrophagen Infiltration zustande⁴⁶.

2.1.3 Aneurysmamorphologien und -lokalisationen

Intrakranielle Aneurysmen können in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: fusiforme, dissezierende, mykotische und sakkuläre Aneurysmen, von denen letztere 90% aller intrazerebraler Aneurysmen ausmachen³¹. Des Weiteren werden sie unterteilt in echte Aneurysmen (*Aneurysma verum*), bei denen die Adventitia mitbetroffen ist und falsche Aneurysmen (*Aneurysma spurium/falsum*), mit kompletter Ruptur der Gefäßwand und einer perivaskulären Hämatombildung, welches in Kontakt zu dem Gefäßlumen steht⁴⁸. Die Mehrzahl der Aneurysmen ist sakkulär und weist eine beeren- bis sackförmige Morphologie auf. Die typischen Lokalisationen (80-90% der intrakraniellen Aneurysmen) befinden sich in der vorderen Zirkulation, die sich aus dem größten Anteil des Circulus arteriosus Willisii, genauer der Arteria communicans anterior (Acom), Arteria carotis interna (ACI), Arteria cerebri media (MCA), Arteria cerebri anterior (ACA) und Arteria communicans posterior (Pcom), formiert⁴⁹.

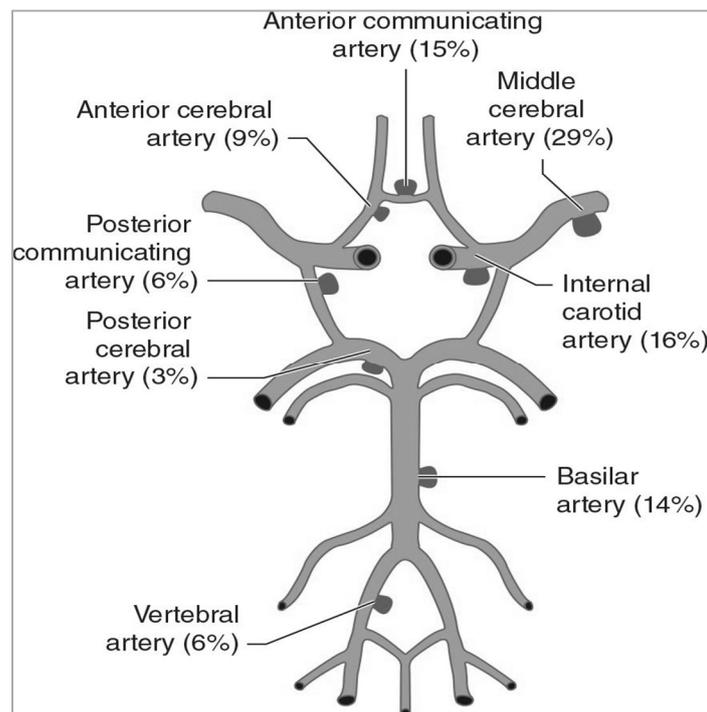


Abbildung 2: Häufigkeiten und Lokalisationen von intrakraniellen Aneurysmen⁵⁰

Aneurysmen können hier vor allem in der Acom (40%), der MCA-Bifurkation in der Sylvischen Fissur an M2 Ästen (20%) und der Seitenwand der A. carotis interna oder ihren Ästen, der A. ophthalmica und der Pcom (30%), auftreten. Nur etwa 10-20% der intrakraniellen Aneurysmen sind im vertebrobasilärem Stromgebiet zum Beispiel an der

Basilarisspitze oder der A. cerebri posterior lokalisiert⁵¹. Symptome können auch durch nicht rupturierte Aneurysmen entstehen, welche Druck auf die Nachbarschaftsstrukturen ausüben. So kann sich beispielsweise eine Abducens- oder Oculomotorius Parese bei einem Pcom-Aneurysma entwickeln⁵², während eine monokuläre Blindheit für ein größeres Acom-Aneurysma sprechen kann³.

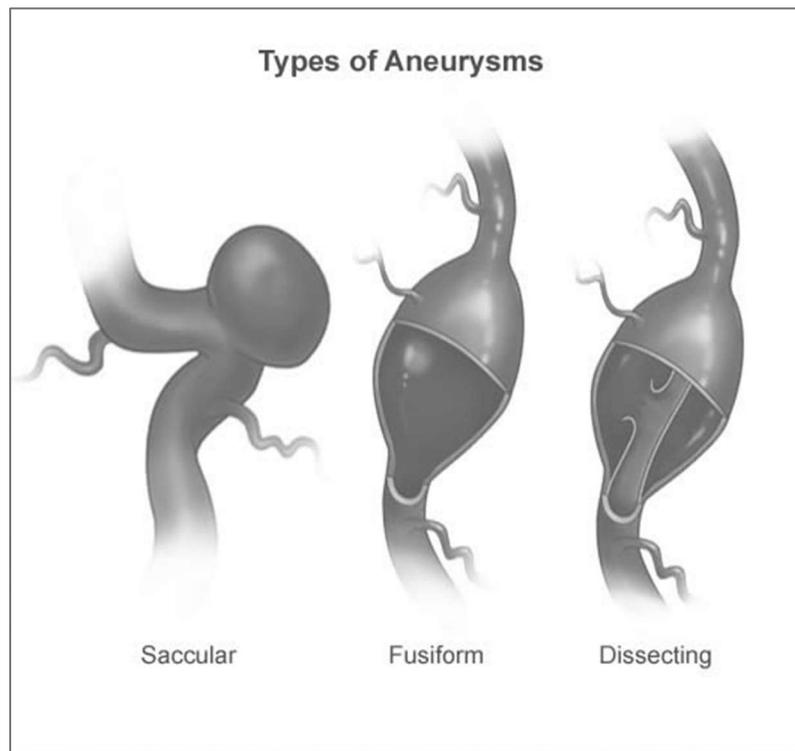


Abbildung 3: Aneurysmamorphologien⁵³

Fusiforme Aneurysmen treten nur selten in <1% auf⁵⁴ und definieren sich als spindelförmige Ektasien der Gefäßwand, die zumeist im Alter durch Arteriosklerose oder eine Dissektion der Arterie verursacht werden⁵⁵. Bei großen, fusiformen Aneurysmen in der A. basilaris ist der Hirnstamm durch Komprimierung gefährdet⁵⁶. Durch die zugrunde liegende Pathophysiologie, der Verzögerung des Blutflusses im Aneurysma, ist vor allem in den Randbezirken eine Thrombenbildung möglich und es können embolische Infarkte oder der Verschluss perforierender Arterien resultieren⁵². Bei Ischämien und fehlenden Symptomen durch Verdrängung kann im speziellen Fall eines Aneurysmas im vertebrobasilärem Stromgebiet eine Antikoagulation die Behandlung der Wahl darstellen, wenn indiziert werden aber auch eine endovaskuläre Versorgung oder neurochirurgisches Clipping des Aneurysmas angestrebt⁵⁶.

3 BEDEUTUNG UND EPIDEMIOLOGIE DER ANEURYSMATISCHEN SUBARACHNOIDALBLUTUNG (SAB)

3.1 EPIDEMIOLOGIE

Bei der SAB handelt es sich um eine arterielle Blutung, in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Raum zwischen der Arachnoidea mater und der Pia mater²⁰. Sie kann neben Aneurysmen auch durch die Ruptur von arterio-venösen Malformationen, Vaskulitiden, intrazerebralen Tumoren oder der Dissektion einer Arterie hervorgerufen werden²⁰.

Die Prävalenz der aneurysmatischen SAB beträgt 2,8%, jedoch liegen hier die Angaben zur jährlichen Inzidenz eines rupturierten Aneurysmas weit auseinander²⁹. Rinkel et al. konstatierten 2001 eine Inzidenz von 6 Fällen auf 10000 Patientenjahre⁵⁷, wohingegen sie sich nach Feigin 2009 auf 2-22,5 Betroffene/100000 Einwohner beziffert, untersucht in einer weltweiten Studie zur Ursache von den unterschiedlichen Schlaganfallentitäten⁵⁸.

Die Wahrscheinlichkeit eine SAB zu erleiden, unterscheidet sich nach Herkunftsland. So existiert in Finnland und Japan eine höhere Inzidenz an SAB-Betroffenen, die sich hingegen nicht durch eine höhere Prävalenz nicht rupturierter, intrakranieller Aneurysmen erklären lässt²⁹. Etwa 60% der PatientInnen befinden sich in der 4.-6. Lebensdekade, wenn sie eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung erleiden^{3,59}.

Betreffend einer familiären Prädisposition zeigt sich nach Nakagawa et al. eine SAB-Inzidenz von 17,9% bei PatientInnen, deren Eltern oder Geschwister selber eine SAB erlitten⁶⁰. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer SAB zu erkranken, wurde durch van Gijn et al. für Verwandte ersten Grades sogar auf das drei bis siebenfache, im Gegensatz zur Bevölkerung ohne familiäre Disposition, ermittelt³.

Bei 50% der PatientInnen mit einer aneurysmatischen SAB treten bleibende Defizite auf und nur ein Drittel der Erkrankten ist nach Auftreten der Blutung weiterhin in der Lage sich eigenständig zu versorgen⁶¹. Von den Betroffenen, die wieder in den Alltag finden, äußerten nur 25% keine neurologischen oder psychischen Folgeschäden⁶².

3.2 RISIKOFAKTOREN

Die Mechanismen, die zu der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas führen, lassen sich in modifizierbare und nicht modifizierbare Ursachen unterscheiden. Nicht modifizierbare Risiken, wie Lebensalter, Geschlecht und familiäre Prädisposition wurden zum Teil schon in der Epidemiologie der SAB angesprochen. Der 2015 konzipierte PHASES Score definiert Risikofaktoren und die Relevanz ihrer Kumulation, die zu einer Progression des Aneurysmas, wie auch zu dessen Ruptur führen können²⁴. Prädiktoren für die Entstehung einer aneurysmatischen SAB sind ein höheres Lebensalter, das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, sowie die Größe des Aneurysmas. Hier erfolgt eine weitere Differenzierung mit Cut-off Werten bei 7mm, 10mm und 20mm Aneurysmadurchmesser und entsprechend signifikant ansteigenden Rupturrisiken^{24,25}. Ist das Aneurysma zum Beispiel 6mm groß liegt nach dem PHASES Score, trotz Hypertonus und hohem Alter, ein geringes Rupturrisiko vor. Würde hingegen eine Aneurysmagröße von >20mm vorliegen, modifiziert die Aneurysma Lokalisation das individuelle SAB-Risiko von einem beispielsweise mittelgradigen Rupturrisiko eines ACI-Aneurysmas, (5% in den nächsten 5 Jahren bei einem nordamerikanischen Patienten ohne arterielle Hypertension und SAB in der Vorgeschichte, Alter <70 Jahre) auf ein Risiko von >15%, sofern es sich um ein Aneurysma in der posterioren Zirkulation handelt²⁵.

Lindbohm et al. betonten, dass nicht nur die Gefahr einer Aneurysmaruptur, sondern auch das Risiko ansteigt, an einem plötzlichen Tod durch eine aneurysmatische SAB zu versterben, wenn ein arterieller Hypertonus und Nikotinabusus kontemporär vorliegen⁶³. In der genannten Veröffentlichung wurde konstatiert, dass in bisherigen Untersuchungen der SAB oft nur hospitalisierte PatientInnen eingeschlossen wurden. Da aber bis zu 25% der Betroffenen bereits auf dem Weg ins Krankenhaus versterben, wurde auch letztere Gruppe in dieser Studie mit berücksichtigt⁶³.

3.3 KLINISCHE MANIFESTATION

Die aneurysmatische SAB stellt ein akute lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, bei dem ein Viertel der Betroffenen schon vor Eintreffen im Krankenhaus verstirbt⁵²

Das führende klinische Symptom ist ein ungewöhnlich starker und plötzlich einsetzender Kopfschmerz (auch „thunderclap“ headache oder Vernichtungskopfschmerz genannt), welcher begleitet werden kann von Meningismus und vegetativen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen und epileptischen Anfällen^{3,64}. Sogenannte „warning leaks“, „minor leaks“ oder „Sentinel-Blutungen“ lassen sich bei 30-50% der SAB-PatientInnen finden und beschreiben kleinere Vorläufer Blutungen, die mit einer hohen Nachblutungsgefahr in den darauf folgenden Tagen bis Wochen, sowie einem signifikant schlechterem Outcome einhergehen^{22,65-67}.

Neben den typischen Kopfschmerzen, die nicht immer vorhanden sein müssen, können bei 6% der PatientInnen Krampfanfälle als Initialsymptom der Blutung auftreten²⁰. Außerdem werden bei einem Teil der PatientInnen fokalneurologische Defizite, wie Gesichtsfeldausfälle oder andere Hirnnervenausfälle parallel zum Kopfschmerzereignis anamnestiziert^{20,51}. Das klinische Bild kann sich sehr vielfältig manifestieren von arterieller Hypertension, Pyrexie, Photophobie und Bewusstseinsstörungen bis zu Nacken-, Schulter oder auch Rückenschmerzen bei einer Veränderung der Blutlokalisierung^{20,65}.

Das sogenannte Terson Syndrom, eine intraokuläre Blutung, prägt sich in 2-40% der Fälle aus und kann bei den PatientInnen eine vollständige Erblindung auslösen^{65,68}. Verursacht wird es durch den plötzlich ansteigenden intrakraniellen Druck, welcher bei einer schweren und anhaltenden Ausprägung zu komatösen Zuständen, einer rapiden Verschlechterung bis hin zum Hirntod führen kann und deshalb mit einer höheren Mortalität assoziiert wird^{20,65,68}.

3.4 DIAGNOSTIK

3.4.1 CT

Die Computertomographie stellt eine sehr sensitive Methode zum Nachweis akuter SABs dar, abhängig von dem Zeitpunkt der Ausführung nach dem Kopfschmerz Ereignis. Die Sensitivität beträgt in den ersten 6 Stunden 93% und steigt auf nahezu 100% innerhalb der ersten 12 Stunden an, fällt danach aber bis auf 60% bis zum siebten Tag^{65,69}. Typisch für die SAB ist das Auftreten von hyperdensen, extravasalen Blut in den basalen Zisternen, sowie in der sylvischen, interpedunkulären oder interhemisphärischen Fissur^{3,59,65}.

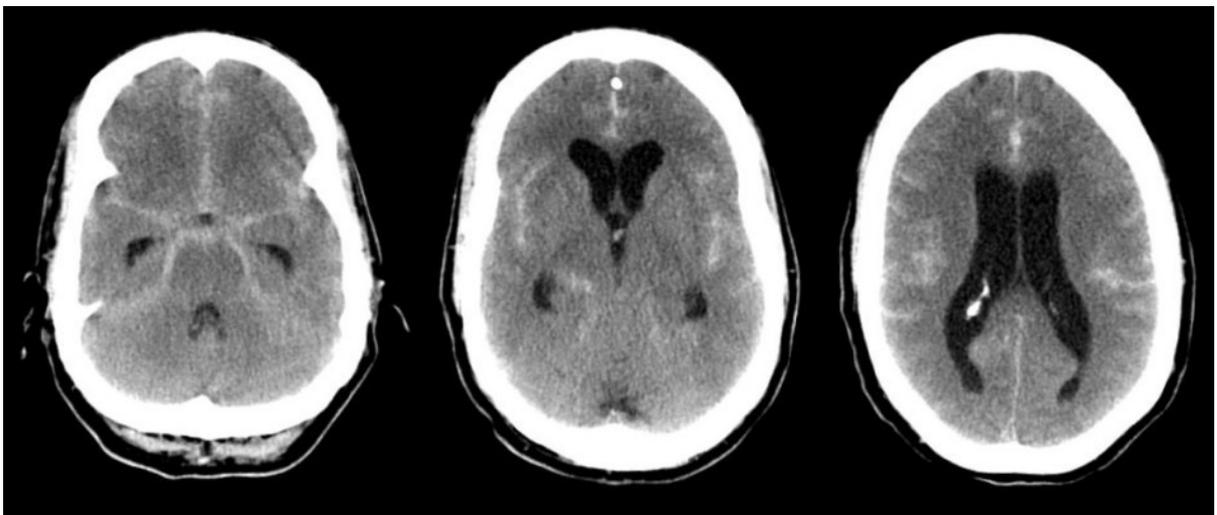


Abbildung 4: SAB im cCT

Die Fragestellung an das kraniale CT (cCT) sollte auch Hirnödeme, Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem oder einen möglichen Liquoraufstau als Komplikationen mit einbeziehen²⁰. Untersuchungsergebnisse im cCT werden anhand der 4 Punkte Skala nach Fisher klassifiziert⁷⁰, welche betreffend der Schwere der aneurysmatischen SAB und des Risikos Vasospasmen zu entwickeln⁵¹, als verlässlichste Methode zur Beschreibung der CT Resultate angesehen wird.

Tabelle 1: Modifizierte Fisher Skala zur Vorhersage von Vasospasmen nach SAB

Grad	Befund im kraniellen CT
0	Kein Blutungsnachweis
1	Diffuse oder fokale dünne Schicht subarachnoidalen Blutes, keine intraventrikuläre Blutung
2	Diffuse oder fokale dünne Schicht subarachnoidalen Blutes mit intraventrikulärer Blutung
3	Diffuse oder fokale dicke Schicht subarachnoidalen Blutes ohne intraventrikuläre Blutung
4	Diffuse oder fokale dicke Schicht subarachnoidalen Blutes mit intraventrikulärer Blutung ⁷¹

Die Detektion der SAB kann fehlschlagen (ca. 2%), wenn das Ereignis schon länger zurück liegt³. Aus diesem Grund ist bei negativen oder nicht eindeutigen Befunden im cCT eine Lumbalpunktion indiziert, sofern die klinischen Symptome weiter den Verdacht einer SAB begründen^{20,49}. So lässt sich im Liquor eine Xanthochromie darstellen, die durch den Abbau der Erythrozyten verursacht wird³. Durch die Freisetzung der Bestandteile von Hämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin, resultiert eine Gelbfärbung des Liquors. Der Effekt der Xanthochromie ist bis zu zwei Wochen nachweisbar, wird aber erst nach etwa 12 Stunden im Liquor sichtbar^{20,57}. Weiterhin ist der Nachweis von Siderophagen und Ferritin im Rahmen der LP richtungsweisend für eine SAB²⁰.

Die CT-Angiographie ist zur Identifizierung der Aneurysmalage Mittel der Wahl, sobald der Verdacht einer SAB durch ein CT oder eine LP verifiziert wurde⁵¹. Des Weiteren ist eine intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie zielführend, um die Blutungsquelle zu bestimmen⁶⁵. Relevant ist hierbei, dass alle intrakraniellen Arterien dargestellt werden, da ca. 20-25% der Betroffenen multiple Aneurysmen aufweisen^{22,52}.

Die Transkranielle Dopplersonographie sollte im Verlauf ab dem dritten Tag zum eventuellen Nachweis von Vasospasmen, erfolgen²⁰.

3.4.2 DSA

Die digitale Subtraktionsangiographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik von arteriellen Gefäßerkrankungen⁷² und dem Follow Up nach endovaskulären Therapien dar^{73,74}. Sie eignet sich einen restlichen Blutfluss in das Aneurysma darzustellen und zu evaluieren, da sie in der Lage ist drei-dimensionale, dynamische und räumliche Informationen wiederzugeben⁷⁵. Der Vorteil der DSA im Gegensatz zur Magnetresonanztomographie, scheint eine geringere Empfindlichkeit für Materialartefakte durch das Device zu sein, sodass eine höhere Spezifität und Sensitivität in der Darstellung von Residuen, gegenüber des kontrastverstärkten MRTs, gewährleistet werden können^{73,76,77}



Abbildung 5: Basilarisspitzenaneurysma (DSA), laterale Projektion

Die Methode erfordert den arteriellen Zugang in die Arteria femoralis und das retrograde Vorschieben eines Katheters über den Aortenbogen in die hirnversorgenden Arterien. Alternativ kann ein Zugang über die Arteria radialis verwendet werden. Anschließend wird ein Kontrastmittel (KM) injiziert und es folgt, unter Durchleuchtung, die Darstellung der

verschiedenen Gefäße und ihrer Aufzweigungen. Zu Beginn wird, ohne Kontrastmittel, ein Leerbild als Maske definiert, welches in den folgenden Darstellungen mit KM in „real time“ substrahiert wird⁷⁸. So kann in Echtzeitverarbeitungen der KM-Fluss durch die Gefäße abgebildet werden. Durch das „roadmapping“, also die anfängliche Aufnahme der Maske, kann KM gespart und die Sondierung der Gefäße im Verlauf erleichtert werden⁷⁸.

Die höhere Invasivität der DSA im Vergleich zum cCT, birgt thromboembolische Komplikationen. So konstatierten Willinsky et al. 2003, dass neurologische Komplikationen während einer konventionellen Angiographie, mit zunehmenden Lebensalter signifikant häufiger auftraten⁷⁹. Des Weiteren erlitten PatientInnen mit vorbestehenden zerebrovaskulären Erkrankungen (ZVEs) häufiger neurologische Komplikationen, als solche ohne ZVEs⁷⁹. Auch das Auftreten von einem Aneurysma spurium an der Punktionsstelle, sowie allergische und nephrotoxische Reaktionen auf das Kontrastmittel sind möglich^{75,79}.

3.5 SKALEN ZUR EINSCHÄTZUNG DER SCHWERE EINER SAB

Die Skala der World Federation of Neurosurgeons (WFNS), basiert auf der Glasgow Koma Skala und korreliert besonders gut mit der präoperativen Vigilanz (siehe Tabelle 1). Die häufigsten genutzten Skalen sind allerdings modifizierte Hunt und Hess Klassifikationen (Tabelle 2)⁵¹. Schon 1968 entwickelten Hunt und Hess die heutzutage noch verbreitet genutzte Skala zur Einschätzung des Operationsrisikos von PatientInnen mit aneurysmatischer SAB^{49,80}.

Tabelle 2: World Federation of Neurosurgeons (WFNS) – SAB-Skala⁸¹

WFNS Grad	GCS Score	Motorisches Defizit
1	15	∅
2	14-13	∅
3	14-13	Vorhanden
4	12-7	∅ oder vorhanden
5	6-3	∅ oder vorhanden

angepasst durch A.L

Tabelle 3: Hunt&Hess Skala

Grad*	Klinik
0	Nicht rupturiert
1	Leichter Meningismus, geringe Kopfschmerzen, ∅ neurologischen Defizite
2	Meningismus, moderater Kopfschmerz, evtl. Hirnnervendefizite, ∅weiteren neurologischen Defizite
3	Evtl. leichtes fokales neurologisches Defizit, Somnolenz
4	Stupor, leichte bis schwere Hemiparese
5	Tiefes Koma

*Die Einordnung erfolgt in den nächst schwereren Grad bei relevanten systemischen Erkrankungen wie Diabetes, Arteriosklerose, chronische pulmonare Hypertonie sowie aHT und schweren Vasospasmen- diagnostiziert in der Arteriografie⁸⁰

angepasst durch A.L

Neben der WFNS Skala und der H&H Skala zur Einschätzung einer SAB, wird in Studien häufig die modifizierte Rankin Skala zur Beurteilung des neurologischen Outcomes der PatientInnen verwendet. Sie beschreibt den neurologischen Zustand von PatientInnen nach Hirninfarkten und reicht von 0 = keine Symptome bis zu 6 = Tod.

Tabelle 4: Modifizierte Rankin-Skala (mRS)⁸²

Grad	Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Behinderung, Alltagsaktivitäten können verrichtet werden
2	Leichte Behinderung, Einschränkungen im Alltag, kann sich ohne Hilfe versorgen
3	Mittelschwere Behinderung, hilfsbedürftig im Alltag, ohne Hilfe gehfähig
4	Höhergradige Behinderung, hilfsbedürftig bei der Körperpflege, nicht ohne Hilfe gehfähig
5	Schwere Behinderung, Patient benötigt ständige pflegerische Hilfe, bettlägerig, inkontinent
6	Tod

3.6 PROGNOSE UND KOMPLIKATIONEN

Normalerweise sistiert die Blutung aus dem Aneurysma spontan⁶⁴. Wahrscheinlich wird die Hämostase verursacht durch einen intrakraniellen Druckanstieg, der hohe Werte vergleichsweise der arteriellen Systole erreichen kann und zur vorübergehenden Kompression von zerebralen Arterien führt^{22,83,84}.

Arterielle Vasospasmen gefährden die PatientInnen nach dem Ereignis und können konsekutiv Schlaganfälle, einen Hydrozephalus oder Rezidivblutungen auslösen⁵². Die Gefahr der Vasospasmen besteht vor allem ab 74h bis zu 12 Tagen nach der subarachnoidalen Blutung^{20,49}. Schon früh nach dem Ereignis werden entzündungsfördernde Mediatoren ausgeschüttet und führen zusammen mit anderen Prozessen, wie der Aktivierung des Komplementsystems, zur Entstehung der Vasospasmen^{83,85}. Da Letztere einen starken, negativen Einfluss auf Mortalität und Morbidität der PatientInnen haben, wird vor allem mittels Nimodipin, einem L-Typ Dihydropyridin Kalziumkanal-Antagonisten therapiert, welcher das Outcome nach aneurysmatischer SAB durch Senkung von spätauftretenden zerebralen Ischämien verbessert^{49,86}.

Eine andere häufige Komplikation ist die Rezidivblutung, die vor allem dann auftritt, wenn das ursächliche Aneurysma nicht behandelt wurde. Das Risiko für eine Nachblutung ist in den ersten 72 Stunden am höchsten und liegt bei 8-12%^{20,84}. Die Inzidenz beträgt in den ersten 14 Tagen ca. 20% und wird im späteren Verlauf auf 2% pro Jahr präsumiert²⁰. Intraparenchymatöse Wühlblutungen sind nach einer initialen SAB typisch, da der subarachnoidale Raum von der ersten Blutung noch verklebt ist⁸⁷. Zur Prophylaxe einer Nachblutung, welche mit Letalitätsraten von 70-90% einhergeht, sollte betreffend des Blutdruckmanagements, der systolische Druck unter 160mmHg eingestellt werden^{64,88}.

Eine weitere Herausforderung ist das Management eines Hydrozephalus als Folge der SAB. Dieser tritt durch Störung der Liquorzirkulation und/oder -resorption in bis zu 15-28% bei SAB-Betroffenen auf^{20,49,84}. Klinisch zeigt sich ein Hydrozephalus malresorptivus durch eine Vigilanzminderung und gegebenenfalls fokale neurologische Defizite⁴⁹. Die Therapie besteht oft in der operativen Anlage einer Ventrikeldrainage oder langfristig mithilfe eines ventrikuloperitonealen Shunts⁸⁸.

4 THERAPIE INTRAKRANIELLER ANEURYSMEN

Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen begann im Jahr 1937 durch Walter Dandy, der das mikrochirurgische Clipping entwickelte. Dandy therapierte damals ein ACI Aneurysma unter Eröffnung der Schädelkalotte und Nutzung eines V-förmigen, verformbaren Silberclips, den er bei einem Patienten mit schmerzhafter Oculomotoriusparese um den Aneurysmahals positionierte, um so das dünnwandige Aneurysma vom Blutfluss auszuschalten⁸⁹. Schon zwei Wochen nach der Operation ließ sich bei dem Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik verzeichnen⁹⁰.

4.1 COILING

Erst 1991 wurde die Technik des endovaskulären Coilings durch Guglielmi et al. publiziert^{5,91}. Über einen Mikrokatheter, meist über die Arteria femoralis eingeführt, werden die Platinspiralen im Inneren des Aneurysmas positioniert und elektrolytisch abgelöst⁹². Das Aneurysma wird so durch die Formierung eines Thrombus um die Coils, aus der Blutzirkulation ausgeschaltet⁹¹.

Das 2005 veröffentlichte International Subarachnoid Aneurysmal Trial (ISAT) leitete mit seinen Resultaten, ob sich das chirurgische Clipping oder das endovaskuläre Coiling besser zur Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen eignete, einen Paradigmenwechsel in der Therapie intrakranieller Aneurysmen ein⁹³. Die Überlebenschancen für PatientInnen nach endovaskulärem Coiling war über einen Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren signifikant höher, als in der Kohorte der geclippten Aneurysmen^{94,95}. Obwohl die Rate an Nachblutungen bei endovaskulär therapierten PatientInnen, mit einem erhöhten Relativen Risiko gegenüber dem Clipping einher ging, profitierten die genannten PatientInnen mit einem grundsätzlich niedrigeren mRS-Score und selteneren Begleit- oder Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Krampfanfällen^{94,95}. Die ISAT Studie konstatierte bezüglich der Okklusionsraten von endovaskulär gecoilten Aneurysmen eine Verschlussrate von 66% der Aneurysmen im Vergleich zu 82% der geclippten Aneurysmen, im Follow Up nach einem Jahr⁹³.

Besonders bei breitbasigen Aneurysmen, sowie Bifurkationsaneurysmen kann aber oft keine zufriedenstellende Verschlussrate erreicht werden⁹⁶. Die größte Limitierung für das Coiling stellt die Geometrie der Zielaneurysmen dar. Bei einem Aneurysmahals über 4mm Weite und einer dome to neck ratio <1,5-2mm, gilt das Aneurysma als schwierig oder gar

unmöglich mit Coils zu therapieren, ohne additive Techniken wie Stents zu nutzen⁹⁷. Des Weiteren kommt es nach endovaskulärem Coiling häufiger zu Aneurysmarezidiven^{98,99}. So fanden Raymond et. al in einer Kohorte von 501 PatientInnen nach einem Follow Up von einem Jahr, nur bei 38% der PatientInnen eine vollständige Okklusion des Aneurysmas⁹⁸. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurden in den folgenden Jahren die endovaskulären Therapieansätze ausgeweitet.

4.2 FLOW DIVERTER UND DAS WOVEN ENDOBRIDGE DEVICE (WEB)

Im Zuge der Diversifikation der Therapieansätze wurden auch intraluminale Flow diverter, sowie intrasakuläre Flow disrupter entwickelt⁹⁶.

Die Technik, das Aneurysma durch einen Flow diverter auszuschalten, beschreibt einen neuen Angriffspunkt eines Device. Hier wird ein Stent mit einer hohen Dichte an Drähten in die Ursprungsarterie des Aneurysmas implantiert und bildet so ein Gerüst, an dem neues Endothel proliferieren kann. Anders als bisher wird folglich das Aneurysma vom Blutfluss isoliert, obwohl das Device sich nicht im Aneurysma selbst, sondern im Trägergefäß befindet¹⁰⁰.

Flow diverter bieten eine hohe Effektivität und Sicherheit^{101,102}, haben aber den Nachteil dass die PatientInnen aufgrund des höheren Thromboembolierisikos zeitweise eine duale und lebenslänglich eine Mono-Antiaggregation erhalten müssen. Des Weiteren ist der Einsatz in der Anwendung von rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen limitiert, da die Okklusion des Aneurysmas wesentlich länger dauert und so die Blutungsgefahr im akuten Intervall zu hoch wäre. Weitere Einschränkungen betreffen die Anwendbarkeit bei Bifurkationsaneurysmen¹³.

Ein weiteres neueres, in diesem Fall intrasakuläres Device zur Therapie von breitbasigen, intrakraniellen Aneurysmen ist das sogenannte Woven EndoBridge Device (WEB), welches bei Bifurkationsaneurysmen, sowie Aneurysmen mit einem Durchmesser des Aneurysmahalses >4mm anwendbar ist¹⁰³. Sobald das Device, elektrothermisch abgelöst und in den Aneurysmasack abgesetzt ist, führt das WEB am Aneurysmahals zu einer Blutflussmodifikation und induziert innerhalb des Aneurysmas eine Thrombose durch die Stase des Blutes¹⁰⁴. In der Entwicklung des WEB entstand initial eine „single layer“ Form des Woven EndoBridge, auch WEB I genannt, welche aus 144 geflochtenen Nitinoldrähten aufgebaut war und eine ovale Form innehatte, aber nie kommerzialisiert wurde¹⁷. Es bestand

aus einem einzigen Geflecht und sollte dazu führen den Blutfluss am Aneurysmahals zu unterbrechen und somit das Aneurysma aus der Blutzirkulation auszuschalten^{103,104}.

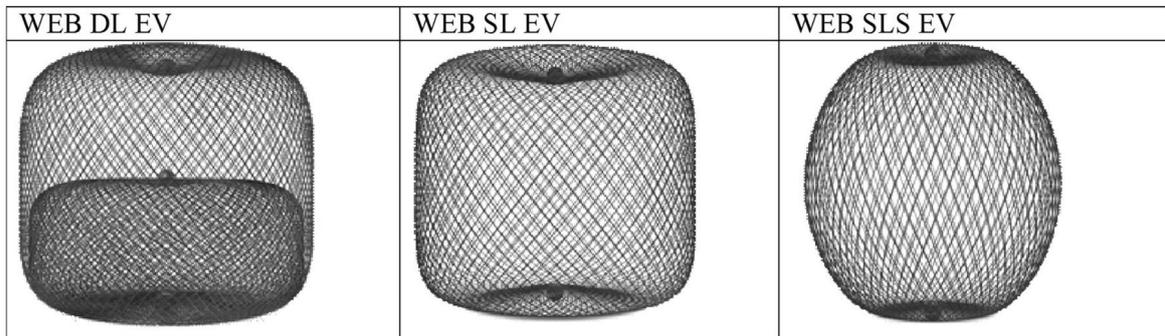


Abbildung 6: Verschiedene Generationen des WEB Devices: WEB DL; SL, SLS¹⁰⁵

Um höhere Okklusionsraten zu erzielen wurde das WEB-dual layer (DL/WEB II) kreiert, welches einen zweiten Käfig, proximal im Inneren gelegen enthielt und eine Fass ähnliche Form aufwies, um einen besseren Abschluss der breitbasigen Aneurysmen zu garantieren (siehe Abb. 6)¹⁷. Der Mikrokatheter zur Freisetzung des Device war ein „high profile“-Katheter, der vor allem auf graden Gefäßabschnitten navigierbar und in den Größen von 0.027, 0.033 bis 0.038 erhältlich war¹⁰⁶. Dieses Device wurde allerdings 2013 durch die WEB Single Layer (SL) Edition ersetzt¹⁰⁶, welches die „Fass Form“ des WEB-DL mit einer höheren Anzahl an Nitinol-Drähten innerhalb eines Layers kombiniert und so ohne doppelten Cage zur gleichen Effektivität hinsichtlich der Okklusionsrate und geringeren Mortalitätsraten als das WEB-DL führt^{104,107-109}. Zeitgleich wurde außerdem die dritte WEB Generation, das WEB-SLS (single layer spherical) eingeführt^{104,107}, welche eine besondere sphärische Form aufweist und sich für kugelige und eiförmige Aneurysmen mit einer V-förmigen Anatomie des Aneurysmahalses eignet¹⁰⁷. Pierot et al. konnten 2017 in der WEBCAST Studie bestätigen, dass das WEB-SL/SLS eine ebenso gute Effizienz, wie die DL-Variante aufweist, gleichzeitig eine reduzierte Durchlässigkeit durch das dichtere Drahtgeflecht mit sich bringt und durch den kleineren 0.021 Mikrokatheter besser und auch in kurvigen Gefäßverläufen navigierbar ist¹¹.

Das WEB hat sich seit seiner Entwicklung als sicheres Device mit einer sehr niedrigen Morbidität wie auch Mortalität bewährt^{9-12,96,110}. Anfangs nur in nicht rupturierten Aneurysmen genutzt, konnte später gezeigt werden, dass es sich auch in der Anwendung rupturierter intrakranieller Aneurysmen als sicheres Device eignet^{14,111-113}. In den aktuellsten Studien gegenüber dem Stent assistierten Coiling konnte das WEB mit niedrigeren Komplikationsraten, sowie einer höheren Sicherheit in der Behandlung

rupturierter Aneurysmen überzeugen und hohe Okklusionsraten im Follow Up aufweisen (83,3% kompletter Verschluss; 93,9% adäquater Verschluss)¹¹⁴. Besonders die reduzierte Notwendigkeit der Aggregationshemmung, sowie eine rasche Ausschaltung des Aneurysmas aus der Blutzirkulation, ist im Akutfall der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung von Vorteil¹¹¹. Außerdem konnte der bisherige Einsatz in breitbasigen und Bifurkationsaneurysmen in den neuesten Studien auch auf kleinere, sowie Aneurysmen in atypischen Lokalisationen ausgeweitet werden, sodass das Device noch breiter einsetzbar geworden ist^{115,116}. Das neue WEB 17 implantierbar durch einen VIA 17 (0.017) Mikrokatheter, erlaubt nun auch distalere und kleinere Aneurysmen zum Beispiel in der Acom, durch eine bessere Sondierbarkeit und eine kleinere Kathetergröße zu versorgen¹¹⁷.

5 BEWERTUNGSSKALEN DER ANEURYSMAOKKLUSION NACH INTERVENTION

Kürzlich wurden spezifische Phänomene hinsichtlich des Okklusionsverhalten von WEB-behandelten Aneurysmen beschrieben, die im Folgenden genauer erläutert werden. In manchen Fällen nach der Behandlung tritt zum Beispiel eine WEB Kompression oder eine residuelle Füllung des WEB Device auf. In vielen Fällen bildet sich ein proximaler Rezessus an der Aneurysmabasis aus, welcher typisch für ein normal konfiguriertes WEB ist und keinen Aneurysmarest darstellt¹⁶.

5.1 WOS

Die bisherigen Einordnungen fanden mittels der Web Occlusion Scale (WOS) statt, die sich bewährt hatte, zuverlässig und einheitlich den Grad der Aneurysmaokklusion zu beschreiben¹. WOS 0 (Abb. 7, Bilder A+B) fasst zwei unterschiedliche Zustände zusammen, in denen das Aneurysma komplett ausgeschaltet ist, das WEB im Bereich der Basis lediglich unterschiedliche Konfigurationen aufweist. WOS 1 (Abb. 7, Bild C) zeigt einen Rest am Aneurysmahals, WOS 2 unterdessen beschreibt einen manifesten Aneurysmarest bzw. ein Aneurysmarezidiv (Abb. 7, Bild D).

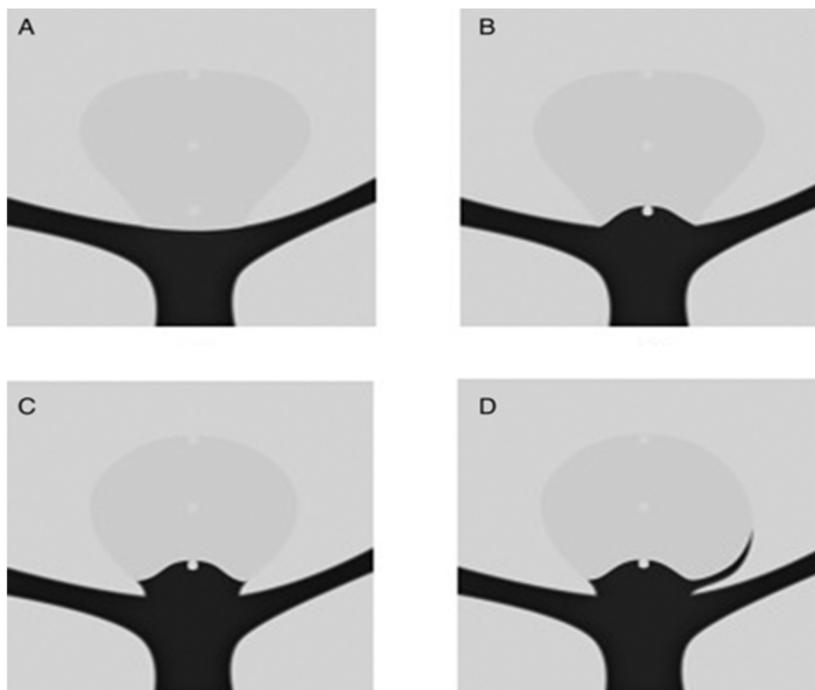


Abbildung 7: WOS-Skala¹

Die WOS erwies sich jedoch, bezogen auf oben genannte Verhaltensweisen der Residuen als unzureichend, deshalb wurde 2016 der Bicêtre Occlusion Scale Score (BOSS) entwickelt, der die unterschiedlichen Zustände im Follow Up spezifischer wiedergeben soll¹⁶.

5.2 BÎCETRE OCCLUSION SCALE SCORE (BOSS)

Boss Grad 0 beschreibt eine komplette Ausschaltung des Aneurysmas und verhält sich ähnlich zu Grad 0', bei dem der proximale Rezessus des WEB zu sehen ist, ähnlich WOS 0. Grad 1 zeigt eine Kontrastierung im Inneren des WEB Device¹⁶.

Grad 2 der BOSS beschreibt ein manifestes Residuum am Aneurysmahals, anders als bei Grad 3, bei dem ein Aneurysmarest im Raum zwischen dem Device und der vorbestehenden Aneurysmawand klassifiziert wird. Die stärkste Ausprägung eines Rezidivs zeigt Grad 1+3, bei dem das Kontrastmittel im Inneren, wie auch um das WEB herum sichtbar ist¹⁶.

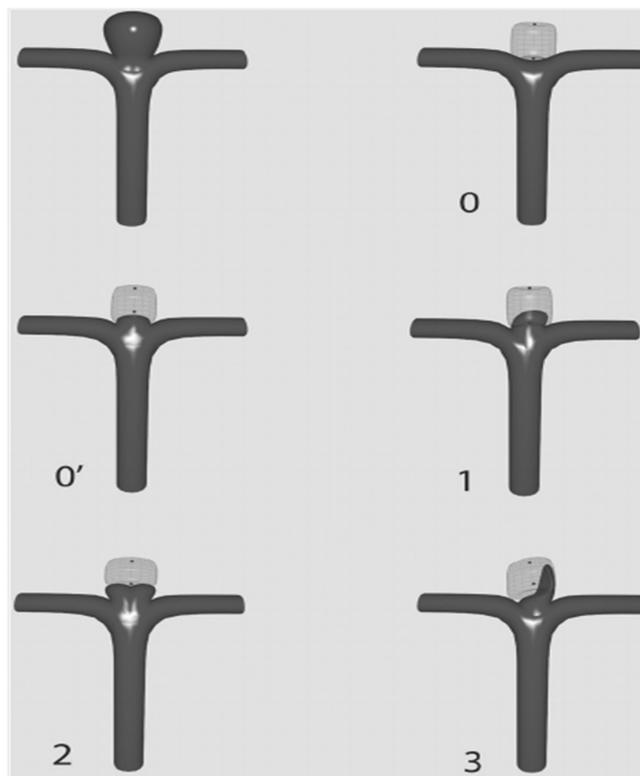


Abbildung 8: BOSS-Klassifikation¹⁶

5.3 O'KELLY MAROTTA SKALA (OKM)

Die O' Kelly Marotta Skala wurde ursprünglich zur Beurteilung der Aneurysmaokklusion nach Flow diverter Implantation entwickelt, da die vorher genutzte Raymond and Roy Skala für gecoilte Aneurysmen nicht adäquat zur Beurteilung des Behandlungserfolges nach Flow diverter Implantation eingesetzt werden kann¹¹⁸. Eine große Differenz in der Beurteilung der Therapieeffizienz ist, dass ein kleiner Halsrest bei Aneurysmen nach endovaskulärem Coiling toleriert werden kann, wohingegen diese Konfiguration bei Aneurysmen mit implantierten Flow divertern zu progressivem Aneurysmawachstum, spontaner Ruptur oder sogar einer Massenblutung führen kann¹¹⁸.

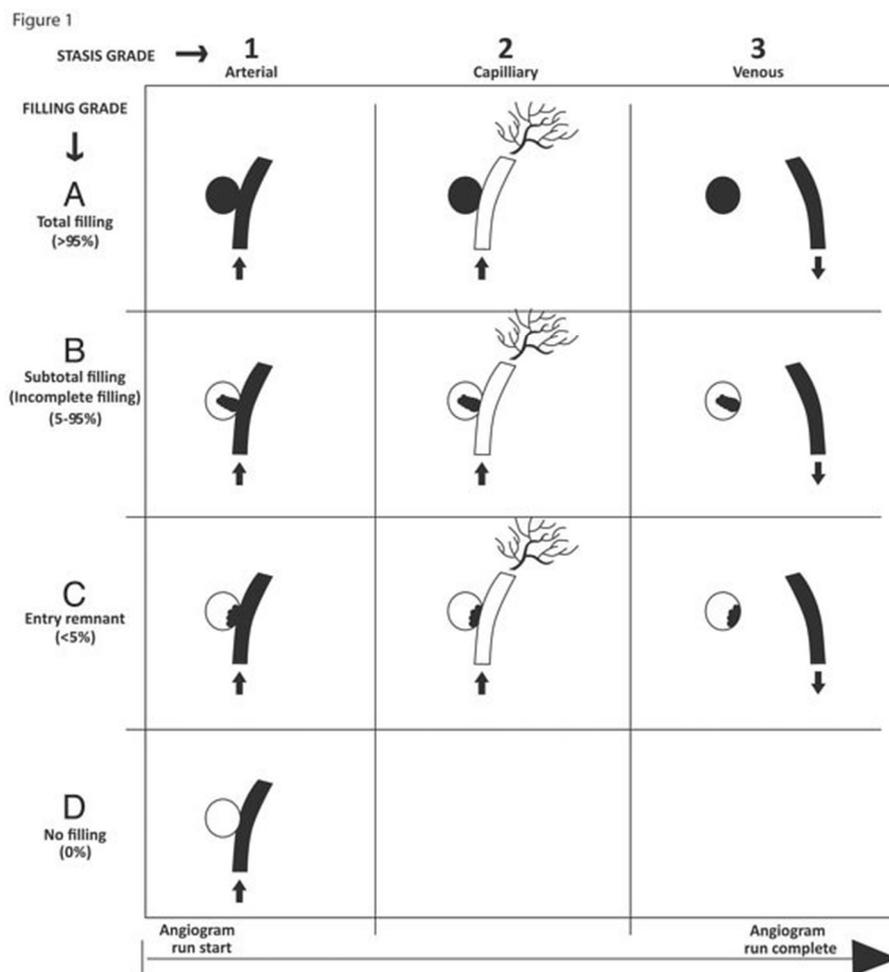


Abbildung 9: OKM Skala¹¹⁸

Bei dieser Einteilung ist zu berücksichtigen, dass die arterielle Füllung maßgeblich ist, für die spätere Klassifikation in A-D¹¹⁸. So wird ein Aneurysma, dass sich arteriell zu 90% füllt, venös aber nur zu 10%, des arteriellen Staseverhaltens folgend, als Grad A3

eingestuft werden¹¹⁸. Wir übertrugen diese Skala auf das Staseverhalten der Aneurysmen nach WEB Implantation, vor dem Hintergrund herauszufinden, ob mögliche Unterschiede im initialen Staseverhalten, Konsequenzen auf die Verschlussraten der Aneurysmen im Follow Up haben könnten.

6 METHODEN

6.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine retrospektive Studie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. Eingeschlossen wurden 65 PatientInnen mit 67 Aneurysmen, die mit einem WEB versorgt wurden. Als Einschlusskriterium galt eine 6-8 Monate nach der initialen Behandlung, durchgeführte Kontroll-DSA. PatientInnen, die nur mittels MRT untersucht wurden, wurden ausgeschlossen. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von Februar 2014 bis Dezember 2018. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Entlassungsbriefe, Interventionsprotokollen, radiologischer Befunde, sowie der Auswertung von digitalen Subtraktionsangiographien hinsichtlich der Ausrichtung und der Größe des WEBs im Aneurysma.

6.2 NEURORADIOLOGISCHE INTERVENTION

Die initial durchgeführten digitalen Subtraktionsangiographien wurden unter Allgemeinanästhesie, mittels eines biplanen, angiographischen Systems (Allura Clarity FD 20/20; Philips Healthcare, Best, The Netherlands) realisiert. Der endovaskuläre Zugang erfolgte transfemorale, es wurden selektive Aufnahmen der betreffenden Arterie in a.p und lateraler Projektion, sowie eine 3D-Rotationsangiographie und der zusätzlichen Projektion der Arbeitsansicht durchgeführt. Die geeignete WEB Größe wurde nach Vermessungen des Aneurysmas auf der Grundlage der 3D-Rotationsangiographie ausgewählt und analog den aktuellen Empfehlungen des Unternehmens implantiert (WEB Device Selection Guide, MicroVention, Inc., Tustin, Kalifornien, USA). Um eine ideale Lage im Aneurysma zu gewährleisten, wurde nach der WEB Positionierung ein Kontrollangiogramm erstellt, mittels dessen die KM-Stase, sowie die probate Lage des Device beurteilt wurden. Im Falle einer nicht zufrieden stellenden Position, wurde das Device erneut ummantelt und neu ausgerichtet. Nach dem Absetzen des WEB im Aneurysma, wurde ein finaler DSA-Durchlauf ausgeführt.

Die DSA Nachuntersuchungen im weiteren Verlauf wurden mittels transfemorale

Katheterisierung durchgeführt und enthielten selektive Serien der entsprechenden Arterie (A. vertebralis oder ACI) in a.p oder lateraler Projektion, zusätzlich eine 3D-Rotationsangiographie und eine Serie in Zielprojektion.

6.3 INHIBITION DER THROMBOZYTENAGGREGATION/ PERIPROZEDURALE ANTIKOAGULATION

Die Standard-Antiaggregation vor einer elektiven WEB Implantation kombiniert eine Woche ASS 100mg, mit Clopidogrel 75mg täglich, bei nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen. Während der Intervention wurde ein Heparin-Bolus von 2500 internationalen Einheiten verabreicht. Bei rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen ohne Vorbehandlung wurde während der Prozedur ASS 250mg appliziert. Um eventuelle Non-Responder zu detektieren, wurde bereits bei der Aufnahme elektiver PatientInnen die Clopidogrel Responsivität getestet und im Fall einer Non-Responsivität die Clopidogrel-Dosis verdoppelt oder ein anderer Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Die dafür genutzte Impedanz Aggregometrie war in 47/65 Fällen durchgeführt worden.

Das standardisierte Schema zur postoperativen Antiaggregation für elektive und rupturierte Aneurysmen besteht in unserem Institut in der Gabe von 100 mg Aspirin täglich für weitere 6 Wochen nach der Intervention. Bei einer Protrusion des WEB Device in die Ursprungsarterie wurden zusätzlich 75mg täglich Clopidogrel über 6 Wochen als notwendig betrachtet, die Antiaggregation mit ASS dann für bis zu 6 Monaten verschrieben.

6.4 EINTEILUNG IN DIE WOS/BOSS KLASSIFIKATION

Bereits vorab wurden die behandelten Aneurysmen mittels der WOS in die drei Stadien A-C eingeordnet (siehe Einleitung). Für die vorliegende Arbeit erfolgte dann die Einteilung der 67 Aneurysmen anhand der BOSS durch eine neuroradiologische Ärztin in die Grade 0-3' (siehe Einleitung)¹⁶. Diese Einteilung stellt die Basis für die Untersuchung der BOSS-1 Varianten dar.

6.5 EINTEILUNG IN DIE OKM-SKALA/ ACHSENABWEICHUNGEN/ WEB GRÖßE

Neben der BOSS Einteilung wurde die Stase des Blutflusses im versorgten Aneurysma untersucht. Angelehnt an die OKM Skala für Flow diverter (siehe Einleitung)¹¹⁸, wurde das Staseverhalten in der arteriellen (1), kapillären (2) und venösen (3) Phase unterschieden. Es wurde differenziert zwischen einem weiterhin vollständig durchströmten Aneurysma (A), einer subtotalen Füllung (B) definiert als Restestrom zwischen 5% und 95%, einem Eingangsresiduum (C) von maximal 5% oder der totalen Okklusion (D).

Mithilfe der archivierten Daten im Klinik-PACS wurden alle Aneurysmen untersucht hinsichtlich achsengerechter Implantation des WEB und Beschaffenheit der Trägergefäße in „offen“ oder „verlegt“. Des Weiteren wurde durch das Einzeichnen von einer Geraden durch die Aneurysmaachse, sowie dem Einzeichnen einer weiteren Geraden zur WEB Achse, die Achsenabweichungen des WEBs zur Aneurysmaachse in Grad ausgemessen. Nach der Vermessung konnte eine Kategorisierung in das Ausmaß der Abweichung erfolgen. Letzteres ließ sich klassifizieren in Grad A (0-15°), Grad B (16-30°) und Grad C (31-45°) zur Achse des Aneurysmas. Die Bestimmung wurde mithilfe des RIS Centricity Programms in der lateralen sowie der antero-posterioren Ebene durchgeführt und erfolgte mithilfe der Aufnahmen von digitalen Subtraktionsangiographien und der Flat-Panel-CTs, sofern vorhanden.

Ein in der Aneurysmathherapie mit WEB erfahrener Neuroradiologe analysierte außerdem, ob die WEB Größe kongruent zu den Maßen des Aneurysmas war. Die durchschnittlichen Aneurysmabreite, von a.p und lateralen Projektionen und die geringste Aneurysmahöhe wurden vermessen und anschließend zwischen den ausgewählten WEB Devices mit der Device-Auswahl-Tabelle, in Anlehnung an die aktuellen Empfehlungen des Herstellers (WEB Device Selection Guide, MicroVention, Inc., Tustin, California, USA) verglichen.

Diese Einteilung erfolgte in dichotomer Beschreibung: passend, nicht passend und resultierend daraus: zu groß oder zu klein für das therapierte Aneurysma.

Die Grundlage der nachfolgenden statistischen Berechnungen bildet die Eingruppierung von BOSS-1 Varianten im Vergleich zur restlichen Kohorte, ohne genanntes Phänomen. Die Vergleichsgruppe setzt sich aus vollständig okkludierten Aneurysmen, wie auch aus Aneurysmen mit höheren BOSS Graden zusammen. Während qualitative Variablen in Anzahl und Prozent deskriptiv dargestellt wurden, beschrieben wir quantitative Variablen mit den dazugehörigen Mittelwerten und Standardabweichungen. Der Zusammenhang zwischen zwei ordinalen Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test, bei erwarteten Fallzahlen kleiner fünf mit dem Exaktem Fisher-Test, ausgewertet. Anhand dieser Daten wurde untersucht, inwiefern eine Korrelation in Bezug auf die Aneurysmaokklusion besteht. Bei Werten, die nicht der Normalverteilung folgten, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 25 Statistical Software, IBM, Armonk, USA.

Des Weiteren wurde die Breite der WEB Devices, sowie des Aneurysmahalses festgehalten, in dem der größte und kleinste Durchmesser ermittelt wurde. Die Oberfläche des Aneurysmahalses wurde berechnet, indem der größte und der kleinste Halsradius mit π multipliziert wurde.

Abschließend wurde für alle 67 Aneurysmen festgehalten, ob sie im Rahmen einer SAB oder elektiv behandelt worden sind, um potenzielle Zusammenhänge zwischen dem SAB Geschehen und einem residuellen Einstrom in das WEB-Device zu evaluieren.

7 ERGEBNISSE

7.1 EPIDEMIOLOGIE, ANEURYSMA-CHARAKTERISTIKA UND VORERKRANKUNGEN DES GESAMTKOLLEKTIVS

Von der behandelten Kohorte waren 52 (80%) weiblichen und 13 (20%) männlichen Geschlechts. Die PatientInnen waren zum Behandlungszeitpunkt zwischen 30 und 81 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter bei 55 Jahren lag ($\pm 9,6$ Jahre). Unterschieden nach ihrem Geschlecht, reichte die Altersspanne der weiblichen Patientinnen von 30-81 Jahren (Mittelwert 55 Jahre $\pm 10,2$ Jahre). Bei den männlichen Patienten lag die Altersspanne zwischen 48-69 Jahren (Mittelwert 57 Jahre $\pm 6,7$ Jahre).

Eine isolierte, residuelle WEB Füllung (BOSS-1) beim Follow Up nach 6-8 Monaten, trat bei 11 (16,4%) Aneurysmen unserer Kohorte auf.

Im unabhängigen T-Test konnte festgestellt werden, dass die PatientInnen mit einer BOSS-1 Veränderung im Mittel 8,45 Jahre jünger waren, als die PatientInnen mit weiter bestehender Okklusion oder anderem BOSS Grad. So waren die BOSS-1 PatientInnen im Mittel 48,1 Jahre und der Rest unserer Kohorte 56,5 Jahre alt. Das Ergebnis war signifikant mit einem p-Wert von 0,007 (KI 2,4; -14,4).

Tabelle 5: Aneurysma Lokalisationen

Anteriorer Kreislauf	n (%)
A. Acom	22 (32,8)
A. ACI (+ Carotis T)	15 (22,4)
A. MCA	6 (9)
A. Pcom	2 (3)
A. A. choroidea anterior	1 (1,5)
Gesamt anteriorer Kreislauf	46 (68,7)

Posteriorer Kreislauf	n (%)
A. AB	17 (25,3)
PICA	4 (6)
Gesamt posteriorer Kreislauf	21 (31,3)

Die Aneurysmen verteilten sich mit 46 (68,7%) Aneurysmen auf den vorderen Hirnkreislauf und 21 (31,3%) Aneurysmen auf den hinteren Kreislauf auf. Hierbei wurde die A. communicans posterior zum vorderen Kreislauf gerechnet. Die folgende Tabelle 5 zeigt die exakte Verteilung der Aneurysmen.

22 Aneurysmen befanden sich in der Arteria communicans anterior. Als zweithäufigste Lokalisation wurden ein Viertel der Aneurysmen in der Arteria basilaris lokalisiert. 15 (22,4%) der zu behandelnden Aussackungen traten in der ACI auf und weitere 6 (9%) in der MCA. Seltener Lokalisationen stellten die Arteria inferior posterior cerebelli (PICA), die Pcom, sowie die Arteria choroidea anterior dar.

Mittels Exaktem Fisher-Test wurde ein Zusammenhang zwischen der Aneurysma Lokalisation und dem Auftreten einer BOSS-1 Konfiguration geprüft.

Es fiel auf, dass von insgesamt 22 Aneurysmen in A. communicans anterior-Position, 6 (27,3%) ein BOSS-1 Phänomen zeigten, sowie 3 (20%) Aneurysmen der A. carotis interna (15 Aneurysmen). Von 4 Aneurysmen der PICA, gehörte 1 (25%) Patient zur Gruppe der BOSS-1 Phänomene. Die vorhandenen Aneurysmen der A. communicans posterior teilten sich je zu 50% auf BOSS-1 und Nicht-BOSS-1 Konfigurationen auf. Im Kontrast dazu waren 17 Aneurysmen der A. basilaris ohne das Auftreten von BOSS-1 Varianten zu verzeichnen. Mit den uns vorliegenden Zahlen ist somit keine Signifikanz nachweisbar ($p=0,096$ Exakter Fisher-Test). Zusammenfassend kann aber deutlich gemacht werden, dass 10 (91%) der Aneurysmen mit einem BOSS-1 Phänomen in der anterioren Zirkulation (beschrieben in Einleitung über intrakranielle Aneurysmen) lokalisiert waren, wohingegen nur in einem Fall eine BOSS-1 Variante in der posterioren Zirkulation zu finden war.

In 19 Fällen der behandelten PatientInnen wurden weitere intrakranielle Aneurysmen nachgewiesen, wobei eine Patientin an multiplen intrakraniellen Aneurysmen litt, die in der Dokumentation nicht weiter spezifiziert wurden. Ein weiterer Patient wies extrakranielle Aneurysmen im Bereich der Aorta abdominalis und der A. iliaca communis auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung von additiven Aneurysmen

Weitere Aneurysmen (Lokalisation)	n (%)
Intrakraniell	19 (29,2)
Extrakraniell	1 (1,5)
Intra- und extrakraniell	1 (1,5)
Keine weiteren Aneurysmen	44 (67,8)

Von den behandelten Aneurysmen wurden 51 (76,1%) mit dem WEB single layer (SL) und 16 Aneurysmen (23,9%) mit dem WEB single layer spherical (SLS) versorgt. WEB Devices des dual layer Typs kamen in der hier untersuchten Kohorte nicht zum Einsatz. Während 15 (22,4%) der intrakraniellen Aneurysmen mit dem Device WEB 17 versorgt wurden, wurde in 52 (77,6%) Fällen das WEB 21, 27 oder 33 verwendet.

Von allen BOSS-1 Varianten waren 10 (91%) Aneurysmen nicht rupturiert, wohingegen eine Nachbehandlung mittels WEB in einem Rezidiv (9%) eines A. communicans anterior-Aneurysmas nach initialem Coiling bei subarachnoidaler Blutung, vorlag.

Im Vergleich der beiden Kohorten bezüglich des Rupturzustandes, unter Verwendung des Mann-Whitney-U Tests, konnte ein statistischer Trend verifiziert werden, dass BOSS-1 Varianten eher bei nicht rupturierten, mittels WEB therapierten, intrakraniellen Aneurysmen auftraten (0 ± 0 vs. 0 ± 1 ; $p=0,124$).

48 (71,6%) PatientInnen wiesen ein inzidentelles Aneurysma auf, 10 (14,9%) PatientInnen erlitten eine SAB I° (4,5%) oder II° (10,4%) nach Hunt&Hess (H&H). Weitere 4 (6,0%) PatientInnen wiesen als Indikation für die Therapie eine subarachnoidale Blutung III°-V° H&H auf. Rezidive nach Coiling, und damit eine wiederholte Behandlungsindikation, betrafen 4 (6%) unserer PatientInnen, wohingegen in einem Fall ein Rezidiv nach WEB Implantation, sechs Monate postprozedural, aufzufinden war.

Schwere intraprozedurale Ereignisse betrafen 2 PatientInnen (3,1%) unserer Kohorte, die eine M2 Okklusion und eine A2 Okklusion erlitten. Beide PatientInnen erhielten intravenös appliziertes Tirofiban und eine duale Thrombozytenantiaggregation über drei Monate. Andauernde klinische Defizite wurden nicht verzeichnet. Weder KM-Allergien noch periprozedurale Blutungen wurden bei unserem Patientenkollektiv beobachtet.

Von 13 männlichen Patienten in unserer Kohorte, entwickelten 5 Patienten (38,5%) eine BOSS-1 Konfiguration, wohingegen nur 6/52 Frauen (11,5%) betroffen waren ($p=0,022$).

Als mögliche Risikofaktoren, auch den aktuellen PHASES Studien nach zu Einflussfaktoren für eine mögliche Ruptur²⁴, wie auch die Größenzunahmen von intrakraniellen Aneurysmen folgend, bezogen wir einen vorhandenen Nikotinabusus und arteriellen Hypertonus in unsere Analyse mit ein. Insgesamt hatten 35,4% der PatientInnen einen arteriellen Hypertonus. Von den Hypertonikern traten bei 3 PatientInnen ein BOSS-1 Rezidiv auf ($p = 0,73$). Von den elf BOSS-1 Fällen wiesen 8 PatientInnen keinen Hypertonus auf. In der untersuchten Kohorte wurde 44,6% der PatientInnen mit Antihypertensiva behandelt. Das Ergebnis in der Gegenüberstellung zu den BOSS-1 Fällen war nicht signifikant ($p = 0,53$; Fishers Exakt Test), zeigte jedoch eine leichte Tendenz zu mehr BOSS 1 Fällen in der Gruppe ohne antihypertensive Medikamente. Hinsichtlich des Nikotinabusus zeigte sich, dass von 51 NichtraucherInnen 17,6% eine BOSS-1 Konfiguration aufwiesen und von 14 RaucherInnen nur 14,3% von einem BOSS-1 Rezidiv betroffen waren ($p=1$).

7.2 AGGREGATIONSHemmUNG DER THROMBOZYTEN/ANTIkoAGULATION

Von 65 PatientInnen erhielten 20 (30,8%) additiv zu 100mg Aspirin/Tag, einen ADP Rezeptor P2Y12 Inhibitor, hier Clopidogrel. Bei einer Person wurde statt Clopidogrel Ticagrelor 2x90mg eingesetzt. 39 PatientInnen (60%) unserer Kohorte erhielten außer den Thrombozytenaggregationshemmern keine zusätzliche Antikoagulation. Eine Patientin erhielt Rivaroxaban 20mg (Faktor Xa Inhibitor) bei Zustand nach zerebralem Insult. Des Weiteren wurde eine Differenzierung nach der Dauer und der Kombination der Gabe von ASS und Clopidogrel vorgenommen. Innerhalb der BOSS-1 Kohorte erhielten sechs PatientInnen postinterventionell eine sechswöchige Monotherapie mit Acetylsalicylsäure, drei PatientInnen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (3 Monate Clopidogrel und 6 Monate ASS). Ein weiterer Patient bekam 12 Wochen Clopidogrel, welches über sechs Wochen mit ASS kombiniert wurde und eine letztere Patientin nahm ASS und Clopidogrel für drei Monate ein. Wie hieraus ersichtlich wird, lag eine breite Streuung der postinterventionellen Medikation mit geringen Fallzahlen vor. Wir verglichen 38 PatientInnen, welche 6 Wochen postinterventionell nur Aspirin 100mg erhielten, gegen jene die ein anderes Antiaggregationsregime erhielten. Mittels Exaktem Fisher-Test konnte keine Korrelation der unterschiedlichen Medikationen und einer BOSS-1 Konfiguration hergestellt werden ($p= 1$). Im sechs-monatigen Follow Up bekamen noch 3 PatientInnen

(27%) des BOSS-1 Kollektivs eine Thrombozytenaggregationshemmung (ASS), da die Antiaggregation für sechs Monate erforderlich war.

7.2.1 Klinisches Outcome anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS)

Zur Beurteilung des Outcomes der PatientInnen wurde die modifizierte Rankin Skala genutzt, welche bereits in der Einleitung vorgestellt wurde (Tabelle 7)⁸².

Tabelle 7: modifizierte Rankin Skala: Outcome

6 Monate postinterventionell	n (%)
0	48 (90,6)
1	1 (1,9)
2	2 (3,8)
2a	1 (1,9)
4	1 (1,9)

18,5% (n=12) mRS Werte fehlend; 2a= 2 bereits vor der SAB bekannt

Die mRS-Ergebnisse waren für 53 (81,5%) PatientInnen nach einem Follow Up von 6 Monaten verfügbar. 48 (90,6%) der Betroffenen hatten keine neurologischen Defizite sechs Monate nach der Behandlung, der mRS war 0. Im selbigen Follow Up hatten insgesamt 3 (5,7%) PatientInnen einen mRS-Grad 2, davon war bei einer Person (1,9%) diese Einschränkung bereits vorher bekannt und durch eine subarachnoidale Blutung in der Vorgeschichte ausgelöst worden. Der mRS-Grad 4 betraf einen Patienten (1,9%), welcher mit einer SAB IV° in die Klinik eingeliefert wurde. 12 (18,5%) mRS-Werte fehlten.

7.3 GRADUIERUNG NACH WOS UND BOSS EINTEILUNG

Wir nahmen die Einteilung des initialen Aneurysma Zustandes vor, die sich an der WEB Occlusion Scale orientierte. Hier fiel auf, dass von den therapierten Aneurysmen nach 6 Monaten bereits 62 Aneurysmen vollständig aus der Blutzirkulation ausgeschaltet waren (Tabelle 8). In 4 (6%) Fällen lag ein Aneurysmarest und bei 1,5% ein Resteinstrom am Aneurysmahals vor. Außerdem wurden die Okklusionsraten der Aneurysmen zwischen dem initialen Zustand und den Befunden nach sechs Monaten verglichen. Von 62 Aneurysmen, die initial eine komplette Okklusion zeigten, waren 54 Fälle (80,6%) nach sechs Monaten stabil geblieben. In sieben Fällen (11,3%) traten Rezidive im Bereich des Aneurysmahalses auf und bei zwei Aneurysmen (3,2%) wurde ein Aneurysmarezidiv festgestellt. Insgesamt war im Langzeitverlauf bei 94% der behandelten Aneurysmen eine adäquate Okklusion zu verzeichnen (WOS A und B).

Tabelle 8: Okklusionsraten initial vs. Okklusionsraten nach 6 Monaten

	Okklusionsrate	nach sechs	Monaten
Okklusionsrate	n (%)	n (%)	n (%)
initial	A	B	C
A	53 (85,5)	7 (11,3)	2 (3,2)
B	1 (25,0)	2 (50,0)	1(25,0)
C	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)

Einteilung nach der WOS: A= vollständiger Verschluss, B= Halsrest, C= Aneurysmarest

Von initial 4 Fällen (6%), die einen Resteinstrom am Aneurysmahals aufwiesen, traten nach 6 Monaten bei zusätzlichen 5 Aneurysmen ein WOS B Verhalten auf, bei zwei weiteren Aneurysmen (3%) fand eine Verschlechterung zu einem Aneurysmarezidiv statt ($p= 0,003$, Exakter Fisher-Test). Dies (veranschaulicht in Tab. 8) stellt die Stabilität der Okklusionsraten im Follow Up nach 6 Monaten dar.

Ein komplexerer Fall zeigte eine Verbesserung von einem Resteinstrom am Aneurysma Hals zu einer kompletten Okklusion. In letzterem Fall war das Aneurysma vorher bereits gecoilt worden. Die WEB Implantation erfolgte hier zur Behandlung eines bereits zum zweiten Mal aufgetretenen Rezidivs. Durch die Coils wurde der distale Teil des Aneurysmas

in der DSA vollständig verdeckt und konnte nicht dargestellt werden. Der beschriebene Restestrom am Aneurysmahals, war in der sechs Monatskontrolle nicht mehr sichtbar. Eine darüber hinaus gehende DSA Kontrolluntersuchung wurde bei 3/11 (27,3%) BOSS-1 Fällen, ein Jahr nach der WEB Implantation durchgeführt. Acht (72,7%) PatientInnen hingegen sind nicht zu ihrem Termin erschienen. In zwei Fällen konnte die BOSS-1 Konfiguration noch im Langzeit-Follow Up nachgewiesen werden, wohingegen in einem Fall das Phänomen nicht mehr darstellbar war.

Tabelle 9: BOSS- Einteilung nach 6 Monaten

Okklusionsverhalten nach BOSS	n (%)
0	19 (28,4)
0'	22 (32,8)
1	11 (16,4)
2	12 (17,9)
3	3 (4,5)

Sieht man sich die Verteilung unserer Kohorte nach der BOSS Klassifikation an (Tabelle 9), fällt eine weitere Streuung des Okklusionsverhaltens auf. Diese bedingt sich durch die detailliertere Form der Bictre Occlusion Scale, da hier auch feinere Unterschiede benannt werden.

7.3.1 Zusammenhang zu periprozeduralen Besonderheiten

Insgesamt lagen bei 48,5% der gesamten Kohorte eine periprozedurale Besonderheit vor (Tabelle 10). Diese Besonderheiten umfassten Komplikationen wie Vasospasmen oder die partielle Verlegung von den Ursprungsarterien der Aneurysmen. Bei einem Prolaps des Devices in das Trägergefäß wurde der hämodynamische Effekt der ausgelösten Stenose überprüft und im Falle einer zu starken Flusseinschränkung, wurde das Device repositioniert oder durch ein kleineres Device ersetzt. Sich daraus ergebende Anpassungen der TAH wurden bereits unter 6.1 erläutert.

In manchen Fällen ließ sich das Device nicht adäquat oder nur torquiert entfalten und musste konsekutiv wieder eingeholt und neu positioniert werden (siehe Tabelle 10). Der Zusammenhang zwischen periprozeduralen Besonderheiten und einer BOSS-1 Konfiguration wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Trotz einer fehlenden Signifikanz konnte festgestellt werden, dass unter den BOSS-1 PatientInnen, 36,4% (n=4) der Fälle Schwierigkeiten beim Einbringen oder Absetzen des WEB aufwiesen ($p=0,378$ Chi-Quadrat-Test), (Tabelle 10).

Tabelle 10: Periprozedurale Besonderheiten

Periprozedurale Besonderheiten	Nicht-BOSS-1 n (%)	BOSS-1 n (%)	Gesamt n (%)
ja	28 (50,9)	4 (36,4)	32 (48,5)
nein	27 (49,1)	7 (63,3)	34 (51,5)
Gesamt	55 (100)	11 (100)	66 (100)

1 (1,5%) fehlend

7.4 KORRELATION ZUR GRÖÖE UND LAGE DES WEB IM ANEURYSMA

Wie bereits in der Pathophysiologie von intrakraniellen Aneurysmen beschrieben, sind hämodynamische Effekte an der Ausprägung und Veränderung von IA beteiligt. Da diese auch nach der Implantation von endovaskulär eingebrachten Devices, Konsequenzen auf die Okklusion des Aneurysmas haben können, wird die Relevanz der Größe des Devices im Verhältnis zur Aneurysmagröße diskutiert. Vor diesem Hintergrund wurde von der hier untersuchten Kohorte, die adäquate WEB Größe mit erhoben und mittels Mann-Whitney-U Test für nicht normalverteilte Werte untersucht.

In 85,1% (n=57) der versorgten Aneurysmen stimmte die Device Größe zur Aneurysma-Größe, wohingegen in 14,9% (n=10) die WEB Größe nicht übereinstimmte, davon in 8 Fällen zu klein und in 2 Fällen zu groß, war. Zwischen der BOSS-1 Kohorte und der Vergleichsgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Größe des WEB Devices evaluiert werden (6.0 ± 2.0 ; $p=0.296$). Jedoch konnte eine signifikante Korrelation zwischen der inadäquaten WEB Größe und Hals- oder Aneurysmarezidiven verzeichnet werden (1 ± 1.3 vs. 0 ± 0 ; $p < 0.001$). Eine Unterscheidung der Ursache von Hals- oder

Aneurysmarezidiven nach Unter- oder Überdimensionierung des WEB ließ sich aufgrund von zu kleinen Fallzahlen nicht herstellen ($p= 0,289$).

Vermessen wurden die Aneurysmadurchmesser in Millimeter und es folgte eine Klassifizierung in zwei Kohorten, entsprechend dem größten und kleinsten Durchmesser. Bezogen auf den größten Durchmesser des Aneurysmahalses wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der BOSS-1 Gruppe und allen Nicht BOSS-1 PatientInnen gefunden ($4,0 \pm 1,6$; $p=0,446$). Gleiches galt ebenso für die Komparation zwischen den BOSS-1 Varianten im Verhältnis zur Vergleichskohorte betreffend den kleinsten Halsdurchmesser ($3,2 \pm 1,4$; $p= 0,697$). Dieser Umstand könnte durch die kleine Spannweite der Halsbreite in unserer Studie bedingt sein (1.4-6.9mm).

Die Oberflächenvermessung des Aneurysmahalses wurde in Quadratmillimeter vorgenommen, auch hier konnte kein signifikantes Ergebnis zwischen der BOSS-1 und unserer Vergleichskohorte festgestellt werden ($9,8 \pm 8,0$; $p=0,588$).

Die implantierten WEB Devices wurden außerdem hinsichtlich ihrer Lage zur Aneurysmaachse analysiert. Um eine möglichst genaue Einschätzung zu gewährleisten, wurde die Lageanalyse in der anterior-posterioren und der lateralen Ebene durchgeführt. Dies wurde bereits im Methodenteil genauer erläutert.

Tabelle 11: Eingruppierung der Achsenabweichung (WEB Device Achse – Aneurysma Achse)

Direkte Sicht auf die Bifurkation	Kollektiv - Verteilung (n)		
	Gesamt (67)	BOSS 1 (11)	BOSS 0, 0', 2, 3 (56)
A (0-15°)	48 (71.6%)	4 (36.4%)	44 (78.6%)
B (16-30°)	15 (22.4%)	5 (45.4%)	10 (17.8%)
C (31-45°)	3 (4.5%)	2 (18.2%)	1 (1.8%)
Nicht verifizierbar	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)

Lateral zur Bifurkation	Gesamt (67)	BOSS 1 (11)	BOSS 0, 0', 2, 3 (56)
A (0-15°)	58 (86.6%)	8 (72.8%)	50 (89.3%)
B (16-30°)	8 (11.9%)	2 (18.2%)	6 (10.7%)
C (31-45°)	1 (1.5%)	1 (9.0%)	0 (0.0%)

In der lateralen Projektion (Tabelle 12) lag die minimale Abweichung zur Achse des Aneurysmas bei 0° und die maximale Abweichung bei 35°. Der Mittelwert der Verkippung lag hier bei 9,4° mit einer Standardabweichung von 7,4°. In der a.p-Projektion (Tabelle 11) war die minimale Abweichung 0° und die maximale Verkippung 33°. Die mittlere Verkippung des WEB zur Aneurysmaachse lag bei 11° (SD 8,4°). 71,6% der implantierten WEBs lagen a.p in der Gruppe A entsprechend zwischen 0-1 ° verkippt, 22,4% waren zwischen 15-30° abweichend und 4,5% der WEBs lagen >30° verkippt zur Aneurysmaachse. In der lateralen Ansicht konnten 86,6% (n=58) der Gruppe A zugeordnet werden, 11,9% (n=8) lagen 15-30° deviant und nur 1,5% (n=1) WEB war >30° zur der Aneurysmaachse verkippt. Mittels des Mann-Whitney-U Tests wurden die Berechnungen bezüglich der Achsenabweichung berechnet, Median und Interquartil-Range in Klammern. In der antero-posterioren DSA Projektion fanden wir eine signifikante Differenz zwischen der BOSS-1 Kohorte und allen anderen BOSS Gradings (17±17; 7±11; p=0.023). Für die lateralen Projektionen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten ermittelt werden (10±10; 8±9; p=0.169).

7.5 GRADUIERUNG DER KONTRASTMITTEL-STASE

Nach Beurteilung der initialen Stase im Aneurysma, wurden die Häufigkeiten für einen verlangsamten Blutfluss im Aneurysma und eine komplette Stase nach Implantation, in der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 13) veranschaulicht. Bei dieser Einteilung wurde nur zwischen einer Kontraststagnation und der kompletten Stase unterschieden, wohingegen bei der OKM eine spezifischere Graduierung vorgenommen wird (siehe OKM). In 64,2% der Fälle konnte eine bereits einsetzende Stase im Aneurysma nachgewiesen werden, bei 35,8% (n=24) der Aneurysmen war bereits eine vollständige Stase in der DSA zu beobachten.

Tabelle 12: KM-Stase innerhalb des WEB Devices

Kontraststagnation im WEB Lumen	n (%)
1	43 (64,2)
2	24 (35,8)

1= bereits verlangsamter Blutfluss, 2= komplette Stase im Aneurysma

Mit der Idee, dass das initiale Verhalten des Kontrastmittels im WEB versorgten Aneurysma, eine Aussage bezüglich des Rezidivverhaltens treffen könnte, führten wir für diese Variablen einen Exakten Fisher-Test durch. Von 24 Aneurysmen, die initial bereits eine KM-Stase verzeichneten, wiesen 16,7% (n=4) eine BOSS-1 Variante auf. Im Vergleich waren von 43 der Aneurysmen mit initialer Verlangsamung des Kontrastmittels in der DSA, 16,3% (n=7) von der BOSS-1 Konfiguration betroffen (p=1 Fishers Exakt). Aus dieser Analyse geht hervor, dass in unserer Kohorte keine Korrelation zwischen dem initialen KM-Befund in der DSA und dem Okklusionsverhalten nach 6 Monaten besteht.

Weiter wurde untersucht welches Stase Verhalten die Aneurysmen, orientiert an der O'Kelly Marotta Skala verzeichneten und wie diese mit der späteren BOSS-1 Variante zusammenhing. Interessanterweise kam auch nach initial kompletter Okklusion, eine BOSS-1 Konfiguration zustande. Die restlichen BOSS-1 Fälle verteilten sich vor allem auf die Gruppen A (1-3) und B (1-3) nach O'Kelly Marotta, da hier (siehe Tabelle 13) aber auch die meisten Aneurysmen nach Device Implantation eingeordnet wurden. Die große Varianz an Klassifikationen und die geringen Fallzahlen, zeigten hier keine Korrelation zwischen den Variablen (p=0,773 Exakter Fisher Test).

Tabelle 13: Verteilung, OKM Skala, nach arterieller Füllung angeordnet

OKM Scale	n (%)
A (>95% Füllung)	33 (49,4)
B (5-95% Füllung)	22 (32,8)
C (<5% Füllung)	5 (7,5)
D (keine Füllung)	6 (9)
Fehlend	1 (1,5)

Um auszuschließen, dass ein besonderer Einfluss auf die BOSS-1 Ausbildung durch einen starken, arteriellen postinterventionellen Blutfluss ins Aneurysma ausgelöst werde, verglichen wir nur die A-Klassifikationen nach O’Kelly Marotta (Füllung des Aneurysmas >95%) mit allen BOSS-1 Fällen. Auch hier fand sich kein Zusammenhang ($p=0,511$ Exakter Fisher-Test). Somit ergibt sich in unserer Kohorte kein Hinweis auf eine BOSS-1 Entwicklung durch initialen Restestrom in das Aneurysma.

8 DISKUSSION

Das WEB hat sich in den letzten Jahren als sicheres Device zur Versorgung breitbasiger, intrakranieller Bifurkationsaneurysmen etabliert^{10-12,96,110} und zeigte auch in unserer Arbeit eine hohe Effizienz und Sicherheit. 61/65 (92,5%) PatientInnen wiesen einen adäquaten Aneurysmaverschluss im Follow Up nach 6 Monaten auf).

Zur Einschätzung des Therapieerfolgs, ist die adäquate Klassifikation von WEB behandelten Aneurysmen von hoher Relevanz. Wie bereits in den Methoden beschrieben, verwendeten wir die WOS und die BOSS Klassifikation, welche sich bisher als verlässliche Instrumente bewährten^{1,16}. Die differenziertere Unterscheidung der Okklusionszustände von behandelten Aneurysmen, kann anhand der BOSS getroffen werden¹⁶. Die neue BOSS Klassifikation ist für diese Arbeit von besonderer Wichtigkeit, da vorher nicht zwischen der isolierten, residuellen Füllung des WEB (BOSS-1) und dem Aneurysmaresiduum unterschieden wurde. Das Auftreten dieser Ereignisse wird bei bis zu 15%, der mit einem WEB versorgten Aneurysmen verzeichnet¹⁶. Ein Aneurysmarezidiv muss oft nachbehandelt werden, wohingegen die BOSS-1 Fälle aktuell als risikoarm eingestuft werden¹⁶. Es wird vermutet, dass Letztere im weiteren Follow Up noch eine zunehmende Okklusion verzeichnen werden¹⁶. Besonders hinsichtlich der Therapie rupturierter Aneurysmen durch WEB Implantation, ist es essentiell in nachfolgenden Kontrollen eine potenzielle Füllung im implantierten Device sicher darstellen und diagnostizieren zu können¹⁶. Eine exakte Klassifikation hinsichtlich des Verschlusszustandes, eines mittels WEB Device behandelten Aneurysmas, ist unabdingbar, denn insbesondere Rezidive können eine Gefährdung für den/die PatientIn darstellen, da sie das Risiko einer Nachblutung bergen. Die Übereinstimmung zwischen den beurteilenden Personen wird von Fiorella et al. für die WOS und von Caroff et al. für die BOSS mit einer hohen Konkordanz beschrieben^{1,16}, wobei die Verwendung des FP-CT diese Übereinstimmung deutlich verbessern konnte¹⁶. Eine residuelle Füllung des WEB Devices mit Kontrastmittel (BOSS-1 Phänomen), sowie ein BOSS-1+3 Zustand, würde bei alleiniger Nutzung der WOS nicht erkannt werden. Bezüglich dieser Graduierung stellt sich die Frage, ob Unterschiede des Okklusionsverhaltens im Langzeitverlauf relevant werden können. Caroff et al. empfehlen das Okklusionsassessment mithilfe der BOSS, sowie die Nutzung des FP-CTs im weiteren Follow Up und nicht nur peri-interventionell zur Kontrolle der WEB Lage im Aneurysma, vorzunehmen¹⁶. Ein BOSS-3 Rezidiv erfordert eine Nachbehandlung, welche im Einbringen eines Flow diverter Stents oder des Stent-assistierten Coilings bestehen kann. Es muss

sichergestellt werden, dass von dem erneut aufgetretenen Aneurysma keine Rupturgefahr für den/die PatientIn ausgeht. Im Gegensatz zur BOSS-3 Konfiguration, stellt das BOSS-1 Phänomen, nach Caroff et al., eher kein erhöhtes Rupturrisiko des versorgten Aneurysmas dar¹⁶. Diese Konfiguration sollte dennoch im weiteren Follow Up beobachtet und auf eventuelle Veränderungen hin observiert werden¹⁶. Dies ist notwendig, da bisher noch keine Langzeitstudien zu dieser besonderen Konfiguration vorliegen und deshalb keine konkrete Einschätzung zu möglichen Veränderungen in Richtung eines Rezidivs oder einer stabilen Okklusion vorgenommen werden kann.

Betreffend beeinflussbarer Risikofaktoren in der endovaskulären Versorgung mittels WEB, konnten wir nachweisen, dass die achsengerechte Implantation signifikant maßgebend ist, für die spätere Ausprägung einer BOSS-1 Konfiguration. Um das bestmögliche Outcome der PatientInnen auch langfristig garantieren zu können und eventuell notwendige Folgetherapien zu vermeiden, sollte vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse eine achsengerechte Implantation des Device im Aneurysma angestrebt werden. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Achsabweichung und BOSS-1 Variante könnte die Ausrichtung der Acom Aneurysmen und die zum Teil komplexe Sondierbarkeit mittels Mikrokatheter sein, sodass eine exakt an der Aneurysmaachse ausgerichtete WEB Implantation¹¹⁹ hier manchmal schwer zu realisieren ist. In unseren Ergebnissen konnte die signifikante Achsenabweichung vor allem in antero-posterioren Projektionen ermittelt werden.

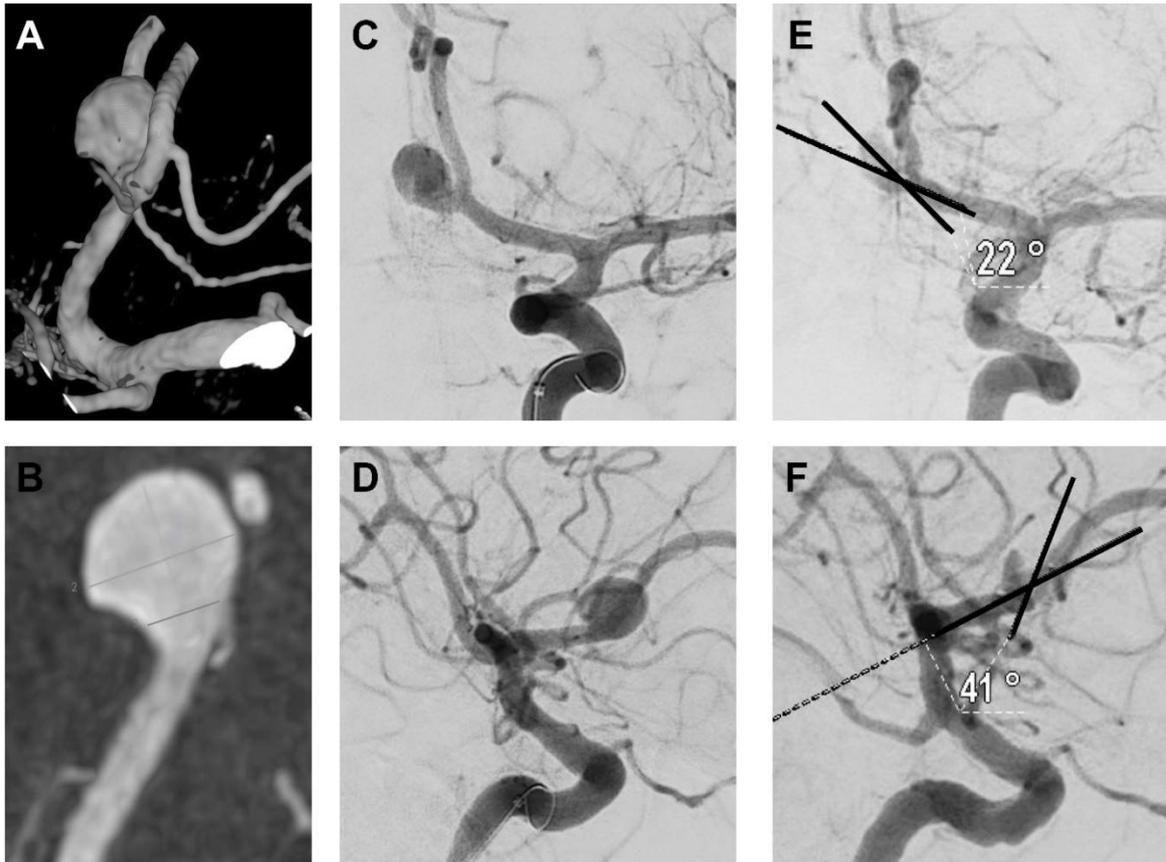


Abbildung 10: Ausmessungen der Aneurysmaachse, der WEB-Achse und des Abweichungswinkels eines inzidentellen Acom-Aneurysmas bei einer 47-jährigen Patientin. (A) Dreidimensionale Volume-rendering des Aneurysmas (siehe auch Methoden, Diagnostik). (B) Detailansicht des Aneurysmas im Flat-Panel-CT. (C) Direkte Sicht auf das Aneurysma vor der Behandlung. (D) Laterale Ansicht des Aneurysmas vor der Behandlung. (E) Abweichungswinkel zwischen Aneurysma- und WEB-Achse in direkter Sicht nach der Behandlung; die Geraden zeigen die Aneurysma- und die WEB-Achse an. (F) Abweichungswinkel zwischen Aneurysma und WEB-Achse in lateraler Ansicht nach der Behandlung; die Geraden zeigen die Aneurysma- und die WEB-Achse an.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass vorherig genannter Verlauf aus der lateralen Ansicht nur schwer zu evaluieren ist und daher keine Korrelation zwischen den BOSS-1 Befunden und der Bestimmung der lateralen Achsabweichung vorliegt. Hierfür könnte es von Nutzen sein, zusätzlich zu den DSA-Projektionen ein FP-CT durchzuführen, um die Lage des WEB im Aneurysma, sowie die Okklusion im Follow Up noch spezifischer zu diagnostizieren^{8,16}. Liebig et al. konstatierten bereits 2013, dass ein Abweichen der Aneurysmaachse zu der Längsachse des Ursprungsgefäßes negative Konsequenzen auf die Implantation des Device haben kann¹²⁰. Hier wichen die Achsen um 45° voneinander ab und verursachten eine längere Implantationszeit, durch notwendige Repositionierung des Device¹²⁰. Die genauere Untersuchung von A. communicans anterior Aneurysmen zeigte eine erfolglose WEB Implantation in 30% der Fälle, welche ebenfalls auf den komplexen Winkel zwischen Aneurysma und Ursprungsarterie zurückzuführen war¹¹⁹. 2015

beschrieben Pierot et al. die besondere Herausforderung das WEB Device im A1 Segment zu positionieren, da die Anatomie der Acom sehr spezifisch ist und sich temporär modifiziert, sobald der Mikrokatheter sich im A1 Segment befindet, wie auch wenn das Device innerhalb des Katheters eingebracht wird¹¹⁰. Ein anderer Aspekt, der in der Entstehung einer residuellen BOSS Variante eine Rolle spielen mag, ist die unterschiedliche Flusssdynamik je nach Lage des Aneurysma¹²¹. Das Progress- und Rupturrisiko besonders in Acom Aneurysmen, könnte durch die Komplexität und die Prädilektion der lokalen Flusseigenschaften forciert werden¹²². Äquivalent zu dieser Annahme findet sich eine höhere Rate breitbasiger Aneurysmen in der Acom und der MCA¹²³. Nicht nur die Lage, sondern auch die Geometrie besonders breitbasiger Aneurysmen, können Auswirkungen auf die Hämodynamik haben. Exemplarisch erhöht eine breitbasige Konfiguration die Flussgeschwindigkeiten innerhalb des Aneurysmas¹²⁴ und reduziert folglich die Wahrscheinlichkeit einer adäquaten Okklusion nach der Behandlung mittels WEB¹²⁵. Weiterhin spielen Aneurysmaform und Ostiumgröße eine große Rolle in Bezug auf die WEB Modifikation¹²⁵, dass aber ein breiterer Aneurysmahals zur Rezidiventstehung beitragen kann, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Dieser Umstand könnte durch die relativ, kleine Spannbreite der Halsbreite in unserer Studie bedingt sein.

Eine Korrelation zwischen der Größenauswahl des WEB im Verhältnis zum Aneurysma und dem Auftreten speziell der BOSS-1 Variante wurde in unserer Arbeit nicht beobachtet, gleichwohl fanden wir einen Zusammenhang zu ausgeprägten Rezidiven. Diese Ergebnisse korrelieren nicht mit den Resultaten zur Untersuchung anatomischer Veränderungen der WEB Devices in Abhängigkeit der Device Größe, durch Herbreteau et al.¹²⁶. In letzterer Publikation wurde darauf aufmerksam gemacht, dass zu kleine wie auch adäquat angepasste WEB Devices dasselbe Risiko der Device Modifikation mit sich bringen. Hingegen konstatieren die Autoren, dass eine adäquate WEB Größe in der Tendenz häufiger zur vollständigen Okklusion führe, als unterdimensionierte WEB Formen¹²⁶. Pierot et al. hatten bereits in der WEBCAST2 Studie 2017 angeregt, das WEB Device im Durchmesser um ca. 1mm zu überdimensionieren und im Höhendurchmesser eher 1mm zu unterdimensionieren, um die eventuell höhere Rezidivwahrscheinlichkeit durch zu kleine WEB Devices zu reduzieren¹¹.

Die Mehrzahl der Aneurysmen in unserer Untersuchung lagen in der A. communicans anterior. Diese anatomische Lage hatte sich bereits in Coiling-Studien zur Ätiologie von Rezidiven, als Risikofaktor herauskristallisiert¹²³. Die Resultate scheinen in begrenztem

Maß auch für WEB behandelte Aneurysmen zuzutreffen. In unserer Kohorte traten ein Großteil der BOSS-1 Varianten in der Acom auf, wohingegen die Aneurysmen der A. basilaris keine BOSS-1 Konfiguration entwickelten. Möglicherweise spielen unterschiedliche, intrakranielle Flussverhältnisse eine Rolle bei der Entstehung des untersuchten Phänomens. Eine Studie zu Strömungsverhältnissen in endovaskulär versorgten Aneurysmen, von Caroff et al., konnte bereits die signifikante Assoziation einer verstärkten Einstrom-Ratio zur Entstehung der WEB Komprimierung demonstrieren¹²⁷. Letztere beschreibt den Vorgang der sich annähernden proximalen und distalen Marker des WEB, bei dem das Device in der Horizontalen gestaucht wird¹²⁸. Definiert wird die “high inflow ratio” durch das Verhältnis der absoluten Flussgeschwindigkeit des Bluteinstroms zur absoluten Flussrate in der Ursprungsarterie des Aneurysmas. Erstere war in der untersuchten Kohorte bei Aneurysmen mit WEB Kompression signifikant höher, als bei Aneurysmen ohne genanntes Phänomen¹²⁷. Maximierte Flussgeschwindigkeiten könnten den lokalen Gerinnungsprozess, sowie die Formierung des Blut-Clots innerhalb des Aneurysmas verhindern^{129,130} und auch bei WEB versorgten Aneurysmen eine Rolle im Entstehungsprozess von Residuum Formen spielen.

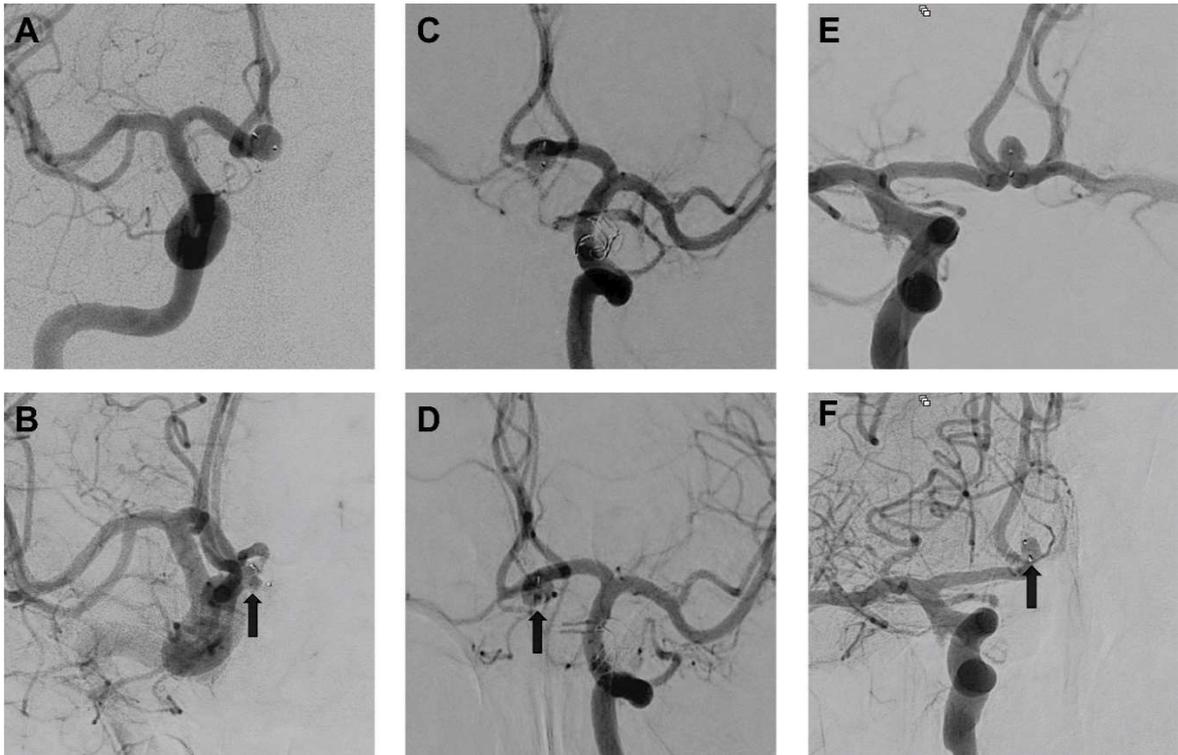


Abbildung 11: Drei verschiedene Patientinnen wiesen inzidentelle Acom-Aneurysmen auf, die eine BOSS-1 Variante bei der mittelfristigen DSA-Nachuntersuchung zeigten. Die Pfeile markieren die residuelle WEB Füllung. (A) Initiale DSA einer 47-jährigen Frau, die mit einem WEB 27-Device (SL 6x4) behandelt wurde. (B) Entsprechende DSA-Nachuntersuchung nach 6 Monaten. (C) Initiale DSA eines 48-jährigen Mannes, der mit einem WEB 21-Device (SL 7x3) behandelt wurde. (D) Entsprechende DSA-Nachuntersuchung nach 7 Monaten. (E) Initiale DSA eines 52-jährigen Mannes, der mit einem WEB 17-Device (SL 4.5x2) behandelt wurde. (F) Entsprechende DSA-Nachuntersuchung nach 7 Monaten.

Die WEB Komprimierung muss zu der von uns untersuchten BOSS-1 Konfiguration differenziert betrachtet werden, da Risiken und Wahrscheinlichkeiten für eine notwendige Folgetherapie bei BOSS-1 Varianten nach unseren Einschätzungen geringer ausfallen werden. Die genannte Komprimierung des WEB könnte ein frühes Indiz für eine Rekanalisation des Aneurysmas darstellen¹²⁸. Caroff et al. hatten vor diesem Hintergrund in der Studie zu intrakraniellen Strömungsverhältnissen und WEB Kompression beschrieben, in welchen Formen sich die Veränderungen des Device in Bezug auf die Aneurysmaokklusion ausprägen können. So fanden sich in der Gruppe mit WEB Komprimierung, nach einem Follow Up von durchschnittlich 17 Monaten, eine BOSS-1 Variante, drei vollständig okkludierte Aneurysmen, zwei tiefe proximale Recessus, vier Aneurysmarezidive und ein Halsrezidiv¹²⁷.

Außerdem wird die Möglichkeit diskutiert, dass die Organisation beziehungsweise Retraktion des Koagels ein möglicher Mechanismus in der Entstehung der WEB Komprimierung sein könnte¹³¹. Letztere Annahme wird auch durch eine zu diesem Diskurs veröffentlichten Studie bestätigt, die unterdessen keine Korrelation zwischen der

Modifikation des WEB Device und einer geringeren Okklusion des Aneurysmas herstellte¹²⁵. Diese Resultate verdeutlichen, wie divers die Folgen einer WEB Komprimierung für das therapierte Aneurysma und entsprechend auch die betroffene Person sein können, weshalb dieses Phänomen noch detaillierter studiert werden sollte.

In der WEB Studie zu den Zusammenhängen zwischen Aneurysmarezidiven und Kontrastmittel-Verhalten bei Interventionsabschluss, konstatierten Kabbasch et al., dass eine bereits initial fehlende KM-Stagnation in der DSA mit einer Rezidiventstehung im Follow Up assoziiert werde¹³². Äquivalent dazu hatten Limbucci et al. hinsichtlich der initialen Kontrastmittel-Stase und der Okklusionszustände in den Nachfolgeuntersuchungen eine Tendenz gefunden, dass bei vollständig ausgeschalteten Aneurysmen, häufiger unmittelbar postinterventionell eine direkte KM-Stase zu verzeichnen war¹³³. In unserer Untersuchung konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der initialen und der Langzeitokklusion der Aneurysmen festgestellt werden. Da aber in unserer, wie auch in vorher genannter Studie von Kabbasch et al. nur geringe Fallzahlen vorliegen, sollte dieser Zusammenhang eingehender studiert werden, um prognostisch relevante Rezidiv-Prädiktoren bei der WEB Implantation zu minimieren.

Im Vorlauf zu unserer retrospektiven Auswertung und die Sicherheit des Device betreffend, stellte sich außerdem die Frage, ob Unterschiede in der Thrombozytenaggregationshemmung, Auswirkungen auf die Okklusion im WEB haben könnten. Ein besonderer Vorteil des WEB Device in rupturierten Aneurysmen ist, dass keine duale Thrombozytenantiaggregation erforderlich ist, da das Device die Ursprungsarterie unberührt lässt und deshalb das Risiko für thromboembolische Komplikationen gering ist^{13,112}. Erstere ergibt sich durch die gleichmäßig geflochtene Oberfläche des Device, die im Vergleich zum gecoilten Aneurysma, einen glatteren, gleichmäßigeren Abschluss zur Ursprungsarterie darstellt^{13,17}. Durch die proximale, konkave Aussparung für die Devicemarkierung, wird ein Vorstehen des WEB in die Ursprungsarterie und somit eine Thrombusbildung am Aneurysmahals verhindert^{13,17}. Außerdem scheint das Maschenbild, ähnlich wie bei einem Stent, besser an der Aneurysmawand anzuliegen und so eine bessere Stabilität im Aneurysma zu gewährleisten¹⁰³. In unserer Untersuchung konnte sich kein Zusammenhang zwischen Differenzen der TAH und einer BOSS-1 Konfiguration nachweisen lassen, da die Fallzahlen sehr gering und die Unterschiede des TAH-Regimes zu verschieden waren. Oft wird eine einzelne oder duale Thrombozytenaggregationshemmung prophylaktisch genutzt, um den möglichen Einsatz eines Stents bei einer peri-interventionellen WEB Protrusion ins

Trägergefäß, gewährleisten zu können¹⁰⁶. Letztere wird postinterventionell bei alleiniger Nutzung des WEB, meistens wieder abgesetzt^{106,134}. Zusätzlich wird bei der Versorgung von rupturierten Aneurysmen mittels WEB SL/SLS sei es eine kurzfristige duale TAH bei Komplikationen, Acetylsalicylsäure für 4-6 Wochen oder keine TAH verabreicht¹¹⁶. Dies macht die Varianz der medikamentösen, postinterventionellen TAH-Therapie deutlich und zeigt, dass unter diesen Voraussetzungen die Herstellung von Zusammenhängen noch schwierig bleibt. Auch Lawson et al. konstatierten, dass Standards in der medikamentösen Therapie nach WEB Implantation geschaffen und eingehender studiert werden sollten¹³⁵. Da bisher keine eindeutigen Ergebnisse durch Studien zu dieser Fragestellung vorliegen, wäre die weitere Vertiefung dieser Zusammenhänge von Bedeutung.

Im Kontext der unveränderbaren Risikofaktoren bezogen auf die Entstehungsepidemiologie der BOSS-1 Varianten, spielte in unserer Erhebung das Alter eine signifikante Rolle. Ein höheres Alter schützte demnach vor Entstehung der BOSS-1 Variante, auch wenn bisher ungeklärt ist, welche Konsequenzen dieses Auftreten im späteren Verlauf haben wird. Raj et al. gaben in der Studie zur Sicherheit des WEB Device in rupturierten Aneurysmen, ein signifikant häufigeres Auftreten von letalen Nachblutungen oder Nachblutungen mit sehr schlechtem Outcome bei älteren PatientInnen (Durchschnittsalter 70 Jahre) zu bedenken¹¹². Diese Ergebnisse könnten ein Indiz dafür sein, dass die BOSS-1-Variante ein eher harmloses Phänomen darstellt, welches sich bei jungen PatientInnen, durch besondere Strukturierung des Thrombus im Aneurysma, entwickeln kann. Interessant wäre es hier die pathophysiologischen Vorgänge hinter der BOSS-1 Variante genauer zu verstehen, um Zusammenhänge zu genannten unveränderlichen Risikofaktoren herstellen zu können. So könnten Schlussfolgerungen generiert werden, ob es sich um ein gefahrloses Geschehen handelt oder mögliche Folgen für die medikamentöse Therapie beziehungsweise Modifikationen in der Implantation notwendig sind. Neben dem Alter wurde außerdem das Geschlecht als Risikofaktor hinsichtlich der Entstehung eines BOSS-1 Phänomens untersucht. Mit Blick auf die Studie von Chalouhi et al., der das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entstehung von Rezidiven nach Coiling beschrieb und übereinstimmenden Ergebnissen von Kabbasch et al. zur Rezidiventstehung nach WEB Implantation, detektierten wir in unserer Untersuchung, ein erhöhtes Auftreten der BOSS-1 Konfiguration bei Männern im Vergleich zu Frauen^{132,136}. Besonders der Gegensatz zwischen dem häufigeren Auftreten von Aneurysmen bei Frauen, speziell nach der Menopause und der höheren Rate an Aneurysmarezidiven/Residuen bei Männern, ist

apparent. Eine Erklärungsansatz für dieses Phänomen wäre der bereits 2009 von Jamous et al. identifizierte, protektive Effekt von Östrogen, der nicht nur die Entwicklung sondern auch den Progress von Aneurysmen reduziert, indem die Integrität der Gefäßwand durch funktionalere Endothelzellen, intakt bleibt¹³⁷. Vor dem Hintergrund, dass aber Männer und postmenopausale Frauen einen niedrigen Estradiol Wert aufweisen¹³⁷ und dessen ungeachtet, postmenopausale Frauen doppelt so häufig intrakranielle Aneurysmen entwickeln (siehe Einleitung), sollten eventuelle Confounder, die diese Effekte beeinflussen, weiter validiert werden.

Arthur et al. beschrieben eine Veränderung der Aneurysmaokklusion von dem initialen Zustand bis hin zur DSA Kontrolle nach einem Jahr, mit partiell verbesserten Okklusionszuständen als nach der 6-Monats Kontrolle¹³⁸. In der WEBCAST-Studie zeigten sich in den späteren Kontroll-Untersuchungen zwischen 6 und 12 Monaten eine Verbesserung, wie auch eine Regredienz der Okklusionszustände in gleichen Teilen¹⁰. In der Erörterung der Rezidiventstehung nach endovaskulärem Coiling fand Huang et al. 55,4% der Rezidive nach sechs Monaten, 78,3% nach 12 und 95,2% der Rezidive nach 24 Monaten¹²³. Dies zeigt, wie relevant es ist, zukünftig den Fokus auf das anatomische Outcome nach BOSS in WEB versorgten Aneurysmen¹⁶ und vor allem auf die Resultate im Langzeit Follow Up zu richten, um Veränderungen im behandelten Aneurysma und ihre Risiken exakter einschätzen zu können. Ob die BOSS-1 Variante nach 24 Monaten noch genauso stabil nachzuweisen ist, kann aus unseren Ergebnissen nicht abgeleitet werden, wäre aber hinsichtlich einer Anpassung der Nachbehandlung von Bedeutung und sollte in nachfolgenden Studien mitberücksichtigt werden.

Trotz der Limitation unserer Studie bezüglich der Größe unserer Kohorte, sowie der Zeit des Follow Up, stellt diese Variante nach unseren Ergebnissen aktuell keine Gefährdung für die betroffenen PatientInnen dar. Raj et al. stellte die These auf, dass BOSS 1 und 2, bei älteren PatientInnen, akzeptable radiologische Outcomes darstellten, bei denen es vor allem gilt eine bedrohliche Nachblutung zu vermeiden¹¹². Diese Auffassung können wir partiell bestätigen, sofern die BOSS-1 Konfiguration bei älteren PatientInnen auftreten sollte. In unserer Auswertung betraf sie vor allem jüngere Personen, sodass in Zukunft klinische Sicherheit darüber herrschen sollte, wie der Umgang mit ebendieser Variante sein wird. Da noch nicht ausreichend geklärt ist, ob ein Progress zu einem Rezidiv möglich ist, sollten keine voreiligen Veränderungen im Therapie-Regimen vorgenommen werden, sondern eine differenzierte Analyse dieses Phänomens angestrebt werden. Eine achsengerechte

Implantation scheint nach unseren Ergebnissen eine sinnvolle Modifikation bei der Implantation des Device zu sein.

9 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel unserer Studie war es, potenzielle prognostische Faktoren für das Auftreten eines residuellen Einstroms in das Device (BOSS-1) nach WEB Implantation zu evaluieren.

Mithilfe von den DSA Projektionen vermaßen wir Aneurysmahals und -oberfläche und untersuchten die Achsenabweichung zwischen WEB und Aneurysmaachse und die Größe des WEB Device im Verhältnis zum Aneurysma. Des Weiteren wurden patientenspezifische Faktoren, wie Alter, Vorerkrankungen, Medikation und Nikotinverhalten mit in die statistische Auswertung einbezogen. Da eine Besonderheit der WEB Therapie die Reduktion der Thrombozytenantiaggregation im Vergleich zu Stent-Divertern ist, analysierten wir den Einfluss letzterer auf die Entwicklung einer BOSS-1 Variante.

Es wurden 65 PatientInnen mit 67 Aneurysmen aus dem Zeitraum zwischen Februar 2014 und Dezember 2018 eingeschlossen, bei denen im Follow Up eine DSA Untersuchung im Zeitraum von 6-8 Monaten postinterventionell vorlag. Dabei verwendeten wir vor allem den Bicetre Occlusion Scale Score.

Ein BOSS-1 Phänomen wiesen 11/67 (16,4%) Aneurysmen bei der Nachuntersuchung auf. Eine signifikante Achsenabweichung wurde in der antero-posterioren Ansicht für die BOSS-1 Kohorte (Median- IQR 17 ±17) im Gegensatz zu den Nicht BOSS-1 Konfigurationen (Median-IQR 7±11; $p=0,023$) beobachtet. Des Weiteren war die Kohorte mit isolierten, residuellen WEB Einstrom im Mittel 8,45 Jahre jünger, als die Vergleichskohorte (KI 2,4; -14,4; $p=0,007$). Bei PatientInnen mit inadäquater WEB Dimensionierung fanden wir signifikant häufiger ein Hals- oder Aneurysmarezidiv, hingegen keine BOSS-1 Variante, als bei einer adäquaten WEB Dimensionierung (Median-IQR, 1,3 vs. 0,0; $p < 0,001$ / $p = 0,664$).

Das Auftreten einer BOSS-1 Variante korreliert mit einer WEB Implantation abweichend von der longitudinalen Aneurysmaachse, jedoch nicht mit einer inadäquaten WEB Ausmessung oder den Werten der aneurysmatischen Halsoberfläche. Eine BOSS-1 Konfiguration ist nach unseren Ergebnissen kein Risikofaktor für ein Aneurysmarezidiv in der mittelfristigen Nachsorge.

The aim of our study was to evaluate the risk factors for the occurrence of a residual inflow into the device (BOSS-1) after WEB implantation.

Using the DSA projections, we examined the axis deviation between the WEB and aneurysm axis and the size of the WEB device in relation to the aneurysm, as well as measuring the aneurysm neck and surface. Furthermore, patient-specific factors such as age, previous illnesses, medication, and nicotine behavior were included in the statistical evaluation. Since a special feature of WEB therapy is the reduction in platelet antiaggregation compared to stent diverters, we analyzed the influence of the latter on the development of a BOSS-1 variant.

65 patients with 67 aneurysms from the period between February 2014 and December 2018 were included, for whom a DSA examination was available in the follow up period of 6-8 months post-treatment. We used the Bicetre Occlusion Scale Score and the O'Kelly Marotta scale.

A BOSS-1 phenomenon was found in 11/67 (16.4%) aneurysms on mid-term follow-up. A significant axis deviation was observed in the antero-posterior view for the BOSS-1 cohort (median IQR 17 ± 17) in contrast to all other BOSS configurations (median IQR 7 ± 11 ; $p = 0.023$). Furthermore, the cohort with isolated, residual WEB inflow was 8.45 years younger on average than the cohort in comparison (KI 2.4; -14.4; $p = 0.007$). In patients with inadequate WEB dimensioning, we found a neck or aneurysm recurrence significantly more often, but no BOSS-1 variant, than with an adequate WEB dimensioning (median IQR, 1.3 vs. 0.0; $p < 0.001$ / $p = 0.664$).

The occurrence of a BOSS-1 variant correlates with an implantation deviating from the longitudinal WEB device axis, but not with inadequate WEB measurement or the values of the aneurysmal neck surface. A BOSS-1 configuration is not a risk factor for an aneurysm recurrence in mid-term follow-up.

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a.p	anterioposterior
AB	Arteria basilaris
ACI	Arteria carotis interna
AMS	Arteria mesenterica superior
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Maß Index
BOSS	Bicêtre Occlusion Scale Score
CT	Computertomographie
DSA	digitale Substraktionsangiographie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid Synthase
GCS	Glasgow Coma Scale
H&H	Hunt&Hess
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LP	Liquorpunktion
MCA	Arteria cerebri media
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
Pcom	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria posterior inferior cerebelli
SAB	Subarachnoidalblutung
SE	Standardabweichung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
WEB	Woven Endobridge
WFNS	World Federation of Neurosurgeons
WOS	Web Occlusion Scale
ZVE	zerebrovaskuläre Erkrankungen
FP-CT	Flat Panel Computertomographie

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fiorella D, Arthur A, Byrne J, et al. Interobserver variability in the assessment of aneurysm occlusion with the WEB aneurysm embolization system. *J Neurointerv Surg*. 2015. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011251
2. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000. doi:10.1161/01.STR.31.5.1054
3. van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(2):249-278. doi:10.1093/brain/124.2.249
4. Ruan C, Long H, Sun H, et al. Endovascular coiling vs. surgical clipping for unruptured intracranial aneurysm: A meta-analysis. *Br J Neurosurg*. 2015. doi:10.3109/02688697.2015.1023771
5. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*. 1991. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0001
6. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, 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 (London, England)*. 2005;366(9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
7. Lubicz B, Klisch J, Gauvrit JY, et al. WEB-DL endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms: Short- and midterm results in a European study. *Am J Neuroradiol*. 2014. doi:10.3174/ajnr.A3869
8. Caroff J, Mihalea C, Neki H, et al. Role of C-Arm VasoCT in the use of endovascular WEB flow disruption in intracranial aneurysm treatment. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1353-1357. doi:10.3174/ajnr.A3860
9. Gawlitza M, Soize S, Januel A-C, et al. Treatment of recurrent aneurysms using the Woven EndoBridge (WEB): anatomical and clinical results. *J Neurointerv Surg*. 2017;neurintsurg-2017-013287. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013287
10. Pierot L, Spelle L, Molyneux A, Byrne J. Clinical and anatomical follow-up in patients with aneurysms treated with the WEB device: 1-year follow-up report in the cumulated population of 2 prospective, multicenter series (WEBCAST and French Observatory). *Neurosurgery*. 2015;78(1):133-139. doi:10.1227/NEU.0000000000001106
11. Pierot L, Gubucz I, Buhk JH, et al. Safety and efficacy of aneurysm treatment with the WEB: Results of the WEBCAST 2 study. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1151-1555. doi:10.3174/ajnr.A5178
12. Clajus C, Strasilla C, Fiebig T, Sychra V, Fiorella D, Klisch J. Initial and mid-term results from 108 consecutive patients with cerebral aneurysms treated with the WEB device. *J Neurointerv Surg*. 2017. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012276
13. Ding YH, Lewis DA, Kadirvel R, Dai D, Kallmes DF. The woven endobridge: A new aneurysm occlusion device. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(3):607-611. doi:10.3174/ajnr.A2399
14. Van Rooij SBT, Van Rooij WJ, Peluso JP, et al. WEB treatment of ruptured intracranial aneurysms: A single-center cohort of 100 patients. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(12):2282-2287. doi:10.3174/ajnr.A5371
15. No Title. <https://neuroradiologie.umg.eu/aerzte-zuweiser/therapeutische-verfahren/neurovaskulaere-interventionen/aneurysmabehandlung/>.

16. Caroff J, Mihalea C, Tuilier T, et al. Occlusion assessment of intracranial aneurysms treated with the WEB device. *Neuroradiology*. doi:10.1007/s00234-016-1715-9
17. Mine B, Pierot L, Lubicz B. Intrasaccular flow-diversion for treatment of intracranial aneurysms: The Woven EndoBridge. *Expert Rev Med Devices*. 2014;11(3):315-325. doi:10.1586/17434440.2014.907741
18. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393-404. doi:10.1016/S1474-4422(14)70015-8
19. Jakubowski J, Kendall B. Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978. doi:10.1136/jnnp.41.11.972
20. Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. *Atlas Klinische Neuroradiologie Des Gehirns.*; 2011. doi:10.1007/978-3-540-89569-5
21. Diaz O, Rangel-Castilla L. *Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms*. Vol 136. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. doi:10.1016/B978-0-444-53486-6.00067-3
22. Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Update for Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2008. doi:10.1016/j.jemermed.2007.10.003
23. Wagner M, Stenger K. Unruptured intracranial aneurysms: Using evidence and outcomes to guide patient teaching. *Crit Care Nurs Q*. 2005;28(4):341-354. doi:10.1097/00002727-200510000-00007
24. Backes D, Vergouwen MDI, Tiel Groenestege AT, et al. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015;46(5):1221-1226. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008198
25. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014. doi:10.1016/S1474-4422(13)70263-1
26. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013. doi:10.1016/j.ejrad.2012.12.026
27. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, et al. Subarachnoid hemorrhage: A preventable disease with a heritable component. *Stroke*. 2002;33(5):1321-1326. doi:10.1161/01.STR.0000014773.57733.3E
28. Turan N, Heider RAJ, Zaharieva D, Ahmad FU, Barrow DL, Pradilla G. Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies. *Transl Stroke Res*. 2016. doi:10.1007/s12975-015-0434-6
29. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011. doi:10.1016/S1474-4422(11)70109-0
30. Kato Y, Hayashi T, Tanahashi N, Kobayashi S. Influence of Antiplatelet Drugs on the Outcome of Subarachnoid Hemorrhage Differs with Age. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2252-2255. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.021
31. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *McGill J Med*. 2006.
32. Kubo Y, Koji T, Kashimura H, Otawara Y, Ogawa A, Ogasawara K. Female sex as a risk factor for the growth of asymptomatic unruptured cerebral saccular aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg*. 2014;121(3):599-604. doi:10.3171/2014.5.jns132048
33. Krauland W, Krauland W. Verletzungen der Schlagadern am Hirngrund. In: *Verletzungen Der*

- Intrakraniellen Schlagadern.* ; 2011. doi:10.1007/978-3-642-68365-7_6
34. Austin GM, Fisher S, Dickson D, Anderson D, Richardson S. The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. *Ann Clin Lab Sci.* 1993.
 35. Stehbens WE, Delahunt B, Hilless AD. Early berry aneurysm formation in marfan's syndrome. *Surg Neurol.* 1989. doi:10.1016/0090-3019(89)90117-1
 36. Gonzalez CF, Cho YI, Ortega H V., Moret J. Intracranial aneurysms: Flow analysis of their origin and progression. *Am J Neuroradiol.* 1992.
 37. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke.* 2011;42(11):3156-3162. doi:10.1161/STROKEAHA.111.619411
 38. Sciences AM, Biosciences H. Endothelial injury and inflammatory response induced by hemodynamic changes preceding intracranial aneurysm formation: experimental study in rats. 2007;107:405-411. doi:10.3171/JNS-07/08/0405
 39. Aoki T, Kataoka H, Morimoto M. Macrophage-Derived Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Promote the Progression of Cerebral Aneurysms in Rats. 2007:162-169. doi:10.1161/01.STR.0000252129.18605.c8
 40. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. 2011:213-223. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x
 41. PGE 2 -EP 2 signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF- k B. 2011. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01358.x
 42. Sánchez De Miguel L, De Frutos T, González-Fernández F, et al. Aspirin inhibits inducible nitric oxide synthase expression and tumour necrosis factor- α release by cultured smooth muscle cells. *Eur J Clin Invest.* 1999. doi:10.1046/j.1365-2362.1999.00425.x
 43. Shackelford RE, Alford PB, Xue Y, Thai SF, Adams DO, Pizzo S. Aspirin inhibits tumor necrosis factor α gene expression in murine tissue macrophages. *Mol Pharmacol.* 1997. doi:10.1124/mol.52.3.421
 44. Yotsui T, Yasuda O, Kawamoto H, et al. Aspirin prevents adhesion of T lymphoblasts to vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 2007. doi:10.1016/j.febslet.2006.12.052
 45. Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor- κ B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation.* 1995. doi:10.1161/01.CIR.91.7.1914
 46. Frösen J, Tulamo R, Paetau A, et al. Saccular intracranial aneurysm: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2012;123(6):773-786. doi:10.1007/s00401-011-0939-3
 47. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or Low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1254-1262. doi:10.3174/ajnr.A3558
 48. SAITO K, BASKAYA MK, SHIBUYA M, SUZUKI Y, SUGITA K. False Traumatic Aneurysm of the Dorsal Wall of the Supraclinoid Internal Carotid Artery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2008;35(12):886-891. doi:10.2176/nmc.35.886
 49. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary A. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30(3):328. doi:10.4103/0970-9185.137261
 50. No Title. <https://doctorlib.info/neurology/clinical-neurology-8/6.html>.

51. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary A. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014. doi:10.4103/0970-9185.137261
52. Neurologisch-topische Diagnostik. In: *Neurologisch-Topische Diagnostik*. ; 2014. doi:10.1055/b-0034-100679
53. No Title. <https://www.rwjbh.org/rwj-university-hospital-new-brunswick/treatment-care/neurosciences/neurosurgery/for-patients/new-jersey-brain-aneurysm-avm-program/what-is-a-brain-aneurysm/>.
54. Anson JA, Lawton MT, Spetzler RF. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J Neurosurg*. 1996;84(2):185-193. doi:10.3171/jns.1996.84.2.0185
55. Park S-H, Yim M-B, Lee C-Y, Kim E, Son E-I. Intracranial Fusiform Aneurysms: It's Pathogenesis, Clinical Characteristics and Managements. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008. doi:10.3340/jkns.2008.44.3.116
56. Serrone JC, Gozal YM, Grossman AW, et al. Vertebrobasilar Fusiform Aneurysms. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(3):471-484. doi:10.1016/j.nec.2014.04.006
57. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(2):249-278. doi:10.1093/brain/124.2.249
58. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-369. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0
59. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography: A meta-analysis. *Stroke*. 1996. doi:10.1161/01.STR.27.4.625
60. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1994;80(2):217-223. doi:10.3171/jns.1994.80.2.0217
61. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000. doi:10.1093/brain/123.2.205
62. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-318. doi:10.1111/j.1475-682X.2012.00410.x
63. Lindbohm JV, Kaprio J, Jousilahti P, Salomaa V, Korja M. Risk Factors of Sudden Death from Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018118
64. Asadi H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). *Interv Radiol Med Students*. 2017;114:173-181. doi:10.1007/978-3-319-53853-2_23
65. Pearce JMS. Subarachnoid hemorrhage. *Semin Neurol*. 2006;26(1):148-149. doi:10.1055/s-2006-933320
66. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: What is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. 2003. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00596.x
67. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(11):2733-2737. doi:10.1161/01.STR.0000244762.51326.e7
68. Ren Y, Wu Y, Guo G. Terson syndrome secondary to subarachnoid hemorrhage: a case report and literature review. *World Neurosurg*. 2018. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.084
69. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: Prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343(7817). doi:10.1136/bmj.d4277

70. Fisher CM, Kistler JP DJ. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1-9.
71. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006. doi:10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B
72. Goldyn GL. *Praxishandbuch Angiographie*.; 2013. doi:10.1007/978-3-7985-1765-3
73. Lubicz B, Neugroschl C, Collignon L, François O, Balériaux D. Is digital subtraction angiography still needed for the follow-up of intracranial aneurysms treated by embolisation with detachable coils? *Neuroradiology*. 2008. doi:10.1007/s00234-008-0450-2
74. Stafa A, Leonardi M. Role of neuroradiology in evaluating cerebral aneurysms. *Interv Neuroradiol*. 2008;14 Suppl 1:23-37. doi:10.1177/15910199080140S106
75. Soize S, Gawlitzka M, Raoult H, Pierot L. Imaging Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Means: Why, When, and How? *Stroke*. 2016;47(5):1407-1412. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011414
76. Serafin Z, Strzeżeniewski P, Lasek W, Beuth W. Methods and time schedule for follow-up of intracranial aneurysms treated with endovascular embolization: A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2011;45(5):421-430. doi:10.1016/S0028-3843(14)60309-1
77. P. M. No Title. *Pract Neuroangiography*. 2013;3rd ED, Ph.
78. Crummy AB, Strother CM, Mistretta CA. The History of Digital Subtraction Angiography. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(8):1138-1141. doi:10.1016/j.jvir.2018.03.030
79. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge KG, Farb RI, Tomlinson GA, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003. doi:10.1148/radiol.2272012071
80. 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. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014
81. Sano H, Satoh A, Murayama Y, et al. Modified world federation of neurosurgical societies subarachnoid hemorrhage grading system. *World Neurosurg*. 2015. doi:10.1016/j.wneu.2014.12.032
82. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-2012. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017866
83. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: From delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. 2011;43(1):27-40. doi:10.1007/s12035-010-8155-z
84. Sociedad Colombiana de Anestesiología M, Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación AW. *Revista Colombiana de Anestesiología*. Vol 43. SCARE-Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2015. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-334720150005000008&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Accessed August 15, 2018.
85. German JW, Gross CE, Giclas P, Watral W, Bednar MM. Systemic complement depletion inhibits experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1996. doi:10.1097/00006123-199607000-00028
86. Park E-S, Kim D-W, Kang S-D. Endovascular Treatment of Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Three-year Experience. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2017;19(3):155. doi:10.7461/jcen.2017.19.3.155
87. van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed

- tomograms. *Neuroradiology*. 1982. doi:10.1007/BF00347559
88. Connolly ES, 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. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
 89. Louw DF, Kaibara T, Sutherland GR. Historical vignette - Aneurysm clips. *J Neurosurg*. 2003;98(3):638-641.
 90. Dandy WE. Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured By Operation. *Ann Surg*. 1938;107(5):654-659. doi:10.1097/00000658-193805000-00003
 91. You Z, Zhou X. Treating Intracranial Aneurysms - A Review of Existing and Emerging Methods. In: *Comprehensive Biotechnology, Second Edition*. ; 2011. doi:10.1016/B978-0-08-088504-9.00508-0
 92. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. *J Neurosurg*. 2009. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0008
 93. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus e ... International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a ra. 2013;6736(02):1-2. doi:10.1016/S0140-6736(02)11314-6
 94. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, 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 . *Lancet*. 2005;366(9488):809-817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
 95. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015;385(9969):691-697. doi:10.1016/S0140-6736(14)60975-2
 96. Asnafi S, Rouchaud A, Pierot L, Brinjikji W, Murad MH, Kallmes DF. Efficacy and safety of the woven endobridge (web) device for the treatment of intracranial aneurysms: A systematic review and meta-Analysis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(12):2287-2292. doi:10.3174/ajnr.A4900
 97. Yasuda R, Strother CM, Mawad ME. Aneurysm Ostium Angle : A Predictor of the Need for Stent as Assistance for Endovascular. 2011;(October 2015). doi:10.3174/ajnr.A2515
 98. Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003. doi:10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9
 99. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi Detachable Coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003. doi:10.3171/jns.2003.98.5.0959
 100. Krishna C, Sonig A, Natarajan SK, Siddiqui AH. The Expanding Realm of Endovascular Neurosurgery: Flow Diversion for Cerebral Aneurysm Management. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2014. doi:10.14797/mdcj-10-4-214
 101. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: The Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009. doi:10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65
 102. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the pipeline embolization device. *Am J Neuroradiol*. 2010. doi:10.3174/ajnr.A2023

103. Ding YH, Lewis DA, Kadirvel R, Dai D, Kallmes DF. The woven endobridge: A new aneurysm occlusion device. *Am J Neuroradiol*. 2011. doi:10.3174/ajnr.A2399
104. Jiang B, Paff M, Colby GP, Coon AL, Lin LM. Cerebral aneurysm treatment: Modern neurovascular techniques. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(3):93-100. doi:10.1136/svn-2016-000027
105. Bhogal P, Udani S, Cognard C, et al. Endosaccular flow disruption: Where are we now? *J Neurointerv Surg*. 2019;1-12. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014623
106. van Rooij SBT, Sprengers ME, Peluso JP, et al. A systematic review and meta-analysis of Woven EndoBridge single layer for treatment of intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol*. 2020. doi:10.1177/1591019920904421
107. Pierot L, Moret J, Turjman F, et al. WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Feasibility, Complications, and 1-Month Safety Results with the WEB DL and WEB SL/SLS in the French Observatory. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015. doi:10.3174/ajnr.A4230
108. Pierot L, Liebig T, Sychra V, et al. Intrasaccular flow-disruption treatment of intracranial aneurysms: Preliminary results of a multicenter clinical study. *Am J Neuroradiol*. 2012. doi:10.3174/ajnr.A3191
109. Lv X, Zhang Y, Jiang W. Systematic Review of Woven EndoBridge for Wide-Necked Bifurcation Aneurysms: Complications, Adequate Occlusion Rate, Morbidity, and Mortality. *World Neurosurg*. 2018;110:20-25. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.113
110. Pierot L, Moret J, Turjman F, et al. WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Feasibility, Complications, and 1-Month Safety Results with the WEB DL and WEB SL/SLS in the French Observatory. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):922-927. doi:10.3174/ajnr.A4230
111. Liebig T, Kabbasch C, Strasilla C, et al. Intrasaccular flow disruption in acutely ruptured aneurysms: A multicenter retrospective review of the use of the WEB. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(9):1721-1727. doi:10.3174/ajnr.A4347
112. Raj R, Rautio R, Pekkola J, Rahi M, Sillanpää M, Numminen J. Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms Using the Woven EndoBridge Device: A Two-Center Experience. *World Neurosurg*. 2019;123:e709-e716. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.010
113. Caroff J, Mihalea C, Dargento F, et al. Woven Endobridge (WEB) Device for endovascular treatment of ruptured intracranial wide-neck aneurysms: a single-center experience. *Neuroradiology*. 2014. doi:10.1007/s00234-014-1390-7
114. Kabbasch C, Goertz L, Siebert E, et al. WEB embolization versus stent-assisted coiling: Comparison of complication rates and angiographic outcomes. *J Neurointerv Surg*. 2019;(2):812-816. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014555
115. Pierot L, Biondi A, Narata AP, et al. Should indications for WEB aneurysm treatment be enlarged? Report of a series of 20 patients with aneurysms in “atypical” locations for WEB treatment. *J Neuroradiol*. 2017;44(3):203-209. doi:10.1016/j.neurad.2016.12.011
116. Ozpeynirci Y, Braun M, Pala A, Schick M, Schmitz B. WEB-only treatment of ruptured and unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis of 47 aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(8):1507-1513. doi:10.1007/s00701-019-03988-0
117. Maurer C, König I, Berlis A, Weber W, Fischer S. Two-center experience in the endovascular treatment of intracranial aneurysms using the woven endobridge 17 device including midterm follow-up results: A retrospective analysis. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(9):1517-1522. doi:10.3174/ajnr.A6177
118. O’Kelly CJ, Krings T, Fiorella D, Marotta TR. A novel grading scale for the angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents. *Interv Neuroradiol*.

- 2010;16(2):133-137. doi:10.1177/159101991001600204
119. Gherasim DN, Gory B, Sivan-Hoffmann R, et al. Endovascular treatment of wide-neck anterior communicating artery aneurysms using WEB-DL and WEB-SL: Short-term results in a multicenter study. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):1150-1154. doi:10.3174/ajnr.A4282
 120. Lubicz B, Mine B, Collignon L, Brisbois D, Duckwiler G, Strother C. WEB device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(6):1209-1214. doi:10.3174/ajnr.A3387
 121. Sugiyama SI, Niizuma K, Sato K, et al. Blood Flow into Basilar Tip Aneurysms: A Predictor for Recanalization after Coil Embolization. *Stroke.* 2016;47(10):2541-2547. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013555
 122. Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, Cebal JR. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(2):297—302. doi:10.3174/ajnr.A1323
 123. Huang D-Z, Jiang B, He W, Wang Y-H, Wang Z-G. Risk factors for the recurrence of an intracranial saccular aneurysm following endovascular treatment. *Oncotarget.* 2017;8(20):33676-33682. doi:10.18632/oncotarget.16897
 124. Tateshima S, Chien A, Sayre J, Cebal J, Viñuela F. The effect of aneurysm geometry on the intra-aneurysmal flow condition. *Neuroradiology.* 2010;52(12):1135-1141. doi:10.1007/s00234-010-0687-4
 125. Cagnazzo F, Ahmed R, Zannoni R, et al. Predicting factors of angiographic aneurysm occlusion after treatment with the woven endobridge device: A single-center experience with midterm follow-up. *Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1773-1778. doi:10.3174/ajnr.A6221
 126. Herbreteau D, Bibi R, Narata AP, et al. Are anatomic results influenced by web shape modification? analysis in a prospective, single-center series of 39 patients with aneurysms Treated with the WEB. *Am J Neuroradiol.* 2016. doi:10.3174/ajnr.A4918
 127. Caroff J, Mihalea C, Da Ros V, et al. A computational fluid dynamics (CFD) study of WEB-treated aneurysms: Can CFD predict WEB “compression” during follow-up? *J Neuroradiol.* 2017. doi:10.1016/j.neurad.2017.03.005
 128. Cognard C, Januel AC. Remnants and recurrences after the use of the WEB intrasaccular device in large-neck bifurcation aneurysms. *Neurosurgery.* 2015. doi:10.1227/NEU.0000000000000669
 129. Byun HS, Rhee K. CFD modeling of blood flow following coil embolization of aneurysms. *Med Eng Phys.* 2004. doi:10.1016/j.medengphy.2004.06.008
 130. John R.Giudicessi, BA.Michael J.Ackerman. 2013. 基因的改变NIH Public Access. *Bone.* 2008;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
 131. Pierot L. WEB Aneurysm Treatment: Occlusion Stability and “compression.” *Neurosurgery.* 2015. doi:10.1227/NEU.0000000000000880
 132. Kabbasch C, Goertz L, Siebert E, et al. Factors that determine aneurysm occlusion after embolization with the Woven EndoBridge (WEB). *J Neurointerv Surg.* 2019. doi:10.1136/neurintsurg-2018-014361
 133. Limbucci N, Leone G, Rosi A, et al. Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms by the Woven EndoBridge Device (WEB): Are There Any Aspects Influencing Aneurysm Occlusion? *World Neurosurg.* 2018. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.136
 134. Nguyen HA, Soize S, Manceau PF, Vudang L, Pierot L. Persistent blood flow inside the woven endobridge device more than 6 months after intracranial aneurysm treatment: Frequency, mechanisms, and management - A retrospective single-center study. *Am J*

Neuroradiol. 2020. doi:10.3174/AJNR.A6593

135. Lawson A, Molyneux A, Sellar R, et al. Safety results from the treatment of 109 cerebral aneurysms using the Woven EndoBridge technique: preliminary results in the United Kingdom. *J Neurosurg.* 2017. doi:10.3171/2016.9.jns152849
136. Chalouhi N, Bovenzi CD, Thakkar V, et al. Long-term catheter angiography after aneurysm coil therapy: results of 209 patients and predictors of delayed recurrence and retreatment. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1102-1106. doi:10.3171/2014.7.jns132433
137. Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Satomi J, Satoh K. Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I: experimental study of the effect of oophorectomy in rats. *J Neurosurg.* 2009. doi:10.3171/jns.2005.103.6.1046
138. Arthur AS, Molyneux A, Coon AL, et al. The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: Final 12-month results of the pivotal WEB Intrasaccular Therapy (WEB-IT) Study. *J Neurointerv Surg.* 2019:1-7. doi:10.1136/neurintsurg-2019-014815

12 VERÖFFENTLICHUNG

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Nawka, M., Lohse, A., Bester, M., Fiehler, J., Buhk, J.: Residual flow inside the Woven Endo Bridge (WEB) device at follow-up: potential predictors of the BOSS 1 phenomenon; Journal: American Journal of Neuroradiology, Jahr: 2020 Seite: 1232-1237

13 DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei PD. Dr. Buhk für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Unterstützung bedanken.

Des Weiteren danke ich PD Dr. Teresa Nawka, die mich sehr gut betreute und mir mit tatkräftiger Unterstützung zur Seite stand, sowie Herrn Christian Wiessner, aus der Medizinischen Biometrie und Epidemiologie, für die freundlichen Hilfestellungen vor allem zu Beginn der statistischen Analysen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freundinnen bedanken, die mich stets motivierten und bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützten.

Persönliche Daten

Name: Alina Lohse
Adresse: Maacksgasse 6
22303 Hamburg
Tel.: +4915146640944
E-Mail: alinalohse@me.com
Geb.dat.: 30.11.1988
Staatsangehörigkeit: deutsch



Berufliche Laufbahn

Oktober 2015 – Mai 2022	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg, 3. Staatsexamen (1.0)
Praktisches Jahr:	
05/2021- 09/2021	Chirurgie, GZO Wetzikon, Schweiz
09/2021- 12/2021	Innere Medizin, Universitätskrankenhaus Pisa, Italien
12/2021- 04/2022	Anästhesie, Unfallkrankenhaus Boberg, Hamburg
2008 - 2020	Ausbildung und Tätigkeit als Exami nierte Gesundheits- und Krankenpflegerin
Juli 2008	Humboldtschule, Kiel; Allgemeine Hochschulreife

Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache), Englisch (C1), Italienisch (C1), Französisch (B1)
Spanisch (A2)

Hamburg, den 20.07.2022

15 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: