

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Direktor:  
Prof. Dr. med. Jens Fiehler

## **Semi-automatische Messung von Reperfusionsvolumina endovaskulär behandelter intrakranieller Aneurysmen**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Michael Hinrich Schönfeld  
aus Bremen

Hamburg 2015

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.06.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Fiehler**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Goetz Thomalla**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

## 1. Originalpublikation

## Aneurysm Recurrence Volumetry Is More Sensitive than Visual Evaluation of Aneurysm Recurrences

M. H. Schönfeld · V. Schlotfeldt · N. D. Forkert ·  
E. Goebell · M. Groth · E. Vettorazzi · Y. D. Cho ·  
M. H. Han · H.-S. Kang · J. Fiehler

Received: 22 June 2014 / Accepted: 29 July 2014 / Published online: 27 August 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

### Abstract

**Purpose** Considerable inter-observer variability in the visual assessment of aneurysm recurrences limits its use as an outcome parameter evaluating new coil generations. The purpose of this study was to compare visual assessment of aneurysm recurrences and aneurysm recurrence volumetry with an example dataset of HydroSoft coils (HSC) versus bare platinum coils (BPC).

**Methods** For this retrospective study, 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography datasets acquired 6 and 12 months after endovascular therapy using BPC only or mainly HSC were analyzed. Aneurysm recurrence volumes were visually rated by two observers as well as quantified by subtraction of the datasets after intensity-based rigid registration.

**Results** A total of 297 aneurysms were analyzed (BPC: 169, HSC: 128). Recurrences were detected by aneurysm recurrence volumetry in 9 of 128 (7.0%) treated with HSC and in 24 of 169 (14.2%) treated with BPC (odds ratio: 2.39, 95 % confidence interval: 1.05–5.48;  $P=0.039$ ). Aneurysm recurrence volumetry revealed an excellent correlation between observers (Cronbach's  $\alpha=0.93$ ). In contrast, no significant difference in aneurysm recurrence was found for visual assessment (3.9% in HSC cases and 4.7% in BPC cases). Recurrences were observed in aneurysms smaller than the sample median in 10 of 33 (30.3%) by aneurysm recurrence volumetry and in 1 of 13 (7.7%) by visual assessment.

**Conclusions** Aneurysm recurrences were detected more frequently by aneurysm recurrence volumetry when compared with visual assessment. By using aneurysm recurrence volumetry, differences between treatment groups were detected with higher sensitivity and inter-observer validity probably because of the higher detection rate of recurrences in small aneurysms.

M. H. Schönfeld and V. Schlotfeldt contributed equally to this work.

M. H. Schönfeld (✉) · V. Schlotfeldt · N. D. Forkert ·  
E. Goebell · M. Groth · J. Fiehler  
Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology,  
University Medical Center Hamburg-Eppendorf,  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany  
e-mail: m.schoenfeld@uke.de

E. Vettorazzi  
Department of Medical Biometry and Epidemiology,  
University Medical Center Hamburg-Eppendorf,  
Hamburg, Germany

Y. D. Cho · M. H. Han  
Department of Radiology, Seoul National University Hospital,  
Seoul National University College of Medicine,  
Seoul, Korea

M. H. Han · H.-S. Kang  
Department of Neurosurgery, Seoul National University Hospital,  
Seoul National University College of Medicine,  
Seoul, Korea

**Keywords** Intracranial aneurysms · Coiling ·  
MR angiography · 3D imaging · Recurrence

### Introduction

Evaluating the efficacy of interventional neuroradiological procedures represents a considerable challenge. The major reasons are the low incidence and the high heterogeneity of the conditions treated, which result in the necessity of high patient numbers. The enrollment periods can be longer than the life cycle of the device or method to be tested. For example, the original coil type that was used in the HELPS trial has been profoundly modified since the study was published [1].

Dichotomous end points are typically used to evaluate a new coil generation (e.g., assessment of recurrence rates). Continuous variables may be better suited for improving statistical power in small trials than dichotomous variables [2]. Moreover, considerable inter-observer variability in the assessment of aneurysm recurrence [3–6] introduces additional blurring of the treatment signal and further increases the sample size requirements. To attenuate this problem, replacing the subjective and heterogeneous visual assessment of aneurysm features by quantitative volumetric parameters seems promising [7, 8].

Within this context, it was proposed to continuously quantify aneurysm recurrence volumes by applying a rigid registration and subsequent subtraction of vessel segmentations of consecutive 3-dimensional (3D) time-of-flight magnetic resonance (MR) angiography (TOF-MRA) datasets instead of visually assessing the dichotomous end point of a recurrence development [9, 10]. Although a preliminary proof-of-concept lead to promising results in terms of a possible significant reduction of sample sizes required for the evaluation of new coils [9], a study comparing different coil types is still missing.

The purpose of this study was to compare the visual assessment and computer-aided measurements of aneurysm recurrence volumes (aneurysm recurrence volumetry, ARV) regarding their sensitivity detecting differences between a sample dataset consisting of HydroSoft (Microvention Terumo, Tustin, CA) and bare platinum coils (BPC). We hypothesized that the computer-aided method for quantification of recurrence volumes is more sensitive and reliable than the visual assessment of binary end points.

## Materials and Methods

Approval for this retrospective study was granted by the institutional review board.

### Patients and Aneurysms

The datasets used in this study were gathered within the context of a prospective Korean multicenter study [11] and in a retrospective manner from an interventional neuroradiological database from a single institution. Patients with ruptured or unruptured aneurysms were consecutively registered from July 2008 to July 2009 to an independent core laboratory. The criteria for patient inclusion and exclusion as well as the standardized treatment protocol and percentage length of HydroSoft coils (HSC) detached (i.e., the length of the HSC introduced into an aneurysm divided by the total length of coils) have been described in previous studies [11, 12]. Detailed information on the pretreatment imaging and calculation of aneurysm volume, coil volume, and packing density of the patient sample can also be found in a previous work [13].

### Follow-up Imaging

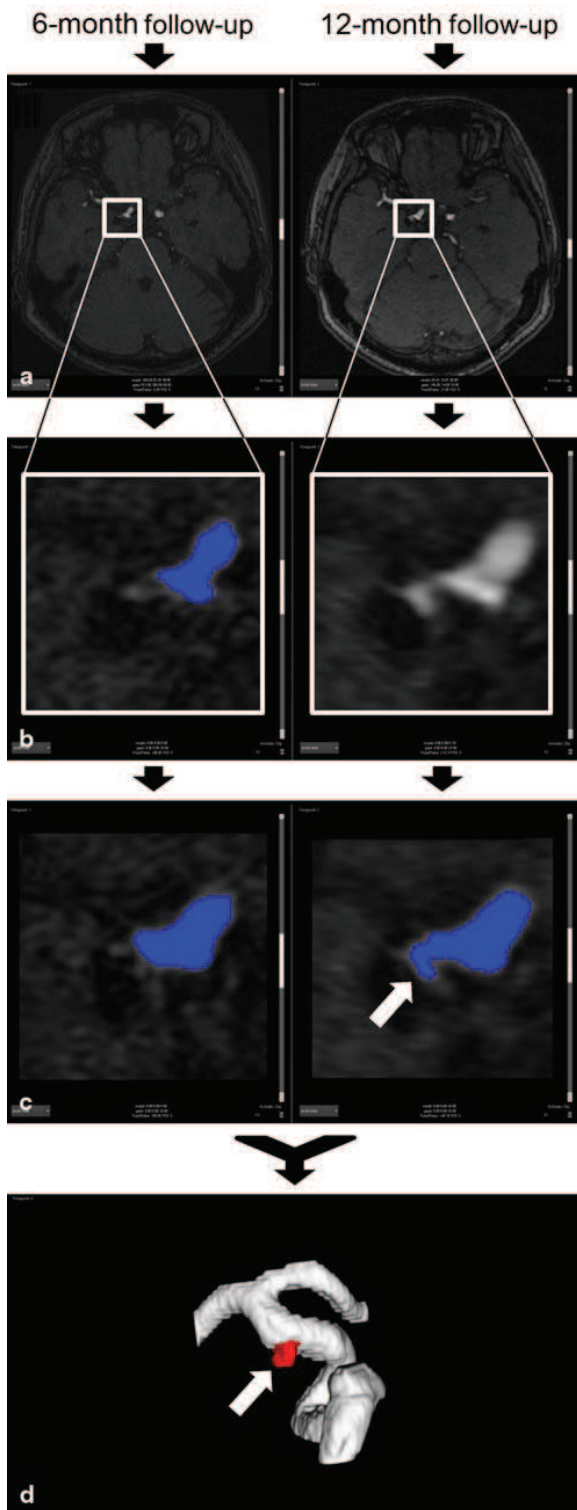
Follow-up imaging protocols included MRA at 6 months (6FU) and 1 year (12FU) after treatment. Among others, TOF-MRA imaging was performed at both time points without application of contrast agent on 1.5-T MR imaging scanners from different vendors. Imaging parameters were most commonly as follows: echo time (TE)=6.9 ms, repetition time (TR)=25 ms, and flip angle=20°, but they could vary from TE=3.69 to 7.15 ms, TR=22 to 42 ms, and flip angle=18° to 25°. Spatial resolution was the same in all the TOF-MRA datasets, with voxels measuring 0.21 mm × 0.21 mm × 0.5 mm.

### Aneurysm Recurrence Volumetry

The volumetric measurement of aneurysm recurrence volumes was independently performed by two observers (<5 years of experience), who were blinded for the coil type used for treatment and demographics, using the in-house developed software tool AnToNIa (Analysis Tool for Neuro Imaging Data). The 6FU and 12FU datasets were registered using an adapted version of the rigid registration approach described by Säring et al. [14]. Briefly described, a volume of interest (VOI) with 120 × 120 × 60 voxels and the aneurysm neck as the center (Fig. 1a) was manually defined in the 6FU and 12FU datasets, which was supposed to serve as a pre-alignment of the two VOIs and to decrease the computation time for the subsequent rigid registration. For a further reduction of the computation time as well as for improved registration results, a segmentation of the cerebrovascular system in the 6FU VOI employing the methods described by Forkert et al. [15, 16] was used as a mask for the registration process (Fig. 1b), such that only voxels of the cerebrovascular system within the VOI contribute to the registration process.

After rigid registration of the 12FU VOI to the 6FU VOI, the cerebrovascular system was also segmented in the registered 12FU VOI (Fig. 1c) using the same automatic segmentation method. Only voxels that were segmented in the registered 12FU but not in the 6FU VOI were considered as possible recurrence volume pixels and were included in the calculation of a recurrence volume. Observers were able to manually remove segmented voxels in case of oversegmentation at the border of the vessels due to subvoxel inaccuracies in registration. A 3D model was rendered for visual verification of the volumetry and to compare the results of the two observers (Fig. 1d).

After quantitative aneurysm recurrence definition for each patient dataset, the mean difference  $\mu$  and the corresponding standard deviation  $\sigma$  of the recurrence volumes measured by the two observers were determined and used for a noise threshold definition. Only recurrence volumes  $V > \mu + \sigma$  were considered as true recurrence volumes, while



**Fig. 1** Aneurysm recurrence volumetry in a patient with an aneurysm of the right internal carotid treated with bare platinum coils. **a** The volumes of interest are defined in the time-of-flight magnetic resonance angiography at 6-month follow-up (6FU; *left*) and 12-month follow-up (12FU; *right*). **b** The vascular structures in 6FU are segmented (the vessel segmentation on source images is overlaid in *blue*). **c** 12FU is registered to 6FU, and the vascular structures in 12FU are segmented. **d** Voxels that are segmented in 12FU but not in 6FU are included in the calculation of a recurrence volume, and a 3-dimensional model for visual verification was rendered. A recurrence at the neck of the treated aneurysm can be seen on the registered 12FU images and marked in *red* on the 3-dimensional model (*white arrows*)

the remaining recurrence volumes were defined as noise-related false positives. In case of disagreements between the observers regarding the presence of an aneurysm recurrence volume and in case of volumetric differences larger than the threshold, aneurysms were re-evaluated by a third observer (> 10 years of experience).

#### Visual Rating

To determine a potential benefit of the quantitative aneurysm recurrence volume definition, all cases presenting a recurrence in at least one rating with aneurysm recurrence volumetry (ARV) and, thus, having the chance of showing a visible recurrence were also rated visually. Therefore, two independent experienced interventional neuroradiologists (each with > 10 years of experience) were blinded for the coil type used and rated these cases in random order by a two-response scale that included the categories “not worse” and “worse.” This scale was described by Cloft et al. [17] and found to be substantially better than other scales in terms of intra- and inter-observer variability. The source images of the 6FU and 12FU datasets in the different orthogonal views as well as the corresponding 3D maximum-intensity projections and 3D volume-rendered reconstructions were used for the visual assessment of recurrence volume formation. Discordant results between the two observers after completion of the evaluation were reassessed to reach a consensus. For aneurysms rated as “worse,” hence identified as exhibiting a recurrence in the 12FU images, the recurrence volume was assumed to be equivalent to the volume measured by ARV.

#### Statistical Analysis

For statistical analysis, Cronbach’s alpha (CA) and the inter-class correlation coefficient (ICC) were calculated to compare the inter-observer reliability of the computer-aided ARV and visual rating. For the interpretation of CA, all categories, such as excellent, good, acceptable, questionable, poor, and unacceptable correlation, were qualified according to George and Mallery [18]. The ICC was interpreted in similar manner [19]. The parameters of the demographic characteristics of aneurysms and packing densities were

**Table 1** Population characteristics in the HydroSoft coil (HSC) and the bare platinum coil (BPC) cohort

Parameter	HSC cohort	BPC cohort	<i>P</i> -value
Aneurysms (patients)	128 (120)	168 (148)	
Age, years <sup>a</sup>	59.2±9.6	57.5±10.9	0.178
Female, number (%)	85 (70.8)	104 (70.3)	0.92
Unruptured aneurysms, number (%)	109 (85.2)	137 (81.1)	0.438
Aneurysm volume, μl <sup>a</sup>	78.0±126.7	107.4±369.4	0.388
Packing density, % <sup>a</sup>	37.86±8.87	32.67±7.49	<0.001*

\*Significance level below the cut-off value  $\alpha=0.05$

<sup>a</sup>Data are means ± standard deviations

compared between the HSC group and the BPC group by contingency table or mean comparison where applicable. Aneurysm characteristics other than packing density were tested for their influence as confounding factors, and logistic regression was applied to correct the influence of these factors. All statistics were calculated using SPSS 19.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.). *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

## Results

### Patients

Overall, 299 patients with 330 intracranial aneurysms were included. In a preselection of the cases, blinded for the coil type used, 33 aneurysms were excluded from the final analysis due to incomplete or corrupted datasets ( $n=14$ ), due to insufficient image quality resulting in inaccurate registration results ( $n=8$ ), or because the exact location of the coiled aneurysm could not be detected unambiguously ( $n=11$ ). Thus, 268 patients with 297 aneurysms were included in the final analysis.

The demographics and characteristics of the patients with an aneurysm treated with BPC or HSC are given in Table 1. Of these patients, 189 (70.5%) were female and 79 (29.5%) male. The mean age was 58.3 years (ranging from 30 to 80 years). The location of the treated aneurysms can be found in Table 2. Mean pretreatment aneurysm volume was 95±291 μl (median: 35; range: 3–4148), with no signifi-

cant difference between the BPC and HSC cohort. Median interval between 6FU and 12FU was 183 days (interquartile range: 176–192 days). A higher packing density as calculated by the aneurysm measures on pretreatment digital subtraction angiography (DSA) and the amount of deployed coils was achieved in the HSC group (38±9% than in the BPC group 33±7% ( $P<0.001$ ).

### Semi-automatic Evaluation/Aneurysm Recurrence Volumetry

The mean volumetric difference and the corresponding standard deviation measured by the two observers was 0.9±1.7 μl. Therefore, the threshold for excluding noise-related recurrence volumes was set to 2.6 μl. CA revealed an excellent correlation (CA=0.93) between the measurements of the observers as well as a good agreement with an ICC of 0.87. Figure 2 exemplarily visualizes the correlation between the measurements of the two observers on the 3D rendered models of the ARV results. Overall, in 32 of 297 cases (10.8%), a recurrence volume exceeding the noise threshold of 2.6 μl was identified by only one observer, while the second observer identified a smaller recurrence volume, and in 6 other cases (2.0%), the volumetric difference of the recurrence volume measured by the two observers exceeded the noise threshold. After re-evaluation of these 38 of 297 (12.8%) cases by a third observer, 33 aneurysms were defined as exhibiting a recurrence volume (11.1%). The pretreatment mean aneurysm volume of aneurysms with a recurrence was 163.3±203.9 μl compared with 86.2±299.1 μl in aneurysms without a recurrence ( $P=0.151$ ).

### Visual Rating

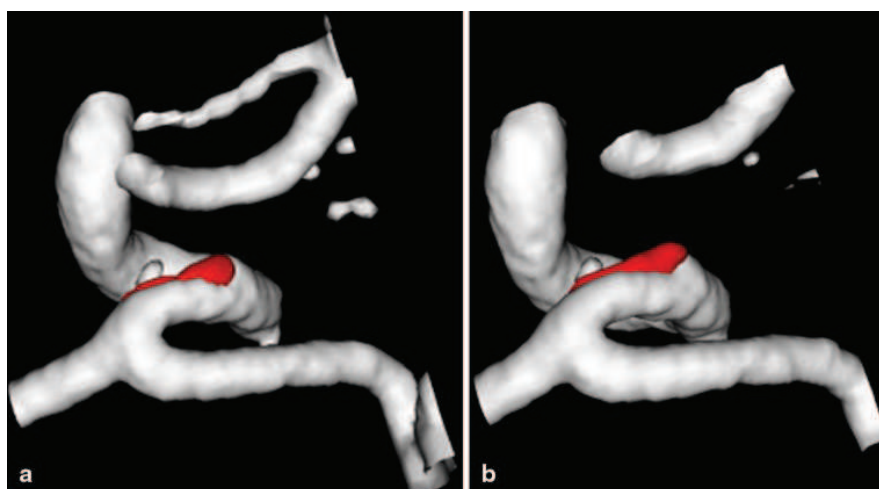
Visual rating was performed by two observers in all 52 aneurysms that presented a recurrence volume of at least 2.6 μl determined by at least one observer using ARV. The observers showed a disagreement for 18 of the 52 aneurysms that were evaluated visually. CA indicated a poor correlation (CA=0.28), and ICC demonstrated a poor agreement (0.16). After visual consensus rating by the two observers, 13 aneurysms (34.6%) were defined to exhibit a visible recurrence volume. Of these 13, 11 visually identi-

**Table 2** Location of aneurysms in the HydroSoft coil (HSC) and the bare platinum coil (BPC) cohort

Location	All aneurysms ( $n=297$ )	HSC cohort ( $n=128$ )	BPC cohort ( $n=169$ )	<i>P</i> -value
Internal carotid artery	109 (36.7)	43 (33.6)	66 (39.1)	0.352
Anterior cerebral artery	12 (4.0)	4 (3.1)	8 (4.7)	
Middle cerebral artery	41 (13.8)	21 (16.4)	20 (11.8)	
Anterior communicating artery	66 (22.2)	28 (21.9)	38 (22.5)	
Posterior cerebral artery + basilar artery	20 (6.7)	6 (4.7)	14 (8.3)	
Posterior communicating artery + anterior choroidal artery	49 (16.5)	26 (20.3)	23 (13.6)	

Data are numbers of aneurysms; numbers in parentheses are percentages

**Fig. 2** Three-dimensional models of the aneurysm recurrence volumetry measurements of observer 1 (a) versus observer 2 (b) in a patient with an aneurysm of the left internal carotid artery treated with bare platinum coils demonstrating slight variations in the registration and vessel segmentation due to differences in the definition of the volumes of interest



fied recurrence volumes were also identified as exhibiting a recurrence volume by the quantitative recurrence definition method. The mean pretreatment aneurysm volume of aneurysms showing a recurrence was  $296.6 \pm 265.6 \mu\text{l}$  compared with  $85.5 \pm 288.9 \mu\text{l}$  in aneurysms without recurrence ( $P=0.010$ ).

#### ARV Versus Visual Rating

Only 1 of 13 aneurysm recurrences (7.7%) were identified visually in an aneurysm smaller than the median aneurysm volume of  $35.0 \mu\text{l}$ , while 10 of 33 (30.3%) of the recurrences were detected in such small aneurysms using ARV. For recurrences detected by ARV compared with the visual evaluation, a mean recurrence volume of  $8.0 \pm 8.6 \mu\text{l}$  and  $10.5 \pm 13.1 \mu\text{l}$  was measured, while the corresponding mean aneurysm volume was  $163.3 \pm 203.9 \mu\text{l}$  and  $296.6 \pm 265.6 \mu\text{l}$ , respectively (Table 3).

#### HSC Versus BPC Group

When analyzing with ARV, the recurrence volume was above the noise threshold in 9 of 128 aneurysms treated with HSC (7.3%; 95% confidence interval (CI): 3.3–12.9%) and in 24 of 169 aneurysms treated with BPC (14.2%; 95% CI: 9.3–20.4%). This difference was significant ( $P=0.047$ ). In

**Table 3** Recurrence rates and volumes of aneurysm recurrence volumetry (ARV) versus visual rating

Location	ARV	Visual rating	<i>P</i> -value
Recurrences, number (%)	33 (11.1)	13 (4.4)	
Recurrence volume, $\mu\text{l}$ <sup>a</sup>	$8.0 \pm 8.6$	$10.5 \pm 13.1$	0.444
Initial aneurysm volume with recurrence, $\mu\text{l}$ <sup>a</sup>	$163.3 \pm 203.9$	$296.6 \pm 265.6$	0.074

<sup>a</sup>Data are means  $\pm$  standard deviations

logistic regression, only the aneurysm location was found to be a significant confounding factor, and the adjusted odds ratio (OR) for a recurrence was 2.39 (95% CI: 1.05–5.48;  $P=0.039$ ; Fig. 3). In contrast to this finding, no significant difference in aneurysm recurrence rates was found for the visual rating (OR: 1.29, 95% CI: 0.40–4.16;  $P=0.67$ ). A recurrence volume was found in 5 of 128 aneurysms treated with HSC (3.9%) and in 8 of 169 aneurysms treated with BPC (4.7%) by visual assessment.

#### Ruptured Versus Unruptured Aneurysms

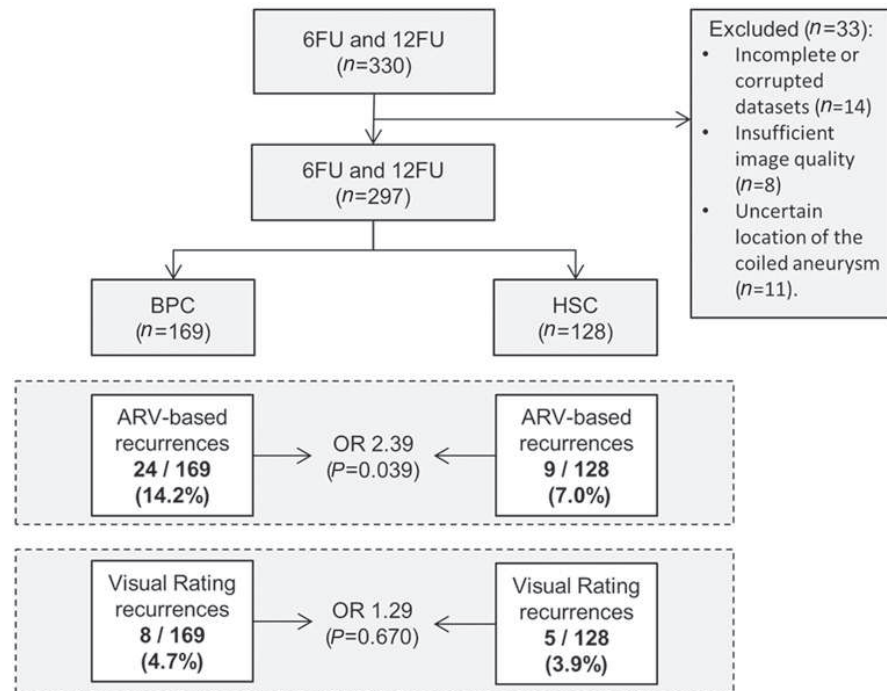
No difference between ruptured and unruptured aneurysms in the number of recurrences as detected by ARV ( $P=0.81$ ) or visual rating ( $P=1.00$ ) were found.

#### Discussion

Bleeding/rebleeding rate would be the ideal study end point for aneurysm therapy. However, as this is a rare event (0.8–2.4% [20]), such a study would require very large patient numbers, making it practically infeasible. It was demonstrated that the degree of aneurysm occlusion is correlated with the risk for rebleeding [21], and aneurysms that are found to recur in the course of follow-up harbor an increased risk of rebleeding [22]. Most studies, therefore, employed aneurysm recurrence evaluated on plain angiographic images in two views as imaging surrogate end point instead [4]. The considerable inter-observer variability and the limited view angles in the assessment of aneurysm recurrences introduce considerable noise that increases the sample sizes required for the detection of differences in the efficacy of different coils [4, 5].



**Fig. 3** Number of aneurysms in the two cohorts entering analysis and results of the aneurysm recurrence volumetry (ARV) showing that ARV reveals a significantly lower recurrence rate between the 6-month follow-up (6FU) and the 12-month follow-up (12FU) in the HydroSoft coil group (HSC) compared with the bare platinum coil group (BPC)



To overcome this drawback, a replacement of the visual assessment by more reproducible quantitative volumetric parameters [7, 8] seems promising. Within this context, Ries et al. [9] proposed to determine the recurrence volumes by applying a rigid registration and subsequent subtraction of 3D MRA datasets at consecutive acquisition dates instead of subjectively assessing the dichotomous end point “aneurysm recurrence.” However, their early findings have not been confirmed by a comparison between different coil types so far. This has been conducted in the current study. In contrast to visual evaluation, ARV detects aneurysm recurrences in TOF-MRA more frequently and more reliably. This is explained by the high number of small recurrences that can be identified by ARV but not in visual inspection where only the “tip of the iceberg” of recurrences can be seen.

In line with the literature, the number of recurrences that were visually detectable in the interval between 6 and 12 months after treatment was very low. Based on previous data, only approximately 12–15% of all major recurrences are observed in this period, while the rate of recurrences is three times as high within the first 6 months after therapy [23]. Therefore, the first 6 months after therapy should be analyzed in future prospective studies.

The inter-observer reliability is excellent with the ARV and poor for the visual rating. The latter is confirmed only partially by the literature. While some studies found a good inter-observer agreement for the evaluation for aneurysm

recurrence using 3-T TOF-MRA [24, 25], it was low in some studies for 1.5-T TOF-MRA [5] and DSA [4]. Even the use of “re-treatment” as an objective end point in clinical trials has been put into question as well because of the considerable disagreement between raters [26]. Subjective visual evaluation as performed in most of the previous studies relies on the quality of the imaging data, experience and training of the observer, and the standards of visual evaluation. In our study, we tried to optimize the results of visual rating by choosing experienced interventional neuroradiologists as observers and using a two-response scale that was shown to substantially lower observer variability [17]. Still, even with imaging data of excellent quality at hand, the subjective rating falls behind the computerized method. One factor might be the fluctuations over the day that might profoundly influence one’s judgment [27].

As ARV can measure recurrences of very small volumes, it is possible that these small recurrences are not associated with an adverse outcome. For the recurrent aneurysms, the mean recurrence volume measured by ARV was 8  $\mu$ l in this study. Applied to a cubic volume, this would translate to a cube with an edge length of 2 mm. Although even smaller volumes could be treated with the smallest coils that are available today (very small coils with diameters of 1 mm and lengths of 1 cm), filling even the smallest recurrence might not improve outcome. There are indications that mainly the recurrence volume determines a re-treatment decision, and it was found that above a threshold of a recurrence volume

of 20.57  $\mu\text{l}$ , aneurysms are more likely to be re-treated [28]. So far, we hypothesize that a higher rate of recurrences, in general, indicates a higher rate of relevant aneurysm instability, re-treatment, and later bleeding.

Similar to the two-response scale of visual assessment, ARV cannot be used to separate aneurysms that need to be re-treated from those not requiring re-treatment. Therefore, it needs to be stressed that for the time being, ARV should be used for clinical trials only.

An aneurysm recurrence can be seen as an adverse outcome on its own. Because of intensified follow-up imaging and possible re-treatment, it has implications for the well-being of the patient [29, 30] and the costs of treatment [31]. The rate of recurrences detected by ARV in the cohort treated with HSC is significantly lower than in the cohort using BPC only. Previous studies in animals [32] as well as in humans [31, 33–35] have shown potential benefits of hydrogel-coated coils and the only randomized controlled trial, the HELPS trial [1], reported 8.6% fewer major recurrences with hydrogel-coated coils compared with BPC. Guo et al. [36] found an advantage of the HSC coil as a new design of a hydrogel-coated coil with 2.3% versus 10% aneurysm recurrences in aneurysms treated with HSC compared with HydroCoils. Possible explanations for a lower rate of recurrences in hydrogel-coated coils have been mentioned in previous works [11, 36]. A recent meta-analysis [37] did not confirm the superiority of a grouped cohort consisting of patients treated with HydroCoils and HSC.

Computer-aided methods have the potential to improve screening and follow-up of untreated aneurysms as well. Recently, an automated computer-aided method for aneurysm screening was reported to improve the detection rate for small intracranial aneurysm [38]. Additional applications for computer-aided techniques could be the use of volumetric methods like ARV to detect growth of untreated aneurysms early on.

The major limitation of our study is its retrospective and non-randomized design. Inclusion and exclusion criteria for both cohorts were matching, and there were no significant difference in baseline characteristics. There was an insignificant tendency toward larger aneurysm volumes in the BPC group ( $P=0.388$ ), while the higher packing rate in the HSC group ( $P<0.001$ ) might be the result of superior coil properties. However, the analysis was not designed to test superiority of one coil type but rather to test the performance of ARV in detecting differences between treatment groups that are not detectable by visual inspection. Another drawback of our study is the missing correlation with conventional angiography. However, the validity of the methods of semi-automatic volumetry and image registration has been shown in previous studies [10]. The use of MRA resembles the standard of care in many centers worldwide

that might also reflect a standard for future studies. Lastly, performing the visual rating on a preselected fraction of aneurysms compromises the comparability with the ARV. The intra- and inter-observer variability of recurrence rating in 3D TOF-MRA follow-up has been extensively studied in previous studies as discussed earlier in the text. While it is possible that visual rating could have been more reliable if performed on all the aneurysms, in the light of our own experience, we doubt that it would have been superior to the more objective ARV.

## Conclusions

Volumetric analysis of registered 3D TOF-MRA follow-up datasets is a sensitive and highly reliable tool in the detection of aneurysm recurrences. Although its clinical use is very limited, ARV could be considered as primary imaging end point in future studies of endovascular aneurysm therapy.

**Acknowledgments** We declare that all human studies have been approved by the institutional review board and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. We declare that all patients gave informed consent prior to inclusion in this study.

**Conflict of Interest** J. Fiehler consults for Microvention, Stryker, and Codman and speaks for Penumbra, Philips, and Covidien.

## References

- White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, et al. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9778):1655–62. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2811%2960408-X>.
- Bhandari M, Lochner H, Tornetta P, 3rd. Effect of continuous versus dichotomous outcome variables on study power when sample sizes of orthopaedic randomized trials are small. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122(2):96–8. doi:10.1007/s004020100347.
- Rezek I, Lingineni RK, Sneade M, Molyneux AJ, Fox AJ, Kallmes DF. Differences in the angiographic evaluation of coiled cerebral aneurysms between a core laboratory reader and operators: results of the Cerecyte Coil Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(1):124–7. doi:10.3174/ajnr.A3623.
- Tollard E, Darsaut TE, Bing F, Guilbert F, Gevry G, Raymond J. Outcomes of endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting case series and planning randomized trials. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(4):626–31. doi:10.3174/ajnr.A2848.
- Leclerc X, Navez JF, Gauvrit JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(7):1121–7.
- McDonald JS, Carter RE, Layton KF, Mocco J, Madigan JB, Tawk RG, et al. Interobserver variability in retreatment decisions of recurrent and residual aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1035–9. doi:10.3174/ajnr.A3326.

7. Serafin Z, Strzesniewski P, Lasek W, Beuth W. Comparison of remnant size in embolized intracranial aneurysms measured at follow-up with DSA and MRA. *Neuroradiology*. 2012;54(12):1381–8. doi:10.1007/s00234-012-1063-3.
8. Groth M, Fiehler J, Forkert ND. Variability in visual assessment of cerebral aneurysms could be reduced by quantification of recurrence volumes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(8):E163–4. Author reply E165. doi:10.3174/ajnr.A2685 [pii].
9. Ries T, Wegscheider K, Wulff A, Radelfahr K, Saring D, Forkert ND, et al. Quantification of recurrence volumes after endovascular treatment of cerebral aneurysm as surrogate endpoint for treatment stability. *Neuroradiology*. 2011;53(8):593–8. doi:10.1007/s00234-010-0764-8.
10. Groth M, Forkert ND, Buhk JH, Schoenfeld M, Goebell E, Fiehler J. Comparison of 3D computer-aided with manual cerebral aneurysm measurements in different imaging modalities. *Neuroradiology*. 2013;55(2):171–8. doi:10.1007/s00234-012-1095-8.
11. Park JH, Kang HS, Han MH, Jeon P, Yoo DS, Lee TH, et al. Embolization of intracranial aneurysms with HydroSoft coils: results of the Korean multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1756–61. doi:10.3174/ajnr.A2633.
12. Kwon BJ, Han MH, Oh CW, Kim KH, Chang KH. Procedure-related haemorrhage in embolisation of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology*. 2003;45(8):562–9. doi:10.1007/s00234-003-1028-7.
13. Youn SW, Cha SH, Kang HS, Cho YD, Han MH. Matrix<sup>2</sup> coils in embolization of intracranial aneurysms: 1-year outcome and comparison with bare platinum coil group in a single institution. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1745–50. doi:10.3174/ajnr.A2579.
14. Saring D, Fiehler J, Ries T, Forkert ND. Rigid 3D-3D registration of TOF MRA integrating vessel segmentation for quantification of recurrence volumes after coiling cerebral aneurysm. *Neuroradiology*. 2012;54(2):171–6. doi:10.1007/s00234-011-0836-4.
15. Forkert ND, Schmidt-Richberg A, Fiehler J, Illies T, Moller D, Handels H, et al. Fuzzy-based vascular structure enhancement in time-of-flight MRA images for improved segmentation. *Methods Inf Med*. 2011;50(1):74–83. doi:10.3414/ME10-02-0003 [pii].
16. Forkert ND, Schmidt-Richberg A, Fiehler J, Illies T, Moller D, Saring D, et al. 3D cerebrovascular segmentation combining fuzzy vessel enhancement and level-sets with anisotropic energy weights. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(2):262–71. doi:10.1016/j.mri.2012.07.008.
17. Cloft HJ, Kaufmann T, Kallmes DF. Observer agreement in the assessment of endovascular aneurysm therapy and aneurysm recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(3):497–500.
18. George D, Mallery P. Chapter 18: Reliability analysis. In: George D, Mallery P, editors. *SPSS for Windows step by step: a simple guide and reference*. 11.0 Update. 4th ed. Boston: Allyn & Bacon; 2003.
19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
20. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg*. 1999;90(4):656–63.
21. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39(1):120–5. doi:10.1161/STROKEAHA.107.495747.
22. Plowman RS, Clarke A, Clarke M, Byrne JV. Sixteen-year single-surgeon experience with coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: recurrence rates and incidence of late rebleeding. *Clinical article*. *J Neurosurg*. 2011;114(3):863–74. doi:10.3171/2010.6.jns091058.
23. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34(6):1398–403. doi:http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9.
24. Sprengers ME, Schaafsma JD, van Rooij WJ, van den Berg R, Rinkel GJ, Akkerman EM, et al. Evaluation of the occlusion status of coiled intracranial aneurysms with MR angiography at 3T: is contrast enhancement necessary? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1665–71. doi:10.3174/ajnr.A1678.
25. Majoie CB, Sprengers ME, van Rooij WJ, Lavini C, Sluzewski M, van Rijn JC, et al. MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1349–56.
26. Daugherty WP, Rad AE, White JB, Meyers PM, Lanzino GL, Cloft HJ, et al. Observer agreement regarding the necessity of retreatment of previously coiled recurrent cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(3):566–9. doi:10.3174/ajnr.A2336.
27. Danziger S, Levav J, Avnaim-Pessoa L. Extraneous factors in judicial decisions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(17):6889–92.
28. Ries T, Wulff A, Wegscheider K, Fiehler J. Unexpected kink in aneurysm recurrence volume distribution is associated with retreatment decision. *Neuroradiology*. 2010;52(7):657–8. doi:10.1007/s00234-010-0693-6.
29. Ferns SP, Nieuwkerk PT, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Majoie CB. Long-term MRA follow-up after coiling of intracranial aneurysms: impact on mood and anxiety. *Neuroradiology*. 2011;53(5):343–8. doi:10.1007/s00234-010-0726-1.
30. Noble AJ, Baisch S, Covey J, Mukerji N, Nath F, Schenk T. Subarachnoid hemorrhage patients' fears of recurrence are related to the presence of posttraumatic stress disorder. *Neurosurgery*. 2011;69(2):323–2. doi:10.1227/NEU.0b013e318216047e.
31. Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MAG, Malisch TW. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. *Stroke*. 2006;37(6):1443–50. doi:http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000221314.55144.0b.
32. Killer M, Hauser T, Wenger A, Richling B, Ladurner G. Comparison of experimental aneurysms embolized with second-generation embolic devices and platinum coils. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(5):497–505. doi:10.1007/s00701-009-0237-1.
33. Fanning NF, Berentei Z, Brennan PR, Thornton J. HydroCoil as an adjuvant to bare platinum coil treatment of 100 cerebral aneurysms. *Neuroradiology*. 2007;49(2):139–48. doi:10.1007/s00234-006-0166-0.
34. Gunnarsson T, Tong FC, Klurfan P, Cawley CM, Dion JE. Angiographic and clinical outcomes in 200 consecutive patients with cerebral aneurysm treated with hydrogel-coated coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1657–64. doi:10.3174/ajnr.A1691 [pii].
35. Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3–6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(1):152–4.
36. Guo XB, Fan YM, Zhang JN. HydroSoft coil versus HydroCoil for endovascular aneurysm occlusion study: a single center experience. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):e42–6. doi:10.1016/j.ejrad.2010.04.031.
37. Rezek I, Mousan G, Wang Z, Murad MH, Kallmes DF. Coil type does not affect angiographic follow-up outcomes of cerebral aneurysm coiling: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1769–73. doi:10.3174/ajnr.A3598.
38. Stepan-Buksakowska IL, Accurso JM, Diehn FE, Huston J, Kaufmann TJ, Luetmer PH, et al. Computer-aided diagnosis improves detection of small intracranial aneurysms on MRA in a clinical setting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014. doi:10.3174/ajnr.A3996.

## **2. Darstellung der Publikation**

### **Einleitung**

Intrakranielle Aneurysmen sind abnorme Erweiterungen der Hirngefäße. Bei einer geschätzten Prävalenz dieser Aneurysmen von 3,2% (Vlak et al. 2011) bleiben die meisten der Aneurysmen unentdeckt, da sie in der Mehrzahl der Fälle keine Symptome verursachen. Ein Teil dieser Aneurysmen jedoch wird inzidentell im Rahmen einer aufgrund anderer Ursachen durchgeführten Bildgebung oder im ungünstigeren Fall nach einer Blutung entdeckt.

Eine erhöhte Prävalenz von Aneurysmen findet sich unter anderem bei Frauen, Patienten mit einer Familienanamnese von intrakraniellen Aneurysmen oder subarachnoidalen Blutungen (SAB), Patienten mit einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung oder verschiedenen erblichen Bindegewebserkrankungen (Byrne 2012).

Die Inzidenz einer SAB durch eine Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas beträgt 8-12 von 100.000 Personen pro Jahr (de Rooij et al. 2007, Koffijberg et al. 2008, Sandvei et al. 2009). Eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst die Wahrscheinlichkeit, dass ein Aneurysma rupturiert. Dazu zählen patientenbezogene Faktoren, wie zum Beispiel die Ethnie des Patienten oder eine Raucheranamnese, und auch aneurysmabezogene Faktoren, wie die Größe und Lage des Aneurysmas (Nehls et al. 1985, Feigin et al. 2005, Greving et al. 2014).

Trotz der heutzutage deutlich verbesserten Versorgung von Patienten mit einer SAB verstirbt jeder vierte Betroffene und etwa die Hälfte der Überlebenden erleidet bleibende neurologische Schäden (Connolly et al. 2012).

Während eine initiale Ruptur schon ein verheerendes Ereignis ist, gehen Rerupturen nach einer initialen Blutung sogar mit einer Sterblichkeit von 50% einher (Leblanc 1987). Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Reruptur beträgt etwa 2-4% innerhalb der ersten 10 Tage und 30% innerhalb des ersten Monats nach der initialen Ruptur. Eine rasche Behandlung des Aneurysmas nach einer SAB ist somit geboten. Die Mehrzahl der Aneurysmen kann entweder offen operativ mittels Abklemmen des Aneurysmas mit einem Metall-Clip oder endovaskulär üblicherweise über das Einbringen von Metallspiral, einer sogenannten Coil-Embolisation, aus dem Blutkreislauf ausgeschlossen werden. Die Coil-Embolisation der Aneurysmen ist insbesondere nach Veröffentlichung der ISAT Ergebnisse (Molyneux et al. 2002) zur Behandlungsoption der ersten Wahl in den meisten europäischen Ländern geworden.

Wenngleich die Indikation zur endovaskulären Behandlung von rupturierten Aneurysmen wissenschaftlich unstrittig ist, ist die Evidenz zur Behandlung auch unrupturierter,

inzidenteller Aneurysmen weniger klar. In der Behandlung inzidenteller Aneurysmen müssen das geschätzte Risiko einer Ruptur und ihrer Komplikationen gegen das Risiko und die Komplikationen der Behandlung abgewogen werden. Jüngst wurde in einer Meta-analyse ein Scoring-System vorgestellt, das helfen soll, das individuelle Risiko einer Aneurysmaruptur abzuschätzen (Greving et al. 2014). Hierzu werden die Ethnie, eine möglicherweise vorliegende Hypertension, das Patientenalter, die Größe des Aneurysmas sowie seine Lage im Hirngefäßssystem beurteilt und anhand dessen die Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur geschätzt.

Eine Sorge nach der Coil-Embolisation ist das Risiko der Rekanalisation des Aneurysmas und in der Folge eine Reruptur. Die Rate der Rekanalisation wird in älteren Studien mit bis zu 20% angegeben und führt aus Sorge um eine mögliche Reruptur in bis zu 10% der Fälle zur erneuten Behandlung (Ferns et al. 2009).

Rerupturen auf der anderen Seite sind sehr selten, deren Inzidenz nur mit 0,8 bis 2,4% nach Coil-Embolisation angegeben wird (Byrne et al. 1999).

Neben nicht veränderbaren Faktoren, die eine Rekanalisation begünstigen, wie einem großen Aneurysmadurchmesser und einem weiten Aneurysmahals gibt es Faktoren, die einer Rekanalisation vorbeugen sollen, wie eine erhöhte Füllungsdichte des Aneurysmas mit Coils (Tamatani et al. 2002), die durch die Technik, die Fähigkeiten des Operateurs aber auch die Wahl der Materialien beeinflusst werden kann.

Es werden große Anstrengungen unternommen neue Coils zu entwickeln, die helfen sollen das Behandlungsergebnis zu verbessern (Rezek et al. 2013). Endpunkte von Studien zu neuen Materialien sind üblicherweise die Rate der Reruptur aus dem behandelten Aneurysma oder die Rekanalisationsrate. Ersteres erfordert aufgrund der Seltenheit des Ereignisses eine enorme Stichprobengröße um einen signifikanten Unterschied zwischen einer etablierten und einer verbesserten Coil zu beweisen. Die Nutzung der Rekanalisation als Surrogatparameter der viel selteneren Blutung ist hingegen dadurch eingeschränkt, dass eine deutliche Variabilität bezüglich der visuellen Bewertung dieses Parameters anhand der Bilddaten zwischen verschiedenen Untersuchern besteht, was wiederum die Aussagekraft solcher Studien schwächt (Tollard et al. 2012).

Es wurde vorgeschlagen die visuelle Bewertung dieses Parameter durch zuverlässigere quantitative volumetrische Verfahren zu ersetzen (Serafin et al. 2012).

Ein Vorschlag ging über die Anwendung dichotomer Endpunkte hinaus und bezog sich auf die alternative Bestimmung der rekanalisierten Volumina und ihres Vergleichs als

kontinuierlicher Parameter, da dies ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion der Größe der benötigten Studiengruppe führen würde (Ries et al. 2011).

Im Rahmen der Doktorarbeit sollte geklärt werden,

- ◀ ob eine semi-automatische computerunterstützte Bewertung unselektierter longitudinaler Bilddaten einer Studie möglich ist,
- ◀ ob sich die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern mit Hilfe einer semi-automatischen computerunterstützten Bewertung verringern lässt und
- ◀ ob sich anhand dieser Methode Unterschiede im Behandlungserfolg zweier mit unterschiedlichen Coil-Typen behandelten Patientengruppen nachweisen lassen.

## **Material und Methoden**

Die verwendeten Materialien und Methoden sind in der im Rahmen der Doktorarbeit erstellten Publikation ausführlich dargestellt (Schönfeld et al. 2014). Die wichtigsten Aspekte werden im Folgenden kurz umrissen.

### ***Patientenkollektiv***

Die Studie schließt Patienten ein, die nicht-randomisiert zwischen Juli 2008 und Juli 2009 mit rupturierten oder nicht-rupturierten Aneurysmen durch Coil-Embolisation behandelt wurden und im Rahmen einer koreanischen prospektiven multizentrischen Studie registriert wurden (Park et al. 2011). Die Einschlusskriterien dieser Studie wurden in vorherigen Publikationen veröffentlicht (Park et al. 2011, Youn et al. 2011). Im Rahmen dieser Studie wurden eine Patientengruppe ausschließlich mit unbeschichteten Platinspiralen (bare platinum coils - BPC) behandelt und die zweite Gruppe überwiegend mit HydroSoft Coils (HSC), einer mit einem Hydrogel beschichteten Coil. Es wurden demographische Daten der Patienten sowie detaillierte Informationen über die Volumina der behandelten Aneurysmen, das Coil-Volumen und die Füllungsdichte erhoben und standardisierte Verlaufskontrollen mittels 3D-Time-Of-Flight-Magnetresonanztomographien (3D-TOF-MRA) bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla jeweils 6 und 12 Monate nach Therapie angefertigt.

### ***ARV und visuelles Rating***

Die Verlaufskontrollen wurde jeweils von zwei Untersuchern zum einen mittels einer semi-automatischen computerunterstützten Volumetrie, der von uns „Aneurysm Recurrence Volumetry“ oder kurz „ARV“ benannten Technik, und zum andern rein visuell auf das Vorliegen einer Rekanalisation untersucht.

Die Rekanalisationsvolumina wurden bei der computerunterstützten Volumetrie über die Subtraktion der registrierten 3D-TOF-MRA Bilddaten quantifiziert. In der rein visuellen Bewertung wurde nur zwischen dem Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Rekanalisation unterschieden.

Um mit der ARV möglichen falsch positiven, kleinsten Rekanalisationsvolumina Rechnung zu tragen wurden erst Volumina ab einem Schwellenwert über dem mittleren Unterschied der von den Untersuchern gemessenen Volumina zuzüglich der Standardabweichung als Rekanalisation gewertet und in die Auswertung mit einbezogen.

Uneinigkeit zwischen zwei Beobachtern wurde im Falle der ARV durch einen dritten Untersucher und im Falle der visuellen Messungen im Konsens gelöst.

Zum Vergleich beider Methoden bezüglich der Zuverlässigkeit der Beobachtungen zwischen den Untersuchern wurde Cronbachs Alpha (CA) und Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) berechnet.

Unterschiede zwischen den verschiedenen Coil-Typen wurden mittels Kontingenztafel oder Vergleich der Mittelwerte analysiert. Zudem wurden die übrigen Daten außer der Füllungsichte auf ihren Einfluss als Störfaktoren getestet und eine logistische Regression angewendet um die Ergebnisse für diese Einflüsse zu korrigieren.

## **Resultate**

Die Ergebnisse unserer Studie sind in der Publikation ausführlich dargestellt. Die wichtigsten Resultate waren:

Insgesamt 297 Aneurysmen konnten mit der semi-automatischen computerunterstützten Volumetrie untersucht werden.

Die Bewertungen der Untersucher unter Nutzung der ARV korrelierten ausgezeichnet miteinander mit einem CA von 0,93 und zeigten eine gute Übereinstimmung mit einem ICC von 0,87.

In der visuellen Bewertung wurde nur eine mangelhafte Korrelation mit einem CA von 0,28 und mangelhafte Übereinstimmung mit einem ICC von 0,16 erreicht.

In 9 von 128 (7,0%) der mit HSC behandelten Aneurysmen und in 24 von 169 (14,2%) der mit BPC behandelten Aneurysmen ließ sich mit der ARV eine Rekanalisation messen. Dies entspricht einem Quotenverhältnis von 2,39 mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,05 bis 5,48 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,039$ .

Mit der visuellen Bewertung ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit HSC behandelten Aneurysmen und der mit BPC behandelten Aneurysmen feststellen.

In Aneurysmen, die kleiner als das mediane Aneurysmavolumen waren, konnten Rekanalisationen häufiger mit der ARV detektiert werden (30,3%) als mit der visuellen Bewertung (7,7%).

## **Diskussion**

Die Verwendung computerunterstützter quantitativer Methoden zur Reduktion der Variabilität der Bewertung von Verlaufskontrollen nach Coil-Embolisation wurde mehrfach gefordert (Groth et al. , Serafin et al. 2012). Ries et al. (Ries et al. 2011) schlugen hierfür die eine Methode der starren Registrierung und Subtraktion von 3D MRA Bilddaten vor, die wir auch in unserer Studie verwendeten. Nach bestem Wissen ist dies die erste Arbeit, die eine solche Methode anhand unselektierter Studiendaten im Vergleich zweier Coil-Typen erfolgreich evaluiert.

Im Rahmen unserer Studie konnten wir zeigen, dass die semi-automatische computerunterstützte Volumetrie der rein visuellen Bewertung in zwei Punkten überlegen ist:

Der Nachweisrate auch kleiner Rekanalisationen und der Zuverlässigkeit der Beobachtungen.

Wie zu erwarten, stellte sich die Anzahl der visuell nachweisbaren Rekanalisationen als niedrig heraus. Dies bestätigt andere Studien, die zeigen konnten, dass die meisten Aneurysmen, die 6 Monate nach Therapie noch keine Rekanalisation zeigen, dies auch in späteren Verlaufskontrollen nicht tun (Raymond et al. 2003, Taylor et al. 2010). Im Vergleich dazu ließen sich in unserer Studie mit Hilfe der ARV deutlich mehr Rekanalisationen insbesondere in kleinen Aneurysmen noch im Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten nach Therapie identifizieren.

Zusätzlich war die Zuverlässigkeit der Beobachtungen zwischen verschiedenen Untersuchern bei der ARV ausgezeichnet, während sie in der visuellen Beurteilung mangelhaft war. Über die Zuverlässigkeit der visuellen Bewertung von behandelten Aneurysmen in Verlaufskontrollen wird in der Literatur sehr unterschiedlich berichtet und sie variiert von guter (Majoie et al. 2005, Sprengers et al. 2009) bis mangelhafter Übereinstimmung der Beobachtungen (Leclerc et al. 2002, Tollard et al. 2012).



Eine erst kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit mit Metaanalyse veröffentlichter Studien zu diesem Thema stellt die weite Bandbreite der Zuverlässigkeit der Bewertungen bezüglich des Grades der Aneurysmaokklusion anschaulich dar und fordert gleichzeitig die Erforschung neuer Methoden wie einer volumetrischen Analyse um die Zuverlässigkeit der Bewertung zu erhöhen (Ernst et al. 2015).

Die ARV bietet somit die Möglichkeit in kommenden Studien die Stichprobengröße, die nötig ist um Unterschiede zwischen verschiedenen Coil-Typen zu belegen, zu reduzieren.

Ein weiteres Interessantes Ergebnis unserer Studie war die signifikant höhere Rekanalisationsrate in der Gruppe der mit HSC behandelten Aneurysmen. Ein ähnlicher Effekt hydrogelbeschichteter Coils ließ sich auch schon zuvor in der „HELPS“ Studie beobachten, in der 8,6% weniger große Aneurysmarekanalisationen in Patienten, die mit hydrogelbeschichteten Coils anstatt BPC behandelt wurden, gesehen wurden (White et al. 2011). In unserer Studie reduzierte sich die Rekanalisationsrate zwischen 6 und 12 Monaten nach Behandlung auf weniger als die Hälfte.

Unklar ist der Nutzen der ARV in der klinischen Praxis. Da eine Rekanalisation zu einer Intensivierung der Folgeuntersuchungen und einer gegebenenfalls angeschlossenen Wiederbehandlung führt, was wiederum das Wohlergehen des Patienten einschränkt (Ferns et al. 2011) und mit erhöhten Kosten einhergeht (Gaba et al. 2006), kann die Rekanalisation für sich allein als unerwünschte Folge der Therapie angesehen werden.

Die meisten der durch die ARV detektierten kleinsten Rekanalisationen haben im Einzelfall jedoch keine Relevanz. Das von uns gemessene mittlere Rekanalisationsvolumen von 8 $\mu$ l ließe sich zwar mit den kleinsten auf dem Markt erhältlichen Coils noch behandeln, jedoch würde dies das langfristige Behandlungsergebnis oft nicht verbessern, da das sehr geringe Risiko einer Reruptur dem höheren Risiko von Komplikationen durch die erneute Intervention entgegensteht.

Wir gehen davon aus, dass eine höhere Rate auch kleiner Rekanalisationen im Verlauf ebenfalls mit einer höheren Rate therapierrelevanter größerer Rekanalisationen, Wiederbehandlungen und Rerupturen einhergeht.

Der Zusammenhang der mittels ARV gemessenen Rekanalisationsvolumina und der klinischen Entscheidung zur erneuten Behandlung der rekanalisierten Aneurysmen wurde in der Publikation nicht dargelegt. Von den 297 untersuchten Aneurysmen wurden zwischen 12 und 42 Monaten nach Therapie 17 Aneurysmen aufgrund einer größeren Rekanalisation erneut behandelt. Es gibt Hinweise, dass vor allem die Größe der Rekanalisation die klinische Entscheidung über eine Wiederbehandlung beeinflusst, und eine Studie fand einen

Schwellenwert bei einem Rekanalisationsvolumen von 20,57 $\mu$ l (Ries et al. 2010). Diesem Schwellenwert entsprechend wurden durch die ARV nur zwei Rekanalisationen richtig klassifiziert. Allerdings wurden die übrigen behandlungsbedürftigen Rekanalisationen bis auf eine entweder schon zur Verlaufskontrolle 6 Monate nach Therapie oder erst später in einer Verlaufskontrolle 24 bis 42 Monate nach Therapie entdeckt und entzogen sich daher unserer Beobachtung im eingeschränkten Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach Therapie. Der Zusammenhang der mittels ARV gemessenen Reperfusionsvolumina und der weiteren Therapieentscheidung und der Risiken einer Reruptur sollte unter Einbeziehung früherer postinterventioneller Bilddaten und längerer Verlaufsbeobachtungen in Zukunft untersucht werden.

### **Zusammenfassung**

Die visuelle Beurteilung von Verlaufskontrolluntersuchungen geht mit einer hohen Variabilität der Beobachtungen zwischen verschiedenen Beobachtern einher und ist daher in ihrem Nutzen zur Bewertung des Behandlungsergebnisses eingeschränkt. In der hier vorgestellten Studie wurden 3D-TOF-MRA Verlaufskontrollen einer mit Standard Coils und einer mit HydroSoft Coils behandelten Patientengruppe mittels visueller Beurteilung und mittels eines semi-automatischen computerunterstützten volumetrischen Verfahrens auf das Vorliegen einer Aneurysmarekanalisation hin untersucht. Das semi-automatische Verfahren stellte sich hierbei sowohl in seiner Zuverlässigkeit als auch in der Nachweisrate insbesondere kleiner Rekanalisationen als überlegen gegenüber der visuellen Beurteilung heraus. Während der klinische Nutzen dieses Verfahrens eingeschränkt ist, könnte es jedoch helfen die für Studien notwendigen Patientenzahlen zu reduzieren.

## Literatur

Byrne, J. V. (2012). Tutorials in endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology. New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Byrne, J. V., M. J. Sohn, A. J. Molyneux and B. Chir (1999). "Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding." J Neurosurg **90**(4): 656-663.

Connolly, E. S., Jr., A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma, C. P. Derdeyn, J. Dion, R. T. Higashida, B. L. Hoh, C. J. Kirkness, A. M. Naidech, C. S. Ogilvy, A. B. Patel, B. G. Thompson, P. Vespa, C. American Heart Association Stroke, R. Council on Cardiovascular, Intervention, N. Council on Cardiovascular, S. Council on Cardiovascular, Anesthesia and C. Council on Clinical (2012). "Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association." Stroke **43**(6): 1711-1737.

de Rooij, N. K., F. H. Linn, J. A. van der Plas, A. Algra and G. J. Rinkel (2007). "Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(12): 1365-1372.

Ernst, M., A. J. Yoo, L. Kriston, M. H. Schonfeld, E. Vettorazzi and J. Fiehler (2015). "Is visual evaluation of aneurysm coiling a reliable study end point? Systematic review and meta-analysis." Stroke **46**(6): 1574-1581.

Feigin, V. L., G. J. Rinkel, C. M. Lawes, A. Algra, D. A. Bennett, J. van Gijn and C. S. Anderson (2005). "Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies." Stroke **36**(12): 2773-2780.

Ferns, S. P., P. T. Nieuwkerk, W. J. van Rooij, G. J. Rinkel and C. B. Majoie (2011). "Long-term MRA follow-up after coiling of intracranial aneurysms: impact on mood and anxiety." Neuroradiology **53**(5): 343-348.

Ferns, S. P., M. E. Sprengers, W. J. van Rooij, G. J. Rinkel, J. C. van Rijn, S. Bipat, M. Sluzewski and C. B. Majoie (2009). "Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates." Stroke **40**(8): e523-529.

Gaba, R. C., S. A. Ansari, S. S. Roy, F. A. Marden, M. A. Viana and T. W. Malisch (2006). "Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy." Stroke **37**(6): 1443-1450.

Greving, J. P., M. J. Wermer, R. D. Brown, Jr., A. Morita, S. Juvela, M. Yonekura, T. Ishibashi, J. C. Torner, T. Nakayama, G. J. Rinkel and A. Algra (2014). "Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies." Lancet Neurol **13**(1): 59-66.

Groth, M., J. Fiehler and N. D. Forkert "Variability in visual assessment of cerebral aneurysms could be reduced by quantification of recurrence volumes." AJNR Am J Neuroradiol **32**(8): E163-164; author reply E165.

Koffijberg, H., E. Buskens, F. Granath, J. Adami, A. Ekbom, G. J. Rinkel and P. Blomqvist (2008). "Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(3): 294-299.

- Leblanc, R. (1987). "The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage." J Neurosurg **66**(1): 35-39.
- Leclerc, X., J. F. Navez, J. Y. Gauvrit, J. P. Lejeune and J. P. Pruvo (2002). "Aneurysms of the anterior communicating artery treated with Guglielmi detachable coils: follow-up with contrast-enhanced MR angiography." AJNR Am J Neuroradiol **23**(7): 1121-1127.
- Majoie, C. B., M. E. Sprengers, W. J. van Rooij, C. Lavini, M. Sluzewski, J. C. van Rijn and G. J. den Heeten (2005). "MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils." AJNR Am J Neuroradiol **26**(6): 1349-1356.
- Molyneux, A., R. Kerr, I. Stratton, P. Sandercock, M. Clarke, J. Shrimpton, R. Holman and G. International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative (2002). "International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial." Lancet **360**(9342): 1267-1274.
- Nehls, D. G., R. A. Flom, L. P. Carter and R. F. Spetzler (1985). "Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture." J Neurosurg **63**(3): 342-348.
- Park, J. H., H. S. Kang, M. H. Han, P. Jeon, D. S. Yoo, T. H. Lee and I. Korean HydroSoft Registry (2011). "Embolization of intracranial aneurysms with HydroSoft coils: results of the Korean multicenter study." AJNR Am J Neuroradiol **32**(9): 1756-1761.
- Raymond, J., F. Guilbert, A. Weill, S. A. Georganos, L. Juravsky, A. Lambert, J. Lamoureux, M. Chagnon and D. Roy (2003). "Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils." Stroke **34** (6): 1398-1403.
- Rezek, I., G. Mousan, Z. Wang, M. H. Murad and D. F. Kallmes (2013). "Coil type does not affect angiographic follow-up outcomes of cerebral aneurysm coiling: a systematic review and meta-analysis." AJNR Am J Neuroradiol **34**(9): 1769-1773.
- Ries, T., K. Wegscheider, A. Wulff, K. Radelfahr, D. Saring, N. D. Forkert and J. Fiehler (2011). "Quantification of recurrence volumes after endovascular treatment of cerebral aneurysm as surrogate endpoint for treatment stability." Neuroradiology **53**(8): 593-598.
- Ries, T., A. Wulff, K. Wegscheider and J. Fiehler (2010). "Unexpected kink in aneurysm recurrence volume distribution is associated with retreatment decision." Neuroradiology **52**(7): 657-658.
- Sandvei, M. S., P. R. Romundstad, T. B. Muller, L. Vatten and A. Vik (2009). "Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway." Stroke **40**(6): 1958-1962.
- Schönfeld, M. H., V. Schlotfeldt, N. D. Forkert, E. Goebell, M. Groth, E. Vettorazzi, Y. D. Cho, M. H. Han, H. S. Kang and J. Fiehler (2014). "Aneurysm Recurrence Volumetry Is More Sensitive than Visual Evaluation of Aneurysm Recurrences." Clin Neuroradiol.
- Serafin, Z., P. Strzesniewski, W. Lasek and W. Beuth (2012). "Comparison of remnant size in embolized intracranial aneurysms measured at follow-up with DSA and MRA." Neuroradiology **54**(12): 1381-1388.
- Sprengers, M. E., J. D. Schaafsma, W. J. van Rooij, R. van den Berg, G. J. Rinkel, E. M. Akkerman, S. P. Ferns and C. B. Majoie (2009). "Evaluation of the occlusion status of coiled intracranial aneurysms with MR angiography at 3T: is contrast enhancement necessary?" AJNR Am J Neuroradiol **30**(9): 1665-1671.

Taylor, J., P. Goetz, H. Chandrashekar, T. Stephen, M. Schiariti, J. Grieve, L. Watkins, S. Brew, F. Robertson and N. Kitchen (2010). "Stability of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils: Is delayed follow-up angiography warranted?" British Journal of Neurosurgery **24 (4)**: 405-409.

Tamatani, S., Y. Ito, H. Abe, T. Koike, S. Takeuchi and R. Tanaka (2002). "Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms." AJNR Am J Neuroradiol **23(5)**: 762-767.

Tollard, E., T. E. Darsaut, F. Bing, F. Guilbert, G. Gevry and J. Raymond (2012). "Outcomes of endovascular treatments of aneurysms: observer variability and implications for interpreting case series and planning randomized trials." AJNR Am J Neuroradiol **33(4)**: 626-631.

Vlak, M. H., A. Algra, R. Brandenburg and G. J. Rinkel (2011). "Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol **10(7)**: 626-636.

White, P. M., S. C. Lewis, A. Gholkar, R. J. Sellar, H. Nahser, C. Cognard, L. Forrester and J. M. Wardlaw (2011). "Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): A randomised controlled trial." The Lancet **377 (9778)**: 1655-1662.

Youn, S. W., S. H. Cha, H. S. Kang, Y. D. Cho and M. H. Han (2011). "Matrix(2) coils in embolization of intracranial aneurysms: 1-year outcome and comparison with bare platinum coil group in a single institution." AJNR Am J Neuroradiol **32(9)**: 1745-1750.

### **3. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation**

- Optimierung der Software zur semi-automatischen computerunterstützten Volumetrie in Zusammenarbeit mit Co-Autor Nils Daniel Forkert
- Analyse der 3D-TOF-MRA Datensätze zusammen mit Co-Autorin Vera Schlotfeldt mittels semi-automatischer computerunterstützter Volumetrie
- Auswertung der gesammelten Daten zusammen mit Co-Autor Eik Vettorazzi
- Literaturrecherche
- Schreiben der Publikation zusammen mit den Co-Autoren
- Schreiben der Doktorarbeit

#### **4. Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Fiehler für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas. Ich verdanke ihm alle erdenkliche Unterstützung zu jeder Phase dieser Arbeit, die von ihm intensiv und professionell begleitet wurde. Ohne sein wertvolles Fachwissen und seine Motivation wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Mein besonderer Dank gilt Nils Daniel Forkert, der mit jeder Menge Fachwissen und Tatkraft dieses Projekt vorangetrieben hat, die Software zur Aneurysmavolumetrie entwickelt und evaluiert hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke Vera Schlotfeldt für die gute Gesellschaft, während wir an langen Tagen hunderte von Aneurysmen volumetriert haben, Dr. Michael Groth und Dr. Torsten Ries für ihre sehr hilfreiche Vorarbeit in der Entwicklung und Evaluation der Methode, Dr. Einar Goebell für sein scharfes Auge bei der visuellen Beurteilung der Verlaufskontrollen und Eik Vettorazzi für seine Hilfe und Expertise bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zudem danke ich Professor Moon He Han und Professor Hyun-Seung Kang, die mit der Überlassung der von ihnen mühsam gesammelten Bild- und Patientendaten dieses Projekt erst ermöglicht haben, sowie Dr. Young Dae Cho, der diese Daten für uns aufbereitet und zusammengestellt hat.

Mein herzliches Dankeschön gilt auch allen Personen in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, die hier nicht namentlich erwähnt werden, aber zur Realisierung dieses Projektes beigetragen haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite gestanden haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Dr. Sepideh Schöfeld für ihre unermüdliche Unterstützung, ihre Liebe und Motivation.

## 5. Lebenslauf

### Michael Hinrich Schöfeld

#### Persönliche Daten

---

**Geburtsort:** Bremen  
**Geburtsdatum:** 04.01.1983  
**Familienstand:** verheiratet  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch

#### Bildung

---

**08/1993 – 06/2002**      **Domgymnasium Verden**  
Abitur

**09/2003 – 11/2010**      **Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen**  
Humanmedizin - Abschluss Staatsexamen

**02/2012 – 05/2013**      **Institut für Wirtschaftswissenschaften  
an der Fernuniversität Hagen**  
Betriebswirtschaft - Abschluss Fachbetriebswirt

**10/2013 – 7/2014**      **University of Oxford**  
Endovascular Neurosurgery- Abschluss Master of Science

#### Berufserfahrung

---

**09/2002 – 08/2003**      **Deutsches Rotes Kreuz Verden**  
Rettungsdienststelle Verden  
*Rettungssanitäter*

**02/2011 – 09/2013**      **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**  
Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und  
Intervention  
*Arzt in Weiterbildung*

**10/2013 – 08/2014**      **John Radcliffe Hospital Oxford**  
Department of Neuroradiology  
*Arzt in Weiterbildung*

**09/2014 – 03/2015**      **Katholisches Marienkrankenhaus Hamburg**  
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie  
*Arzt in Weiterbildung*

**05/2015 – heute**      **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**  
Klinik und Poliklinik für neuroradiologische Diagnostik und  
Intervention  
*Arzt in Weiterbildung*

Hamburg, 29.09.2015



## **6. 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: .....