

**Reliabilität der intraoperativen Indozyanin- vs. der  
postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie bei  
der Clippausschaltung intrakranieller Aneurysmen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu

Bonn

**Katharina Brill, geb. Heisig**

aus Dernbach

2024

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Rudolf Andreas Kristof
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Herrlinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.02.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Meiner Familie gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Zielsetzung .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Material und Methoden .....</b>	<b>12</b>
3.1 Patientenselektion.....	12
3.2 Behandlungsstandards der Patienten.....	12
3.2.1 Computertomographie und CT-Angiographie .....	13
3.2.2 Digitale Subtraktionsangiographie .....	13
3.2.3 Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie.....	13
3.2.4 Externe Liquordrainage .....	14
3.2.5 Temporäres Clippen beteiligter Gefäße.....	14
3.2.6 Intraoperativ somatosensibel und motorisch evozierte Potentiale .....	14
3.2.7 Intraoperative Dopplersonographie .....	15
3.3 Intraoperative Indozyanin-Angiographie .....	15
3.4 Methoden der Datenerfassung .....	16
3.5 Variablen der Datenanalyse .....	16
3.6 Statistische Methoden .....	16
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
4.1 Präoperative Befunde.....	17
4.2 Intraoperative Befunde und Komplikationen .....	19
4.3 Ergebnisse der intraoperativen Indozyanin-Angiographie.....	20
4.4 Vergleich der Ergebnisse der intraoperativen Indozyanin-Angiographie mit denen der postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie.....	21
4.5 Einflussfaktoren der kompletten Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung) .....	23
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>27</b>
5.1 Einleitung .....	27
5.2 Ziele der Studie .....	31

5.3 Ergebnisse .....	32
5.4 Vor- und Nachteile der Studie .....	41
5.5 Zusammenfassung der Diskussion.....	42
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>54</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
AChA	Arteria choroidea anterior
ACM	Arteria cerebri media
AComA	Arteria communicans anterior
AComP	Arteria communicans posterior
ACI	Arteria carotis interna
CCT	zerebrale Computertomographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ICGA	Indozyanin-Grün-Angiographie
IOEP	intraoperativ evozierte elektrophysiologische Potentiale
MEP	motorisch evozierte Potentiale
N/A	kein Messergebnis
NPR	negative prädiktive Rate
OR	Odds Ratio
PPR	positive prädiktive Rate
SEP	sensorisch evozierte Potentiale
TCD	transkranielle Doppelsonographie
TOF-MRA	„Time-of-Flight“ Magnetresonanzangiographie
FDA	U.S. Food and Drug Administration

## 1. Einleitung

Intrakranielle sakkuläre Aneurysmen sind für etwa 75 - 85 % aller subarachnoidalen Blutungen ursächlich (Ajiboye et al., 2015; Caranci et al., 2013; D'Souza, 2015). Die Prävalenz nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen beträgt in der allgemeinen europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung 1 - 6 % (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; Vlak et al., 2011) und ist bei Frauen im Vergleich zu Männern in einem Verhältnis von etwa 3:1 höher (Ajiboye et al., 2015; Caranci et al., 2013). 50 bis 80 % der Aneurysmen rupturieren im Verlauf des Lebens nicht (Ajiboye et al., 2015). Die Inzidenz rupturierter Aneurysmen weltweit wird in der Literatur mit 9 - 10,5/100.000 Fällen pro Jahr angegeben (D'Souza, 2015; Suarez et al., 2006). Im Vergleich zur nordamerikanischen Bevölkerung, mit einer Inzidenz von 6 - 10/100.000 Fällen pro Jahr (Ajiboye et al., 2015; D'Souza, 2015), ist in gewissen ethnischen Gruppen die Inzidenz von Aneurysmarupturen wesentlich höher (Ajiboye et al., 2015; D'Souza, 2015; Vlak et al., 2011): sie beträgt 22,7/100.000 pro Jahr in Japan und 19,7/100.000 pro Jahr in Finnland (D'Souza, 2015). Interessanterweise lässt sich diese höhere Inzidenz rupturierter Aneurysmen nicht durch eine höhere Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen erklären (Boulouis et al., 2017; D'Souza, 2015). Der Peak der Inzidenz von Aneurysmarupturen liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt und betrifft Frauen häufiger als Männer (Ajiboye et al., 2015; Vlak et al., 2011), im Verhältnis von etwa 2:1 (Ajiboye et al., 2015). Das Risiko für eine Aneurysmaruptur ist von multiplen Faktoren abhängig. Dazu zählen nicht veränderbare Risikofaktoren wie das Geschlecht, das Alter, die Aneurysmagröße, die Aneurysmamorphologie und -lokalisation, sowie das Vorhandensein multipler Aneurysmen. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählen das Rauchen, der Alkoholmissbrauch und der arterielle Hypertonus (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; Caranci et al., 2013).

Trotz aller medizinischer Fortschritte in den letzten drei Jahrzehnten haben Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen, die in der Regel eine subarachnoidale Blutung zur Folge haben, eine sehr ernste klinische Prognose. Die Mortalität bei einer Aneurysmaruptur liegt bei 30 - 45 % (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; D'Souza, 2015; Froelich et al., 2016). Etwa die Hälfte aller überlebenden Patienten behalten ausgeprägte

Behinderungen zurück (Ajiboye et al., 2015; D'Souza, 2015; Froelich et al., 2016; Grochowski et al., 2018).

Nach Diagnosestellung eines nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmas gibt es zwei wesentliche therapeutische Möglichkeiten: (1) Das konservative Management mit regelmäßigen Aneurysma-Größenkontrollen und Ausschaltung der modifizierbaren Risikofaktoren, oder (2) die Ausschaltung des Aneurysmas aus dem Kreislauf. Ein rupturiertes Aneurysma muss in aller Regel aus dem Kreislauf ausgeschaltet werden.

Vor der Entscheidung ob ein rupturiertes oder nicht rupturiertes Aneurysma operativ oder interventionell behandelt wird, sollten die Risiken des konservativen Managements mit denen der chirurgischen Clippausschaltung bzw. der endovaskulären Ausschaltung verglichen werden (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017). Nach Entschluss zur Ausschaltung gibt es drei Möglichkeiten: (1) eine interventionelle transvaskuläre neuroradiologische Therapie, meist mittels Coilembolisation mit oder ohne Angioplastietechnik, (2) eine neurochirurgische operative Therapie, in der Regel mittels Clippausschaltung, oder (3) eine kombinierte Therapie aus beiden Verfahren. Die Entscheidung welche Behandlungsmöglichkeit angewandt wird, wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung von den beteiligten Disziplinen getroffen. Zu den zu berücksichtigenden Kriterien zählen Aneurysmaeigenschaften wie eine stattgehabte Aneurysmaruptur, die Größe, die Lokalisation, die Morphologie und Patientenfaktoren wie das Alter, der allgemeine Gesundheitszustand, der aktuelle Zustand des Patienten und eine eventuelle positive Familienanamnese hinsichtlich einer subarachnoidalen Blutung (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017). In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die Wahl der therapeutischen Methoden deutlich verändert (Lin et al., 2018). Während vor 2002 noch 79,4 % der nicht rupturierten und 90,7 % der rupturierten Aneurysmen mittels Clippausschaltung behandelt wurden (Lin et al., 2018), werden aktuell 55 - 61,7 % der Aneurysmen mittels Coiling versorgt (Froelich et al., 2016; Lin et al., 2018). Im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte wurden die Vorteile und Nachteile sowie der Einsatzbereich der beiden Behandlungsmöglichkeiten ausführlich durch prospektive Studien beschrieben (Ambekar et al., 2016; Darsaut et al., 2017).

Ein wesentlicher Fortschritt im Bereich der Clippausschaltung intrakranieller Aneurysmen in den letzten 20 Jahren war die Einführung der intraoperativen Indozyanin-Angiographie (ICGA). Diese erlaubt die intraoperative angiographische Darstellung der im OP-Feld des

OP-Mikroskops sichtbaren intrakraniellen Gefäße (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005a; Raabe et al., 2005b).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Zuverlässigkeit der Beurteilung der Clippausschaltung sakkulärer intrakranieller Aneurysmen mittels der intraoperativen ICGA im Vergleich zur postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), dem gegenwärtigen „Goldstandard“ zur Beurteilung der Clippausschaltung von intrakraniellen Aneurysmen.

## 2. Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser prospektiven observationellen monozentrischen Studie ist die Evaluation der Zuverlässigkeit der intraoperativen ICGA im Vergleich zur postoperativen DSA hinsichtlich der Beurteilung der kompletten Ausschaltung der intrakraniellen Aneurysmen mittels Clipapplikation unter Erhalt der zu- und abführenden Arterien.

Das sekundäre Ziel dieser Studie ist es den Einfluss der intraoperativen ICGA auf den Operationsverlauf zu beschreiben. Hierzu zählt:

1. Hat die ICGA zu einer Clipreposition geführt?
2. Wurde die ICGA vom Operateur als hilfreich empfunden?
3. Wäre aus Sicht des Operateurs, unter Berücksichtigung des Ergebnisses der intraoperativen ICGA, die postoperative DSA noch zwingend notwendig gewesen?

Zum Zeitpunkt der Initiation dieser Studie war eine vergleichbare Studie mit den oben genannten Zielsetzungen in der Literatur noch nicht publiziert. Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn erteilt (Lfd. Nr. 125/10).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenselektion

Alle Patienten, welche sich im Zeitraum der Studie der Clippausschaltung eines intrakraniellen Aneurysmas an der neurochirurgischen Klinik der Universität Bonn unterzogen, galten als potentielle Studienteilnehmer. Sie wurden in die Studie eingeschlossen sofern sie (oder ihre Vertreter) der Teilnahme an der Studie zustimmten und kein Ausschlusskriterium vorlag. Ausgeschlossen wurden Fälle mit fehlenden Daten bei: Einsatz eines ICGA-inkompatiblen Mikroskops, einer ICGA-Fehlfunktion des ICGA-kompatiblen Mikroskops, schwierige OP-Situationen mit Verzicht auf den Einsatz der ICGA (z. B. intraoperative Ruptur des Aneurysmas) oder fehlende postoperative DSA-Aufnahmen.

#### 3.2 Behandlungsstandards der Patienten

Präoperativ wurden alle Patienten, bei denen eine Clippausschaltung eines oder mehrerer sakkulärer intrakranieller Aneurysmen vorgesehen war, routinemäßig sowohl klinisch als auch mit bildgebenden Verfahren untersucht. Routinemäßig erfolgten eine native zerebrale Computertomographie (CCT) und eine DSA der intrakraniellen Gefäße. Nicht routinemäßig erfolgte eine CT-Angiographie, eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine MRT-Angiographie.

Die operative Behandlung der Aneurysmen erfolgte bei allen Patienten mittels Clippausschaltung in mikrochirurgischer Technik. Bei präoperativem Vorliegen eines Hydrozephalus erfolgte die Entlastung mittels einer externen Ventrikeldrainage oder einer lumbalen Liquordrainage. Zusätzlich zur intraoperativen ICGA, welche routinemäßig vor und nach der Clipapplikation in mindestens einer Ebene durchgeführt wurde, erfolgte bei den meisten Patienten (84,4 %, 76 von 90 Fällen) die intraoperative Dopplersonographie der beteiligten Gefäße. Bei elektiv und tagsüber operierten Patienten wurde ein intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring mittels motorisch und sensorisch evozierten Potentialen durchgeführt (55,6 %, 50 von 90 Fällen).

Alle Patienten wurden postoperativ routinemäßig zunächst auf der Intensivstation versorgt und im Verlauf, abhängig vom klinischen Zustand, auf die Normalstation zur Weiterbehandlung verlegt.

Bei auffälligem postoperativen klinischen Verlauf, insbesondere beim Auftreten neurologischer Defizite, erfolgte am ersten postoperativen Tag eine erneute native zerebrale Computertomographie (CCT). Weitere computertomographische Verlaufskontrollen wurden je nach klinischem Bedarf durchgeführt.

Routinemäßig erfolgte die postoperative DSA nach 7 Tagen, wurde jedoch nach klinischem Bedarf, gegebenenfalls mit oder ohne vorherige CT und CT-Angiographie, vorgezogen.

### 3.2.1 Computertomographie und CT-Angiographie

Bei Verdacht auf eine subarachnoidale Blutung erfolgt zu deren Primärdiagnostik eine native CCT. Die diagnostische Sensitivität der CCT beträgt in den ersten 24 Stunden 85 - 100 % und sinkt mit zunehmendem Zeitintervall zwischen Blutungsereignis und durchgeführter CT-Untersuchung (Sartor et al., 2006).

Bei der CT-Angiographie kommt es durch intravenöse Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels zu einer Dichteanhebung der Blutgefäße und eventueller Aneurysmen. Diese können dann in den verschiedenen Ebenen oder dreidimensional rekonstruiert dargestellt werden (Reiser et al., 2006).

### 3.2.2 Digitale Subtraktionsangiographie

Die DSA gilt immer noch als Goldstandard der arteriellen Gefäßdarstellung. Hierbei werden die Dichteunterschiede der Gefäße vor und nach jodhaltiger Kontrastmittelgabe in zwei- oder dreidimensionale digitale Aufnahmen umgewandelt. Bei der intraarteriellen Angiographie wird routinemäßig die Arteria femoralis als Zugangsweg genutzt.

Vorteil der DSA ist, neben der geringfügig besseren Auflösung als die der CT-Angiographie, die unmittelbare Möglichkeit einer endovaskulären Therapie (Reiser et al., 2006).

### 3.2.3 Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie

Bei der MRT führt der Blutfluss zu einer Signalauslöschung. Bei der so genannten TOF-MRA entsteht ein hoher Kontrast zwischen den durchbluteten Gefäßen und den benachbarten unbewegten anatomischen Strukturen. Somit erreicht man ohne intravenöse Kontrastmittelgabe eine mehrdimensionale Gefäßdarstellung, mit allerdings etwas geringerer Auflösung als in der DSA und CT-Angiographie (Reiser et al., 2006).

### 3.2.4 Externe Liquordrainage

In Folge einer Liquorzirkulationsstörung (Hydrocephalus) ist bei bis zu 70 % der Patienten nach einer Subarachnoidalblutung die Anlage einer temporären Liquorableitung notwendig. Diese kann entweder durch eine externe Ventrikeldrainage oder seltener durch eine externe lumbale Drainage erfolgen. Bei dauerhaft notwendiger Ableitung werden sie im Verlauf durch einen internalisierten Liquor-Shunt (i.d.R. ventrikuloperitoneal) ersetzt (Schwab et al., 2008).

### 3.2.5 Temporäres Clippen beteiligter Gefäße

Intraoperativ werden gelegentlich temporäre Clips eingesetzt, um intraoperativ aufgetretene Aneurysmablutungen zu kontrollieren oder um das Risiko einer intraoperativen Aneurysmaruptur zu senken (Araki et al., 1999; Charbel et al., 1991; Ogilvy et al., 1996). Dabei werden die afferenten und efferenten Gefäße temporär verschlossen (Charbel et al., 1991). Temporäres Clippen birgt die Gefahr eines Schlaganfalls infolge der Ischämie des betroffenen Hirnareals (Araki et al., 1999; Ogilvy et al., 1996). Die temporäre Okklusion sollte daher möglichst kurz (< 20 Minuten) andauern (Araki et al., 1999; Ogilvy et al., 1996). Zur Verbesserung der Ischämietoleranz werden intraoperativ eine induzierte Hypertension (Ogilvy et al., 1996), eine milde Hypothermie (31 - 34 °C) (Ogilvy et al., 1996) und Mannitol (Araki et al., 1999) eingesetzt. Zur möglichst frühzeitigen Erkennung einer Ischämie werden die intraoperativen elektrophysiologisch evozierten Potentiale eingesetzt.

### 3.2.6 Intraoperativ somatosensibel und motorisch evozierte Potentiale

Zur intraoperativen Überwachung der Integrität der somatosensiblen und motorischen Systeme werden routinemäßig die somatosensorisch und motorisch intraoperativ evozierten Potentiale (SEP und MEP) eingesetzt. Intraoperativ aufgetretene Funktionsbeeinträchtigungen dieser Leitungsbahnen, zum Beispiel durch manipulationsbedingte Ischämien, werden frühzeitig erfasst, mit der Möglichkeit gegen zu steuern, um bleibende neurologische Beeinträchtigungen möglichst zu vermeiden (Masuhr und Neumann, 2007).

### 3.2.7 Intraoperative Dopplersonographie

Die intraoperative (Mikro-) Dopplersonographie ermöglicht eine sofortige qualitative und semiquantitative Aussage zur Durchgängigkeit einer Arterie. Manipulationsbedingte Gefäßverschlüsse oder höhergradige Stenosen werden sofort objektiviert, mit der Möglichkeit eventuell gegen zu steuern (Marshall, 2013). Davon unabhängig hat die transkranielle Dopplersonographie eine große Bedeutung in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der nach Subarachnoidalblutungen auftretenden Vasospasmen (Aaslid et al., 1982; Coley et al., 2012).

### 3.3 Intraoperative Indozyanin-Angiographie

Die intraoperative ICGA beruht auf den nahe-infrarot fluoreszierenden Eigenschaften des Zyaninfarbstoffes (de Oliveira et al., 2007; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Seit 1961 wird die ICGA zur Beurteilung der Organ- bzw. Gewebedurchblutung unter anderem in der Ophthalmologie, Hepatologie und Kardiologie eingesetzt (Fineman et al., 2001). Diese Technik kommt seit ca. 20 Jahren auch in der Neurochirurgie zur Anwendung (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005a). Die Vorteile der intraoperativen ICGA liegen in einer einfachen Durchführbarkeit, einer hohen Sicherheit und der sofortigen Verfügbarkeit von hochqualitativen Echtzeitbildern mit der Möglichkeit der Videobilddokumentation (Raabe et al., 2003). Nach intravenöser Applikation wird das intravaskuläre Indozyanin rasch, mit einer Plasmahalbwertszeit von 3 - 4 Minuten, über die Leber ausgeschieden (de Oliveira et al., 2007; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln treten nur sehr selten Nebenwirkungen wie zum Beispiel allergische Reaktionen, Hypotension, Arrhythmien und Synkopen auf (Hope-Ross et al., 1994; Raabe et al., 2003). Die Nachteile der intraoperativen ICGA liegen darin, dass Gefäßabschnitte, die durch sonstige Strukturen im Situs, wie z. B. Blutkoagel, Hirnparenchym, das Aneurysma selbst oder bereits applizierte Clips verdeckt werden, nicht dargestellt werden können (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Daher ist eine exakte Wahl der Betrachtungsebene für das Untersuchungsergebnis entscheidend (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Die Betrachtung aus mindestens zwei verschiedenen angiographischen Perspektiven ist in mehr als der Hälfte aller Fälle notwendig (Raabe et al., 2003).

### 3.4 Methoden der Datenerfassung

Über einen Zeitraum von 43 Monaten wurde die prospektive Erfassung der Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten vorgenommen. Die für diese Studie notwendigen Daten wurden mittels eines dafür erstellten Datenerfassungsbogens („Erfassungsbogen Indozyaninstudie“), bestehend aus drei Teilen, erhoben (Abbildung 1). Der erste Teil „Neurochirurgischer Erfassungsbogen Indozyaninstudie“ wurde vom jeweiligen Operateur erfasst. Der zweite Teil „Neuroradiologischer Erfassungsbogen Indozyaninstudie“ wurde von einem Neuroradiologen ausgefüllt. Und der letzte Teil „Postoperative neurochirurgische und neuroradiologische Angaben Indozyaninstudie“ wurde von Neurochirurgen und Neuroradiologen in Kooperation erfasst. Die Zusammenführung der Daten erfolgte anschließend in einer Excel-Tabelle durch eine nicht an der Behandlung beteiligte Studienassistentin.

### 3.5 Variablen der Datenanalyse

Die erfassten Variablen sind in Abbildung 1 aufgeführt. Abgesehen vom Alter, Operationsdatum, Hunt und Hess Grad, Fisher Grad und Aneurysmalokalisation, wurden die restlichen Variablen in einer dichotomisierten Form erfasst. Bei Bedarf bestand jeweils die Möglichkeit einen Kommentar hinzuzufügen.

### 3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels uni- und multivariater logistischer Regression mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ .

Die Abschätzung der Reliabilität erfolgte mittels Cohens  $\kappa$ . Dabei wurden zur Auswertung der Ergebnisse folgende Werte zu Grunde gelegt:  $\kappa < 0$  : schlechte Übereinstimmung,  $\kappa = 0 - 0,2$  : schwache Übereinstimmung,  $\kappa = 0,21 - 0,4$  : mittelmäßige Übereinstimmung,  $\kappa = 0,41 - 0,6$  : moderate Übereinstimmung,  $\kappa = 0,61 - 0,8$  : weitgehende Übereinstimmung und  $\kappa = 0,81 - 1,00$  : nahezu perfekte Übereinstimmung (Landis und Koch, 1977).

Die statistische Aufarbeitung der Daten ist zusammen mit den Kollegen des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn mittels der Software IBM SPSS Statistics Version 27 erfolgt.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden im Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2013 95 Patienten an der neurochirurgischen Klinik der Universität Bonn an intrakraniellen sakkulären Aneurysmen operiert. Davon wurden 21 Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen: 8/21 Patienten wegen technischer Probleme beim Einsatz der ICGA, 6/21 Patienten wegen fehlender ICGA-Aufnahmen, 4/21 Patienten wegen fehlender präoperativer bzw. postoperativer DSA-Aufnahmen und 3/21 Patienten wegen sonstiger Gründe. Die restlichen 74 Patienten mit 90 Aneurysmen wurden in die Studie aufgenommen. Bei 13 Patienten wurden multiple Aneurysmen festgestellt: 10 Patienten hatten zwei Aneurysmen und drei Patienten wiesen drei Aneurysmen auf. Bei zwei Patienten wurden zwei operative Sitzungen durchgeführt, bei allen anderen erfolgte das Ausschalten der Aneurysmen in einer Sitzung.

Unter den 74 eingeschlossenen Patienten waren insgesamt 56 Frauen (75,7 %) und 18 Männer (24,3 %). Das mediane Alter in der Patientenkohorte lag bei 52 Jahren (Spannweite 22 - 76 Jahre).

Folgende Lokalisationen der Aneurysmen wurden in der Studie festgestellt: 51 Aneurysmen der Arteria cerebri media Bifurkation (ACM) (56,7 %), 19 Aneurysmen der Arteria communicans anterior (AComA) (21,1 %), 10 Aneurysmen der Arteria carotis interna (ACI) im Bereich der Arteria communicans posterior (AComP) und Arteria choroidea anterior (AChA) (11,1 %) (7 der AComP und 3 der AChA), sowie 10 Aneurysmen sonstiger Lokalisation (11,1 %) (6 Aneurysmen im Arteria cerebri anterior (ACA) Bereich: 1 im A1-Bereich, 5 im A2-Bereich, sowie 4 Aneurysmen im ACI Bereich: davon 1 im Arteria ophthalmica Bereich und 3 Blister-Aneurysmen der ACI selbst). Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der Aneurysmen in verschiedene Größengruppen: 60 (66,7 %) mit einer Größe von  $\leq 7$  mm, 23 (25,6 %) mit einer Größe von  $> 7$  bis  $\leq 15$  mm, 3 (3,3 %) mit einer Größe von  $>15$  bis  $\leq 25$  mm und 4 (4,4 %) ohne Angabe einer Größe.

### 4.1 Präoperative Befunde

Die präoperativen Befunde zu Alter und Geschlecht der Patienten, Lage und Größe der Aneurysmen, Blutungsgrad nach Hunt und Hess (Klassifizierung siehe im Anhang), sowie

nach Fisher (Klassifizierung siehe im Anhang) und das Vorliegen eines posthämorrhagischen Hydrocephalus sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tab. 1:** Präoperative Befunde (74 Patienten mit 90 Aneurysmen)

<b>Befund</b>	<b>Ausprägung</b>
<b>Alter (Median (Spannweite)(Jahre))</b>	52 (22 - 76)
<b>Geschlecht (n weiblich (%))</b>	66 (73,3)
<b>Aneurysmalokalisation (n (%))</b>	
AComP & AChA	10 (11,1)
ACM	51 (56,7)
AComA	19 (21,1)
Sonstige	10 (11,1)
<b>Aneurysmagröße (n (%))</b>	
≤ 7 mm	60 (66,7)
> 7 - ≤ 15 mm	23 (25,6)
> 15 - ≤ 25 mm	3 (3,3)
Keine Angabe	4 (4,4)
<b>Blutungsgrad nach Hunt und Hess (n (%))</b>	
0	38 (42,2)
1	2 (2,2)
2	10 (11,1)
3	14 (15,6)
4	13 (14,4)
5	13 (14,4)
<b>Blutungsausprägung nach Fisher (n (%))</b>	
1	40 (44,4)
2	4 (4,4)
3	23 (25,6)
4	23 (25,6)
<b>Behandlungsbedürftiger Hydrocephalus (n (%))</b>	33 (36,7)

## 4.2 Intraoperative Befunde und Komplikationen

In Tabelle 2 sind nachfolgend die intraoperativen Befunde und Komplikationen zusammengefasst. Dazu zählen die intraoperativ erfolgte Dopplersonographie-Messung und das SEP/MEP-Monitoring, eine intraoperativ bestehende Hirnschwellung, eine intraoperative Aneurysmaruptur, die komplette Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung), der vom Operateur subjektiv empfundene Schwierigkeitsgrad der OP, sowie frühpostoperativ aufgetretene Komplikationen wie neue neurologische Defizite, ein neuer Infarkt oder eine neue Hirnschwellung im CT.

**Tab. 2:** Intraoperative Befunde und Komplikationen (74 Patienten mit 90 Aneurysmen)  
\* Aussagen des Operateurs

Befund	Ausprägung
<b>Intraoperativer Doppler erfolgt (n (%))</b>	76 (84,4)
<b>SEP/MEP-Monitoring erfolgt (n (%))</b>	50 (55,6)
<b>Intraoperativ (n (%))</b>	
Hirnschwellung	22 (24,4)
Aneurysmaruptur	27 (30,0)
<b>Aneurysmaausschaltung* (n (%))</b>	
Komplett	86 (95,6)
Aneurysmarest belassen	4 (4,4)
Komplett und selektiv	77 (85,6)
Beeinträchtigung beteiligter Gefäße	9 (10,0)
<b>Subjektiver Schwierigkeitsgrad der OP (n (%))</b>	
Schwierig	28 (31,1)
Nicht schwierig	62 (68,9)
<b>Frühpostoperativ (n (%))</b>	
Neues neurologisches Defizit	11 (12,2)
Neuer Infarkt im CT	16 (17,8)
Neue Schwellung im CT	10 (11,1)

### 4.3 Ergebnisse der intraoperativen Indozyanin-Angiographie

Die Aussagen der Operateure zur intraoperativen ICGA sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Im Einzelnen wurde zu folgenden Fragen Stellung genommen (ja/nein): Hat die ICGA die komplette Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung) angezeigt? Hat die ICGA zu einer Clipreposition geführt? Hat der Operateur die ICGA als hilfreich empfunden? Hat der Operateur im einzelnen Fall, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der intraoperativen ICGA, die postoperative DSA als noch zwingend notwendig empfunden?

**Tab. 3:** Intraoperative Befunde der Indozyanin-Angiographie (74 Patienten mit 90 Aneurysmen) \* Aussagen des Operateurs zu 83 Aneurysmen \*\* Aussagen des Operateurs zu 89 Aneurysmen

Befund	Ausprägung
<b>Aneurysmaausschaltung (n (%))</b>	
Komplett	87 (96,7)
Aneurysmarest belassen	3 (3,3)
Komplett und selektiv *	73 (88,0)
Beeinträchtigung beteiligter Gefäße **	7 (7,9)
<b>Intraoperative Bewertung der ICGA (n (%))</b>	
Hat zur Clipreposition geführt	6 (6,7)
War hilfreich	58 (64,4)
Postoperative DSA nicht zwingend notwendig	28 (31,1)

Bei 6 Patienten hat die ICGA zu einer Reposition des Clips geführt. Die ICGA hat in diesen Fällen Zusatzinformationen erbracht, welche die intraoperative Inspektion, die Dopplersonographie und das SEP/MEP-Monitoring nicht erwarten ließen. Insgesamt erfolgte bei 5 von 6 Patienten nach der ICGA eine Veränderung des Clippings mit dem Ziel der kompletten Aneurysmaausschaltung und bei 1 von 6 Patienten mit dem Ziel der Erhaltung der Durchgängigkeit eines wichtigen beteiligten Gefäßes. Eine ausführliche Auflistung der Fälle mit den Ergebnissen der postoperativen DSA findet sich in Tabelle A4 im Anhang.

Es wurde untersucht, ob eine der folgenden Variablen möglicherweise einen Einfluss auf die Notwendigkeit einer Clipreposition hatte: Alter, Geschlecht, Aneurysmalage, Aneurysmagröße, stattgehabte präoperative Aneurysmablutung, Hydrocephalus, intraoperative Hirnschwellung und intraoperative Aneurysmaruptur. Ein statistisch signifikanter Einfluss konnte nicht nachgewiesen werden.

#### 4.4 Vergleich der Ergebnisse der intraoperativen Indozyanin-Angiographie mit denen der postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie

Nach 73 der 74 Aneurysma-Clipping-Operationen ist eine postoperative DSA erfolgt. In einem Ausnahmefall wurde die DSA, auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin, nicht durchgeführt und durch eine MRT-Angiographie ersetzt. In diesem Fall wurde die MRT-Angiographie als der DSA gleichwertig angenommen. In Tabelle 4 ist die Reliabilität der ICGA zusammengefasst, betreffend die komplette Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung), im Vergleich zu den Ergebnissen der postoperativen DSA, bzw. in einem Fall der MRT-Angiographie.

**Tab. 4:** Vergleich der Ergebnisse der Indozyanin-Angiographie mit denen der postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie (74 Patienten mit 90 Aneurysmen)

DSA		ICGA										
	Ergebnisse (%)		Ergebnisse (%)	Richtig positiv	Falsch positiv	Richtig negativ	Falsch negativ	Sensitivität	Spezifität	Positive prädiktive Rate	Negative prädiktive Rate	Reliabilität (Cohens Kappa)
Aneurysma komplett ausgeschaltet (n=90)	90	Aneurysma komplett ausgeschaltet (n=90)	96,7	80	7	2	1	0,99	0,22	0,92	0,67	0,298
Große Gefäße erhalten (n=90)	94,4	Große Gefäße erhalten (n=89)	95,5	82	3	2	2	0,98	0,4	0,96	0,5	0,415
Perforatoren erhalten (n=82)	91,4	Perforatoren erhalten (n=76)	96,0	67	5	2	1	0,99	0,29	0,93	0,66	0,364
Aneurysma komplett und selektiv ausgeschaltet (n=89)	79,8	Aneurysma komplett und selektiv ausgeschaltet (n=83)	88,0	61	11	7	3	0,95	0,39	0,85	0,7	0,407

Bei insgesamt 16 von 90 Aneurysmen (17,8 %) kam es zu einer Diskrepanz zwischen der Aussage der intraoperativen ICGA und der postoperativen DSA. In 13 Fällen bestanden Diskrepanzen hinsichtlich einer der oben genannten Vergleichskriterien und in 3 Fällen hinsichtlich zwei der in der Tabelle 4 genannten Vergleichskriterien. Eine detaillierte Auflistung der 16 Fälle findet sich in Tabelle A5 im Anhang.

Für die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung hat sich für die intraoperative ICGA im Vergleich zur postoperativen DSA eine positive Prädiktionsrate von 0,85, eine negative Prädiktionsrate von 0,7 und eine Reliabilität von 0,407 ergeben.

Mittels logistischer Regression wurde analysiert, ob eine der folgenden Variablen einen signifikanten Einfluss auf die fehlerhaften Aussagen der ICGA im Vergleich zur DSA hat: Alter, Geschlecht, Aneurysmalage, Aneurysmagröße, stattgehabte präoperative Aneurysmablutung, Hydrocephalus, intraoperative Hirnschwellung und intraoperative Aneurysmaruptur. Die Lage und die Größe des Aneurysmas zeigten sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die fehlerhafte Aussage der ICGA im Vergleich zur DSA. In der univariaten Analyse zeigt sich für AComP/AChA-Aneurysmen im Vergleich zu ACM-Aneurysmen ( $p = 0,009$ ,  $OR = 7,5$ ) und für Aneurysmen der Größe  $> 15 - 25$  mm im Vergleich zu Aneurysmen der Größe  $\leq 7$  mm ( $p = 0,045$ ,  $OR = 13,0$ ) statistisch signifikant häufiger eine diskrepante Aussage zwischen ICGA und DSA. Auch in der multivariaten Analyse zeigten sich statistisch signifikante Einflüsse der AComP/AChA-Aneurysmalage ( $p = 0,007$ ,  $OR = 11,29$ ) und Aneurysmagröße von  $> 15 - 25$  mm ( $p = 0,019$ ,  $OR = 40,93$ ) auf fehlerhafte Aussagen der ICGA im Vergleich zur DSA.

#### 4.5 Einflussfaktoren der kompletten Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung)

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht, stattgehabte Aneurysmablutung, Blutungsausmaß nach Hunt und Hess sowie Fisher, Aneurysmagröße und Aneurysmalage, Vorliegen eines Hydrocephalus, intraoperative Aneurysmaruptur, intraoperative Hirnschwellung und die Art des Aneurysmas (Haupt- (geblutet oder größer) oder Nebenaneurysma (nicht geblutet oder kleiner)) auf

die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung, sowie auf die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bei der univariaten Analyse betreffend die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas war diese bei den Aneurysmen der Größe  $> 7 - 15$  mm im Vergleich zu den Aneurysmen mit einer Größe  $\leq 7$  mm statistisch signifikant weniger wahrscheinlich ( $p = 0,032$ , OR = 0,288). Die multivariate Analyse betreffend die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Bei der univariaten Analyse betreffend die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt war diese statistisch signifikant weniger wahrscheinlich bei Aneurysmen mit einer Größe von  $> 7 - 15$  mm im Vergleich zu Aneurysmen mit einer Größe  $\leq 7$  mm ( $p = 0,015$ , OR = 0,285), bei einer Aneurysmalage im Bereich der AComP/AChA im Vergleich zu den Aneurysmen der ACM ( $p = 0,032$ , OR = 0,211) und im Falle eines intraoperativ geschwollenen Hirns ( $p = 0,038$ , OR = 0,347). Das Vorhandensein einer SAB Hunt und Hess Grad 0 im Vergleich zu Grad 4 zeigte einen Trend zum statistisch signifikanten Einfluss ( $p = 0,055$ ) auf die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt. Die multivariate Analyse betreffend die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt zeigte, wie bereits die univariate Analyse, dass diese bei den Aneurysmen der AComP/AChA im Vergleich zu den Aneurysmen der ACM statistisch signifikant seltener war ( $p = 0,031$ , OR = 0,151).

**Tab. 5:** Uni- und multivariate Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung

A	Komplette und selektive Aneurysmaausschaltung			
	Univariat		Multivariat	
	Signifikanz	OR	Signifikanz	OR
<b>Präoperative Variablen</b>				
Alter:	0,526	1,016	0,422	1,026
Geschlecht:	0,931	1,053	0,877	0,871
Blutung:	0,619	1,304	0,999	N/A
Hunt und Hess Grad:				
0	0,896		0,775	
1	0,381	0,276	1,0	0,98
2	0,999	N/A	1,0	N/A
3	0,988	1,011	1,0	1,281
4	0,509	0,621	1,0	25,843
5	0,630	1,517	1,0	14,454
Fisher Grad:				
1	0,368		0,514	
2	0,834	0,774	0,999	0
3	0,235	2,710	1	0
4	0,381	0,590	0,999	0
Größe (mm):				
≤ 7	0,203		0,430	
> 7-≤ 15	<b>0,032</b>	<b>0,288</b>	0,097	0,250
> 15-≤25	0,999	0	0,999	0
Keine Angabe	0,999	N/A	0,999	N/A
Lage:				
ACM	0,081		0,197	
AComA	0,586	1,581	0,982	1,027
AComP/AChA	0,089	0,279	0,066	0,162
Sonstige	0,059	0,233	0,237	0,241
Hydrocephalus:	0,364	1,693	0,624	1,851
Art des Aneurysmas (Haupt- oder Nebenaney- ryσμα)	0,403	1,965	0,717	1,481
<b>Intraoperative Variablen</b>				
Ruptur:	0,379	0,616	0,399	0,394
Hirnschwellung:	0,737	0,819	0,348	0,183

<b>B</b>	<b>Komplette und selektive Aneurysmaausschaltung ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt</b>			
	<b>Univariat</b>		<b>Multivariat</b>	
	<b>Signifikanz</b>	<b>OR</b>	<b>Signifikanz</b>	<b>OR</b>
<b>Präoperative Variablen</b>				
Alter:	0,510	0,986	0,617	0,987
Geschlecht:	0,402	0,636	0,277	0,422
Blutung:	0,596	0,778	0,999	N/A
Hunt und Hess Grad:				
0	0,276		0,893	0
1	0,497	0,370	0,999	0
2	0,281	3,333	0,999	0
3	0,912	0,926	0,999	0
4	0,055	0,265	0,999	0
5	0,441	0,593	0,999	0
Fisher Grad:				
1	0,290		0,872	
2	0,892	1,179	0,940	0,826
3	0,641	1,336	0,817	1,655
4	0,122	0,429	0,862	0,709
Größe (mm):				
≤ 7	0,118		0,346	
> 7-≤ 15	<b>0,015</b>	<b>0,285</b>	0,069	0,297
> 15-≤25	0,999	0	0,999	0
Keine Angabe	0,999	N/A	0,999	N/A
Lage:				
ACM	0,070		0,114	
AComA	0,842	0,884	0,647	0,697
AComP/AChA	<b>0,032</b>	<b>0,211</b>	<b>0,031</b>	<b>0,151</b>
Sonstige	0,066	0,253	0,161	0,207
Hydrocephalus:	0,697	0,832	0,824	1,231
Art des Aneurysmas (Haupt- oder Nebenaney- rysmas)	0,519	1,500	0,963	1,043
<b>Intraoperative Variablen</b>				
Ruptur:	0,234	0,562	0,956	0,957
Hirnschwellung:	<b>0,038</b>	<b>0,347</b>	0,175	0,258

## 5. Diskussion

### 5.1 Einleitung

Intrakranielle sakkuläre Aneurysmen sind in der Regel erworbene Gefäßveränderungen, die für etwa 75 - 85 % der nicht traumatischen Subarachnoidalblutungen verantwortlich sind (Ajiboye et al., 2015; Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013; D'Souza, 2015; Schievink, 1997; Vernooij et al., 2007). Die genaue Ursache und der Entstehungsprozess intrakranieller Aneurysmen ist noch nicht abschließend geklärt (Brisman et al., 2006). In der Regel liegt histologisch eine Ausdünnung (Hypoplasie/Aplasie) der Tunica media der arteriellen Gefäßwand zu Grunde (Brisman et al., 2006; Toole und Patel, 2013). In etwa 10 - 30 % der Fälle liegen multiple Aneurysmen vor (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013; Schievink, 1997).

Unterschiedliche Faktoren begünstigen die Entstehung eines intrakraniellen Aneurysmas. Dazu zählen unter anderem das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013; Vlak et al., 2011), Rauchen, eine arterielle Hypertonie, eine genetische Prädisposition (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013; Mackey et al., 2012), eine autosomal-dominante polzystische Nierenerkrankung (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013; Vlak et al., 2011), das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ II und IV, das Marfan-Syndrom, die multiple endokrine Neoplasie Typ I (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013), die Neurofibromatose Typ I (Caranci et al., 2013; Schievink, 1997) und die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Brown und Broderick, 2014; Caranci et al., 2013).

Die Prävalenz nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen wird in der allgemeinen europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung mit 1 - 6 % angegeben (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; Vlak et al., 2011). Im Vergleich zu Männern ist die Prävalenz bei Frauen mit einem Verhältnis von etwa 3:1 deutlich höher (Ajiboye et al., 2015; Caranci et al., 2013). 50 bis 80 % aller Aneurysmen rupturieren nicht im Verlauf des Lebens (Ajiboye et al., 2015), sodass die Lebenszeitprävalenz rupturierter Aneurysmen bei etwa 0,5 - 2,5 % liegt (Beck et al., 2006; Juvela et al., 2013; Rinkel et al., 1998). Weltweit liegt die Inzidenz rupturierter Aneurysmen bei 9 - 10,5/100.000 Fällen pro Jahr (D'Souza, 2015; Suarez et al., 2006). Die Inzidenz beträgt allerdings 22,7/100.000 Fälle pro Jahr in Japan

und 19,7/100.000 Fälle pro Jahr in Finnland (D'Souza, 2015). Die höhere Prävalenz rupturierter Aneurysmen lässt sich jedoch nicht durch eine höhere Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen in diesen ethnischen Gruppen erklären (Boulouis et al., 2017; D'Souza, 2015). Frauen sind von einer Aneurysmaruptur etwas häufiger betroffen als Männer (Ajiboye et al., 2015; Brisman et al., 2006; Vlak et al., 2011), in etwa im Verhältnis 2:1 (Ajiboye et al., 2015; Brisman et al., 2006). Der Peak der Inzidenz von Aneurysmarupturen liegt im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt (Ajiboye et al., 2015; Brisman et al., 2006). Multiple Faktoren beeinflussen das Risiko einer Aneurysmaruptur. Hierzu zählen nicht modifizierbare Risikofaktoren wie das Geschlecht, das Alter, die Aneurysmagröße, die Aneurysmamorphologie und -lokalisierung, sowie das Vorhandensein von multiplen Aneurysmen. Zu den veränderbaren Risikofaktoren zählen das Rauchen, ein Alkoholmissbrauch und ein arterieller Hypertonus (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; Caranci et al., 2013). Nach stattgehabter subarachnoidaler Blutung auf dem Boden eines rupturierten Aneurysmas besteht in den ersten 72 Stunden ein Risiko von 9 % für eine erneute Blutung (Ajiboye et al., 2015), sowie ein höheres Risiko bei einem Zweitaneurysma auch eine subarachnoidale Blutung zu erleiden (Schievink, 1997). Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen, die in der Regel zu einer subarachnoidalen Blutung führen, weisen trotz aller medizinischer Fortschritte in den letzten drei Jahrzehnten eine sehr ernste klinische Prognose auf. Bei einer Aneurysmaruptur liegt die Mortalität auch heute noch zwischen 30 und 45 % (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017; D'Souza, 2015; Froelich et al., 2016). In etwa die Hälfte aller überlebenden Patienten behalten ausgeprägte Behinderungen zurück (Ajiboye et al., 2015; D'Souza, 2015; Froelich et al., 2016; Grochowski et al., 2018).

Nach Diagnose eines intrakraniellen Aneurysmas und Entschluss zur Ausschaltung des Aneurysmas gibt es drei therapeutische Möglichkeiten (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017). Dazu zählen die interventionelle transvaskuläre neuroradiologische Therapie, meist mittels Coilembolisation mit oder ohne Angioplastietechnik, die neurochirurgische operative Therapie, in der Regel mittels Clippausschaltung, oder die kombinierte Therapie aus beiden Verfahren. Die Entscheidung, ob neurochirurgisch operativ oder endovaskulär interventionell therapiert wird, hängt von unterschiedlichen Einflussfaktoren ab und wird gemeinsam von den beteiligten Disziplinen getroffen. Zu den Einflussfaktoren, die in diese

Entscheidung einfließen, zählen Aneurysmaeigenschaften wie die Größe, die Lokalisation, die Morphologie, eine stattgehabte Aneurysmaruptur und Patientenfaktoren wie der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, das Alter, der aktuelle Zustand des Patienten und eine eventuelle positive Familienanamnese hinsichtlich einer subarachnoidalen Blutung, sowie die Wünsche des Patienten (Ajiboye et al., 2015; Boulouis et al., 2017).

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es einen deutlichen Wandel hinsichtlich der Auswahl des therapeutischen Verfahrens (Lin et al., 2018). Während vor 2002 noch 79,4 % der nicht rupturierten und 90,7 % der rupturierten Aneurysmen mittels Clippausschaltung behandelt wurden, werden aktuell 55 - 61,7 % der Aneurysmen mittels Coiling versorgt (Froelich et al., 2016; Lin et al., 2018). Die Vor- und Nachteile und der Einsatzbereich der beiden Behandlungsmöglichkeiten wurden im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte ausführlich durch prospektive Studien beschrieben (Ambekar et al., 2016; Darsaut et al., 2017).

Ziel der neurochirurgischen Clippausschaltung ist, Clips so zu platzieren, dass das Aneurysma komplett ausgeschaltet ist, ohne die relevanten beteiligten Gefäße zu beeinträchtigen (Washington et al., 2016). Durch die seit den 1960er Jahren verfügbare intraoperative konventionelle und später DS-Angiographie besteht für den Chirurgen die Möglichkeit die Clipplatzierung sofort zu überprüfen und bei Bedarf in kürzester Zeit Anpassungen vorzunehmen (Chiang et al., 2002; Friedman und Kumar, 2009; Washington et al., 2016). Es existiert nur ein kleines Zeitfenster, in dem eine unbeabsichtigte Gefäßokklusion erkannt und behoben werden kann, bevor es zu einem irreversiblen ischämischen Hirnschaden kommt. Hieraus erklärt sich der Vorteil der intraoperativen gegenüber der postoperativen DSA (Kumar und Friedman, 2009). Die Notwendigkeit einer Clipreposition nach intraoperativer DSA wird in 7 - 21 % der Fälle beschrieben (Chiang et al., 2002; Washington et al., 2016). Demgegenüber sind die Komplikationsraten, die logistischen Probleme und die Kosten der intraoperativen DSA zu berücksichtigen (Friedman und Kumar, 2009; Kumar und Friedman, 2009; Washington et al., 2016). Die Komplikationsrate bei der intraoperativen Angiographie liegt bei 0,4 - 3 % (Chiang et al., 2002; Friedman und Kumar, 2009; Kumar und Friedman, 2009; Washington et al., 2016). Zu den möglichen Komplikationen zählen das Auftreten von Schlaganfällen, arteriellen Dissektionen, Okklusionen, Hämatomen und von Embolien (Chiang et al., 2002; Friedman und Kumar, 2009; Kumar

und Friedman, 2009). Weitere Nachteile der intraoperativen DSA sind die verlängerte Operationszeit und die Strahlenexposition des Patienten und des OP-Personals (Chiang et al., 2002). Die größten Herausforderungen sind allerdings die apparativen Voraussetzungen und zu jeder Zeit einen erfahrenen Fachmann zur Durchführung der intraoperativen Angiographie vor Ort zu haben (Friedman und Kumar, 2009; Kumar und Friedman, 2009).

Indozyaningrün ist ein nahe-infrarot fluoreszierender Zyaninfarbstoff, welcher von der FDA bereits 1956 zur Evaluation der Kardiozirkulation und Leberzirkulation, sowie 1975 zur ophthalmologischen Angiographie zugelassen wurde (Raabe et al., 2003). Nach intravenöser Injektion wird der Farbstoff innerhalb von 1 - 2 Sekunden fast ausschließlich an Globuline gebunden und verbleibt intravaskulär mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 3 - 4 Minuten. Der Farbstoff wird im Körper nicht metabolisiert und fast ausschließlich über die Leber ausgeschieden. Da Indozyanin nicht über die Darmschleimhaut resorbiert wird, wird der enterohepatische Kreislauf umgangen. Die empfohlene Dosis von Indozyanin zu einer Videoangiographie liegt bei 0,2 - 0,5 mg/kg Körpergewicht, wobei eine maximale Tagesdosis von 5 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden sollte. Die Standarddosis von 25 mg in 5 ml H<sub>2</sub>O wird als Bolus in eine periphere Vene injiziert (de Oliveira et al., 2007; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Zur Durchführung der Untersuchung benötigt man eine Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 700 - 850 nm. Darunter können in Echtzeit unter dem OP-Mikroskop angiographische Bilder in der arteriellen, kapillären und venösen Phase beobachtet werden (de Oliveira et al., 2007; Raabe et al., 2005b). Die Integration der ICGA-Technologie in das Neurochirurgische Mikroskop wurde von Carl Zeiss entwickelt (de Oliveira et al., 2007; Raabe et al., 2005a). Die Vorteile der ICGA sind eine sehr einfache Durchführbarkeit, die sofortige Verfügbarkeit von hochqualitativen Echtzeitbildern mit automatischer Videobilddokumentation und die hohe Sicherheit der Untersuchung (Raabe et al., 2003). Bei der Anwendung von Indozyanin treten im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln nur sehr selten Nebenwirkungen auf, mit einer Häufigkeit von 0,05 - 0,2 %. Hierzu zählen eine arterielle Hypotension, Arrhythmien und ein anaphylaktischer Schock in 0,05 % der Fälle, Übelkeit, Juckreiz, Synkopen und Hautausschläge in 0,2 % der Fälle (Hope-Ross et al., 1994; Raabe et al., 2003). Der Nachteil der ICGA liegt darin, dass Gefäßabschnitte, die durch sonstige Strukturen im Situs verdeckt werden, zum Beispiel durch Blutkoagel, durch das Hirnparenchym, das Aneurysma

selbst oder durch bereits applizierte Clips, nicht zur Darstellung kommen (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). Aus diesem Grund ist eine exakte Wahl der Betrachtungsebene für das Untersuchungsergebnis ausschlaggebend (Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005b). In mehr als 50 % der Fälle ist die Betrachtung aus mindestens zwei verschiedenen angiographischen Perspektiven notwendig (Raabe et al., 2003). Weitere Einschränkungen können zum Beispiel durch sehr dickwandige Aneurysmen oder partiell thrombosierte Aneurysmen entstehen, da dadurch das fluoreszierende Signal des Indozyanins deutlich reduziert werden kann (Raabe et al., 2003).

Die ICGA scheint somit eine sehr hilfreiche alternative Methode zur intraoperativen DSA zu sein. Der Vorteil der ICGA im Vergleich zur intraoperativen DSA ist die sehr einfache Handhabung ohne die zusätzliche Notwendigkeit einer intraoperativen DSA-Anlage, eines intraarteriellen Zugangs und zusätzlichen Personals, die geringe Komplikationsrate und die ausbleibende Strahlenexposition. Allerdings war die ICGA zum Zeitpunkt der Initiation dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Goldstandard der postoperativen DSA nicht evaluiert.

## 5.2 Ziele der Studie

Die hier vorliegende prospektive observationelle Studie beschäftigt sich mit der Beurteilbarkeit der selektiven und kompletten Clippausschaltung sakkulärer intrakranieller Aneurysmen mittels der intraoperativen ICGA und der Zuverlässigkeit der intraoperativen ICGA im Vergleich zur postoperativen DSA, dem gegenwärtigen „Goldstandard“.

Primäres Ziel der hier vorliegenden prospektiven observationellen monozentrischen Studie ist die Evaluation der Zuverlässigkeit der intraoperativen ICGA gegenüber der postoperativen DSA hinsichtlich der Beurteilung der Ausschaltung der intrakraniellen Aneurysmen mittels Clipapplikation unter Erhalt der zu- und abführenden Arterien, sowie die Beschreibung von Einflussfaktoren und Limitationen.

Sekundäres Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der intraoperativen ICGA auf den weiteren Operationsverlauf zu beschreiben: Hat die ICGA zu einer Clipreposition geführt? Wurde die ICGA vom Operateur als hilfreich empfunden? Wäre aus Sicht des Operateurs, unter Berücksichtigung des Ergebnisses der intraoperativen ICGA, die postoperative DSA noch zwingend notwendig gewesen?

### 5.3 Ergebnisse

Das Ziel der Aneurysmachirurgie ist die vollständige Ausschaltung des Aneurysmas unter Erhalt der beteiligten Gefäße. Um dies intraoperativ zu kontrollieren, stehen unterschiedliche Monitoringverfahren zur Verfügung. Diese Studie beschäftigt sich ausschließlich mit der Evaluation eines dieser Verfahren, der intraoperativen ICGA.

Ein entscheidender Vorteil der ICGA ist die Möglichkeit der unmittelbaren Korrektur der Clippage bei Gefäßbeeinträchtigungen oder unvollständiger Aneurysmaausschaltung, sodass hierdurch eine ischämische Hirnschädigung oder das Risiko einer (Re)Blutung verhindert werden können. Im Vergleich zur postoperativen DSA (dem Goldstandard) gilt sie allerdings als weniger zuverlässig und wies in bisherigen Studien unterschiedliche Raten an falsch-positiven beziehungsweise falsch-negativen Ergebnissen auf (Bozkurt et al., 2018; Doss et al., 2015; Fischer et al., 2010). Es muss berücksichtigt werden, dass nach Applikation des Indozyanins eine erneute Injektion erst wieder nach einer kurzen Wartezeit von 5 bis 15 Minuten erfolgen kann (Bozkurt et al., 2018; Dashti et al., 2009; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005a). Des Weiteren kann nach mehrfacher Applikation des Indozyanins ein Fluoreszenzrest eine Aneurysmarestperfusion vortäuschen, sodass in der Literatur von einzelnen Autoren eine Verwendung des Indozyanins erst nach bereits erfolgter Clipapplikation empfohlen wird (Bozkurt et al., 2018).

#### Reliabilität der Indozyanin-Angiographie im Vergleich zur postoperativen digitalen Subtraktionsangiographie

In der vorliegenden Studie weisen die Ergebnisse der ICGA hinsichtlich der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung (komplette Ausschaltung des Aneurysmas bei Erhalt der beteiligten Gefäße) eine allgemeine Konkordanzrate von 82,2 % verglichen mit denen der postoperativen DSA auf. Bei 13 der 16 abweichenden Fälle zeigte sich eine Diskrepanz in jeweils einer der obigen Aussagen und in 3 Fällen in beiden Aussagen. Im Vergleich mit anderen Studien der letzten 17 Jahre, die Diskordanzraten von 4 - 14,3 % aufweisen (Kumar et al., 2017; Marbacher et al., 2018; Raabe et al., 2005b; Sharma et al., 2014; Washington et al., 2013), scheint die Diskordanzrate in der vorliegenden Studie mit 17,8 % geringfügig höher. In der Literatur findet sich eine weitere Studie mit einer

ähnlichen Diskordanzrate von 21,07 % (Doss et al., 2015). Eine Ursache für die etwas schlechtere Bewertung der ICGA in der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass alle nicht übereinstimmenden Fälle in die Berechnung eingeflossen sind, unabhängig davon ob diese eine Konsequenz nach sich zogen oder nicht, während in der Literatur häufig nur Fälle mit chirurgischer Folgeintervention, wie zum Beispiel eine Clipreposition, berücksichtigt wurden (Marbacher et al., 2018). Weitere mögliche Ursachen sind die verhältnismäßig kleine Fallzahl dieser Studie und die grundsätzliche Subjektivität der ICGA-Befundinterpretation.

In Zusammenhang mit der Konkordanzrate von ICGA und DSA stellt sich die Frage, ob es bestimmte Bedingungen gibt, unter denen es signifikant wahrscheinlicher ist, dass die ICGA eine falsche Aussage macht. Mittels logistischer Regression wurde in der vorliegenden Studie analysiert, ob eine der folgenden Variablen einen signifikanten Einfluss auf die fehlerhafte Aussage der ICGA hinsichtlich der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung hat: Alter, Geschlecht, Aneurysmalage, Aneurysmagröße, stattgehabte Aneurysmablutung, Hydrocephalus, intraoperative Hirnschwellung und intraoperative Aneurysmaruptur.

In der vorliegenden Studie zeigten die univariate und multivariate logistische Regression eine signifikante Diskrepanz zwischen intraoperativer ICGA und postoperativer DSA in Abhängigkeit von der Lage und Größe der Aneurysmen. 7 der 16 Fälle mit einer Diskrepanz waren Aneurysmen der AComP oder AChA, bei insgesamt nur 8 Aneurysmen dieser Lage in der gesamten Studie. Der in der vorliegenden Studie nachgewiesene signifikante Einfluss der Aneurysmalage auf die Konkordanz der ICGA und DSA-Befunde (univariat:  $p = 0,009$ ; OR 7,5 und multivariat:  $p = 0,007$ , OR = 11,29 für AcomP/AChA im Vergleich zu ACM) ist in der Literatur bereits beschrieben. Auch wenn es sich hierbei nicht in allen Studien um die exakt gleiche Aneurysmalage handelt, betrifft es Aneurysmen die tiefer im Bereich des Circulus Willisii gelegen sind, wie zum Beispiel im Bereich der A. ophthalmica oder des A. communicans anterior Komplexes (Dashti et al., 2009; Sharma et al., 2014; Washington et al., 2013). Diese Ergebnisse passen auch zu den bekannten Einschränkungen der Bildqualität der Indozyanin-Angiographie bei tief liegenden und vermehrt von Gewebe überlappten Gefäßen und Aneurysmen. (Dashti et al., 2009; de Oliveira et al., 2007; Fischer et al., 2010; Raabe et al., 2005a; Raabe et al., 2005b; Wu et al., 2018).

In dieser Studie weisen Aneurysmen von > 15 - 25 mm eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Diskrepanz zwischen ICGA-Befunden und DSA-Befunden auf als Aneurysmen von  $\leq 7$  mm (univariat:  $p = 0,045$ , OR = 13,0 und multivariat  $p = 0,019$ , OR = 40,93). Da in der gesamten Studie lediglich drei Aneurysmen der Größe > 15 - 25 mm vorlagen und nur eines davon (33%) eine ICGA-DSA-Diskrepanz aufwies, ist die Validität dieses Zusammenhangs unsicher. Allerdings ist in dieser Studie auch der Anteil diskrepanter Befunde bei Aneurysmen > 7 mm mit 26 % (6 von 23 Fällen) tendenziell höher als bei Aneurysmen  $\leq 7$  mm mit 15 % (9 von 60 Fällen), auch wenn dabei die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Insgesamt lässt sich also zumindest vermuten, dass das Clipping-Ergebnis größerer und komplexerer Aneurysmen in der ICGA schwieriger zu beurteilen ist. Dies deckt sich mit Aussagen vorheriger Studien, die auf die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen, wie die Aneurysmadompunktion, die intraoperative Doppleruntersuchung oder die intraoperative DSA nach Clipping größerer und komplexerer Aneurysmen hinweisen (Bozkurt et al., 2018; Dashti et al., 2009; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005a; Raabe et al., 2005b; Roessler et al., 2014).

Obwohl in anderen Studien darauf verwiesen wird, dass eine vorhandene Blutung die Beurteilbarkeit der ICGA grundsätzlich erschwert (Dashti et al., 2009; Fischer et al., 2010; Raabe et al., 2003; Raabe et al., 2005a; Raabe et al., 2005b; Sharma et al., 2014), war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen in der vorliegenden Studie und in einer weiteren Untersuchung (Sharma et al., 2014) nicht nachzuweisen. Gleiches gilt auch für alle weiteren in dieser Studie untersuchten Variablen, die einen potentiellen Einfluss auf die Konkordanz zwischen ICGA und DSA haben könnten: Alter, Geschlecht, behandlungsbedürftiger Hydrozephalus, Hirnschwellung, Aneurysmaruptur und der subjektive Schwierigkeitsgrad der OP.

Eine weitere Situation, in der die Unterlegenheit der ICGA gegenüber der DSA diskutiert wird, ist die Darstellung von eventuellen Aneurysmahalsresten (Roessler et al., 2014), auch wenn bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt wurden (Dashti et al., 2009; Doss et al., 2015). Doss et al. (2015) postulieren, dass das Übersehen von Halsresten in der ICGA einem verminderten Bildkontrast durch langsamen Aufbau der Konzentration des Farbstoffes in den Aneurysmaresten nach intravenöser Injektion zuzuschreiben sein könnte und empfehlen weitere Studien nach intraarterieller Injektion von

Indozyanin. In der vorliegenden Studie gab es lediglich zwei Fälle mit einem Aneurysmahalsrest in der postoperativen DSA, sodass eine statistische Auswertung nicht möglich war. Fall 1 war ein großes rupturiertes Aneurysma der Arteria ophthalmica und Fall 2 ein kleines nicht rupturiertes Aneurysma der AComP. In beiden Fällen hat der Einsatz des Mikrodopplers erwartungsgemäß keinen korrigierenden Einfluss gehabt.

Insgesamt war in der vorliegenden Studie die Sensitivität der ICGA im Vergleich zur DSA hoch: 99 % in Bezug auf die komplette Aneurysmaausschaltung, 98 % in Bezug auf den Erhalt der großen Gefäße, 99 % in Bezug auf den Erhalt der perforierenden Gefäße und 95 % in Bezug auf die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung. Die Spezifität der ICGA war dagegen niedrig: 22 % in Bezug auf die komplette Aneurysmaausschaltung, 40 % in Bezug auf den Erhalt der großen Gefäße, 29 % in Bezug an den Erhalt der perforierenden Gefäße und 39 % in Bezug auf die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung. Dies bedeutet, dass die ICGA zuverlässig alle Patienten erkennt, bei denen das Aneurysma tatsächlich komplett ausgeschaltet ist und die großen und perforierenden Gefäße erhalten sind. Allerdings ist die ICGA alleine nicht ausreichend, um suboptimale Clipping-Ergebnisse zuverlässig darzustellen. In der Literatur gibt es nur wenige Studien, in denen Spezifität und Sensitivität der ICGA explizit betrachtet werden. Wie in der vorliegenden Studie wird die Sensitivität der ICGA mit 91,7 - 100 % (Bozkurt et al., 2018; Doss et al., 2015; Kumar et al., 2017) und die Spezifität mit 26,7 - 93,3 % angegeben (Doss et al., 2015; Kumar et al., 2017). Roessler et al. (2014) postulieren, dass insbesondere bei Aneurysmahalsresten eventuell nur eine winzige Restöffnung besteht, die zu einer stark verminderten Durchblutung im Restaneurysma führt und es deshalb zu einer fehlenden Darstellung in der ICGA kommen kann.

Bezogen auf die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung zeigt sich in der ICGA im Vergleich zur DSA in der vorliegenden Studie eine hohe positive prädiktive Rate von 85 % und eine mittlere negative prädiktive Rate von 70 %, mit einer Reliabilität von 0,407. Einzelnen betrachtet ergaben sich folgende Werte für die positive und negative prädiktive Rate: Aneurysma komplett ausgeschaltet: PPR 92 %, NPR 67 %; große Gefäße erhalten: PPR 96 %, NPR 50 %; und perforierende Gefäße erhalten: PPR 93 %, NPR 66 %. Bei der Bewertung der geringen Spezifität und der mittleren negativen prädiktiven Rate der ICGA muss man, trotz ähnlicher Befunde in einer weiteren Studie (Roessler et al., 2014),

auch die relativ kleinen Fallzahlen der vorliegenden Studie beachten. Fraglich ist, ob sich die Rate der falsch negativen Befunde verbessern lässt, indem man die ICGA erst nach erfolgter Clipapplikation einsetzt oder sie als intraarterielle ICGA durchführt (Bozkurt et al., 2018).

Von besonderer klinischer Bedeutung der insgesamt vergleichsweise niedrigen NPR der ICGA ist die Frage nach dem tatsächlichen Erhalt der großen und perforierenden Gefäße. Ein fälschlicherweise intraoperativ nicht rasch erkannter Gefäßverschluss, der ggf. erst in der postoperativen DSA erkannt wird, kann zu irreversiblen Hirnschäden führen. In der vorliegenden Studie lagen diesbezüglich 7 Fälle vor. Tatsächlich kam es in 6 dieser Fälle auch zu einem Infarkt. Es gab allerdings weitere 8 Fälle mit einem frühpostoperativen Infarkt, in denen weder große Gefäße noch Perforatoren in der DSA beeinträchtigt waren.

Aufgrund der vergleichsweise niedrigen NPR in Bezug auf die komplette Aneurysmaausschaltung und den Erhalt der beteiligten Gefäße, sollte die ICGA durch eine weitere intraoperative Monitoring-Methode ergänzt werden, insbesondere bei komplexeren und tief gelegenen Aneurysmen (in der vorliegenden Studie insbesondere bezogen auf die Lage AcomP und AChA) bei denen die ICGA schwerer zu beurteilen ist.

Zu den intraoperativen Monitoring-Methoden, die man als Ergänzung zur ICGA verwenden kann, zählen die intraoperative DSA (die ja, wenn möglich, durch die ICGA ersetzt werden soll), der intraoperative Mikrodoppler und die Ableitung der elektrophysiologischen evozierten Potentiale. In der Literatur wird häufig ein kombinierter Einsatz des Mikrodopplers und der ICGA empfohlen, da sich beide Methoden zum Teil ergänzen könnten, bei jedoch besserer Beurteilung der perforierenden Gefäße in der ICGA (Bozkurt et al., 2018; Fischer et al., 2010). Fischer et al. (2010) beschreiben eine korrekte Evaluation der Aneurysmaausschaltung in 90 % der Fälle, wenn die ICGA und der Mikrodoppler in Kombination verwendet werden.

In der vorliegenden Studie gab es bezogen auf die großen Gefäße 3 Fälle und bezogen auf die perforierende Gefäße 5 Fälle in denen die ICGA fälschlicherweise deren Erhalt zeigte. In 7 dieser 8 Fälle wurde der intraoperative Mikrodoppler als Ergänzung eingesetzt, welcher in allen Fällen jeweils den falsch negativen Befund der ICGA nicht auf-

deckte. Es handelte sich dabei sowohl um rupturierte als auch nicht rupturierte Aneurysmen unterschiedlicher Lokalisation und Größe. In der vorliegenden Studie konnte sich somit der diesbezüglich in der Literatur zum Teil beschriebene Mehrwert einer Ergänzung durch den intraoperativen Mikrodoppler in Bezug auf die Beurteilung der großen und perforierenden Gefäße nicht bestätigen. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich zumindest durch die Tatsache, dass in 5/8 Fällen dieser Studie perforierende Gefäße betroffen waren, die auch mit dem Mikrodoppler nicht gut darstellbar sind (Fischer et al., 2010).

Positiv ist hervorzuheben, dass in 2 von 3 Fällen bezogen auf den Erhalt der großen Gefäße und in 3 von 5 Fällen bezogen auf den Erhalt der perforierenden Arterien, das heißt in insgesamt 5/8 (62,5 %) der betroffenen Fälle, die ICGA vom zuständigen Chirurgen als zu deren zuverlässigen Beurteilung nicht ausreichend gewertet wurde. Dadurch wurde in den meisten Fällen erkannt, dass eine weitere Beurteilungsmethode herangezogen werden sollte.

Eine klare quantifizierte Aussage darüber, in welchen Fällen die ICGA alleinig ausreicht beziehungsweise durch sonstige Monitoring-Methoden zu ergänzen ist, kann auch die vorliegende Studie nicht treffen.

Allerdings weist die gegenwärtige Studie auf die niedrige falsch negative Prädiktionsrate der ICGA bei Beurteilung der kompletten Aneurysmaausschaltung hin, vor allem beim klinisch außerordentlich wichtigen Erhalt der beteiligten Gefäße. Dieses letztere Defizit der ICGA wird von den Operateuren scheinbar häufig bereits intraoperativ wahrgenommen, mit der eventuellen Möglichkeit gegen zu steuern.

In der Literatur wird weiterhin die intraoperative DSA als Methode der Wahl für die Beurteilung der Ausschaltung großer komplexer Aneurysmen beschrieben (Raabe et al., 2003). Wenn die intraoperative DSA nicht verfügbar ist, ist die Kombination aus intraoperativer ICGA und postoperativer DSA somit sinnvoll, da kleine Aneurysmaresten und gewisse Flussveränderungen in beteiligten Gefäßen besser von der DSA erkannt werden (Doss et al., 2015). Die postoperative DSA bleibt weiterhin der Goldstandard in der Evaluation der Aneurysmaausschaltung. Weitere Studien zur besseren Einschätzung, wann die intraoperative ICGA als alleinige Methode ausreichend ist und in welchen Fällen und durch welche Methode sie ergänzt werden sollte, sind weiterhin notwendig. Des Weiteren

wären zusätzliche Studien, wie man die ICGA und ihre Beurteilbarkeit verbessern könnte, sinnvoll. Einen weiteren Fortschritt stellt möglicherweise die intraoperative semiquantitative und simultane Aufarbeitung der von der ICGA gelieferten Blutflussdaten dar (Xue et al., 2021).

Hat die ICGA zu einer Clipreposition geführt?

In der vorliegenden Studie erfolgte nach Durchführung der ICGA in 6,7 % der Fälle eine Clipreposition (6 von 90 Fällen). Diese Rate ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Sharma et al. (2014) (8 %), Roessler et al. (2014) (9 % wegen Stenosen der beteiligten Gefäße, 4,5 % wegen Aneurysmarestperfusion) und Raabe et al. (2005) (9 %). Darüber hinaus schwanken die Cliprepositionsraten in der Literatur zwischen 2 und 38 % (Roessler et al., 2014).

In der vorliegenden Studie hat die Clipreposition nach der ICGA in 5 der 6 Fälle zum erwünschten Ergebnis geführt. Lediglich in 1/6 Fällen ist das Aneurysma trotz Clipreposition und Bestätigung der kompletten Ausschaltung durch die ICGA in der postoperativen DSA nicht ganz komplett ausgeschaltet gewesen.

Auf Grund der geringen Fallzahl war die Durchführung statistischer Tests nicht sinnvoll, sodass keine Aussage darüber möglich ist, von welchen Variablen eine notwendige Clipreposition beeinflusst wird.

Wurde die ICGA vom Operateur als hilfreich empfunden?

In 58/90 (64,4 %) Fällen wurde die ICGA vom Operateur als hilfreich empfunden. Die am häufigsten genannten Gründe für diese Bewertung waren (1) eine zusätzliche Sicherheit, dass das Aneurysma komplett ausgeschaltet war, (2) eine sehr gute Darstellung der perforierenden Gefäße, die teilweise dopplersonographisch nicht darstellbar waren und (3) die Bestätigung der Durchgängigkeit größerer beteiligter Gefäße bei schwieriger Operation und schwierigen dopplersonographischen Bedingungen. Weitere in wenigen Fällen genannte Gründe waren eine entgegen des Inspektionsbefundes in der ICGA gesehene Aneurysmarestperfusion, die dann zu einer Clipreposition geführt hat. In 2 Fällen hat die ICGA Befunde gezeigt, die die OP-Strategie beeinflusst haben: In 1 Fall wurde ein Halsrest absichtlich belassen, damit ein wichtiges zuführendes Gefäß nicht stenosiert, und in

1 weiteren Fall wurde absichtlich der thrombosierte Anteil des Aneurysmas belassen, um die Invasivität der OP nicht unnötig ausweiten zu müssen.

In 32/90 (35,6 %) Fällen wurde die ICGA hingegen als nicht hilfreich empfunden. Gründe hierfür waren (1) eine nicht ausreichende Darstellung des Aneurysmas und der beteiligten Gefäße, (2) eine Fehleinschätzung aufgrund der ICGA, wonach das Aneurysma komplett ausgeschaltet sei, was sich bei der Dompunktion aber nicht bestätigte, (3) ein Aneurysma-rest, der inspektorisch sichtbar war, aber in der ICGA nicht zur Darstellung kam und (4) eine nicht ausreichende Darstellung inspektorisch und dopplersonographisch gut erhaltener beteiligter Gefäße.

Zusammenfassend bestätigt sich, wie von Fischer et al. (2010) beschrieben, dass die ICGA insbesondere in Bezug auf die Beurteilung der perforierenden, aber auch der größeren beteiligten Gefäße, als eine vom Operateur sehr hilfreiche Methode empfunden wird. Einschränkungen ergeben sich gelegentlich vor allem durch den limitierten Blickwinkel, durch die Lokalisation und Anatomie des Aneurysmas, sowie durch Überdeckung durch Gewebe oder den Clip nach Clipapplikation.

Wäre aus Sicht des Operators, unter Berücksichtigung des Ergebnisses der intraoperativen ICGA, die postoperative DSA noch zwingend notwendig gewesen?

In 28/87 (32,2 %) Fällen wurde vom Operateur die selektive und komplette Aneurysmaausschaltung aufgrund der ICGA in Kombination mit der intraoperativen Inspektion als ausreichend sicher angesehen, sodass eine postoperative DSA nicht zwingend notwendig gewesen wäre. Die Aneurysma-Operation insgesamt wurde bei 22/28 (78,6 %) dieser Fälle vom Operateur als „einfach“ empfunden.

In 59/87 (67,8 %) Fällen wurde die ICGA als nicht ausreichend sicher angesehen, um die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung zu bewerten.

Die häufigsten Gründe hierfür waren (1) eine nicht ausreichende Sicht auf alle Ebenen des Aneurysmas, (2) komplexe Aneurysmen, für die der Wunsch zur Absicherung durch die DSA bestand, (3) der Wunsch nach Informationen zur Durchgängigkeit beteiligter Gefäße nach der Operation, da die ICGA diesbezüglich nicht ausreichend aussagekräftig war, sowie (4) häufig auch die nicht ausreichende Erfahrung des Untersuchers mit der ICGA. In Einzelfällen waren weitere Gründe u.a. (5) vorhandene Halsreste, die genauer

beurteilt werden sollten, (6) der Verlust der MEPs mit notwendiger postoperativer DSA, (7) die DSA als gewünschtes Nachbeobachtungstool.

Zusammenfassend ist die ICGA meist nur dann als ausreichend zur Beurteilung der Aneurysmaausschaltung gewertet worden, wenn sie als Ergänzung zu einem recht klaren Inspektionsbefund diente, beziehungsweise bei nicht komplexen Aneurysmen mit gut einsehbarem OP-Situs zum Einsatz kam. Die eingeschränkte Sicht im OP-Situs und die Versorgung komplexer Aneurysmen waren die häufigsten limitierenden Kriterien für eine ausreichende Beurteilung der Aneurysmaausschaltung durch die ICGA alleine, ohne zusätzliche DSA (Raabe et al., 2005a; Raabe et al., 2005b; Roessler et al., 2014).

Einflussfaktoren der kompletten Aneurysmaausschaltung unter Erhalt der beteiligten Gefäße (komplette und selektive Aneurysmaausschaltung)

In der vorliegenden Studie wurde des Weiteren untersucht ob sich unabhängig von der ICGA, Einflussfaktoren identifizieren lassen, die einen Einfluss auf das Clipping hinsichtlich der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung haben. Untersucht wurden folgende Variablen mittels uni- und multivariater logistischer Regression: Alter, Geschlecht, Hunt und Hess Grad, Fisher Grad, Hydrozephalus, Aneurysmagröße, Aneurysmalage, stattgehabte Aneurysmablutung, intraoperative Aneurysmaruptur und Hirnschwellung.

In der univariaten (jedoch nicht in der multivariaten) Analyse zeigte sich bei Aneurysmen der Größe > 7 - 15 mm signifikant häufiger ein nicht komplett und selektiv ausgeschaltetes Aneurysma als bei Aneurysmen der Größe  $\leq 7$  mm ( $p = 0,032$ , OR = 0,288).

In der univariaten Analyse war die komplette und selektive Ausschaltung des Aneurysmas ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt statistisch signifikant weniger wahrscheinlich bei Aneurysmen der Größe > 7 - 15 mm im Vergleich zu Aneurysmen der Größe  $\leq 7$  mm ( $p = 0,015$ , OR = 0,285), bei Aneurysmen der AComP/AChA im Vergleich zu Aneurysmen der ACM ( $p = 0,032$ , OR = 0,211), und im Falle eines intraoperativ geschwollenen versus eines nicht geschwollenen Hirns ( $p = 0,038$ , OR = 0,347). Beim Vorliegen einer SAB Hunt und Hess Grad 0 versus Grad 4 bestand ein Trend zur statistisch signifikant ( $p = 0,055$ ) häufigeren kompletten und selektiven Ausschaltung des Aneurysmas ohne zusätzlichen

frühpostoperativen Infarkt. In der multivariaten Analyse zeigte lediglich die Lage der Aneurysmen (ACoM/ACHA vs. ACM,  $p = 0,031$ , OR = 0,151) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung ohne zusätzlichen frühpostoperativen Infarkt.

Diese Befunde legen nahe, dass größere, komplexere und tiefliegende Aneurysmen von einer zusätzlichen intraoperativen Clipping-Ergebniskontrolle möglicherweise mehr profitieren würden als „einfachere“ Aneurysmen (Dashti et al., 2009; Roessler et al., 2014). Die ICGA ermöglicht eine zusätzliche intraoperative Clipping-Ergebniskontrolle deren besondere Leistungsfähigkeit jedoch scheinbar nicht bei der Behandlungsergebniskontrolle besonders „schwieriger“ Aneurysmen liegt. Die Vorteile der ICGA scheinen eher bei der Behandlungsergebniskontrolle „einfacherer“ Aneurysmen zu liegen. Weitere Studien zur Optimierung der Einsatzmöglichkeiten dieser neuen Technologie sind notwendig.

#### 5.4 Vor- und Nachteile der Studie

Der Hauptnachteil der Studie ist ihr monozentrischer (prospektiver) Charakter, mit sich daraus ergebenden vergleichsweise niedrigen Patientenzahlen. Zusätzlich wurden 21/95 grundsätzlich für die Studie geeignete Patienten hiervon ausgeschlossen. Die Hauptgründe für den Ausschluss dieser Patienten waren technische Probleme mit der ICGA und intraoperative Komplikationen oder klinisch schwierige Situationen, in denen der Einsatz dieser seinerzeit noch nicht in die Routine eingegangenen Technologie als störend empfunden und somit abgelehnt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die Studienergebnisse durch die hohe Ausschlussquote beeinflusst wurden.

Der Hauptvorteil dieser Studie liegt in der Tatsache, dass sie die Einführung einer neuen OP-Technologie in den klinischen Alltag wissenschaftlich begleitet hat: Zum Zeitpunkt der Initiation der Studie hat es keine vergleichbare veröffentlichte klinische Studie gegeben, die intraoperative ICGA-Befunde mit postoperativen DSA-Befunden verglichen hat. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diejenigen anderer mittlerweile veröffentlichter Studien und weisen übereinstimmend die Vorteile und Limitationen dieser in der chirurgischen Behandlung von Hirnarterienaneurysma neuen ICGA-Technologie nach.

## 5.5 Zusammenfassung der Diskussion

Das primäre Ziel dieser prospektiven observationellen Studie ist die Evaluation der Zuverlässigkeit der intraoperativen ICGA im Vergleich zur postoperativen DSA hinsichtlich der Beurteilung der kompletten Ausschaltung der intrakraniellen Aneurysmen mittels Clipapplikation unter Erhalt der zu- und abführenden Arterien. Zwischen der intraoperativen ICGA und der postoperativen DSA zeigte sich eine allgemeine Konkordanzrate von 82,2 % und eine Diskordanzrate von 17,8 %, welche sich im Vergleich mit anderen Studien im oberen Bereich der berichteten Diskordanzraten befindet. Eine wahrscheinliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass alle nicht übereinstimmenden Befunde berücksichtigt wurden, unabhängig davon ob diese eine Konsequenz hatten oder nicht. In der Literatur hingegen wurden häufig nur Fälle mit chirurgischer Folgeintervention, wie zum Beispiel eine Clipreposition, berücksichtigt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Aneurysmalage und der Aneurysmagröße auf die Konkordanz der ICGA und DSA-Befunde. Bei Aneurysmen der AComP und AChA zeigte sich im Vergleich zu Aneurysmen der ACM signifikant häufiger eine Diskrepanz. Dies gilt ebenso für Aneurysmen mit einer Größe von  $> 15 - 25$  mm im Vergleich zu Aneurysmen mit einer Größe  $\leq 7$  mm. Diese Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen in Übereinstimmung mit der Literatur darauf hin, dass Clipping-Ergebnisse größerer und komplexerer Aneurysmen, sowie tiefer im Bereich des Circulus Willisii gelegener Aneurysmen mittels der ICGA schwieriger zu beurteilen sind. Erwähnenswerter Weise zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der weiteren Untersuchung der Reliabilität der ICGA eine hohe Sensitivität (95 %) und hohe positive prädiktive Rate (85 %), eine niedrige Spezifität (39 %) und eine mittlere negative prädiktive Rate (70 %) betreffend die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung. Ähnlich detaillierte Ergebnisse wurden bisher in der Literatur selten berichtet. Die hier erhobenen und in der Literatur berichteten Befunde legen nahe, dass die ICGA alleine nicht ausreichend ist um suboptimale Clipping-Ergebnisse zuverlässig darzustellen, vor allem betreffend die Durchgängigkeit der beteiligten Gefäße. In 7 von 8 Fällen, in denen die ICGA fälschlicherweise den Erhalt der

großen beziehungsweise perforierenden Gefäße zeigte, erfolgte in der vorliegenden Studie eine Ergänzung durch die in der Literatur empfohlene Mikrodoppler-Untersuchung. Diese deckte jedoch keinen der falsch negativen Befunde der ICGA auf, sodass hier schlussendlich die intraoperative DSA optimal gewesen wäre.

Die niedrige falsch negative Prädikationsrate der ICGA hinsichtlich der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung, scheinbar vor allem bei tiefliegenden und größeren/komplexeren Aneurysmen, ist ein Defizit, auf das in der vorliegenden Studie hingewiesen wird. Dies ist passend zu den bisherigen Literaturergebnissen.

Eine klare quantifizierte Aussage darüber, in welchen Fällen die ICGA als alleinige Methode zur Clipping-Kontrolle ausreicht beziehungsweise in welchen Fällen eine sonstige (ergänzende) Untersuchung als Clipping-Kontrolle angewandt werden sollte, kann jedoch auch die vorliegende Studie nicht treffen.

Das sekundäre Ziel dieser Studie ist es den Einfluss der intraoperativen ICGA auf den Operationsverlauf zu beschreiben.

In 64,4 % der Fälle wurde die ICGA vom Operateur als hilfreich und in 32,2 % der Fälle sogar als vermutlich alleinig ausreichend zur Beurteilung des Clipping-Ergebnisses bewertet. Allerdings ist zu erwähnen, dass in den meisten dieser Fälle (78,6 %), in denen die ICGA als vermutlich ausreichend zur Kontrolle des Clipping-Ergebnisses gewertet wurde, der Operateur die Aneurysma-Operation als „einfach“ empfand. Vom Operateur subjektiv empfundene Einschränkungen ergeben sich insbesondere durch einen limitierten Blickwinkel (meist nicht ICGA-bedingt), die Lokalisation und Anatomie des Aneurysmas, sowie durch den Clip selbst nach Clipapplikation.

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der ICGA um eine neu eingeführte intraoperative Technik handelte, bestanden gelegentlich auch technische Schwierigkeiten und eine Reserviertheit des Personals. Die Situation änderte sich jedoch schnell, da die ICGA vom Operateur rasch als wertvolles zusätzliches OP-Instrumentarium eingestuft wurde.

Insgesamt bestätigt die vorliegende Studie die ICGA als wertvolle zusätzliche Methode zur intraoperativen Beurteilung der Aneurysmaausschaltung. Limitationen bestehen vor

allem in ihrer vergleichsweise niedrigen Spezifität und niedrigen negativen Prädikationsrate bei der kompletten Ausschaltung komplexer/großer und tief liegender Aneurysmen mit Erhalt der beteiligten Gefäße. Die postoperative DSA (und wo verfügbar die intraoperative DSA) bleibt somit weiterhin der Goldstandard in der Evaluation der operativen Aneurysmaausschaltung. Weitere Studien zur besseren Einschätzung, in welchen Fällen die ICGA alleine ausreicht und in welchen Fällen eine sonstige Evaluationsmethode ergänzt werden sollte, ebenso wie eine weitere technische Entwicklung der ICGA, sind notwendig.

## 6. Zusammenfassung

**Zielsetzung.** Primäres Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Reliabilität der intraoperativen ICGA gegenüber der postoperativen DSA bei der intrakraniellen Aneurysmaausschaltung mittels Clipping. Sekundäres Ziel ist es, den Einfluss der intraoperativen ICGA auf den Operationsverlauf zu beschreiben: Ob die ICGA zu einer Clipreposition geführt hat, als hilfreich bewertet wurde und als alleinige Methode zur Kontrolle des Aneurysmaclippings subjektiv ausreichend gewesen wäre.

**Patienten und Methoden.** In dieser prospektiven monozentrischen observationellen Studie wurden die bei der standardisierten perioperativen Behandlung von Aneurysmapatienten erhobenen klinischen und radiologischen Befunde mit den intraoperativen ICGA-Befunden verglichen, um die Zielsetzungen der Studie zu beantworten.

**Ergebnisse.** An der Studie haben 74 Patienten (75,7 % Frauen, 24,3 % Männer, medianes Alter 52 Jahre) mit insgesamt 90 Aneurysmen teilgenommen. Bei der Beurteilung der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung zeigte sich zwischen der intraoperativen ICGA und der postoperativen DSA eine allgemeine Konkordanzrate von 82,2 % und eine Diskordanzrate von 17,8 %. Die Diskordanzraten waren statistisch signifikant höher bei tiefer vs. oberflächlicher gelegenen (AcomP und AChA vs. ACM) und größeren vs. kleineren ( $> 15 - 25$  mm vs.  $\leq 7$  mm) Aneurysmen. Die ICGA zeigte bei der Beurteilung der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung eine hohe Sensitivität (95 %) und hohe positive prädiktive Rate (85 %), eine niedrige Spezifität (39 %) und eine mittlere negative prädiktive Rate (70 %). Suboptimale Clipping-Ergebnisse wurden somit nicht ausreichend erfasst. Die ICGA wurde in 64,4 % der Fälle vom Operateur als hilfreich empfunden. In 6,7 % der Fälle hatte sie zu einer Clip-Reposition geführt. In 32,2 % der Fälle wurde die ICGA vom Operateur als vermutlich allein ausreichend angesehen, um die komplette und selektive Aneurysmaausschaltung zu bewerten (wobei 78,6 % dieser Fälle als „einfache OPs“ empfunden wurden).

**Schlussfolgerung.** Die vorliegende Studie bestätigt die ICGA als wertvolle zusätzliche Methode zur intraoperativen Beurteilung der Aneurysmaausschaltung. Limitationen bestehen vor allem in ihrer vergleichsweise niedrigen Spezifität und niedrigen negativen Prädikationsrate bei der kompletten Ausschaltung komplexer/größer und tief liegender Aneurysmen mit Erhalt der beteiligten Gefäße. Die postoperative DSA (und wo verfügbar

die intraoperative DSA) bleibt somit weiterhin der Goldstandard in der Evaluation der operativen Aneurysmaausschaltung. Weitere Studien zur besseren Einschätzung, in welchen Fällen die ICGA alleine ausreicht und in welchen Fällen eine sonstige Evaluationsmethode ergänzt werden sollte, ebenso wie eine weitere technische Entwicklung der ICGA, sind notwendig.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präoperative Befunde	18
Tabelle 2: Intraoperative Befunde und Komplikationen	19
Tabelle 3: Intraoperative Befunde der Indozyanin-Angiographie	20
Tabelle 4: Vergleich der Ergebnisse der Indozyanin-Angiographie mit denen der postoperativen Digitalen Subtraktionsangiographie	22
Tabelle 5: Uni- und multivariate Regressionsanalyse zu Einflussfaktoren der kompletten und selektiven Aneurysmaausschaltung	25

## 8. Literaturverzeichnis

Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774

Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015: 954954

Aken HV, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. *Intensivmedizin*. Stuttgart: Thieme, 2007

Ambekar S, Khandelwal P, Bhattacharya P, Watanabe M, Yavagal DR. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a review. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 1205-1216

Araki Y, Andoh H, Yamada M, Nakatani K, Andoh T, Sakai N. Permissible arterial occlusion time in aneurysm surgery: postoperative hyperperfusion caused by temporary clipping. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39: 901-907

Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol* 2006; 65: 18-25

Boulouis G, Rodriguez-Regent C, Rasolonjatovo EC, Ben Hassen W, Trystram D, Edjlali-Goujon M, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O. Unruptured intracranial aneurysms: An updated review of current concepts for risk factors, detection and management. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173: 542-551

Bozkurt M, Ozgural O, Kahilogullari G, Eroglu U, Dogan I, Sekmen H, Egemen N. Assessing Aneurysm Obliteration and Neck Remnants in 225 Clipped Aneurysms Using Indocyanine Green Video Angiography, Micro-Doppler Ultrasonography and Postoperative Digital Subtraction Angiography. *Turk Neurosurg* 2018; 28: 970-978

Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355: 928-939

Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014; 13: 393-404

Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1598-1605

Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol* 1991; 36: 83-90

Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, Rigamonti D, Tamargo RJ. Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2002; 96: 988-992

Coley BD, Fordham LA, Hashimoto BE, Hernanz-Schulman M, Rumack CM, Cohen HL, McCarville ME, Rundek T, Nijs E, Munden MM. AIUM practice guideline for the performance of a transcranial Doppler ultrasound examination for adults and children. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1489-1500

D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 222-240

Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Iancu D, Lesiuk H, Sinclair J, Scholtes F, Martin D, Chow MM, O'Kelly CJ, Wong JH, Butcher K, Fox AJ, Arthur AS, Guilbert F, Tian L, Chagnon M, Nolet S, Gevry G, Raymond J. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 663-668

Dashti R, Laakso A, Niemela M, Porras M, Hernesniemi J. Microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. *Surg Neurol* 2009; 71: 543-550

de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, Teixeira MJ, Raabe A. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery* 2007; 61: 63-72

Doss VT, Goyal N, Humphries W, Hoit D, Arthur A, Elijahovich L. Comparison of Intraoperative Indocyanine Green Angiography and Digital Subtraction Angiography for Clipping of Intracranial Aneurysms. *Interv Neurol* 2015; 3: 129-134

Fineman MS, Maguire JI, Fineman SW, Benson WE. Safety of indocyanine green angiography during pregnancy: a survey of the retina, macula, and vitreous societies. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 353-355

Fischer G, Stadie A, Oertel JM. Near-infrared indocyanine green videoangiography versus microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1519-1525

Friedman JA, Kumar R. Intraoperative angiography should be standard in cerebral aneurysm surgery. *BMC Surg* 2009; 9: 7

Froelich JJ, Neilson S, Peters-Wilke J, Dubey A, Thani N, Erasmus A, Carr MW, Hunn AW. Size and Location of Ruptured Intracranial Aneurysms: A 5-Year Clinical Survey. *World Neurosurg* 2016; 91: 260-265

Grochowski C, Litak J, Kulesza B, Szmygin P, Ziemianek D, Kamieniak P, Szczepanek D, Rola R, Trojanowski T. Size and location correlations with higher rupture risk of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* 2018; 48: 181-184

Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliavito CA. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994; 101: 529-533

Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 2414-2421

Kumar R, Friedman JA. Intraoperative angiography during cerebral aneurysm surgery. *Neurocrit Care* 2009; 11: 299-302

Kumar V, Jagetia A, Singh D, Srivastava AK, Tandon MS. Comparison of Efficacy of Intraoperative Indocyanine Green Videoangiography in Clipping of Anterior Circulation

Aneurysms with Postoperative Digital Subtraction Angiography. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8: 342-345

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174

Lin N, Cahill KS, Frerichs KU, Friedlander RM, Claus EB. Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: a paradigm shift. *J Neurointerv Surg* 2018; 10: i69-i76

Mackey J, Brown RD, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Hornung R, Gandhi D, Woo D, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Anderson C, Connolly ES, Rouleau G, Kallmes DF, Torner J, Huston J, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location: Clinical article. *J Neurosurg* 2012; 117: 60-64

Marbacher S, Mendelowitsch I, Gruter BE, Diepers M, Remonda L, Fandino J. Comparison of 3D intraoperative digital subtraction angiography and intraoperative indocyanine green video angiography during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2018; 131: 64-71

Marshall M. Doppler-Sonographie: Eine Einführung. Springer-Verlag, 2013

Masuhr KF, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2007

Moskopp D, Wassmann H. Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Schattauer, 2014

Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg* 1996; 84: 785-791

Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 2003; 52: 132-139

Raabe A, Beck J, Seifert V. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir* 2005a; 66: 1-6

Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, Seifert V, Spetzler RF. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005b; 103: 982-989

Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart: Thieme, 2006

Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256

Roessler K, Krawagna M, Dorfler A, Buchfelder M, Ganslandt O. Essentials in intraoperative indocyanine green videoangiography assessment for intracranial aneurysm surgery: conclusions from 295 consecutively clipped aneurysms and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2014; 36: E7

Sartor K, Hähnel S, Kress B. *Pareto-Reihe Radiologie Gehirn*. Stuttgart: Thieme, 2006

Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336: 28-40

Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg A, Hacke W. *NeuroIntensiv*. Heidelberg: Springer, 2008

Sharma M, Ambekar S, Ahmed O, Nixon M, Sharma A, Nanda A, Guthikonda B. The utility and limitations of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in aneurysm surgery. *World Neurosurg* 2014; 82: 607-613

Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006; 354: 387-396

Toole JF, Patel AN. Zerebro-vaskuläre Störungen: mit Kapiteln über angewandte Embryologie, Anatomie der Gefäße und Physiologie des Gehirns und des Rückenmarks. Springer-Verlag, 2013

Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357: 1821-1828

Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626-636

Washington CW, Derdeyn CP, Chicoine MR, Cross DT, Dacey RG, Moran CJ, Rich KM, Zipfel GJ. Comparing routine versus selective use of intraoperative cerebral angiography in aneurysm surgery: a prospective study. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 75-80

Washington CW, Zipfel GJ, Chicoine MR, Derdeyn CP, Rich KM, Moran CJ, Cross DT, Dacey RG, Jr. Comparing indocyanine green videoangiography to the gold standard of intraoperative digital subtraction angiography used in aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2013; 118: 420-427

Wu A, Ye X, Huang Q, Dai W, Zhang J. Evaluation of the value of indocyanine green fluorescein angiography in the intraoperative clipping effect of intracranial aneurysms. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11: 12636-12642

Xue T, Deng R, Gao B, Wang Z, Ma C, You W, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Intraoperative indocyanine green video angiography (ICG–VA) with FLOW 800 software in complex intracranial aneurysm surgery. *Chin Neurosurg J* 2021; 7: 1-9

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen Bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Besonderer Dank gilt hier vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. Rudolf Andreas Kristof, ohne dessen unermüdliche Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Neurochirurgischen Universitätsklinik Bonn bedanken, die an der Durchführung der Studie, die meiner Doktorarbeit zu Grunde liegt, beteiligt waren.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und insbesondere meinem Mann Dominik danken, die mir in dieser Zeit viel Kraft geschenkt und mit viel Geduld zur Seite gestanden haben.

## 10. Anhang

Abbildung 1

### Erfassungsbogen INDOZYANINSTUDIE (Patient Nr. , OP-Datum )

#### Neurochirurgischer Erfassungsbogen INDOZYANINSTUDIE

##### Allgemein

SAB Hunt & Hess und Fisher Grad:

MEP/SEP-Monitoring intraOP:

ja [ ]                      nein [ ]

Doppler intraOP:

ja [ ]                      nein [ ]

IntraOP Verlauf:

Hirn geschwollen

ja [ ]                      nein [ ]

Aneurysma rupturiert

ja [ ]                      nein [ ]

Arterien temporär geclippt

ja [ ]                      nein [ ]

MEPs temporär verloren

ja [ ]                      nein [ ]

MEPs dauerhaft verloren

ja [ ]                      nein [ ]

Insgesamt schwierige Operation

ja [ ]                      nein [ ]

Schilderung:

##### IntraOP Inspektion

Aneurysma ist komplett ausgeschaltet:

ja [ ]                      nein [ ]

Aneurysmarest belassen:

ja [ ]                      nein [ ]

Schilderung:

Alle großen zu-/abführenden Arterien erhalten:

ja [ ]                      nein [ ]

Stenosierung von großen zu- und abführenden Arterien:

ja [ ]                      nein [ ]

Verschluss von großen zu- und abführenden Arterien:

ja [ ]                      nein [ ]

Alle perforierende Arterien erhalten:

ja [ ]                      nein [ ]

Schilderung:

##### Indozyanin-Angio

Angefertigte intraoperative Videos

prä-Clip:

ja [ ]                      nein [ ]

post-Clip:

ja [ ]                      nein [ ]

mehrere Ebenen (post-Clip):

ja [ ]                      nein [ ]

Aneurysma ist komplett ausgeschaltet:

ja [ ]                      nein [ ]

Aneurysmarest belassen:

ja [ ]                      nein [ ]

Schilderung:

Alle großen zu-/abführenden Arterien erhalten:

ja [ ]                      nein [ ]

Stenosierung von großen zu- und abführenden Arterien:

ja [ ]                      nein [ ]

Verschluss von großen zu- und abführenden Arterien:

ja [ ]                      nein [ ]

Alle perforierende Arterien erhalten: Schilderung:	ja [ ]	nein [ ]
Die Indozyanin-Angio war hilfreich: Sie hat zur Clipreposition geführt: Schilderung:	ja [ ] ja [ ]	nein [ ] nein [ ]
Indozyanin-Angio war ausreichend zur sicheren Clipbeurteilung (ich bräuchte in diesem Fall eigentlich keine postOP-Angio) Schilderung:	ja [ ]	nein [ ]

### Neuroradiologischer Erfassungsbogen INDOZYANINSTUDIE

#### PräOP-Angio

Lage:		
Größe (mm):		
Gelappt:	ja [ ]	nein [ ]
Komplex:	ja [ ]	nein [ ]
Sonstiges:		

#### PostOP-Angio

Aneurysma ist komplett ausgeschaltet:	ja [ ]	nein [ ]
Aneurysmarest belassen: Sonstiges:	ja [ ]	nein [ ]

Alle großen zu-/abführenden Arterien erhalten:	ja [ ]	nein [ ]
Stenosierung von großen zu- und abführenden Arterien:	ja [ ]	nein [ ]
Verschluss von großen zu- und abführenden Arterien:	ja [ ]	nein [ ]
Alle perforierende Arterien erhalten: Sonstiges:	ja [ ]	nein [ ]

### Postoperative neurochirurgische und neuroradiologische Angaben INDOZYANIN-STUDIE

Frühpostoperativ neue neurologische Ausfälle:	ja [ ]	nein [ ]
Frühpostoperatives CT erfolgt:	ja [ ]	nein [ ]
Frühpostoperative Infarkte im CT: Schilderung:	ja [ ]	nein [ ]

Tabelle A1

<b>Klassifikation nach Hunt und Hess 1968 (Moskopp und Wassmann, 2014)</b>	
<b>Grad nach Hunt und Hess</b>	<b>Symptomatik</b>
0	Nicht rupturiertes Aneurysma, asymptomatisch, inzidentell
1	Asymptomatisch oder nur leichter Kopfschmerz mit diskreter Nackensteifigkeit
1a	Fixiertes neurologisches Defizit ohne meningeale Reizzeichen
2	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, kein neurologisches Defizit mit der Ausnahme von Hirnnervenparesen
3	Somnolenz, Verwirrtheit oder leichtes fokales neurologisches Defizit
4	Moderate bis schwere Hemiparese, Sopor bis beginnende Dezerebration, vegetative Störungen
5	Tiefes Koma, manifeste Zeichen der Dezerebration, moribundes Erscheinungsbild
Schwere Systemerkrankungen führen zu einer Verschlechterung der Einteilung um jeweils einen Grad	

Tabelle A2

<b>Klassifikation nach Fisher et al. 1980 (Moskopp und Wassmann, 2014)</b>	
<b>Fisher-Grad</b>	<b>CT-Befund</b>
1	Kein Blut sichtbar
2	Blut diffus sichtbar oder lokalisierte Blut-Clots von < 1mm Dicke in der Inselzisterne, der Cisterna ambiens oder im Interhemisphärenspalt
3	Blut-Clots von > 1mm Dicke in der Inselzisterne, der Cisterna ambiens oder im Interhemisphärenspalt
4	Intrazerebrale oder intraventrikuläre Blut-Clots mit und ohne SAB

Tabelle A3

<b>Glasgow-Koma-Skala (Aken et al., 2007)</b>		
<b>Zu bewertende Reaktion</b>	<b>Beobachtete Reaktion</b>	<b>Punktzahl</b>
<b>Augen öffnen</b>	Spontan	4
	Nach Aufforderung	3
	Bei Schmerzreiz	2
	Kein Augen öffnen	1
<b>Beste sprachliche Antwort</b>	Vollständig orientiert	5
	Unvollständig orientiert	4
	Verworren	3
	Unverständlich	2
	Keine Antwort	1
<b>Beste motorische Antwort</b>	Befolgt Aufforderungen	6
	Gezielte Abwehr	5
	Unvollständige Abwehr	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	Keine Bewegung	1

Tabelle A4

<b>Fälle mit Clipreposition nach ICG-Angiographie</b>				
<b>Lage</b>	<b>Aussage ICGA</b>	<b>Aussage postoperative DSA</b>		
		<b>Aneurysma komplett ausgeschaltet</b>	<b>Große Gefäße erhalten</b>	<b>Perforatoren erhalten</b>
<b>ACM</b>	Restperfusion des Aneurysmas. Nach Clipreposition Aneurysma komplett ausgeschaltet.	Ja	Ja	Ja
<b>Pericallosa Aneurysma</b>	Restperfusion des Aneurysmas nach Clipping. Applikation eines 2. Clips. Danach Dompunktion ohne Blutung.	Ja	Nein	-
<b>AComA</b>	Restperfusion des Aneurysmas nach Clipping. Bestätigung des Befundes durch Punktion des Domes. Nachclipping.	Ja	Ja	Ja
<b>AComP</b>	Restperfusion des Aneurysmas nach Clipping. Replatzierung Clip. Danach Aneurysma komplett ausgeschaltet, wichtiges perforierendes Gefäß erhalten	Nein	Ja	Ja
<b>ACM</b>	Restperfusion der Aneurysmabasis. Platzierung eines weiteren Clips. Aneurysma komplett ausgeschaltet	Ja	Ja	Ja
<b>ACM</b>	Absichtlich Aneurysmahalsrest belassen, da sonst beteiligtes Gefäß stenosierte.	Nein	Ja	Ja

Tabelle A5

Diskrepanzen zwischen Indozyanin-Angiographie und postoperativer DSA								
Fall	Art der Diskrepanz	Geschlecht /Alter	Blutung	Lage	Hirnschwellung	Größe (mm)	Hydrocephalus	Ruptur
1	ICG: Aneurysma komplett ausgeschaltet  DSA: Aneurysma nicht komplett ausgeschaltet	w/52	Nein	AComP	Nein	3,5 x 2,5	Nein	Nein
2		m/30	Ja	ACM	Ja	8,3 x 8	Ja	Ja
3		w/42	Ja	ACI	Nein	1,8 x 1,6	Ja	Nein
4		w/51	Nein	AComP	Nein	5 x 3	Nein	Nein
5		w/60	Ja	A. pericallosa	Ja	7 x 5	Ja	Ja
6		m/49	Nein	ACM	Nein	6 x 4	Nein	Nein
7	ICG: Große Gefäße erhalten  DSA: Große Gefäße nicht erhalten	m/41	Ja	A. pericallosa	Ja	4,5 x 11	Ja	Ja
8	ICG: Große Gefäße nicht erhalten	w/58	Ja	AComP	Nein	5 x 3	Ja	Ja
9	DSA: Große Gefäße erhalten	m/58	Ja	AComA	Nein	2 x 1	Nein	Ja
10	ICG: Perforatoren erhalten	w/52	Nein	AChA	Nein	4 x 2	Nein	Nein
11	DSA: Perforatoren nicht erhalten	m/75	Nein	ACM	Nein	1,3 x 1,2	Nein	Nein
12		m/67	Ja	AComA	Nein	9 x 6	Ja	Ja
13	ICG: Perforatoren nicht erhalten  DSA: Perforatoren erhalten	w/65	Nein	ACM Bifurkation	Nein	6	Nein	Nein
14	ICG: Aneurysma nicht komplett ausgeschaltet und Perforatoren erhalten  DSA: Aneurysma komplett ausgeschaltet und Perforatoren nicht erhalten	w/58	Nein	ACM	Nein	16 x 13	Nein	Nein
15	ICG: Große Gefäße erhalten und Perforatoren erhalten  DSA: Große Gefäße nicht erhalten und Perforatoren nicht erhalten	w/45	Ja	ACM	Nein	11 x 7	Nein	Nein
16	ICG: Aneurysma komplett ausgeschaltet und Große Gefäße erhalten  DSA: Aneurysma nicht komplett ausgeschaltet und Große Gefäße nicht erhalten	w/50	Ja	AComP	Ja	14 x 12	Nein	Ja