

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

Untersuchung des Risikoprofils des rupturierten intrakraniellen
Aneurysmas im Vergleich zu den nicht rupturierten Aneurysmen bei
Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Evangelos Mavrakis

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Christian Fung, Evangelos Mavrakis, Andreas Filis, Igor Fischer, Marian Suresh, Angelo Tortora, Jan F. Cornelius, Richard Bostelmann, Jan Gralla, Jürgen Beck, Andreas Raabe, Muhammad Owais Khan, Hans Jakob Steiger, Athanasios K. Petridis: Anatomical evaluation of intracranial aneurysm rupture risk in patients with multiple aneurysms. *Neurosurgical Review*, 2019. 42(2): p. 539-547.

Zusammenfassung

Anhand der aktuellen Fachliteratur zeigt die Prävalenz von Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen eine steigende Tendenz. Bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen und Subarachnoidalblutung kann es zu Schwierigkeiten bei der Identifikation des rupturierten Aneurysmas kommen. Um eine Behandlung des inzidentellen, nicht-rupturierten Aneurysmas zu verhindern, wird eine objektive Identifikationsmethode des rupturierten Aneurysmas bedeutend. Ziel dieser Studie war die Analyse von Parametern, die auf die Identifikation des rupturierten Aneurysmas hindeuten und als prädiktive anatomische Rupturfaktoren bei zerebralen Aneurysmen dienen. Diese Arbeit ist eine bizontrale, retrospektive Studie der neurochirurgischen Abteilungen der Universität Düsseldorf und Bern bei Patienten mit Subarachnoidalblutung und multiplen zerebralen Aneurysmen. Es wurden folgende Parameter bei rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen gemessen und analysiert: Höhe, Breite, Hals, Morphologie, Durchmesser der zu- und abführenden Gefäße, Einflusswinkel, Lokalisation, Fisher-Grad, WFNS-Grad, Ratios etc. und statistisch ausgewertet. Initial wurden n=1080 Patienten mit SAB aufgrund eines rupturierten Aneurysmas untersucht und davon wurden N=186 mit multiplen Aneurysmen identifiziert (Bern: 2008-2016, 725 Patienten, 100 mit multiplen Aneurysmen, Düsseldorf: 2012-2016, 355 Patienten, 86 mit multiplen Aneurysmen). Es wurden 119 Patienten mit zwei, 52 mit drei, 14 mit vier und ein Patient mit fünf Aneurysmen behandelt. Das mittlere Alter lag bei 56 Jahren. Es wurden 46 männliche (24,7%) und 139 weibliche Patienten (74,7%) detektiert. Danach wurden bei diesen Patienten die aneurysmatischen Parameter mittels computertomographischen Untersuchungen analysiert und verglichen. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des R-Programms, Version 3.4.3. durchgeführt. Anhand der Ergebnisse zeigten wir, dass die aneurysmatische Morphologie (mehrfach gelappte Aneurysmen) und Anatomie (Breite, Höhe) hochsignifikant mit dem Rupturrisiko korrelieren. Der besondere Vorteil dieser Studie liegt darin, dass interindividuelle Einflussfaktoren minimiert worden sind und dementsprechend wurden die aneurysmatischen Risikofaktoren individuell auf den jeweiligen Patienten untersucht. Auf diese Weise zeigten wir, dass die aneurysmatische Größe und Morphologie hochsignifikant mit der Rupturtendenz korrelieren und dass diese prädiktiv zuverlässigen Faktoren sind. Anhand unserer Ergebnisse, waren 84% der rupturierten Aneurysmen signifikant größer als das nicht rupturierte Aneurysma. Bei den 100 irregulären Aneurysmen beträgt die Prozentzahl der Aneurysmen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung rupturiert gewesen sind, 74%. Bei den nicht lobulierten Aneurysmen waren es lediglich 34%. Die restlichen aneurysmatischen vaskulären Parameter spielen lediglich eine eher untergeordnete Rolle bei der Rupturvorhersage. Die Aneurysma-Ratios scheinen insbesondere bei sackförmigen Aneurysmen eher redundant zu sein.

Abstract

According to the actual bibliography there is a rising tendency in the prevalence of patients with multiple intracranial aneurysms. As stated in some studies, almost one of four patients with an intracranial aneurysm, has multiple intracranial aneurysms. In case of subarachnoid hemorrhage and multiple aneurysms the identification of the bleeding aneurysm can be complicated. A reliable technique to objectively detect the ruptured cerebral aneurysm could be useful. In order to avoid an incorrect treatment of the non-ruptured aneurysm, we need objective anatomical parameters that indicate the bleeding aneurysm. The focus of our research was to identify predictive aneurysmal parameters for rupture in patients with multiple intracranial aneurysms and to characterize factors which would indicate the ruptured aneurysm, minimizing the risk of treating the incidental one. The main advantage of our research is that we form a homogenous population, minimizing thus inter-individual variations of several parameters and enabling a comparison of the aneurysmal parameters at the same person. Moreover, analysing the intra-individual bleeding risk of multiple aneurysms minimises extrinsic variables and enables us to concentrate on aneurysmal variables, that can eventually be also extrapolated to cases of single intracranial aneurysms. This research is a retrospective bi-centre cooperation of the University Hospitals of Dusseldorf and Bern. We included patients with multiple intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Examined variables were height, width, shape, neck, diameter of the proximal and distal arteries, aspect ratio, bottleneck factor, localization, inflow-angle, Fisher Grade, WFNS Grade etc. The R program, version 3.4.3 was used for the statistical analysis and the logistic regressions. During the first phase of our study we tested N=1080 patients. These patients were treated in the Department of Neurosurgery in Dusseldorf (2012–2016, 355 patients, 86 multiple aneurysms) and in the Department of Neurosurgery in Bern from 2008 to 2016 (725 patients and 100 multiple aneurysms). We identified 46 male (24,7%) and 139 female (74,7%) patients. 119 patients had two aneurysms, 52 had three, fourteen people had four and one patient had five aneurysms. These patients had a mean age of 56 years. During the second phase of our study we analysed the CT images of these aneurysms. We showed that size and shape correlate significantly with the rupture risk. 84% of ruptured aneurysms were significantly bigger than the biggest unruptured aneurysm. In the group of hundred multilobular aneurysms, the percentage of ruptured aneurysms was 74%. In the group of non-lobular aneurysms, only 34% of the aneurysms were ruptured. We showed in this way that the anatomical parameters and the aneurysmal shape play a major role in the prediction of aneurysmal rupture. Extra aneurysm characteristics and vascular parameters play a minor role in the prediction of the rupture risk of intracranial aneurysms. Ratios seem to be redundant especially in saccular aneurysms.

Abkürzungsverzeichnis

A, Aa	Arteria, Arteriae
ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Arteria carotis externa
ACI /ICA	Arteria carotis interna
ACOM	Arteria communicans anterior
ADPKN	autosomal dominante polyzystische Nephropathie
(C)CT	(craniale) Computertomographie
cm	Centimeter
CTA	CT- Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GCS	Glasgow Coma Scale
ICB	intrazerebrale Blutung
IVB	intraventrikuläre Blutung
MCA	Arteria cerebri media
M1	proximaler Abschnitt der Arteria cerebri media
M2-M4	distale Abschnitte der Arteria cerebri media
mm	Millimeter
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
N, n	Anzahl
p-Wert	prädiktiver Signifikanzwert
P1	proximaler Abschnitt der Arteria cerebri posterior
P2-P4	distale Abschnitte der Arteria cerebri posterior
PCA	Arteria cerebri posterior
PCOM	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
Prox	proximales Gefäß
(a)SAH	(aneurysmal) subarachnoid hemorrhage
(a)SAB	(aneurysmatische) Subarachnoidalblutung
SCA	Arteria cerebelli superior
SD	Standardabweichung
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Grundlagen.....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Intrakranielle Aneurysmen	1
1.2	Anatomische Grundlagen.....	2
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Multiple zerebrale Aneurysmen.....	4
1.5	Klinische Symptomatik.....	4
1.6	Genese und Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas	6
1.7	Diagnostische Verfahren.....	7
1.8	Therapeutisches Management von intrakraniellen Aneurysmen	9
1.9	Historischer Hintergrund.....	11
1.10	Ziele der Arbeit.....	12
2	Material und Methoden.....	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Ethikvotum und Datenerhebung	15
2.3	Patientenkollektiv.....	15
2.4	Ein- und Ausschlußkriterien	16
2.5	Erfasste Parameter.....	16
2.6	Auswertung des Bildmaterials.....	18
2.7	Erfassung des Schweregrades der aSAB.....	20
2.8	Statistische Testverfahren	22
2.9	Logistische Regressionsanalysen	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Epidemiologische Daten	24
3.1.1	Patientenkollektiv	24
3.1.2	Klassifikation der Subarachnoidalblutung.....	26
3.2	Vergleich der Daten von Düsseldorf und Bern	28
3.3	Anatomische aneurysmatische Parameter.....	31

3.4	Vaskuläre Parameter	36
3.5	Logistische Regressionsanalysen	39
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4	Diskussion.....	45
4.1	Diskussion der aktuellen wissenschaftlichen Lage	45
4.2	Epidemiologische Daten	46
4.3	Klassifikation des Schweregrades der Subarachnoidalblutung.....	47
4.4	Analyse der anatomischen aneurysmatischen Parameter.....	50
4.4.1	Korrelation der aneurysmatischen „Höhe“ und der Rupturtendenz	51
4.4.2	Korrelation der aneurysmatischen Morphologie und der Rupturtendenz.	53
4.4.3	Weitere anatomische Charakteristika	54
4.4.4	Vaskuläre Parameter und aneurysmatische Lokalisation	55
4.4.5	Analyse der aneurysmatischen Ratios	58
4.5	Diskussion der Limitationen dieser Studie	60
4.6	Weiterführende Diskussion.....	61
4.7	Schlussfolgerungen	63
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	65

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Definition

Ein Aneurysma ist eine pathologische Aussackung beziehungsweise eine Ausweitung der vaskulären Wand eines Blutgefäßes. Aneurysmen können grundsätzlich in jedem Blutgefäß auftreten; sie betreffen jedoch hauptsächlich die hirnversorgenden Arterien in der Region des Circulus arteriosus cerebri (Willisii), die thorakale Aorta und die Hauptschlagader im abdominellen Bereich. Das Wort Aneurysma leitet sich aus dem altgriechischen Begriff „ἀνεύρησμα“. Bei den Aneurysmen können unterschiedliche Gefäßwandschichten betroffen sein.

1.1.2 Intrakranielle Aneurysmen

Bei den intrakraniellen Aneurysmen handelt es sich um Aneurysmata vera, also um vaskuläre Aussackungen der kompletten Gefäßwand, mit Beteiligung aller drei vaskulären Schichten (Tunica intima, media, adventitia) eines arteriellen Gefäßes des zerebralen Blutkreislaufes. Diese pathologischen Ausweitungen der zerebralen Arterien betreffen ungefähr 3 % der erwachsenen Bevölkerung [1]. Die zerebralen Aneurysmen können in häufigen Fällen oligosymptomatisch bis asymptomatisch verlaufen und werden daher, wenn überhaupt, nur zufällig entdeckt. Im Falle einer aneurysmatischen Ruptur kommt es zum klinischen Bild einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Trotz der deutlichen Fortschritte in dem therapeutischen Management der aSAB bleibt die Prognose weiterhin äußerst ungünstig und ihre Mortalität hoch [2]. Laut einigen Studien erholt sich nur ungefähr ein Drittel der meist noch im Berufsleben stehenden Patienten, die eine SAB erleiden, von einer solchen Episode, ohne neurologische Defizite davonzutragen [2].

1.2 Anatomische Grundlagen

Die zerebralen Aneurysmen lassen sich anhand ihrer Konfiguration in weitere Gruppen unterteilen. Den größten Anteil der intrakraniellen Aneurysmen stellen, die aufgrund ihrer Morphologie sogenannten sackförmigen Aneurysmen dar. Ein sakkuläres Aneurysma besteht aus dem aneurysmatischen Hals, der den Ursprung am tragenden Gefäß bildet und aus einer Auswölbung, die als Dome oder Fundus bezeichnet wird. Eine andere Variante der Aneurysmen hinsichtlich der Konfiguration sind die fusiformen Aneurysmen. Diese werden seltener beobachtet und werden morphologisch als tubuläre, zirkuläre Erweiterung des gesamten Querschnittes eines definierten Abschnittes einer zerebralen Arterie beschrieben. In diesen Fällen lässt sich im Prinzip kein aneurysmatischer Hals im klassischen Sinne darstellen. Einige intrakranielle Aneurysmen zeigen jedoch eine komplexere Konfiguration und lassen sich nicht in diese beiden Kategorien unterteilen. Aneurysmen dieses Typs bestehen meistens aus mehreren Lobuli, sind also mehrfach gelappt (multilobuliert) und werden als irregulär oder komplex bezeichnet.

Die Mehrheit der intrakraniellen Aneurysmen tritt üblicherweise an Bifurkationen der zerebralen Gefäßen des Circulus arteriosus cerebri (Willisii) auf [3]. Dieser ist ein Arterienanastomosenring der sich im Bereich der Hirnbasis befindet und der Aufrechterhaltung der Blutversorgung des Gehirns dient. An der Bildung der Anastomosen sind hauptsächlich die Arteria basilaris und die Arteriae carotis internae beteiligt.

Der Circulus arteriosus Willisii und die Hirnbasisarterien befinden sich zwischen den beiden Hirnhäuten der Leptomeningen, im sogenannten Subarachnoidalraum, nämlich den mit Liquor cerebrospinalis besetzten Bereich unterhalb der Arachnoidea mater und oberhalb der Pia mater.

1.3 Epidemiologie

Die zuverlässige Einschätzung der genauen Prävalenz von zerebralen Aneurysmen in der Allgemeinbevölkerung ist aufgrund der hohen Anzahl von asymptomatischen zerebralen Aneurysmen sehr anspruchsvoll. Für die Identifikation von intrakraniellen Aneurysmen ist die Durchführung einer neuroradiologischen bildgebenden Diagnostik essentiell. Die Mehrheit der zerebralen Aneurysmen wird im Rahmen der Versorgung einer aneurysmatischen Ruptur detektiert.

Einige Studien haben gezeigt, dass ungefähr 3 % der erwachsenen Individuen, Träger von mindestens einem intrakraniellen Aneurysma sind [1]. Im Allgemeinen schwankt

die Prävalenz von zerebralen Aneurysmen in der aktuellen Fachliteratur zwischen 0,2 und 9 %, wobei die durchschnittlichen Angaben bei etwa 4 % liegen [4, 5]. Laut einigen großen Autopsiestudien wurden zerebrale Aneurysmen bei 0,4 bis 6% aller Patientenfälle nebenbefundlich detektiert [6].

Die Häufigkeit der Subarachnoidalblutung variiert deutlich anhand der geographischen Lokalisation und der Herkunft des Individuums. Die weltweite Inzidenz beträgt ungefähr 9 /100.000 [4]. Während die Inzidenz der SAB in Japan und Finnland deutlich oberhalb von diesem Wert liegt, werden in China viel niedrigere Inzidenzwerte beobachtet [8]. In den Vereinigten Staaten und in den westlichen Ländern beträgt die Inzidenz der SAB anhand der aktuellen Studienlage ungefähr 10 /100.000 [5, 12]. In Deutschland wird die Inzidenz der SAB auf etwa 15.000 neue Blutungen pro Jahr eingeschätzt [7]. Bezüglich des Geschlechtes lassen sich ebenfalls Unterschiede in der Inzidenz der SAB beobachten. Die Häufigkeit der Subarachnoidalblutung bei Frauen ist ungefähr 1,25-mal höher als bei männlichen Patienten [8].

Anhand der Literatur kann das Auftreten einer SAB grundsätzlich in allen Altersgruppen beobachtet werden. Bei Kindern werden jedoch nur sehr selten aSAB dokumentiert. In 20 % der Fälle sind Patienten mit einem Alter zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr betroffen. Im Prinzip nimmt die Inzidenz der SAB mit steigendem Alter zu und ist in der fünften und sechsten Lebensdekade am häufigsten zu beobachten [9-11]. Diese Häufung stellt in Anbetracht der ökonomischen Konsequenzen wegen des Arbeitsausfalles eine bedeutende wirtschaftliche Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

Dank einer deutlich verbesserten Diagnostik zeigte die Zahl der diagnostizierten, nicht rupturierten zerebralen Aneurysmen einen deutlichen Anstieg in den letzten Jahrzehnten. Dies lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass aufgrund der technischen Entwicklung und der besseren Auflösung der diagnostischen Methoden die Entdeckung von inzidentellen zerebralen Aneurysmen häufiger geworden ist. Dementsprechend steigt parallel zur Anzahl der inzidentellen Aneurysmen auch die Bedeutung ihrer gezielten medizinischen Therapie. Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas stellt aufgrund der hohen Mortalität sowie Morbidität ein entscheidendes Ereignis für den Betroffenen dar. Trotz der wichtigen Fortschritte bei der medizinischen Versorgung der SAB bleibt die Prognose ungünstig und die prähospitalen und intrahospitalen Mortalitäten hoch [2]. Außerdem zeigen Patienten nach stattgehabter aneurysmatischer Blutung in häufigen Fällen trotz fehlenden neurologischen Ausfällen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Wesensveränderungen, von vermehrter Aggressivität und von depressiven Beschwerden wie Interessensverlust und Antriebslosigkeit.

1.4 Multiple zerebrale Aneurysmen

Gemäß der aktuellen Fachliteratur sind ungefähr 5 bis 33 % der Aneurysma-Patienten, Träger von multiplen intrakranielle Aneurysmen [12-14]. Dementsprechend kann es bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen und einer Subarachnoidalblutung aufgrund der Ruptur eines dieser Aneurysmen zu Schwierigkeiten bei der Identifikation des rupturierten Aneurysmas kommen. Häufig lässt sich das rupturierte zerebrale Aneurysma mittels neuroradiologischer bildgebender Diagnostik anhand der Hyperdensität der frischen Blutung oder anhand der Verteilung des Kontrastmittels detektieren. Außerdem lässt sich die rupturierte arterielle Gefäßaussackung auch intraoperativ vom Neurochirurgen anhand der Verteilung der Blutung und ihrer Quelle identifizieren. Jedoch werden nicht selten klinische Situationen beobachtet, wo es aufgrund der Ungewissheit oder Diskrepanz der bildgebenden Daten und zusätzlich wegen des Zeitmangels zu inkorrekten Handlungen bei der Unterscheidung und Identifikation des rupturierten Aneurysmas führen kann.

Um eine inadäquate Behandlung des inzidentellen, nicht-rupturierten Aneurysmas zu vermeiden, wird eine objektive Identifikationsmethode des rupturierten Aneurysmas essentiell. Die therapeutische Entscheidung allein anhand der Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum kann zu schwerwiegenden Fehlern mit prognostisch ungünstigen Konsequenzen führen.

1.5 Klinische Symptomatik

Nicht-rupturierte zerebrale Aneurysmen können, solange es nicht zu einer aneurysmatischen Ruptur kommen sollte, von oligosymptomatisch bis völlig asymptomatisch bleiben. Die Patienten bleiben also in häufigen Fällen beschwerdefrei und die intrakraniellen Aneurysmen werden daher, wenn überhaupt, nur zufällig entdeckt. Zerebrale Aneurysmen können häufig allerdings auch vor einer aneurysmatischen Blutung Beschwerden verursachen und symptomatisch werden. Abhängig von ihrer Größe und ihrer Lokalisation kann eine oft diffuse und uncharakteristische, hauptsächlich neurologische Symptomatik wie z.B. diffuse Kopfschmerzen hervorgerufen werden. Außerdem können zerebrale Aneurysmen, hauptsächlich größeren Durchmessers, durch ihre Größe raumfordernd innerhalb des geschlossenen Schädelraumes wirken und dadurch Beschwerden einer fokalen neurologischen Symptomatik hervorrufen. Häufig werden zerebrale Aneurysmen auf diese Weise wegen Sehstörungen, epileptischen Anfällen oder fokalen neurologischen, motorischen oder sensorischen Defiziten entdeckt.

Zerebrale Aneurysmen können also abhängig von ihrer Größe und ihrer Lokalisation auch lebenslang oligosymptomatisch oder auch asymptomatisch verlaufen und dementsprechend unentdeckt bleiben. Es besteht allerdings immer ein gewisses Rupturrisiko. In der Fachliteratur beträgt das jährliche Blutungsrisiko asymptomatischer oder inzidenteller Aneurysmen im Durchschnitt 1 bis 2 % [15, 16].

Eine spontane aneurysmatische Ruptur führt zum akuten und lebensbedrohlichen klinischen Bild einer Subarachnoidalblutung. Häufig werden SAB bei Blutdruckspitzen wie bei Situationen hoher körperlicher Anstrengung oder beim Geschlechtsverkehr beobachtet [17]. Zu den Leitsymptomen der SAB gehören heftigste holozepale Kopfschmerzen, Meningismus und Vigilanzminderung. Abhängig von der Größe und der Lokalisation der Hirnblutung können auch neurologische Symptome wie Paresen, Sehstörungen, Hirnnervensymptomatik, wie Ausfall des Nervus oculomotorius mit initialer Mydriasis, epileptische Anfälle und fokale Defizite vorkommen. Auffällig im Rahmen der klinischen Untersuchung ist der sogenannte Meningismus. Dazu gehören Kopfschmerzen, die von der Region des Nackens und des Hinterkopfes aus in kranialer Richtung aufsteigen. Häufig sind hierbei das Lasègue-, das Kernig- und das Brudzinski-Zeichen positiv auslösbar. Die Einblutung in dem mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Subarachnoidalraum kann zu Liquorzirkulationsstörungen und des Weiteren zu massivem Anstieg des intrakraniellen Hirndruckes führen. Außerdem verursacht eine aneurysmatische Blutung häufig die Entstehung eines Hydrozephalus oder die Genese eines Hirnödemes. Die Häufigkeit des Hydrozephalus wird in der Fachliteratur mit 19 bis 33 % berechnet [18]. Dadurch kommt es zur Hirndrucksymptomatik mit vegetativer Dysregulation und vegetativen Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Störung der Kreislauffunktion und Schweißausbruch. Der Anstieg des zerebralen Druckes führt konsekutiv zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdrucks und progredient zu einer zerebralen Minderperfusion. Die zerebrale Durchblutungsstörung verursacht also eine zerebrale Hypoxie mit progredienter Bewusstseinsstörung und kann letztendlich bis hin zum Koma mit eventueller Hirnstammkompression und Exitus letalis führen [19, 20].

Die ungünstige Prognose der SAB hängt zusätzlich stark von den sehr ernstesten Komplikationen nach der perakuten Phase des Blutungsereignisses ab. Dazu gehört hauptsächlich die klinische Entität des Vasospasmus der hirnversorgenden Arterien. Außerdem spielen auch diverse internistische und intensivmedizinische klinische Krankheitsbilder eine bedeutende Rolle bei dem prognostischen Outcome der SAB-Patienten. Genauer betrachtet haben hospitalisierte SAB-Patienten nach der perakuten Phase eine erhöhte Gefahr für Elektrolytentgleisungen wie Hyponatriämie, Aspirationen mit konsekutiven Pneumonien, Infektionen mit eventueller Sepsis und kardialen und arrhythmogenen Ereignissen.

1.6 Genese und Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas

Die Entstehung eines zerebralen Aneurysmas ist multifaktoriell bedingt und bis dato nicht vollständig erklärt. In Bezug auf die Pathogenese von zerebralen Aneurysmen sind weiterhin mehrere angiologische Hypothesen Gegenstand der Fachdiskussion. Laut der Hypothese des hämodynamischen Einflusses hängt grundsätzlich die vaskuläre strömungsmechanische Belastung, die hauptsächlich an den Verzweigungsstellen von den zerebralen Arterien ausgeprägter ist, mit der Genese von zerebralen Aneurysmen zusammen [3]. Diese Hypothese würde die erhöhte Detektionsrate von zerebralen Aneurysmen an den arteriellen Verzweigungsstellen, wo die zerebralen Gefäße also strömungsmechanisch am stärksten belastet werden, erklären [3].

Zu den Faktoren, die mit einer erhöhten Gefahr für die Genese und für die Ruptur einer dieser arteriellen Gefäßfehlbildungen korrelieren, gehören außerdem größtenteils angiologische Gefäßerkrankungen, beziehungsweise Veränderung oder Degeneration der arteriellen Gefäßwand. Dazu gehören erworbene Gefäßveränderungen durch Entzündungen oder Arteriosklerose. Zu den kardiologischen Parametern, die zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofiles führen und mit einer erhöhten Gefahr einer aneurysmatischen Blutung korrelieren, gehören allerdings hauptsächlich Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Adipositas und Hyperlipidämie [21]. Auch relevante Blutdruckschwankungen im Tagesverlauf werden als ursächlich diskutiert [22]. Eine Korrelation zwischen erhöhtem Nikotinabusus und aneurysmatischer Ruptur konnte in einer Studie ebenfalls beobachtet werden [10]. Alkoholkonsum und Kokainabusus stehen anhand diverser Studien ebenfalls in Verbindung mit der Entstehung und Ruptur von zerebralen Aneurysmen [23, 24].

Als weitere wichtige Faktoren, die in Zusammenhang mit der Entstehung, mit dem Verlauf und mit der Rupturwahrscheinlichkeit eines zerebralen Aneurysmas stehen, gelten außerdem diverse persönliche Faktoren wie das Alter des Patienten, geographische Herkunft (wie Finnland und Japan), aneurysmatische Größe und Lokalisation [21]. Außerdem steht ein Zustand nach alter SAB aufgrund eines rupturierten Aneurysmas in Verbindung mit einer erhöhten Blutungsgefahr [21].

Des Weiteren wurde bei Patienten mit Krankheiten mit genetischer Komponente wie die kongenitale Wandschwäche der Tunica media und die Mönckeberg-Sklerose, die spezifische Verkalkung der Tunica media, eine erhöhte Anzahl von intrakraniellen Aneurysmen beobachtet. Zusätzlich werden einige systemische Erkrankungen wie zum Beispiel die fibromuskuläre Dysplasie und die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit für zerebrale Aneurysmen verbunden [25]. Bei letzterer wird eine Aneurysmenprävalenz von mindestens 15 % angenommen [26]. Außerdem werden seltene systemische

Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer aneurysmatischen Entstehung verbunden.

Zusätzlich wurde eine erhöhte Häufigkeit von intrakraniellen Aneurysmen bei Familienmitgliedern beschrieben. Eine familiäre Komponente scheint dementsprechend mit der Genese von zerebralen Aneurysmen zu korrelieren [27].

Nach der Identifikation eines nicht-rupturierten intrakraniellen Aneurysmas sollte die möglichst präzise Evaluation des aktuellen Risikos einer aneurysmatischen Ruptur erfolgen. Die präzise und zuverlässige Einschätzung der aktuellen Gefährlichkeit einer aneurysmatischen Blutung kann häufig Schwierigkeiten hervorrufen und hängt von diversen Parametern ab.

Prinzipiell hängt die Rupturtendenz eines Aneurysmas auch mit der aneurysmatischen Anatomie und Morphologie zusammen [9, 14, 21, 28]. Laut einigen Studien haben zerebrale Aneurysmen, die eine Größe über 7 mm erreicht haben, eine kritisch erhöhte Blutungsgefährdung [21]. Bei den sogenannten Giant-Aneurysmen (Riesenneurysmen) mit einem Durchmesser von ≥ 25 mm liegt die Wahrscheinlichkeit einer Blutung im ersten Jahr bei ca. 6 % [14]. Bezüglich der aneurysmatischen Konfiguration wurde anhand der Daten der UCAS-Studie die Hypothese unterstützt, dass irregulär geformte, mehrfach lobulierte intrakranielle Aneurysmen (mit so genannten daughter sacks / Tochteraneurysmen) eine deutlich höhere Rupturtendenz als regulär geformte, nicht gelappte Aneurysmen aufweisen [9, 28, 29]. Im Verlauf zeigten noch weitere wissenschaftliche Studien einen hochsignifikanten Einfluss der mehrfach gelappten, komplexen aneurysmatischen Morphologie auf die Blutungsgefahr [12, 30, 31]. Zusätzlich steht laut diversen Studien die aneurysmatische Lokalisation in Verbindung mit einer erhöhten Rupturtendenz. Dabei sind anhand einiger Forschungsgruppen die Aneurysmen des vertebrobasilären Kreislaufs, der Arteria communicans anterior und der Arteria communicans posterior stärker gefährdet [21].

1.7 Diagnostische Verfahren

Bei der initialen Diagnostik der Subarachnoidalblutung gelten die kraniale Computertomographie und die CT-Angiographie als bildgebende Verfahren der ersten Wahl. Die Computertomographie wurde zu Beginn der 1970er Jahre durch Hounsfield und Cormack entwickelt und seitdem gehört dieses radiologische Verfahren zur Erzeugung dreidimensionaler Schichtbilder zu den wichtigsten diagnostischen Werkzeugen der modernen Medizin [32]. Als größte Vorteile dieser bildgebenden Methode gelten hauptsächlich die niedrigen finanziellen Kosten, die ubiquitäre

Verfügbarkeit und die kurze zeitliche Untersuchungsdauer des Verfahrens. Die Kombination dieser Parameter dient dazu, dass die CT eine äußerst bedeutende Rolle in der Notfallmedizin und dementsprechend auch in der Diagnostik aneurysmatischer Blutungen spielt. Jedoch verfügt die Computertomographie auch über einige negative Aspekte wie beispielsweise eine relativ hohe Strahlenbelastung für die Patienten. Ein weiterer wichtiger Nachteil der CCT liegt darin, dass bei einem negativen CCT-Befund, die Diagnose einer aneurysmatischen Blutung nicht sicher ausgeschlossen werden kann [32].

Wenn die klinische Verdachtsdiagnose Subarachnoidalblutung mittels kranialer Computertomographie nicht sicher bestätigt bzw. ausgeschlossen werden kann, könnte mit Hilfe der Lumbalpunktion die Situation weiter untersucht werden. Der Liquor cerebrospinalis des Patienten ist initial nach der aneurysmatischen Blutung zum großen Teil blutig. Nach einigen Stunden ist im Falle einer SAB der Überstand des Liquors cerebrospinalis nach Zentrifugation xanthochrom. Die Detektion eines klaren, ungetrübten Liquors cerebrospinalis kann eine aneurysmatische Ruptur innerhalb der letzten zwei bis drei Wochen nahezu ausschließen (59). Im Falle einer Entdeckung von Blut im Liquor cerebrospinalis sollte stets differenzialdiagnostisch eine iatrogene Ursache des blutigen Liquors cerebrospinalis aufgrund z.B. eines Anstechens einer spinalen Vene nicht übersehen werden.

Nach Sicherstellung der Diagnose der aneurysmatischen Ruptur steht grundsätzlich die Identifikation der aneurysmatischen Blutungsquelle im Vordergrund. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) findet bei der Darstellung der zerebralen Arterien und bei der Detektion von intrakraniellen Aneurysmen Anwendung [28, 33]. Mit Hilfe von unterschiedlichen Projektionen der DSA werden Informationen über Lokalisation und Morphologie intrakranieller Aneurysmen angesammelt.

Außer der DSA steht uns, wie oben kurz erwähnt, ein weiteres neuroradiologisches Verfahren mit vergleichbaren Ergebnissen bei der Identifikation von intrakraniellen Aneurysmen zur Verfügung. Es handelt sich dabei um die computertomographische Angiographie (CTA). Diese Methode hat gegenüber der konventionellen DSA den Vorteil, dass sie deutlich schneller und mit niedrigerem technischen Aufwand durchgeführt werden kann. Der wichtigste Vorteil der CTA gegenüber der DSA liegt allerdings vor allem in dem nicht-invasiven Charakter der CTA. Der Nachteil der CTA gegenüber der DSA ist ihre geringere Sensitivität. Deswegen wird im Falle von fehlendem Nachweis einer aneurysmatischen Blutungsquelle trotz klinischen Hinweisen auf eine erneute Durchführung einer zweiten CTA verzichtet [29]. In solchen Fällen wäre die Durchführung einer ergänzenden DSA empfehlenswert [29].

Seit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie gehört dieses bildgebende Verfahren zur Erzeugung dreidimensionaler Schichtbilder als diagnostisches Instrument

zur klinischen Routine der heutigen Medizin. Zu den größten Vorteilen der Magnetresonanztomographie gehört die Erzeugung eines dreidimensionalen Schnittbildes ohne Verwendung von Röntgenstrahlung. Dieses Verfahren findet allerdings nicht routinemäßig in der akuten Diagnostik einer aneurysmatischen Ruptur Anwendung. Die Effizienz der MRT zeigte sich einige Tage nach der Subarachnoidalblutung als sensitiver gegenüber der CT.

Durch die Magnetresonanz-Angiographie können die zerebralen Arterien mit ihren eventuellen Aneurysmen deutlich klarer als bei der MRT dargestellt werden. Dieses neuroradiologische bildgebende Verfahren ist hauptsächlich im Rahmen der weiteren Verlaufsuntersuchungen nach einer Versorgung eines Aneurysmas mittels Coiling indiziert. In der Akutphase einer aneurysmatischen Blutung spielt diese Methode also gegenwärtig eine eher untergeordnete Rolle. Laut der Fachliteratur wäre ein eventueller Ersatz der DSA durch die MRA als neuroradiologisches Verfahren der Wahl im Rahmen der Reevaluation und der Verlaufskontrolle von gecoilten Aneurysmen zu diskutieren [34, 35].

1.8 Therapeutisches Management von intrakraniellen Aneurysmen

Nach der Detektion eines intrakraniellen Aneurysmas sollte zunächst die Evaluation des aktuellen Rupturrisikos erfolgen und die Risiken eines operativen Eingriffes sollten kritisch abgewogen werden. Die Entscheidung der richtigen Therapieoption bei einem nicht rupturierten Aneurysma ist oft anspruchsvoll. Die Wahl der adäquaten therapeutischen Strategie sollte abhängig von mehreren individuellen Parametern wie beispielsweise allgemeine Konstitution des Patienten, aneurysmatisches Blutungsrisiko, Alter, Multimorbidität usw. stets individuell abgewogen werden [36]. Anhand der Blutungsgefährdung wird in einem spezialisierten medizinischen Team mit interdisziplinärer Zusammenarbeit von Neurochirurgen, Neuroradiologen und eventuell Neurologen mit Einbezug des Patienten, die Wahl der optimalen therapeutischen Methode getroffen. Die abwartende, konservative Therapie stellt hauptsächlich bei asymptomatischen Aneurysmen geringer Größe und niedrigem Rupturrisiko eine bedeutende therapeutische Option dar. Dabei findet weder ein operativer neurochirurgischer noch ein neuroradiologischer endovaskulärer Eingriff statt, sondern das Verhältnis und die Wachstumstendenz der intrakraniellen Aneurysmen werden durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen mit Hilfe von bildgebenden Methoden beobachtet. Die eigene Vorstellung des Patienten sowie seine Bereitschaft für einen eventuellen Eingriff sollten bei der Therapieentscheidung miteinbezogen werden. Die

Favorisierung einer therapeutischen Option ist letztendlich in jedem Patientenfall eine individuelle Entscheidung.

Eine steigende Wachstumstendenz des zerebralen Aneurysmas gilt als wichtiger Faktor, der am ehesten gegen die Fortführung einer abwartenden, konservativen und für den Beginn einer invasiveren Therapie und für eine Intervention spricht. Bei Patienten mit einem intrakraniellen Aneurysma mit neurologischer Symptomatik, mit einer stattgehabten SAB in der Anamnese, mit einer aneurysmatischen Größe über 7mm oder mit Lokalisation in der Region des hinteren Blutkreislaufes sollte die Durchführung einer interventionellen Therapie zügig diskutiert werden [36].

Abgesehen von dem konservativen, abwartenden Vorgehen besteht bei Patienten mit zerebralen Aneurysmen die therapeutische Möglichkeit des neurochirurgischen operativen Vorgehens. Unter den neurochirurgischen Verfahren ist das Aneurysmaclipping die etablierte operative Methode der ersten Wahl. Diese Methode gilt als sehr effektive und sichere Methode zur Verhinderung einer aneurysmatischen Nachblutung [37]. Seit der Einführung dieser neurochirurgischen Methode von Walter Dandy im Jahre 1937 gehört dieses operative Clipping-Verfahren bis heute zu den wichtigsten therapeutischen Optionen der vaskulären Neurochirurgie [38]. Diese Operationen werden in mikrochirurgischer Technik durchgeführt. Zuerst wird dabei die Schädelkalotte nach initialer präoperativer neuroradiologischer Identifikation der Blutungslokalisierung und nach entsprechender Vorbereitung von einem Neurochirurgen zum Teil geöffnet (Kraniotomie). Abhängig von der Lokalisation des Aneurysmas werden unterschiedliche operative Zugänge gewählt. Häufiger Zugang für die Aneurysmen im vorderen Stromgebiet (ACOM, ACM und Äste der ACI) ist die pterionale oder fronto-laterale Kraniotomie. Nach der Kraniotomie wird dabei bis zur Detektion der aneurysmatischen Struktur präpariert. Diese mikrochirurgische Prozedur ist äußerst anspruchsvoll. Während dieser Präparation muss der Operateur auf lokale Strukturen wie Hirnnerven, Hirngewebe und zerebrale Gefäße intensiv achten. Durch die neurochirurgische Manipulation an den Hirnnerven und dem Parenchym kann es zu neurologischen Defiziten kommen [39]. Nach der Detektion des intrakraniellen Aneurysmas wird mit Hilfe eines Metallclips der aneurysmatische Hals abgeklemmt. Dadurch wird die Blutzufuhr in das Aneurysma verhindert und die Gefäßfehlbildung wird von der weiteren Blutzirkulation isoliert und ausgeschaltet. Auf diese Weise wird die Blutversorgung der Epithelzellschicht minimiert und das zerebrale Aneurysma tendiert dadurch progredient zum Atrophieren.

In den letzten Jahrzehnten hat sich parallel zu der operativen Therapie auch die endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen fortschreitend etabliert. Das Prinzip der endovaskulären Therapie gehört zum medizinischen Bereich der interventionellen Neuroradiologie. Der Meilenstein in der Entwicklung der

endovaskulären Versorgung der zerebralen Aneurysmen war die Einführung der elektrolytisch ablösbaren Platinspiralen durch Guido Guglielmi im Jahre 1991 [40, 41].

Diese Platinspiralen werden auch Coils genannt und finden weiterhin in der aktuellen Medizin Verwendung. Diese neuroradiologische Methode lässt sich prinzipiell folgenderweise beschreiben. In Seldinger Technik wird hierbei ein Führungskatheter in einer Leistenarterie positioniert und bis in die ACI oder A. vertebralis vorgeschoben. Mittels eines Mikrokatheters werden die Spirale nach Darstellung des intrakraniellen Aneurysmas mit Hilfe von Durchleuchtungskontrollen und optimaler Positionierung des Mikrokatheters mit der Katheterspitze in den Bereich des aneurysmatischen Sacks platziert. Die Durchleuchtungskontrolle ermöglicht eine genauere Positionsbestimmung des Katheters und der Spirale.

Diese Spiralen verursachen dann eine Stagnation des Blutflusses mit einer entsprechenden Thrombenbildung innerhalb des zerebralen Aneurysmas. Sie minimieren auf diese Weise den Blutverlauf im aneurysmatischen Sack. Dadurch werden die arteriellen Fehlbildungen vom weiteren Blutkreislauf ausgeschlossen und die Rupturwahrscheinlichkeit des Aneurysmas wird gesenkt. Der Vorteil der Coil-Embolisation liegt in dem weniger invasiven Charakter dieser Methode und der damit verbundenen Senkung des Operationsrisikos im Vergleich zur offenen neurochirurgischen operativen Versorgung. Es wird also keine Kraniotomie und keine offene Gehirn-Operation durchgeführt. Dementsprechend scheint dieses interventionelle neuroradiologische Verfahren prinzipiell einen gewissen Vorteil, insbesondere für multimorbide und ältere Patienten mit höherem operativen Risiko, zu gewährleisten.

1.9 Historischer Hintergrund

Die Optimierung des therapeutischen Managements von Aneurysmen ist ein langjähriger Prozess in der Geschichte der Medizin. Aneurysmen wurden historisch zum ersten Mal im antiken Ägypten und im antiken Griechenland beschrieben. Es wurde bereits um das 3. Jahrhundert vom großen griechischen Arzt Antyllos eine Methode zur operativen Behandlung von Aneurysmen vorgeschlagen [42]. Laut Antyllos wird das Gefäß an zwei Stellen, also oberhalb und unterhalb des Aneurysmas, unterbunden und die Ausweitung wird operativ geschnitten [42]. Der deutsche Arzt Heinrich Irenaeus Quincke konnte zum ersten Mal im Jahre 1891 eine SAB mittels Lumbalpunktion nachweisen und auf diese Weise einen deutlichen Fortschritt in der Diagnostik der SAB leisten [43].

Im Jahre 1885 wurde von dem britischen Neurochirurgen Sir Victor Alexander Haden Horsley die erste Operation zur Versorgung eines zerebralen Aneurysmas mittels

beidseitiger Carotisligatur durchgeführt [44]. Im Jahre 1932 gelang es dem schwedischen Neurochirurgen Herbert Olivecrona eine Versorgung von einem Aneurysma in der hinteren Schädelgrube durchzuführen [45]. Der US-amerikanische Neurochirurg Walter Edward Dandy schaltete im Jahre 1937 ein zerebrales Aneurysma mit Hilfe von Silber-Clips aus [38]. Dieses Verfahren war ein sehr bedeutender Fortschritt in der vaskulären Neurochirurgie, denn auf dieser Methode basiert weiterhin die aktuelle neurochirurgische operative Versorgung der intrakraniellen Aneurysmen.

Parallel zur chronologischen Entwicklung der Neurochirurgie zeigte die endovaskuläre Therapie ebenfalls große Fortschritte. Im Jahre 1927 gelang dem portugiesischen Neurologen António Caetano Moniz die Durchführung der ersten zerebralen Angiographie mittels Natriumjodid [46]. Als Meilenstein bei der Entwicklung der endovaskulären angiologischen Therapie gilt im Jahre 1953 die Einführung eines perkutanen Katheters in die Arteria femoralis durch den schwedischen Radiologen Sven-Ivar Seldinger [47]. Diese Methode leistete einen großen Beitrag in der Angiologie, denn auf dieser Prozedur basieren weiterhin vielfältige diagnostische und therapeutische Prozesse. Im Jahre 1977 entwickelte Brennecke die digitale Subtraktionsangiographie [48]. Der wichtigste Erfolg in der endovaskulären Therapie und Versorgung von zerebralen Aneurysmen scheint die Einführung der elektrolytisch ablösbaren Spiralen aus Platin von Guglielmi zu sein [40, 41, 48, 49].

1.10 Ziele der Arbeit

Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung und Analyse von anatomischen, vaskulären und geometrischen aneurysmatischen Parametern bei Patienten mit aSAB und multiplen intrakraniellen Aneurysmen, die auf die Identifikation des rupturierten intrakraniellen Aneurysmas hindeuten und als prädiktive anatomische Faktoren bei der Risikostratifikation einer aneurysmatischen Ruptur bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen dienen können.

Die Optimierung des therapeutischen Vorgehens bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen ist aktuell weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Die präzise Einschätzung des Rupturrisikos zerebraler Aneurysmen ist äußerst anspruchsvoll. Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem geschätzten natürlichen Verlauf intrakranieller Aneurysmen und den Beobachtungen im klinischen Alltag mit zumeist kleineren Aneurysmen. Demzufolge könnte resümiert werden, dass die aneurysmatische Größe allein als solider prädiktiver Faktor zur Einschätzung des Rupturrisikos nicht ausreichend zuverlässig ist. Dementsprechend wäre die Untersuchung der aneurysmatischen Morphologie und Anatomie ein zusätzlicher Ansatz zur Einschätzung der Rupturwahrscheinlichkeit von zerebralen Aneurysmen. Hierbei werden rupturierte

und nicht-rupturierte Aneurysmen bei unterschiedlichen Patienten analysiert und untersucht, um eventuelle prädiktive Faktoren zu bestimmen und zu identifizieren. Ein Nachteil dieser Herangehensweise ist die Einbeziehung vieler unterschiedlicher inter-individueller Co-Faktoren, die grundsätzlich mit der Erhöhung der Blutungstendenz korrelieren.

Ziel unserer Studie ist die Untersuchung und der direkte Vergleich der Charakteristika rupturierter Aneurysmen mit den Charakteristika nicht-rupturierter Aneurysmen am selben Individuum, um anhand der aneurysmatischen Konfiguration und Anatomie die Umstände, die zu einer aneurysmatischen Ruptur führen, besser verstehen zu können. Die Vorteile dieser intra-individuellen Vorgehensweise sind darin zu erkennen, dass diverse angiologische, inter-individuelle Co-Faktoren wie beispielsweise allgemeine Gefäßsituation, arterielle Hypertonie, vaskuläre Risikofaktoren etc. bei der Beurteilung des aneurysmatischen Rupturrisikos eine eher untergeordnete Rolle spielen.

Des Weiteren kann es im klinischen Alltag bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen und Subarachnoidalblutung aufgrund der Ruptur eines dieser Aneurysmen zu Schwierigkeiten bei der Identifikation des rupturierten Aneurysmas kommen. Um eine inadäquate Behandlung des inzidentellen, nicht-rupturierten Aneurysmas zu vermeiden, wird eine objektive und präzise Identifikationsmethode des rupturierten Aneurysmas essentiell. Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der vorliegenden Studie befasst sich also mit der Analyse von aneurysmatischen Parametern, die zu der Identifikation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung beitragen können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine bizontrale Kooperation der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Deutschland und der neurochirurgischen Klinik des Universitätsspitals Bern in der Schweiz. Beide neurochirurgische Abteilungen sind große Zentren für die vaskuläre Neurochirurgie und behandeln dementsprechend jährlich hohe Zahlen von Patientenfällen mit intrakraniellen Aneurysmen und aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen. Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Der Erfassungszeitraum unserer Studie erstreckte sich von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2016. Die Daten wurden im Jahre 2017 gesammelt und alle Patienten wurden anonymisiert in eine Datenbank hinzugefügt. Danach wurden die aneurysmatischen Charakteristika in Kooperation mit einem Wissenschaftler aus dem Bereich der mathematischen statistischen Analyse statistisch ausgewertet und analysiert. Patienten mit lediglich einem intrakraniellen Aneurysma wurden ausgeschlossen.

Die vorliegende Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Zunächst wurden bei der ersten Phase unserer Arbeit alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich mit einer aneurysmatischen SAB entweder im Zeitraum von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2016 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bern in der Schweiz oder im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 in der Klinik für Neurochirurgie der Universität Düsseldorf in Deutschland vorgestellt haben. Die aSAB wurde in beiden Krankenhäusern entweder chirurgisch, endovaskulär oder konservativ behandelt. Aus der Summe dieser aSAB-Patienten wurden in der ersten Phase diejenigen Patienten identifiziert, die parallel zum rupturierten intrakraniellen Aneurysma noch ein beziehungsweise noch mehrere weitere zerebrale Aneurysmen hatten. Die restlichen Patienten, die also zum Zeitpunkt der Studie Träger von lediglich einem intrakraniellen Aneurysma gewesen sind, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In der zweiten Phase unserer Arbeit wurden nun lediglich diese Patienten mit den multiplen intrakraniellen Aneurysmen und der stattgehabten aSAB eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden mittels neuroradiologischen bildgebenden Verfahren mehrere anatomische aneurysmatische Einflußfaktoren, die in potentieller Korrelation mit der Rupturwahrscheinlichkeit der Aneurysmen stehen, untersucht, ausgewertet und analysiert.

2.2 Ethikvotum und Datenerhebung

Die benötigten Daten für die vorliegende Studie wurden retrospektiv durch Analyse, Sichtung und Auswertung klinikeigener Dokumentation (neuroradiologische Abbildungen und Radiologiebefunde, Krankenakten, Angiographieberichte, Entlassungsberichte, Recherche der Aufnahmebögen, Konsilscheine, archivierte Arztbriefe, Verlegungsberichte, Operationsberichte, Computertomographiebefunde, Narkoseberichte) der Patienten ermittelt. Diese Dokumente lagen entweder in digitalisierter Form oder in Papierform vor. Die kraniellen CT- und CTA-Bilder standen uns in digitalisierter Form über das universitätsinterne PACS-Web-System zur Verfügung und wurden mittels der programmassoziierten Funktionen analysiert und ausgewertet. Die vorliegende Studie beruht auf der Ordnung über die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlichen Praxis der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet und genehmigt (Studennummer: 5817R, Registrierungs-ID der Studie: 2016126188).

2.3 Patientenkollektiv

Im Rahmen der ersten Phase unserer Studie wurden insgesamt die bildgebenden Daten von N=1080 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung untersucht, um dadurch die Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen (≥ 2 zerebrale Aneurysmen) und aSAB zu identifizieren. In Düsseldorf wurde unsererseits das Patientenkollektiv aus dem Zeitraum von Januar 2012 bis einschließlich Dezember 2016 retrospektiv erforscht und ausgewertet. Bei einer Anzahl von 355 Patienten konnten wir in unserem Zentrum insgesamt 86 Fälle von multiplen zerebralen Aneurysmen und aSAB detektieren. Die Daten aus Bern beinhalten eine Patientenanzahl von 725 Menschen. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich dabei von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2016. Dabei wurden 100 Fälle von multiplen zerebralen Aneurysmen identifiziert. Insgesamt wurden also in beiden Abteilungen 186 Patienten mit multiplen Aneurysmen in einer Anzahl von 1080 aSAB-Patienten identifiziert. Bei jedem einzelnen Patientenfall war mindestens eines der multiplen zerebralen Aneurysmen rupturiert. Fehlende Daten wurden zu Beginn jeder Auswertung aufgelistet. Bei der Identifikation des rupturierten intrakraniellen Aneurysmas bei unserer retrospektiven Untersuchung wurde das rupturierte Aneurysma intraoperativ, mit Hilfe der Kontrastmittel-Leckage in der computertomographischen Angiographie oder anhand der Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum identifiziert.

2.4 Ein- und Ausschlußkriterien

Zunächst wurden bei der ersten Phase der vorliegenden Arbeit alle Patienten in unsere Studie eingeschlossen, die sich mit einer aneurysmatischen SAB entweder im Zeitraum von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2016 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bern in der Schweiz oder im Zeitraum von Januar 2012 bis einschließlich Dezember 2016 in der Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf in Deutschland vorgestellt haben. Aus der Summe aller aSAB-Patienten wurden in der ersten Phase unserer Arbeit diejenigen Patienten identifiziert, die parallel zum rupturierten Aneurysma noch ein weiteres beziehungsweise noch mehrere weitere zerebrale Aneurysmen hatten. Patienten mit lediglich einem intrakraniellen Aneurysma wurden dementsprechend ausgeschlossen.

Bei Patienten, bei denen wir trotz mehrfachen diagnostischen Untersuchungen keine Blutungsquelle im Sinne eines intrakraniellen Aneurysmas detektieren konnten, gingen wir am ehesten von einer nicht aneurysmatischen Subarachnoidalblutung aus. Diese Patienten wurden also initial im Rahmen unserer Arbeit radiologisch untersucht, um das Vorhandensein eines eventuellen intrakraniellen Aneurysmas zu detektieren. Nach Ausschluss des Vorhandenseins einer aneurysmatischen Ruptur wurde diese Patientengruppe nicht ausgewertet und letztendlich ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten mit Subarachnoidalblutung traumatischer Genese aufgrund einer Schädel-Hirn-Verletzung. Außerdem wurden diejenigen Patienten nicht eingeschlossen, die zwar ein oder mehrere zerebrale Aneurysmen haben, keines davon aber zum Zeitpunkt der Studiendurchführung rupturiert war. Mykotische Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen wurden ebenfalls in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.5 Erfasste Parameter

Das Aktenstudium und die Datenrecherche für die vorliegende Studie umfassten zunächst die üblichen persönlichen demographischen Basisdaten wie Name, Alter und Geschlecht der Patienten. Des Weiteren wurde die SAB begleitende Symptomatik (Klassifikation des Schweregrades nach WFNS) und der Schweregrad der SAB anhand der neuroradiologischen Abbildung in der initialen CCT (Fisher-Grad) dokumentiert. Ziel dieser Studie war die Analyse von Parametern, die auf die Identifikation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen hindeuten und als prädiktive anatomische Rupturfaktoren dienen. Dementsprechend wurden diverse anatomische und angiologische Parameter der zerebralen Aneurysmen gemessen und dokumentiert. Zur Durchführung unserer Messungen wurde die entsprechende Schicht der kraniellen CT bzw. CTA ausgewählt, in der sich das

intrakranielle Aneurysma für die jeweilige Variable in seiner maximalen Ausprägung darstellte.

Es wurde diesbezüglich eine Datenbank mit Hilfe des Programmes Excel von Microsoft Office Version 2016 der Firma Microsoft erstellt, in der alle relevanten Parameter dokumentiert wurden. Insgesamt wurden also folgende Variablen bei allen Patienten sowohl bezüglich des rupturierten als auch bezüglich des nicht-rupturierten Aneurysmas, wie in der Abbildung 1 graphisch dargestellt, gemessen und verglichen:

- demographische patientenbezogene Basisdaten: Name, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht
- Anatomische aneurysmatische Charakteristika (in mm): Breite des Aneurysmas, Höhe des Aneurysmas, Größe des Halses
- Morphologie des Aneurysmas (nicht gelappt / nicht lobuliert versus multilobuliert / irregulär)
- Graduierung der SAB in der initialen CCT nach Fisher
- Klinische Schweregradeinteilung der SAB begleitenden Symptomatik nach WFNS Grad
- Gefäßdurchmesser (in mm) der zuführenden Arterie und der distalen Gefäße 1 und 2, Gefäßeinflusswinkel in Grad
- Anatomische Ratios: Aspect-Ratio (Höhe/Hals), Bottleneck-Faktor (Breite/Hals), Höhe/Breite
- Vaskuläre Ratios: distal 1 / distal 2, prox / distal 1, prox / distal 2,
- Lokalisation des Aneurysmas an den Gefäßen:
 - Seitenlokalisierung: rechts, links, zentral
 - ACI Bifurkation: A. communicans posterior, A. choroidea anterior, A. hypophysialis superior, ACI-Bifurkation
 - Arteria cerebri anterior (ACA): ACOM, A. pericallosa, proximaler Abschnitt der A. cerebri anterior (A1)
 - MCA (Arteria cerebri media): Bifurkation, proximaler Abschnitt (M1), distale Abschnitte (M2-M4)
 - PCA (Arteria cerebri posterior): proximaler Abschnitt (P1), distaler Abschnitt (P2-P4)
 - Arteria basilaris: proximal, Bifurkation
 - Arteria vertebralis: Arterie cerebelli posterior inferior (PICA), vertebro/basilarer Übergang

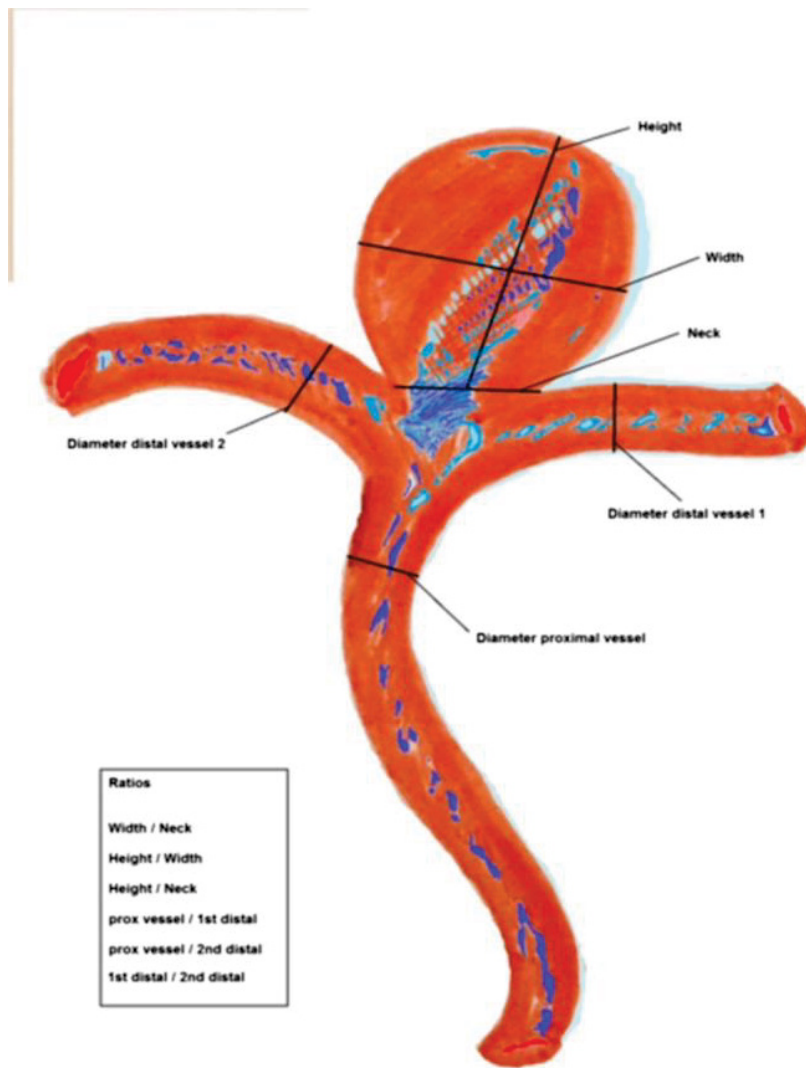


Abb. 1 **Untersuchte aneurysmatische Faktoren.** Illustrative Abbildung der untersuchten aneurysmatischen und vaskulären Parameter im Rahmen unserer Arbeit [50].

2.6 Auswertung des Bildmaterials

Für die Messungen aller aneurysmatischen Parameter und für die Auswertung der radiologischen bildgebenden Diagnostik wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die universitätsinterne PACS-Software der Universität Düsseldorf benutzt. Dieses Programm stellt uns alle Bilddatensätze der neuroradiologischen Datenbank der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf digital zur Verfügung. Zerebrale Aneurysmen lassen sich in der kraniellen CT, CTA und DSA mit hoher Effizienz nachweisen. Da also in allen Patienten-Fällen zur Diagnostik der vaskulären Fehlbildung eine kranielle CT angefertigt wurde, bevorzugten wir dieses bildgebende Verfahren bei der Auswertung unserer Daten. Die initiale kranielle

Computertomographie und computertomographische Angiographie erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Blutung. Der Zeitpunkt der Durchführung der CT beziehungsweise der CTA wurde mittels Aktenstudiums und mittels Recherche unserer archivierten Datenbank der Klinik für Neurochirurgie der Universität Düsseldorf mit dem Aufnahmedatum verglichen. Neuroradiologische Abbildungen, die außerhalb von diesem Zeitraum der 24 Stunden erfolgten, wurden im Rahmen unserer Arbeit nicht ausgewertet.

Zur Ermittlung der jeweiligen aneurysmatischen Größe griffen wir auf das programmassozierte Vermessungswerkzeug der PACS-Software zurück, da dies auf unserem digitalen Bilddatensystem entsprechend kalibriert worden ist und die gewünschten zu vermessenden Abstände in Millimetern angibt.

Zur Durchführung unserer Messungen wurde die entsprechende Schicht der kraniellen CT bzw. CTA ausgewählt, in der sich das zerebrale Aneurysma für die jeweilige Variable in seiner maximalen Ausprägung darstellte. In vielen Fällen unterscheidet sich also die Schicht der CT/CTA, in der zum Beispiel die maximale Höhe des intrakraniellen Aneurysmas zu messen ist, von der Schicht, wo sich beispielweise der maximale Wert für die Größe des Halses darstellen lässt. Dementsprechend wurden alle jeweiligen Messungen immer in der entsprechenden computertomographischen Schicht durchgeführt, wo jeweils jeder Parameter seinen maximalen Wert erreicht hatte. Auf diese Weise wurden folgende anatomische Faktoren, die anhand der aktuellen Studienlage in Verbindung mit der aneurysmatischen Rupturwahrscheinlichkeit stehen, wie in Abb.1 optisch dargestellt, durchgemessen und kalkuliert: aneurysmatische Breite, aneurysmatische Höhe und Größe des aneurysmatischen Halses.

Für die Messungen des Gefäßdurchmessers sind wir folgenderweise vorgegangen. Um die angiologischen Fließverhältnisse des Blutes zu analysieren und zu messen, haben wir die zuführende zerebrale Schlagader ungefähr 5mm vor der vaskulären Fehlbildung mittels des programmassozierten Vermessungs-Werkzeuges für den Abstand in Millimetern, wie in der Abb. 1 optisch dargestellt, gemessen. Die Messung des 5mm Abstandes wurde hierbei ebenfalls mit Hilfe des entsprechenden programmassozierten Vermessungs-Werkzeuges für die Abstände in Millimetern durchgeführt. Dazu wurde wieder die Schicht der kraniellen computertomographischen Bildgebung bevorzugt, wo der maximale Gefäßdurchmesser sichtbar gewesen ist. Außerdem haben wir das abführende arterielle Gefäß beziehungsweise die zwei distalen arteriellen Gefäße in ähnlicher Weise ungefähr 5mm distal des Aneurysmas an der Schicht der kraniellen CT mit dem maximalen Durchmesser gemessen. Im Falle also des Vorhandenseins eines zweiten abführenden Gefäßes distal des zerebralen Aneurysmas wurde diese zweite zerebrale Schlagader ebenfalls ungefähr 5mm distal der arteriellen Fehlbildung, wie in der Abb. 1 optisch dargestellt, gemessen. Als erstes distales arterielles Gefäß wurde dieses von den beiden abführenden zerebralen Gefäßen

definiert, welches 5mm nach dem Abgang des Aneurysmas den größeren Durchmesser aufgewiesen hat. Als distales Gefäß II wurde dementsprechend das zerebrale Gefäß mit dem kleineren Durchmesser an der Stelle ungefähr 5 mm nach dem Abgang des intrakraniellen Aneurysmas definiert.

Die Messungen des Einflusswinkels des Blutes in das intrakranielle Aneurysma sind mittels des programmassoziierten Winkelvermessungswerkzeuges der PACS-Software durchgeführt worden, da dies auf unserem Bilddatensystem entsprechend kalibriert worden ist und den zu vermessen erwünschten Winkel in Grad angibt. Abb. 1 zeigt exemplarisch, wie wir im Rahmen unserer Studie bei der Messung der relevanten aneurysmatischen und angiologischen Parameter vorgegangen sind.

2.7 Erfassung des Schweregrades der aSAB

Eine wichtige Klassifikationsmethode zur Einschätzung des Schweregrades der SAB begleitenden Symptomatik anhand des initialen klinischen neurologischen Zustandes, welche in unserer Arbeit favorisiert und gemessen worden ist, ist die WFNS-Skala. Zur Erhebung des neurologischen Zustandes unserer Patienten anhand der WFNS-Klassifikation wurde im Rahmen unserer Studie der initiale neurologische Status unserer Patienten mittels ärztlicher körperlicher, neurologischer Untersuchung zum Zeitpunkt des Erreichens des Krankenhauses evaluiert. Daraus ergeben sich bei der WFNS-Klassifikation fünf Schweregrade, wie in der Tabelle 1 dargestellt [51, 52]. Die Methode zur Erhebung der Daten bezüglich des neurologischen Zustandes unserer Patienten erfolgte mittels Aktenstudiums, Recherche der Arztbriefe, Untersuchung der Konsilscheine und der Aufnahmebögen, Operationsberichte, Entlassungsberichte und Narkoseberichte. Zur Erfassung des WFNS-Grades wurde die neurologische Symptomatik unserer Patienten mit Hilfe der Klassifikationsmethode, die in der Tabelle 1 dargestellt ist, evaluiert und ausgewertet. Die initiale klinische Untersuchung unserer Patienten erfolgte zum Zeitpunkt des Erreichens des Krankenhauses.

WFNS Grad	Glasgow Coma Scale	Fokale neurologische Defizite
I	15	Nicht vorhanden
II	13-14	Nicht vorhanden
III	13-14	Vorhanden
IV	7-12	Vorhanden/nicht vorhanden
V	3-6	Vorhanden/nicht vorhanden

Tabelle 1: **Die World Federation of Neurosurgical Societies Scale.** Die WFNS-Skala dient der Evaluation des Schweregrades der SAB begleitenden Symptomatik anhand des klinischen neurologischen Zustandes des Patienten [51].

Abgesehen von den klinischen Klassifikationsskalen spielen auch die neuroradiologischen Verfahren eine bedeutende Rolle bei der Klassifizierung der Prognose und des Schweregrades der SAB im klinischen Alltag. Die Fisher-Skala ist eine sehr weit verbreitete und sehr häufig verwendete Methode zur Evaluation einer SAB anhand der initialen Verteilung der Blutung auf einem CCT-Bild [53]. Daraus ergeben sich bei der Fisher-Klassifikation vier Schweregrade, wie in der Tabelle 2 dargestellt [53]. Um bezüglich der Prognosestellung ein möglichst zuverlässiges Ergebnis zu erreichen, sollten bei der Kalkulation des Fisher-Scores und bei der Auswertung von Scores, die auf Computertomographien basieren, nur kranielle computertomographische Abbildungen, die innerhalb eines Zeitfensters von 24 Stunden nach Blutung durchgeführt worden sind, favorisiert werden [54, 55]. In unserer Arbeit erfolgte deswegen die Durchführung der initialen Bildgebung stets innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutungsereignis. Der Zeitpunkt der Bildgebung wurde mittels Recherche der Radiologieberichte und Arztbriefe oder anhand der Daten der digitalen Datenbank bestimmt. Zur Evaluation der SAB und zur Erfassung des Fisher-Scores wurde unsere digitale Datenbank mit Hilfe der Tabelle 2 ausgewertet.

Fischer Grad	CT Befund
I	Kein Blut sichtbar, kein Hinweis auf SAB
II	Diffus verteiltes Blut oder geringe Blutauflagerungen; Schichtdicke < 1mm
III	Lokalisierte Blutgerinnsel und/oder Blutauflagerungen; Schichtdicke > 1mm
IV	Diffus verteiltes oder kein Blut, SAB jeden Ausmaßes, mit intrakranieller oder intraventrikulärer Blutung

Tabelle 2: **Die Fisher-Klassifikation.** Klassifikation zur Einschätzung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung anhand der Verteilung der Blutung in dem kraniellen CT-Befund [53].

2.8 Statistische Testverfahren

Die statistische und mathematische Analyse der Patientendaten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms Excel von Microsoft Office Version 2016 der Softwarefirma Microsoft und des Statistikprogramms SPSS der Softwarefirma IBM. Als statistisch signifikant wird diesbezüglich ein Signifikanz-Wert (p-Wert) von <0,05 definiert. Die statistischen Analysen und die logistischen Regressionen wurden außerdem mit Hilfe des R-Programmes, Version 3.4.3 durchgeführt.

Die statistischen Analysen in der vorliegenden Arbeit wurden mittels folgenden statistischen Methoden durchgeführt: paired analysis, paired t test, Fisher's exact test for count data, Welch's two-sample t test analysis, logistische Regressionsanalyse im metrischen Raum und logistische Regressionsanalyse im logarithmischen Raum mit schrittweiser Eliminierung (step by step Elimination). Es wurden zwanzig mathematische Testungen durchgeführt, wobei einige davon korrelieren. Dieser Vorgang führte zu einem korrigierten Signifikanzwert vom 0.00256 (Sidak) oder 0.0025

(Bonferoni). Der Wert für die Tendenz lag bei 0.00525 (Sidak) oder bei 0.005 (Bonferoni).

Die bei der mathematischen Analyse und statistischen Auswertung der Daten der vorliegenden Arbeit verwendeten Regressionsanalysen werden im Folgenden ausführlich erläutert.

2.9 Logistische Regressionsanalysen

Initial haben wir im Rahmen unserer Arbeit für die statistische Auswertung aller anatomischen und angiologischen Variablen, die in eventueller Korrelation mit der Rupturwahrscheinlichkeit eines intrakraniellen Aneurysmas stehen, die logistische Regressionsanalyse im metrischen Raum (logistic regression analysis in metric space) benutzt. Dabei haben wir schrittweise diejenigen Parameter eliminiert, die hinsichtlich der aneurysmatischen Rupturwahrscheinlichkeit nicht signifikant gewesen sind. Bei dem Prozess dieser Eliminierung haben wir also initial mit diesen aneurysmatischen Parametern, die am wenigsten mit der aneurysmatischen Ruptur korrelieren, begonnen. Danach wurden schrittweise alle nicht signifikanten Variablen detektiert und eliminiert. Auf diese Weise sind mittels der logistischen Regressionsanalyse im metrischen Raum nach schrittweiser Eliminierung der nicht signifikanten Variablen, nur die signifikanten Parameter übriggeblieben.

Alle aneurysmatischen anatomischen und vaskulären Parameter wurden außerdem mittels logistischer Regressionsanalyse im logarithmischen Raum (logistic regression analysis in the logarithmic space) mathematisch analysiert und statistisch ausgewertet. Dabei wurden ebenfalls schrittweise diese Variablen eliminiert, die nicht signifikant mit der Rupturwahrscheinlichkeit der zerebralen Aneurysmen korreliert haben. Initial wurden deswegen diese Parameter eliminiert, die den schwächsten Korrelationswert mit der Rupturtendenz erreicht haben. Nach schrittweiser Eliminierung der nicht signifikanten Variablen sind zum Schluss lediglich diejenigen Variablen geblieben, die mit der aneurysmatischen Rupturwahrscheinlichkeit statistisch signifikant korreliert haben. Die Durchführung dieser analytischen Methode bietet diverse mathematische Vorteile. Diese statistischen Verfahren ermöglichen uns hauptsächlich eine bessere Verteilung der Werte und minimieren dabei die Abweichung (skew deviation) der ausgewerteten Parameter.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

3.1.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der ersten Phase unserer Studie wurden initial, insgesamt $N=1080$ Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung eingeschlossen. In Düsseldorf wurde unsererseits das Patientenkollektiv aus dem Zeitraum von Januar 2012 bis einschließlich Dezember 2016 retrospektiv untersucht und bewertet. Bei einer Anzahl von 355 Patienten konnten dabei insgesamt 86 Fälle von multiplen Aneurysmen und aSAB detektiert werden. Die Daten aus Bern beinhalten eine Patientenzahl von 725 Menschen. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2016. Dabei wurden 100 Fälle multipler zerebralen Aneurysmen identifiziert. Es wurden also in beiden Abteilungen insgesamt 186 Patienten mit multiplen Aneurysmen bei einer Anzahl von 1080 aSAB-Patienten identifiziert ($186 / 1080 = 17,2\%$). Bei jedem einzelnen Patientenfall war mindestens eines der multiplen intrakraniellen Aneurysmen rupturiert. Im Rahmen unserer retrospektiven Untersuchung war das rupturierte Aneurysma zum Zeitpunkt der aneurysmatischen Blutung intraoperativ, mit Hilfe der Kontrastmittel-Leckage in der Angiographie oder anhand der Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum identifiziert. Insgesamt wurden dementsprechend 451 zerebrale Aneurysmen identifiziert.

Das mittlere Alter der Patienten in unserer Studie beträgt zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung 55.4 Jahre für unsere Patienten aus Düsseldorf und 57 Jahre für die Patienten aus Bern. Für jeden Patienten wurde das Alter mittels Analyse der Aktdaten anhand des Geburtsdatums und des Aufnahmedatums beziehungsweise des Datums der aSAB gemessen.

Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie war weiblich. Genauer betrachtet waren 139 von den insgesamt 186 Patienten unserer Arbeit weiblich und 46 Patienten männlich. Dementsprechend beträgt der Anteil von Frauen unserer Studie ungefähr 74,7% ($139/186=0,747$), während der Anteil männlicher Patienten bei circa 24,7% ($46/186=0,247$) liegt.

Das mittlere Alter der Frauen in unserer Arbeit wurde auf ungefähr 57.2 Jahre gemessen mit einer SD von 13.72. Der Median beträgt 54 Jahre bei der Gruppe der weiblichen

Patienten bei einer Schiefe von 0.02. Die Altersspanne reicht bei den Frauen in unserer Arbeit von 28 bis 99 Jahre.

Das mittlere Alter der männlichen Teilnehmer unserer Studie betrug zum Zeitpunkt der aneurysmatischen Ruptur circa 54 Jahre. Bei den Männern reicht die Altersspanne von 19 bis maximal 75 Jahre mit einer Standardabweichung von 12.31. Der Median beträgt bei der Gruppe der männlichen Patienten unserer Arbeit 57 Jahre mit einer Schiefe von -0.72.

Von den Patienten, die als Träger multipler zerebraler Aneurysmen identifiziert worden waren, hatten zum Zeitpunkt der Durchführung der Bildgebung 119 Patienten ($119/186=0,6397$), also 63,97% der Patienten, zwei intrakranielle Aneurysmen. Außerdem hatten 52 Patienten ($52/186=0,2795$), also 27,95%, drei Aneurysmen und 14 Patienten ($14/186=0,0752$), sprich 7,52%, vier Aneurysmen. Des Weiteren konnte lediglich noch ein Patient ($1/186=0,0053$), also 0,53%, mit fünf zerebralen Aneurysmen identifiziert werden. Diese Daten lassen sich in der folgenden Abbildung (Abb. 2) graphisch darstellen.

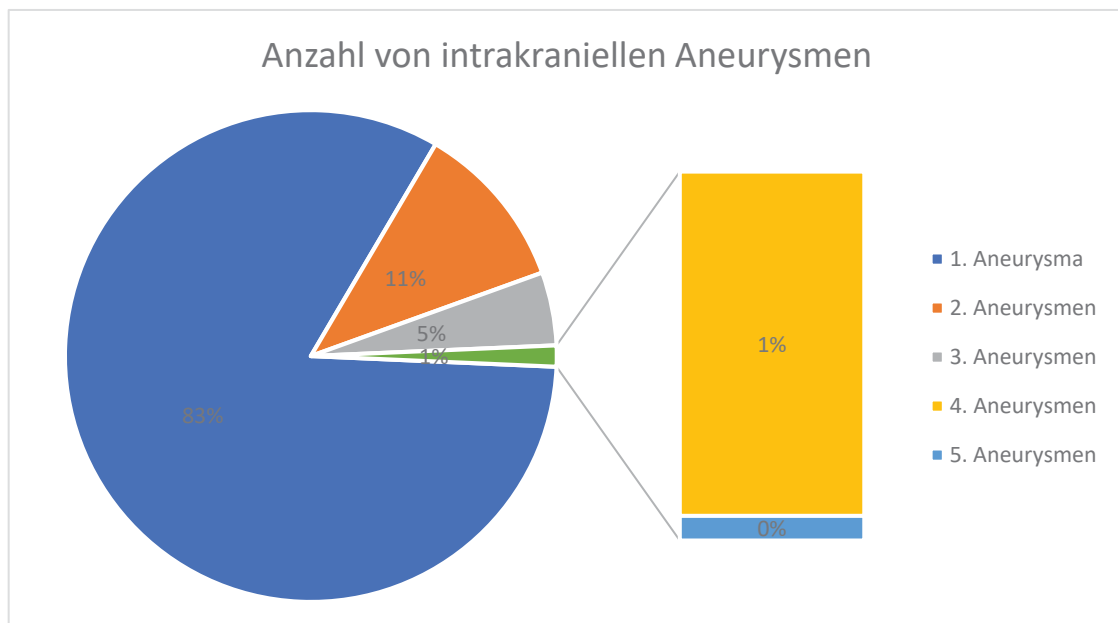


Abb. 2: **Prozentuelle Verteilung der Anzahl der intrakraniellen Aneurysmen.** Verteilung der intrakraniellen Aneurysmen bei allen aSAB-Patienten unserer Studie. Ungefähr 83% unserer aSAB-Patienten waren Träger von lediglich einem zerebralen Aneurysma. Ungefähr 17% der aSAB-Patienten unserer Studie waren Träger von multiplen zerebralen Aneurysmen.

3.1.2 Klassifikation der Subarachnoidalblutung

Der durchschnittliche Wert für die SAB begleitende Symptomatik im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand der WFNS-Graduierung beträgt 2.7 für Düsseldorf, während die aSAB-Patienten aus Bern im Durchschnitt einen Score von 2.8 anhand der WFNS-Klassifikation aufweisen. Ungefähr 38% der Patienten unserer Studie haben sich initial mit einer neurologischen Symptomatik vorgestellt, die einem niedriggradigen WFNS-Score von einem Punkt entspricht. Des Weiteren hatten um die 14% der Patienten eine Begleitsymptomatik, die zu der zweiten Stufe der WFNS-Skala gehört. Deutlich weniger Patienten (7%) wurden der dritten Stufe zugefügt. Von großer klinischer und therapeutischer Relevanz ist die Tatsache, dass ungefähr vier von zehn unserer Patienten eine SAB hatten, die als höhergradig klassifiziert worden ist und dementsprechend mit einer bedeutend ungünstigeren Prognose und erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Genauer betrachtet hatten circa 15% der Patienten eine Blutung mit einer Symptomatik des vierten Schweregrades, während der Prozentsatz der Patienten unserer Studie, die bei Aufnahme eine schwerstwiegende Symptomatik fünften Grades hatten, auf 26% gestiegen ist. Unsere Ergebnisse sind in der Abb. 3 graphisch dargestellt worden.

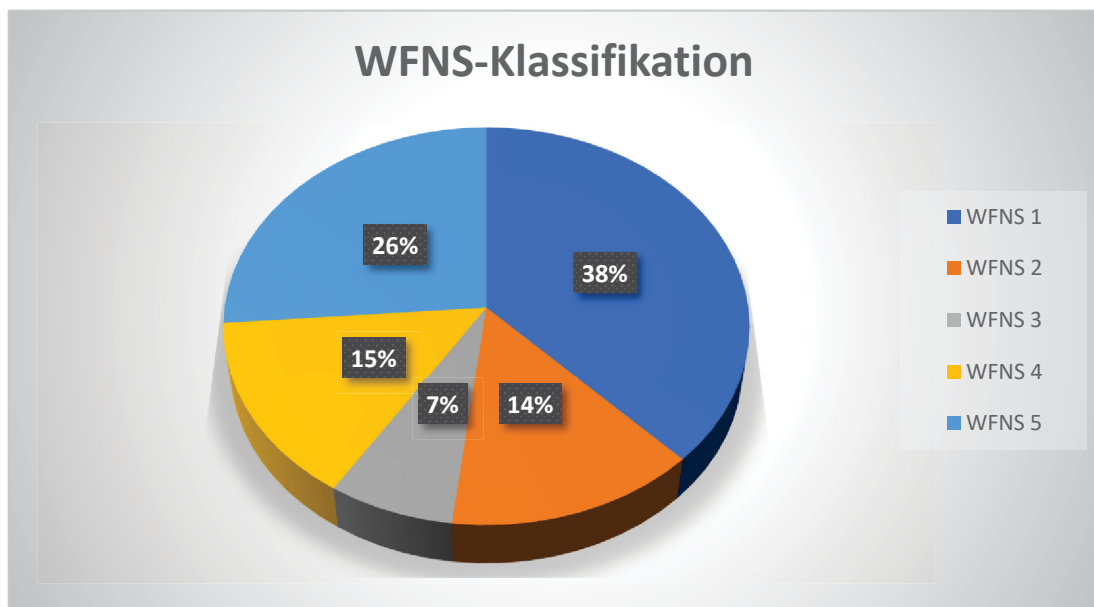


Abb. 3: **Klassifikation des Schweregrades der SAB begleitenden Symptomatik anhand der WFNS-Graduierung.** Verteilung des WFNS-Scores der Patienten bei initialer Aufnahme in Düsseldorf und Bern. Ungefähr jeder vierte Patient unserer Studie wies eine klinische Symptomatik, die einen WFNS-Grad V darstellt, auf.

Der durchschnittliche Wert für die Patienten anhand der Fisher-Graduierung beträgt 3.17 für Düsseldorf, während die SAB-Patienten aus Bern im Durchschnitt einen Score von 2.95 anhand der Fisher-Klassifikation aufweisen.

Nach der statistischen Untersuchung und Analyse dieser Daten, sind wir zu der klinisch und therapeutisch sehr relevanten Schlussfolgerung gekommen, dass es sich bei einer sehr deutlichen Mehrheit (ungefähr 86%) unserer Patienten, um eine SAB handelte, die anhand der Fisher-Klassifizierung als höhergradig (Stufe III & IV) in dem Fisher-Score bewertet wurde. Dies bedeutet, dass sich laut der Graduierung lediglich jeder siebte Patient unserer Studie mit einer SAB vom niedrigen Fisher-Grad (Stufe I & II) vorgestellt hat. Genauer gesagt hatten anhand der Fisher-Klassifizierung, lediglich 14% unserer Patienten eine niedriggradige SAB erlitten.

Genauer betrachtet gehören nur ungefähr 8% der SAB-Patienten zu der ersten Stufe des Fisher-Grades. Circa 6% unserer Patienten haben sich mit einer SAB, die einem Fisher-Grad II entspricht, vorgestellt. Bei ungefähr 47% der Patienten, also bei ungefähr der Hälfte aller Patienten, wurde radiologisch eine SAB detektiert, die anhand der Fisher-Graduierung auf dem III Niveau platziert worden ist. Des Weiteren wurden anhand der Fisher-Klassifikation ungefähr 40% der Patienten, radiologisch auf den höchsten Grad eingestuft. Diese Ergebnisse sind auf der Abb. 4 graphisch dargestellt.

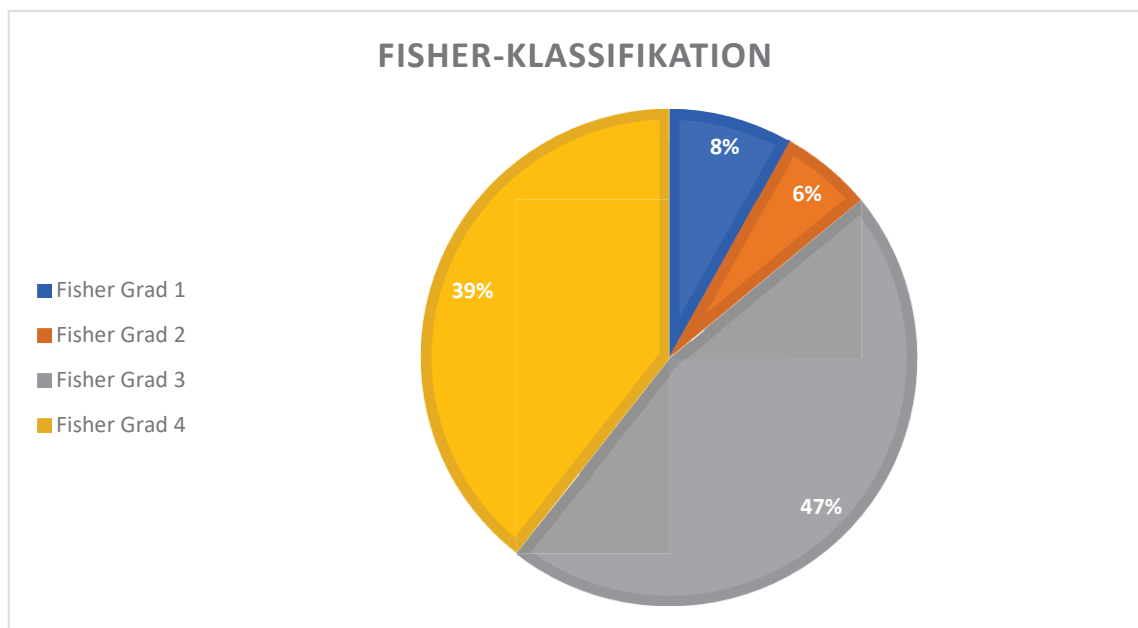


Abb. 4: **Klassifikation des Schweregrades der SAB anhand der Fisher-Graduierung.** Verteilung des Fisher-Scores der Patienten bei initialer Aufnahme in Düsseldorf und Bern. Es handelt sich bei einer sehr deutlichen Mehrheit (ungefähr 86%) unserer Patienten, um eine SAB, die anhand der Fisher-Klassifizierung als höhergradig (Stufe III & IV) bewertet wurde.

3.2 Vergleich der Daten von Düsseldorf und Bern

Im Folgenden werden kurz unsere Ergebnisse der analysierten Parameter aus Düsseldorf mit den Daten von Bern miteinander verglichen und analysiert.

Das Alter unserer Patienten mit aneurysmatischer SAB und multiplen zerebralen Aneurysmen wurde anhand des Aktenstudiums, mit Hilfe des Geburtsdatums und des Aufnahmedatums bzw. Operationsdatums berechnet.

Genauer betrachtet beträgt das mittlere Alter unserer Patienten aus Düsseldorf 55.4 Jahre, während das mittlere Alter der Patienten in Bern zum Zeitpunkt der aneurysmatischen Ruptur bei ungefähr 57 Jahren lag. Im Rahmen unserer Arbeit wurde hinsichtlich der Verteilung des Alters kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen unseren Daten aus Düsseldorf und den Daten aus Bern beobachtet ($p=0.4193$).

Nach statistischer Auswertung unserer Daten wurde in Bezug auf die Verteilung des Geschlechtes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen unseren Ergebnissen aus Düsseldorf und den Daten aus Bern beobachtet ($p=0.6092$). Von den insgesamt 186 Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen, die in Düsseldorf und in Bern behandelt worden sind, wurden insgesamt 46 männliche (24,7%) und 139 weibliche Patienten (74,7%) detektiert. Genauer betrachtet haben wir die Prozentzahl von unseren männlichen Patienten in Düsseldorf auf ungefähr 27% ($23/86=0,267$) bestimmt. Der Anteil an Frauen mit multiplen zerebralen Aneurysmen beträgt laut unseren Daten in Düsseldorf circa 72% ($63/86=0,72$). Der Anteil der Männer mit multiplen zerebralen Aneurysmen wurde in Bern mit 23% ($23/100=0,23$) berechnet. Die Anzahl der weiblichen Patientinnen in Bern beträgt 77% ($77/100=0,77$).

Insgesamt wurden in beiden Abteilungen 186 Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen in einer Anzahl von $N=1080$ Patienten mit einer aneurysmatischen SAB identifiziert ($186/1080=17,2\%$). Die statistische Untersuchung von unseren Ergebnissen aus Düsseldorf ergab, dass insgesamt 50 Patienten, also circa 58% unserer Patienten, zwei Aneurysmen hatten ($50/86=0,581$). Außerdem haben wir 29 Patienten mit drei Aneurysmen identifiziert. Dies entspricht ungefähr 34% der Träger von multiplen Aneurysmen in Düsseldorf ($29/86=0,337$). Zusätzlich wurden sieben Patienten ($7/86=0,08$) mit vier zerebralen Aneurysmen und ein Patient mit fünf zerebralen Aneurysmen ($1/86=0,011$) dargestellt. Diese Werte entsprechen jeweils einem Anteil von ungefähr 8% und 1% von unseren Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen.

Im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse aus Bern zeigte sich, dass insgesamt 69% der Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen ($69/100=0,69$) Träger von zwei Aneurysmen gewesen sind. Zusätzlich wurden insgesamt 23% der Patienten als Träger

von drei zerebralen Aneurysmen klassifiziert. Parallel dazu konnten sieben Patienten, also 7% der Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen aus Bern, als Träger von vier Aneurysmen identifiziert werden.

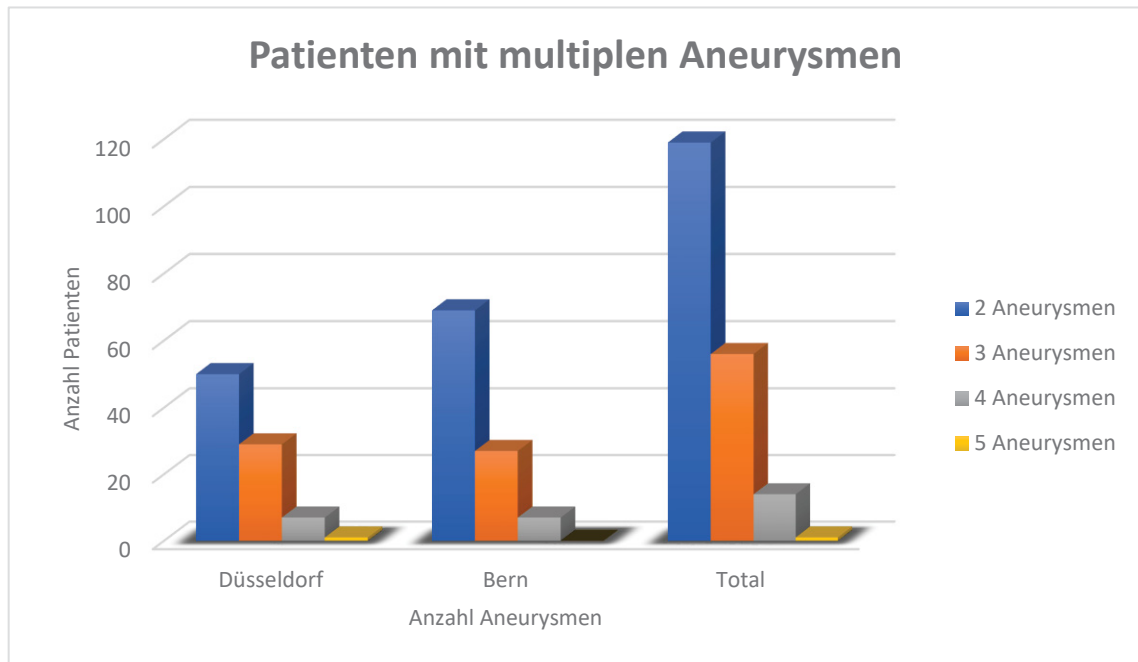


Abb. 5: Anzahl der Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen in Düsseldorf, in Bern und insgesamt. Es zeigt sich sowohl in Düsseldorf (58%) als auch in Bern (69%) eine deutlich höhere Anzahl von Patienten mit zwei intrakraniellen Aneurysmen als von Patienten mit drei oder mehr Aneurysmen.

Nachdem wir unsere Daten statistisch analysiert haben, kamen wir zu dem deskriptiven Ergebnis, dass sich die statistische Verteilung des Schweregrades der SAB begleitenden Symptomatik anhand der WFNS Skala in den beiden Abteilungen signifikant nicht unterschieden hat ($p=0.4824$). Der Mittelwert unserer Daten aus Düsseldorf beträgt 2.68, während der Mittelwert der Messungen, die aus Bern stammen, auf 2.85 gemessen wurde. Von hoher klinischer Relevanz ist das Ergebnis, dass sich sowohl in Düsseldorf als auch in Bern etwas mehr als die Hälfte der Patienten (Düsseldorf: 51,7%, Bern 52%) mit einer eher niedriggradigen klinischen Symptomatik vorgestellt haben, die eine WFNS-Klassifikation vom Grad I und II entspricht. Ausführlicher betrachtet haben sich in Düsseldorf ungefähr 41% unserer Patienten ($35/85=0,411$) mit einer Symptomatik mit einem Schweregrad WFNS I vorgestellt, während der Prozentsatz der Patienten dieser Kategorie in Bern circa 35% ($34/98=0,347$) beträgt. Für eine Symptomatik mit einer WFNS II. Grades sinken die Werte auf jeweils circa 10% für Düsseldorf ($9/85=0,105$) und circa 17% für Bern ($17/98=0,173$). Für die Stufe III sinken die Werte weiterhin und erreichen knapp 8% für unsere Patienten aus Düsseldorf und 6% in Bern.

Klinisch hoch interessant ist die hohe Anzahl von Patienten, die initial mit einer neurologischen Symptomatik eingeliefert worden sind, die einer WFNS-Klassifikation vom Wert IV und V entspricht. Ungefähr 19% der Patienten ($16/85=0,188$) die in Düsseldorf und circa 11% der Patienten ($11/98=0,112$), die in Bern behandelt worden sind, wurden auf den WFNS-Score IV eingestuft. Der Prozentsatz der Patienten, die anhand der WFNS-Klassifizierung auf dem maximalen Niveau und der damit verbundenen ungünstigen Prognose, sprich WFNS V. Grades, platziert worden sind, steigt noch höher und beträgt ungefähr 21% für unsere Patienten aus Düsseldorf ($18/85=0,211$) und 30% ($30/98=0,306$) für die Patienten aus Bern. Die Verteilung der Patienten in den WFNS-Stufen ist in der Abb. 6 graphisch dargestellt.

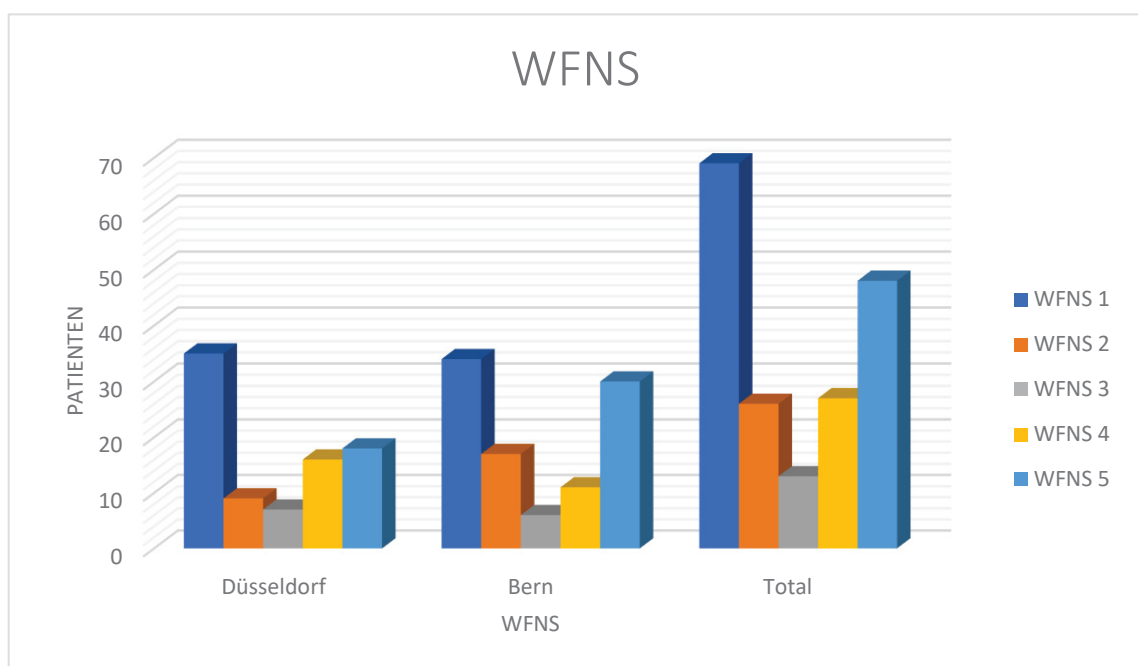


Abb. 6: **WFNS-Klassifizierung in Düsseldorf, in Bern und insgesamt.** Verteilung der Zahl der Patienten anhand der WFNS-Klassifizierung in Düsseldorf, in Bern und insgesamt im Rahmen unserer Studie. In beiden Abteilungen zeigte sich eine hohe Anzahl von Patienten mit einer SAB begleitenden Symptomatik der fünften WFNS-Stufe (21% für Düsseldorf und 30% für Bern).

Zur Beurteilung des Schweregrades der SAB mittels bildgebenden Verfahren wurde die initiale Verteilung des Blutes in der kraniellen Computertomographie gemessen und anhand der Fisher-Klassifikation bewertet [53]. Zwischen den beiden Abteilungen konnte sich zwar kein signifikanter Unterschied, aber allerdings eine leichte Tendenz darstellen. Der Mittelwert unserer Daten aus Düsseldorf bezüglich der Verteilung der SAB anhand der Fisher-Klassifikation wurde auf 3.17 gemessen, während der Mittelwert der Patienten, die in Bern behandelt worden sind, 2.95 beträgt. Genauer betrachtet wurden in Düsseldorf ungefähr 15% unserer Patienten ($13/85=0,152$) in die

erste Stufe eingestuft. In Bern sind das lediglich 2% der Patienten ($2/100=0,02$) gewesen. Des Weiteren haben wir in Düsseldorf im Rahmen dieser Arbeit fünf Studienteilnehmer, also 6% unserer Patienten mit einer Blutung Fisher-Grad II gehabt. Ähnlich verhält sich die Verteilung der Patienten in dem Fisher-Grad II auch in Bern mit 6 % ($6/100=0,06$).

Klinisch interessant ist die Verteilung der Patienten des III. und IV. Grades. In Düsseldorf wurden ungefähr 21% unserer Patienten, mit einer Blutung Fisher-Grad III in der initialen Computertomographie eingeliefert. In Bern steigt der Prozentsatz der Patienten dieser Gruppe auf 68% ($68/100=0,68$). Bezüglich der Zahl von Patienten, die anhand des Fisher-Scores auf dem Grad IV eingestuft worden sind, zeigt sich in Düsseldorf eine erhöhte Tendenz im Vergleich zu Bern. Genauer betrachtet haben wir im Rahmen dieser Studie in Düsseldorf 49 Menschen, also circa 58% unserer Patienten ($49/85=0,576$), mit einer Blutung Fisher-Grad IV identifiziert, während die Anzahl dessen in Bern prozentuell auf 24% sinkt ($24/100=0,24$).

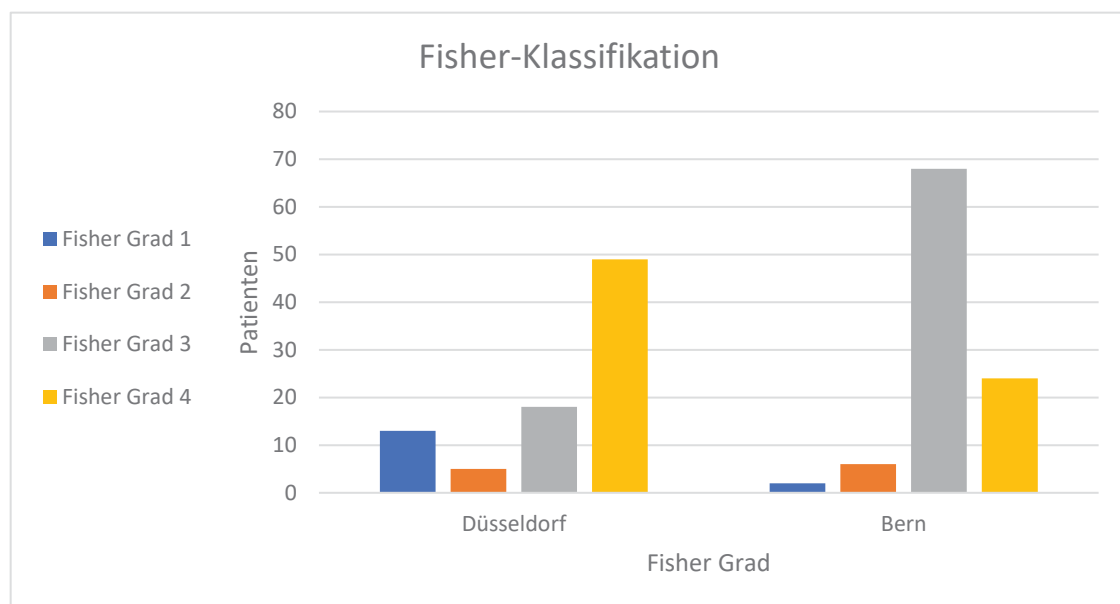


Abb. 7: **Fisher-Klassifizierung in Düsseldorf und in Bern.** Zwischen den beiden Abteilungen konnte sich zwar kein signifikanter Unterschied, aber eine Tendenz darstellen. Der Mittelwert der Daten der Verteilung der SAB anhand der Fisher-Klassifikation aus Düsseldorf wurde auf 3.17 gemessen, während der Mittelwert der Patienten, die in Bern behandelt worden sind, ungefähr 2.95 beträgt.

3.3 Anatomische aneurysmatische Parameter

Bei der statistischen Analyse und Auswertung der anatomischen und vaskulären aneurysmatischen Parameter wurde zunächst die paired analysis durchgeführt. Wir

fürten dementsprechend für jede relevante Variable eine paired analysis zwischen dem rupturierten und dem größten nicht rupturierten Aneurysma desselben Patienten durch. Die paired analysis wurde dementsprechend für jeden relevanten Parameter desselben individuellen Patienten durchgeführt. Als größtes nicht rupturiertes Aneurysma wird für jeden Einflussfaktor dieses nicht rupturierte Aneurysma definiert, wo der jeweilige Einflußfaktor seine maximale Ausprägung erreicht.

Bei dem paired t-Test zwischen dem rupturierten und dem größten, nicht rupturierten Aneurysma des individuellen Patienten unterscheiden sich die beiden zerebralen Aneurysmen statistisch signifikant in Bezug auf die Höhe mit einem p-Wert von $< 2.2e-16$. Es wurde also mittels paired analysis die maximale Höhe des rupturierten Aneurysmas mit der maximalen Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas am selben Patienten direkt verglichen. In diesem Falle wurde also unter dem Begriff „größtes nicht rupturiertes Aneurysma“ dieses zerebrale Aneurysma des Patienten, welches den maximalen Wert für die Höhe aufweist, definiert. Der kritische Wert für eine Ruptur bezüglich der aneurysmatischen Höhe, (also für den längsten Abstand von dem aneurysmatischen Hals bis zum Dome), beträgt im Durchschnitt 6.29 mm, SD: 3.7 mm vs. 3.69 mm, SD: 2.66 mm für das größte nicht rupturierte Aneurysma. Genauer betrachtet scheint die aneurysmatische Höhe des rupturierten Aneurysmas in ungefähr 83.24% unserer Patienten auf einen höheren Wert zu liegen als die Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas.

Bei der explorativen Analyse zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Wert bezüglich der Korrelation zwischen der Höhe des rupturierten und der Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas mit einem Signifikanzniveau von $p < 3.021e-07$. Dies bedeutet also, dass anhand der Ergebnisse unserer Studie die Aneurysmahöhe signifikant mit dem Rupturrisiko korreliert. In 83,24% der Fälle war also die Höhe des rupturierten zerebralen Aneurysmas größer als die Höhe des nicht rupturierten Aneurysmas (6.29 mm vs. 3.69 mm).

Diese Ergebnisse lassen sich gemeinsam mit der Verteilung der Höhe des rupturierten und des größten nicht rupturierten Aneurysmas für jedes Paar auch in der Abb. 8 darstellen.

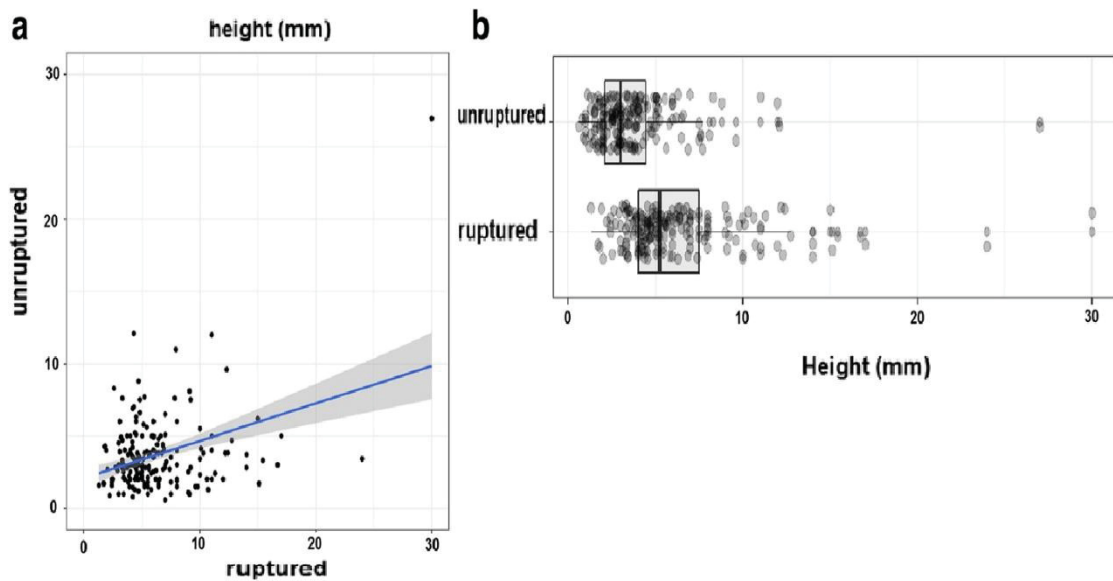


Abb. 8: **Korrelation der aneurysmatischen Höhe und der aneurysmatischen Rupturtendenz.** Korrelation der aneurysmatischen Höhe mit der Rupturtendenz eines Aneurysmas bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen [50]. a. Bei der paired analysis hatte das rupturierte Aneurysma eine statistisch signifikant größere Höhe (Hals zum Dome Abstand in mm) im Vergleich zum größten nicht rupturierten Aneurysma. B. Wie in der box plot analysis dargestellt, beträgt der kritische Wert der Höhe für eine aneurysmatische Ruptur im Durchschnitt 6.29 ± 3.7 mm.

Die aneurysmatische Breite verhält sich in der vorliegenden Arbeit bei der paired analysis ähnlich wie die aneurysmatische Höhe. Es wurde also mittels paired analysis die maximale Breite des rupturierten Aneurysmas mit der maximalen Breite des größten nicht rupturierten Aneurysmas am selben Patienten direkt verglichen. In diesem Fall wurde dasjenige zerebrale Aneurysma aus den nicht rupturierten Aneurysmen des Patienten, welches den maximalen Wert für die Breite aufwies, als größtes nicht rupturierte Aneurysma definiert. Dementsprechend war die Breite des rupturierten Aneurysmas signifikant größer als die Breite des größten nicht rupturierten Aneurysmas mit einem Signifikanzwert von $p < 2.2e-16$.

Bei der explorativen Analyse zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Wert für die Korrelation zwischen der Breite des rupturierten und der Breite des größten nicht rupturierten Aneurysmas ($p = 3.248e-06$).

Genauer betrachtet lag der kritische Wert der aneurysmatischen Breite bezüglich einer aneurysmatischen Ruptur im Durchschnitt bei 6.34 mm, SD: 3.71 mm (vs. 3.71 mm, SD: 2.81 mm für nicht rupturierte zerebrale Aneurysmen). Die Abb. 9 zeigt graphisch die Ergebnisse unserer Arbeit für die Breite sowohl der rupturierten als auch der nicht rupturierten Aneurysmen.

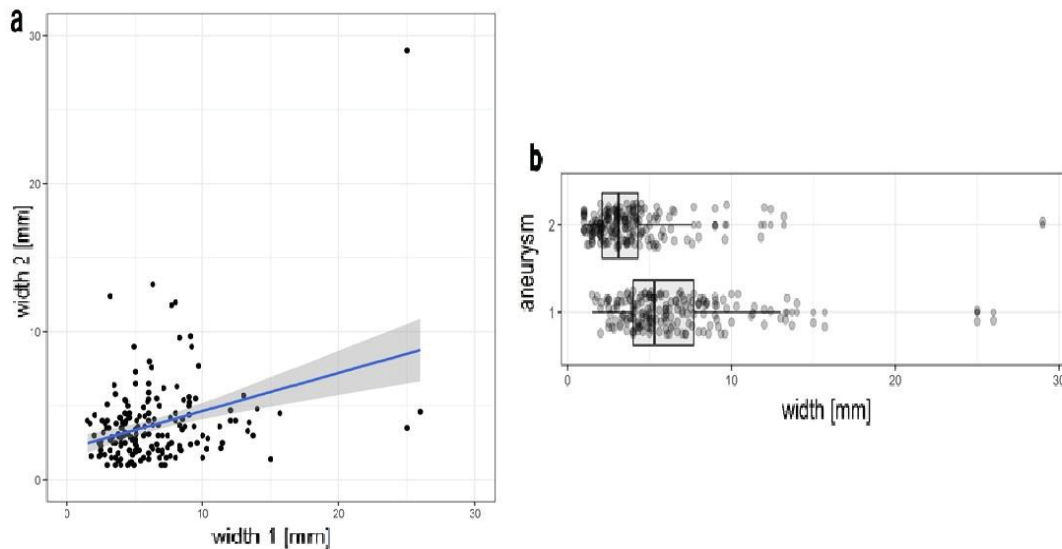


Abb. 9: **Korrelation der aneurysmatischen Breite und der aneurysmatischen Rupturtendenz.** Korrelation der aneurysmatischen Breite mit der Rupturtendenz eines Aneurysmas bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen [50]. a. Die Breite des Aneurysmas war bei den rupturierten zerebralen Aneurysmen statistisch signifikant höher als bei den nicht rupturierten Aneurysmen. b. Die box plot analysis zeigt den kritischen Wert der Breite für eine aneurysmatische Ruptur. Dieser beträgt im Durchschnitt 6.3 ± 3.7 mm.

Bei den Messungen des aneurysmatischen Halses wurde dagegen anhand der Ergebnisse unserer Arbeit festgestellt, dass die Größe des Halses bei der explorativen Analyse nicht signifikant mit der Rupturwahrscheinlichkeit korreliert. Der Hals des rupturierten und der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas zeigen also bei der explorativen Analyse keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0.0589$).

Bei dem paired t-Test unterscheiden sich jedoch der Hals des rupturierten und der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas statistisch signifikant mit einem Signifikanzniveau von $p = 4.366e-10$. Der Hals der rupturierten Aneurysmas beträgt im Durchschnitt 3.2 ± 1.3 mm und der Hals des größten nicht rupturierten Aneurysmas beträgt durchschnittlich 2.5 ± 1.2 mm. (3.2 mm, SD: 1.3 mm für rupturierte Aneurysmen vs. 2.5 mm, SD: 1.2 mm für nicht rupturierte Aneurysmen, Abb. 10).

Bei 50 Patientenfällen (27%) hatte der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas einen größeren Wert als der Hals des rupturierten Aneurysmas.

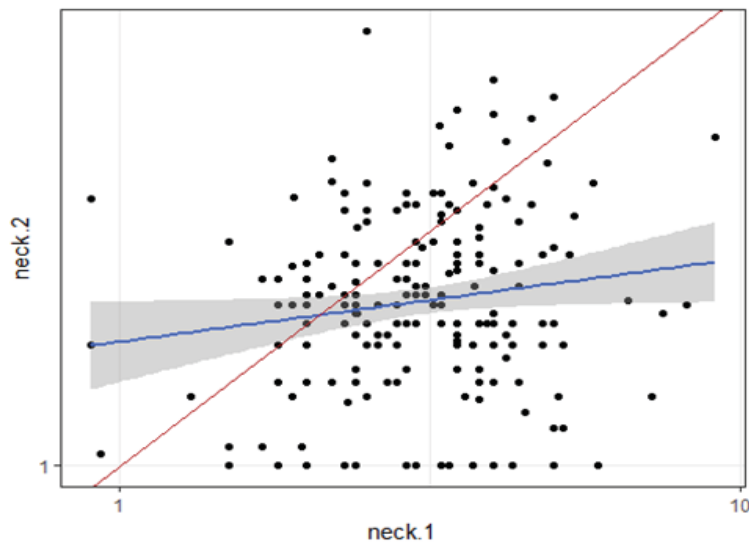


Abb. 10: **Korrelation des aneurysmatischen Halses mit der aneurysmatischen Rupturtendenz.** Korrelation des aneurysmatischen Halses mit der Rupturtendenz eines Aneurysmas bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen [50]. Bei der explorativen Analyse wurde keine statistische Signifikanz für den aneurysmatischen Hals gezeigt ($p = 0.0589$). Bei der paired t analysis unterscheiden sich jedoch der Hals des rupturierten und der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas statistisch signifikant ($p = 4.366e-10$).

Die zerebralen Aneurysmen lassen sich anhand ihrer Konfiguration in weitere Untergruppen unterteilen. In unserer Arbeit wurden dementsprechend nicht-lobulierte Aneurysmen, die prinzipiell einfach konfiguriert waren, von multilobulierten (irregulären) Aneurysmen unterschieden und verglichen. Zu den komplexen (irregulären) Aneurysmen zählen demzufolge die mehrfach gelappten Aneurysmen. Weitere Aneurysmen, die aufgrund von diversen technischen und radiologischen Gründen nicht mit Sicherheit klassifizierbar gewesen sind, wurden zur Sicherstellung und Bewahrung der Qualitätsstandards der Studie nicht analysiert.

Bei der Mehrheit der Aneurysmen in unserer Arbeit handelte es sich um nicht lobulierte Aneurysmen. Nach der Untersuchung und Analyse unserer Daten wurden 290 nicht lobulierte Aneurysmen detektiert. Von diesen nicht gelappten Aneurysmen ließen sich 99 Aneurysmen (ungefähr 34%), die zum Zeitpunkt der Studie rupturiert waren, identifizieren. Dementsprechend waren zum Zeitpunkt der Studie 66% der nicht gelappten zerebralen Aneurysmen, nicht rupturiert ($191/290=0,658$). Bei den 100 multilobulierten Aneurysmen beträgt die Anzahl der Aneurysmen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung rupturiert waren, 74 (74%). Die Anzahl der multilobulierten Aneurysmen, die nicht rupturiert gewesen sind, wurde dementsprechend auf 26% berechnet. Der Signifikanzwert dieser Differenz zwischen nicht gelappten und multilobulierten Aneurysmen lag bei $p < 4.495e-12$.

Des Weiteren lag die mittlere Höhe der multilobulierten Aneurysmen im Durchschnitt bei 6.15 mm, während die nicht gelappten Aneurysmen unserer Studie eine Höhe mit einem durchschnittlichen Wert von 4.21 mm hatten.

Die statistische Analyse der Ergebnisse unserer Studie zeigte, dass sich die 50% Grenze (Odds-Ratio 1:1) für die multilobulierten Aneurysmen auf einem Wert von 3.1mm für die aneurysmatische Breite befindet. Für die nicht lobulierten Aneurysmen unserer Studie beträgt dieser Wert 5.7mm. Die Odds-Ratio für multilobulierte / unilobulierte Aneurysmen lag bei 2.79. Die aneurysmatische Morphologie steht also in signifikanter Verbindung zur Rupturwahrscheinlichkeit und die multilobulierten Aneurysmen haben anhand unserer Ergebnisse eine deutlich höhere Rupturtendenz verglichen mit den nicht lobulierten Aneurysmen.

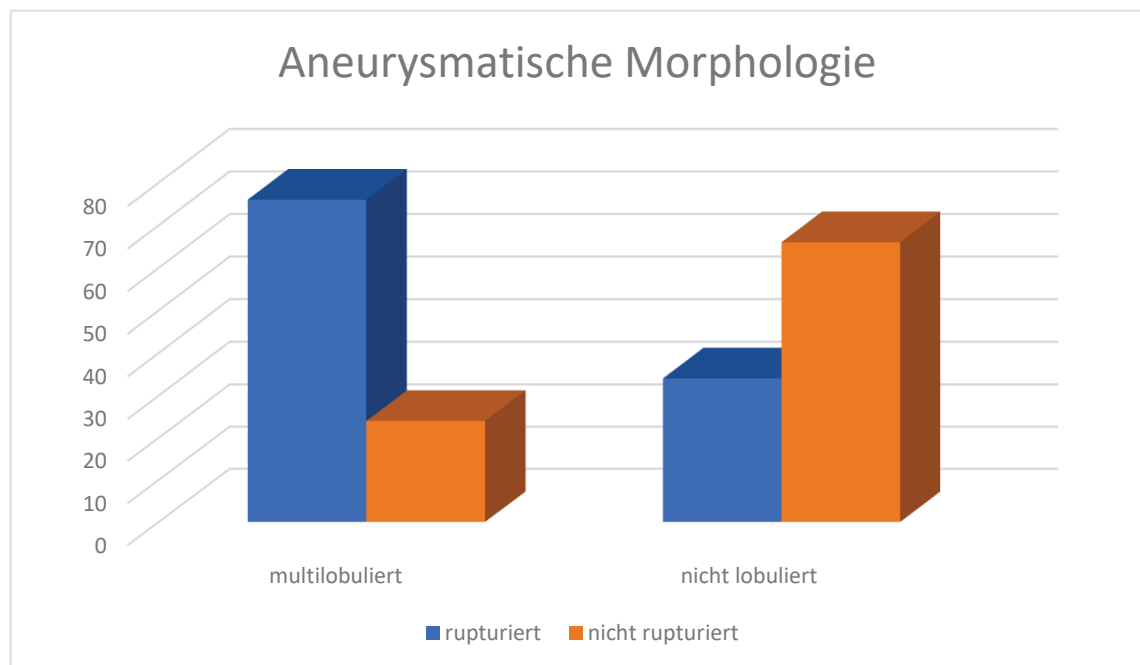


Abb. 11: **Korrelation der aneurysmatischen Morphologie und der Rupturtendenz.** Die aneurysmatische Konfiguration steht in signifikanter Verbindung zur Rupturwahrscheinlichkeit. Multilobulierte Aneurysmen haben eine deutlich erhöhte Rupturtendenz als unilobulierte Aneurysmen. Dementsprechend waren zum Zeitpunkt der Studie, 66% der nicht gelappten zerebralen Aneurysmen, nicht rupturiert (191/290=0,658). Bei den 100 multilobulierten Aneurysmen beträgt der Prozentsatz der Aneurysmen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung rupturiert waren, 74 % ($p < 4.495e-12$).

3.4 Vaskuläre Parameter

Die Lokalisation des Aneurysmas konnte anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich der Rupturtendenz keinen statistisch signifikanten Wert im Rahmen

der paired analysis erreichen. Genauer betrachtet und wie auch in der Abb. 12 graphisch abgebildet, zeigten die Aneurysmen der ACI eine Tendenz, sich häufiger in der Unterpopulation der nicht rupturierten Aneurysmen als in der Untergruppe der rupturierten Aneurysmen (64 vs. 14) zu befinden. Intrakranielle Aneurysmen der MCA wurden öfter in der Untergruppe, der nicht rupturierten Aneurysmen beobachtet. Aneurysmen der PCOM lassen sich dagegen öfter in der Gruppe der rupturierten Aneurysmen darstellen (34 vs. 27). Die weiteren intrakraniellen Aneurysmen scheinen sich gleichmäßig auf beide Gruppen zu verteilen.

Trotz der Tatsache, dass die Lokalisation des Aneurysmas in unserer Arbeit in der multivariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Level erreicht hat, konnte bei der Chi-Quadrat-Analyse ein statistisch hoch signifikantes Niveau mit einem Signifikanzwert von $p < 0.00003$ erreicht werden. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich also im Allgemeinen eine Tendenz der Aneurysmen der PCOM häufiger zu verbluten im Vergleich zu den Aneurysmen der ACI. Trotzdem scheint die aneurysmatische Lokalisation aktuell als prädiktiver Parameter im Falle von Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen anhand unserer Ergebnisse eher nicht ausreichend für die zuverlässige Bestimmung des zerebralen Aneurysmas mit der höchsten Rupturwahrscheinlichkeit zu sein. Außerdem konnte bei dem Vergleich der Lokalisationsseite des rupturierten Aneurysmas und der Lokalisationsseite des größten nicht rupturierten Aneurysmas kein Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0.712$). Dabei wurden die zerebralen Aneurysmen hinsichtlich der Lokalisationsseite unter linksseitig, rechtsseitig und zentral gelegene Aneurysmen unterteilt.

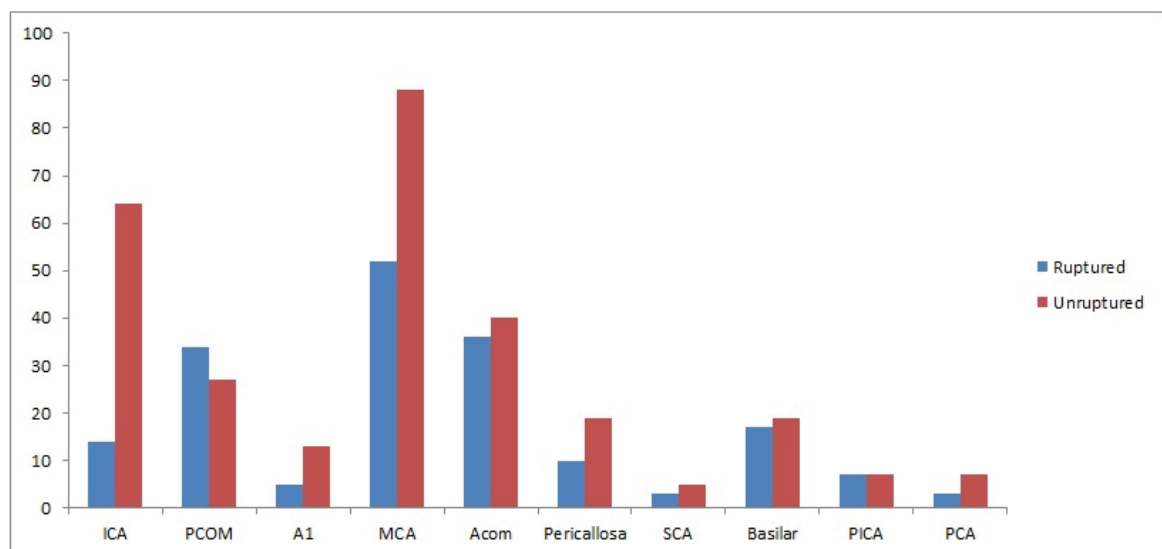


Abb. 12 **Korrelation der aneurysmatischen Lokalisation und Rupturtendenz.** Untersuchung der aneurysmatischen Lokalisation und der Rupturtendenz [50]. Die Aneurysmen der ACI zeigten eine Tendenz, sich häufiger in der Unterpopulation der nicht rupturierten Aneurysmen, als in der Untergruppe

der rupturierten Aneurysmen (64 vs. 14) zu befinden. Intrakranielle Aneurysmen der MCA wurden öfter in der Untergruppe der nicht rupturierten Aneurysmen beobachtet. Aneurysmen der PCOM lassen sich dagegen öfter in der Gruppe der rupturierten Aneurysmen darstellen (34 vs. 27). Die weiteren Aneurysmen scheinen sich gleichmäßig auf beide Gruppen zu verteilen.

Anhand unserer Ergebnisse konnten die weiteren vaskulären Variablen bei dem paired t-Test keinen statistisch signifikanten Wert in Bezug auf die aneurysmatische Rupturtendenz erreichen. Genauer betrachtet wurde bei dem rupturierten Aneurysma im Durchschnitt ein Einflusswinkel von $131^\circ \pm 31.7^\circ$ beobachtet, während das größte nicht rupturierte Aneurysma einen durchschnittlichen Einflusswinkel von $127.6^\circ \pm 28.7^\circ$ aufgewiesen hat. Es zeigte sich also bei der paired t analysis hinsichtlich des Einflusswinkels des Blutes keine statistisch signifikante Diskrepanz zwischen dem rupturierten und dem größten nicht rupturierten Aneurysma (Signifikanzwert $p = 0.088$). Bei der explorativen Analyse zeigt sich ebenfalls keine statistische Signifikanz aber jedoch ein Trend für eine schwache Korrelation zwischen dem Winkel des rupturierten Aneurysmas und dem Einflusswinkel des größten nicht rupturierten Aneurysmas ($p = 0.022$). Außerdem wurde der Cosinus des Einflusswinkels des Blutes bei beiden Aneurysmen berechnet und verglichen. Dabei zeigte sich bei der explorativen Analyse zwischen dem Cosinus des rupturierten und dem Cosinus des größten nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmas eine schwache signifikante Korrelation mit einem p Wert von 0.0001526. Bei dem paired t-Test zeigte sich jedoch bezüglich des Cosinus der beiden Aneurysmen keine statistische Signifikanz ($p = 0.1483$). Diese Ergebnisse sind in der Abb. 13 graphisch dargestellt.

Des Weiteren konnte im Rahmen unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gefäßparametern des rupturierten und des größten nicht rupturierten Aneurysmas beobachtet werden. Der Durchmesser des proximalen Gefäßes lag im Durchschnitt bei 2.49 ± 0.8 mm während der Durchmesser des größten nicht rupturierten Aneurysmas durchschnittlich bei 2.64 ± 0.96 mm lag. Als erstes distales Gefäß wurde dieses von den beiden Gefäßen, welches 5mm nach dem Abgang des Aneurysmas den größeren Durchmesser aufgewiesen hat, definiert. Als distales Gefäß II wurde dementsprechend das Gefäß mit dem kleineren Durchmesser, ungefähr 5 mm nach dem Abgang des Aneurysmas, definiert. Bezüglich des ersten distalen Gefäßes wurde bei dem rupturierten Aneurysma ein durchschnittlicher Durchmesser von 2.1 ± 0.72 mm und bei dem größten nicht rupturierten Aneurysma ein Durchmesser von 2.2 ± 0.93 mm gemessen. Hinsichtlich des zweiten distalen Gefäßes wurde für den Gefäßdurchmesser bei dem rupturierten Aneurysma ein durchschnittlicher Wert von 2.29 ± 0.75 mm gemessen; der Wert des Durchmessers von dem zweiten Gefäß lag bei dem größten nicht rupturierten Aneurysma im Durchschnitt bei 1.71 ± 0.58 mm.

Es wurde also weder für den Durchmesser des proximalen Gefäßes ($p = 0.11$) noch für den Durchmesser des ersten distalen Gefäßes ($p = 0.22$) oder für den Durchmesser des

zweiten distalen Gefäßes ($p = 0.59$) eine statistische Signifikanz bezüglich der aneurysmatischen Rupturtendenz bei dem paired t-Test erreicht.

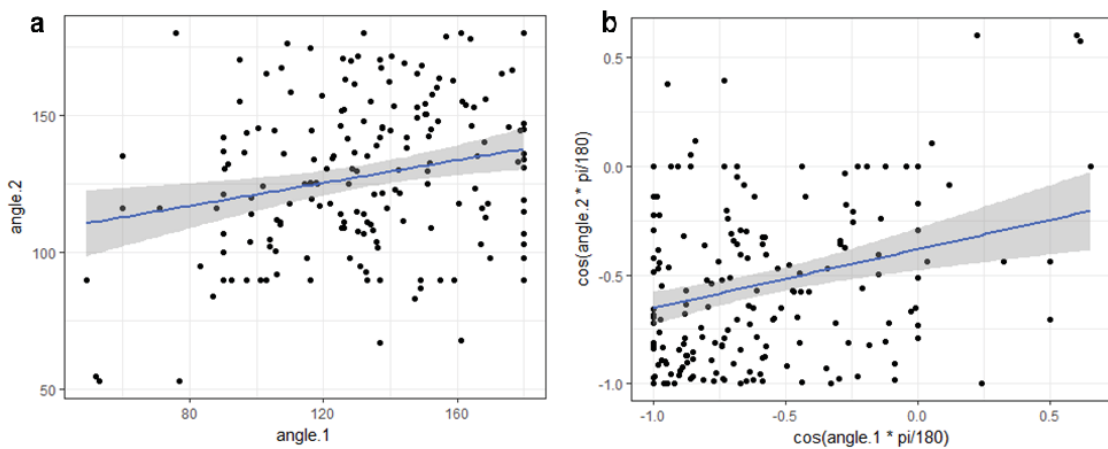


Abb. 13 : **Korrelation des Einflusswinkels des Blutes in das Aneurysma mit der aneurysmatischen Rupturtendenz.** Vergleich des Einflusswinkels (a) und des Cosinus (b) des Winkels des rupturierten zerebralen Aneurysmas und des größten nicht rupturierten zerebralen Aneurysmas [50].

3.5 Logistische Regressionsanalysen

Die logistische Regressionsanalyse in dem metrischen Raum zeigte wie auch in Abb. 14 graphisch dargestellt, nachdem die statistisch nicht signifikanten Parameter schrittweise eliminiert worden waren, dass die aneurysmatische Breite und die aneurysmatische Morphologie signifikant mit einer erhöhten Rupturwahrscheinlichkeit korrelieren. Insbesondere multilobulierte Aneurysmen haben eine hochgradige Rupturtendenz. Genauer betrachtet lag die 50% Grenze (Odds-Ratio 1:1) für multilobulierte Aneurysmen bei einer Breite mit einem Wert von 3.1 mm, während dieser Wert für unilobulierte bei 5.7mm lag. Die Odds-Ratio für multilobuliert / unilobuliert wurde auf 2.79 berechnet.

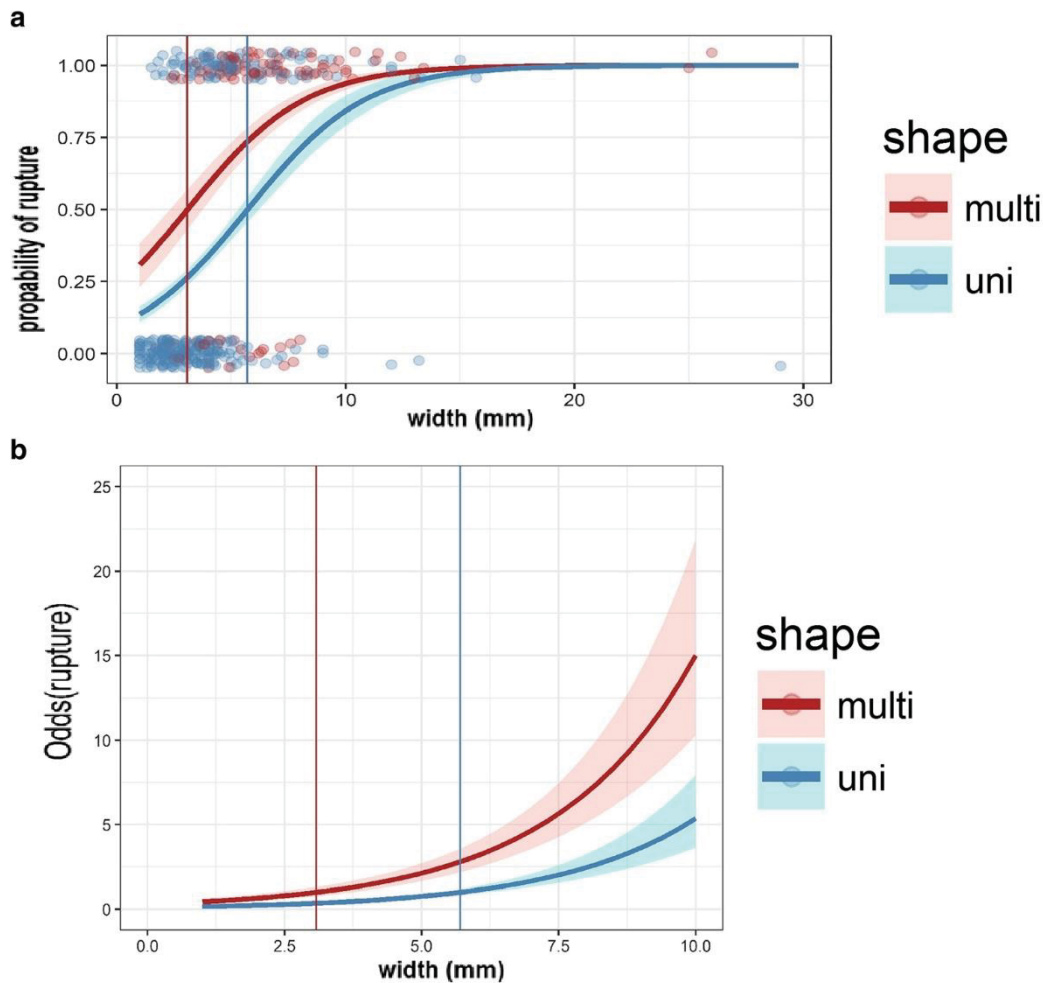


Abb. 14: **Logistische Regressionsanalysen der aneurysmatischen Morphologie.** Die aneurysmatische Form und Breite stehen in statistisch signifikanter Verbindung mit der Rupturwahrscheinlichkeit [50]. Die Regressionsanalyse für die metrischen Variablen zeigte, nachdem die statistisch nicht signifikanten Parameter schrittweise eliminiert worden sind, dass die aneurysmatische Form und Breite signifikant mit einer erhöhten Rupturwahrscheinlichkeit korrelieren. Insbesondere multilobulierte Aneurysmen haben eine hohe Rupturtendenz. a. Für multilobulierte Aneurysmen lag die 50% Grenze (Odds-Ratio 1:1) bei einer Breite mit einem Wert von 3.1 mm, während dieser Wert für unilobulierte bei 5.7mm lag. b. Die Odds-Ratio für multilobuliert / unilobuliert beträgt 2.79.

In ähnlicher Weise sind wir bei den logistischen Regressionsanalysen in dem logarithmischen Raum (logistic regression analysis in logarithmic space) wie auch bei der logistic regression analysis in metric space vorangegangen. Nach der schrittweisen Elimination der statistisch nicht signifikanten Parameter sind schließlich drei aneurysmatische Faktoren geblieben: Breite, Höhe und Morphologie (Abb. 15). Im weiteren Verlauf haben wir die geometrischen Variablen ausgeschlossen, um nur die aneurysmatischen Ratios und die Aneurysmaform zu berücksichtigen und zu untersuchen. Dabei scheinen nach der schrittweisen Elimination nur die Breite / Hals Ratio und die aneurysmatische Morphologie hoch signifikant zu sein (Breite / Hals

Ratio: 1.98, SD: 0.8 (rupturiert) vs. 1.5, SD: 0.68 (nicht rupturiert), $p < 1e-9$). Genauer betrachtet lag die 50% Grenze (Odds-Ratio 1:1) für die Breite / Hals Ratio und die Form im Falle der multilobulierten Aneurysmen bei 1, während diese Grenze für die unilobulierten Aneurysmen 2.2 beträgt. Die Odds-Ratio für die Ratio Breite / Hals von multilobulierten und unilobulierten Aneurysmen beträgt 4.26. Außerdem wurde die Höhe / Hals Ratio (Aspect-Ratio) untersucht und analysiert. Diese Ratio zeigte eine statistische Signifikanz mit einem Signifikanzwert von $p < 0.01$ bei dem t-Test für zwei unabhängige Variablen und in der paired analysis. Am Ende haben wir die Ratios und den hochsignifikanten Parameter der Höhe benutzt und sind zum Ergebnis gekommen, dass die einzige statistisch signifikante Korrelation, die beobachtet worden ist, die Korrelation der Höhe mit der aneurysmatischen Konfiguration gewesen ist.

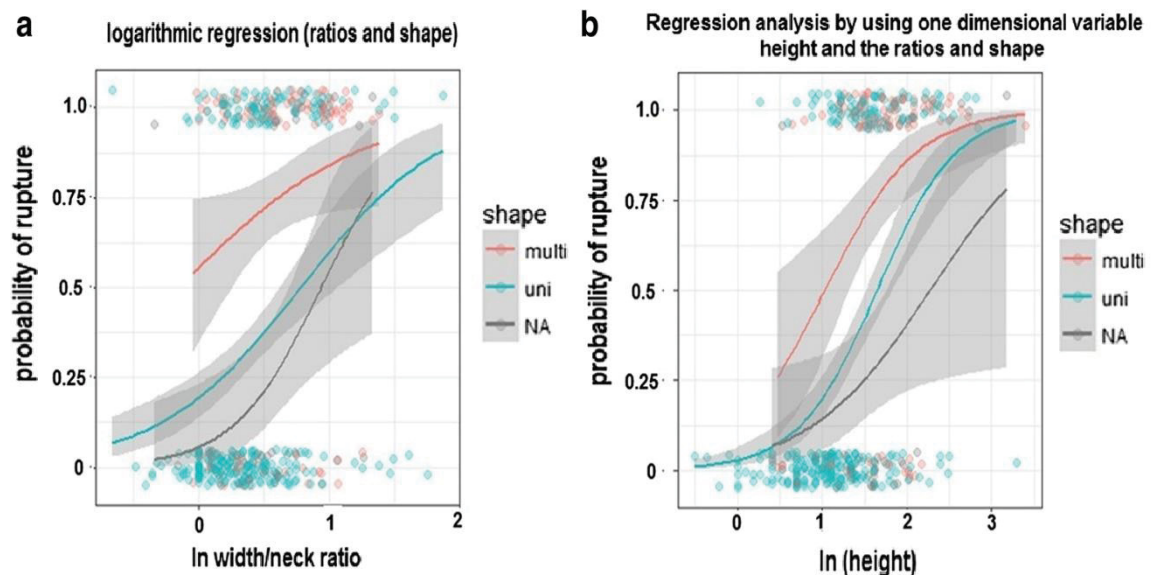


Abb. 15: **Logistische Regressionsanalysen** [50]. a. Die logistischen Regressionsanalysen mit der Eliminierung der statistisch nicht signifikanten Parameter zeigen, dass die Rupturwahrscheinlichkeit mit der aneurysmatischen Morphologie und der Ratio von Breite / Hals korrelieren. b. Die logistische Regressionsanalyse der metrischen Größe für Höhe, Ratios und Morphologie stellte fest, dass die Höhe und Form des Aneurysmas die Rupturgefahr signifikant beeinflussen.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der aneurysmatischen Rupturtendenz und folgenden aneurysmatischen Parametern: Höhe, Breite, Morphologie. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der aneurysmatischen Rupturtendenz und der Aspect-Ratio (Höhe / Hals) bei dem

Vergleich zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen (1.97 ± 0.82 versus 1.53 ± 0.83) beobachtet. In unserer Arbeit wurde eine statistisch signifikante Differenz für den Bottleneck-Faktor zwischen den rupturierten und den nicht rupturierten Aneurysmen gefunden (1.98 ± 0.8 versus 1.49 ± 0.6). Unter Bottleneck-Faktor wird die Breite / Hals Ratio verstanden. Bei den restlichen untersuchten Parametern konnte bei der Analyse zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen, keine statistische Signifikanz bei der Korrelation mit der Rupturwahrscheinlichkeit erreicht werden (Tabelle 3). Genauer betrachtet waren also, anhand unserer Daten auch die vaskulären Variablen, die mit den Fließparametern des Blutes in Verbindung stehen, hierbei nicht signifikant. Dazu gehören zum Beispiel der Durchmesser der zuführenden und der distalen Arterien, der Flußwinkel des Blutes in das zerebrale Aneurysma und die entsprechenden Ratios.

Bei der Tabelle 3 werden unsere Durchschnittswerte und die Standardabweichungen für die evaluierten Parameter dieser Studie dargestellt. Die aneurysmatische Höhe und die Breite waren also statistisch hoch signifikant (p Wert $< 0.00...1$). Die Ratio von Breite / Hals (Bottleneck-Faktor) und die Ratio Höhe / Hals (Aspect-Ratio) haben bei der t Test Analyse für zwei unabhängigen Variablen und bei der paired analysis einen statistisch signifikanten Wert von $p < 0.01$ erreicht.

Aneurysm	Rupturiert	Nicht Rupturiert
Höhe	6.29 ± 3.7 mm	3.69 ± 2.66 mm
Breite	6.34 ± 3.71 mm	3.71 ± 2.81 mm
Hals	3.23 ± 1.26 mm	2.46 ± 1.16 mm
Einflusswinkel	131 ± 31.7°	127.6 ± 28.7°
Durchschnitt des proximalen Gefäßes	2.49 ± 0.8 mm	2.64 ± 0.96 mm
Durchschnitt des distalen Gefäßes I	2.1 ± 0.72 mm	2.2 ± 0.93 mm
Durchschnitt des distalen Gefäßes II	2.29 ± .75 mm	1.71 ± 0.58 mm
Höhe/Breite Ratio	1.17 ± 0.5	1.21 ± 0.4
Höhe/Hals Ratio	1.97 ± 0.82	1.53 ± 0.83
Breite/Hals Ratio	1.98 ± 0.8	1.49 ± 0.6

Tabelle 3 : **Die Durchschnittswerte unserer Studie mit ihren Standardabweichungen.** Die Durchschnittswerte mit ihren Standardabweichungen für die evaluierten aneurysmatischen und vaskulären Parameter unserer Studie.

Bei der Abb. 16 werden vier adäquate Beispiele aus unserer Studie von rupturierten zerebralen Aneurysmen mit hoher Blutungsgefährdung und vier Beispiele von nicht rupturierten Aneurysmen mit geringer Rupturwahrscheinlichkeit präsentiert. Es wurden also anhand der metrischen Durchschnittswerte der analysierten statistischen Parameter die anatomischen Eigenschaften von rupturierten zerebralen Aneurysmen mit einer hohen Rupturwahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Charakteristika von nicht rupturierten Aneurysmen mit einer geringen Blutungsgefahr optisch illustriert. Dazu wurden folgende Parameter gemessen und analysiert: Höhe, Breite, Größe des Halses, Höhe / Breite Ratio, Breite / Hals Ratio (Bottleneck-Faktor), Höhe / Hals Ratio (Aspect-Ratio), Durchmesser der beiden distalen und der proximalen Arterien und Fließwinkel des Blutes.

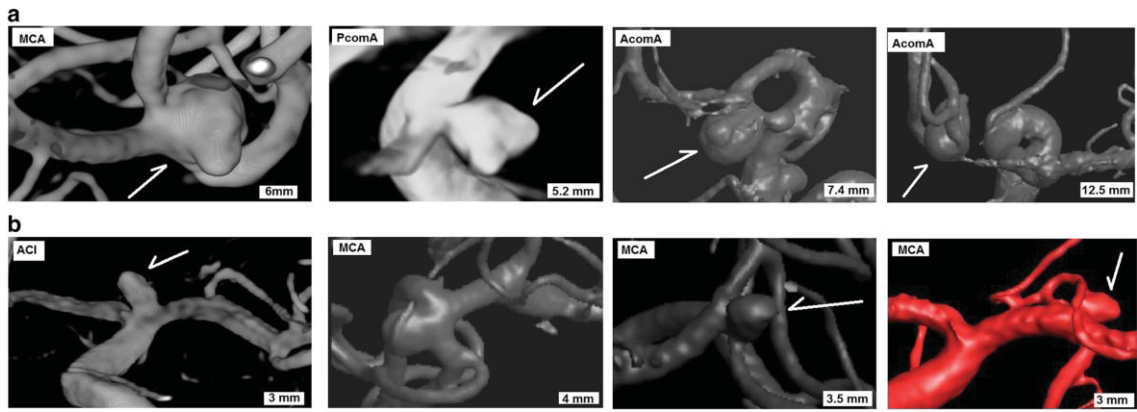


Abb. 16: **Optische Darstellung von zerebralen Aneurysmen mit hoher Blutungsgefahr versus zerebrale Aneurysmen mit geringer Rupturwahrscheinlichkeit.** [50]. a Vier Beispiele von rupturierten zerebralen Aneurysmen mit ihrer Lokalisation und Höhe. b. Vier Beispiele von nicht rupturierten zerebralen Aneurysmen ebenfalls mit ihrer Lokalisation und Höhe.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der aktuellen wissenschaftlichen Lage

Die Optimierung des therapeutischen Procedere bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen ist Gegenstand der aktuellen Fachdiskussion. Für eine präzise Evaluation der aneurysmatischen Blutungsgefahr gegenüber dem therapeutischen Nutzen sind aussagekräftige Daten bezüglich der aneurysmatischen Rupturgefährdung und der Effektivität der unterschiedlichen Behandlungsalternativen essentiell. Die Einschätzung des Rupturrisikos intrakranieller Aneurysmen ist also weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Einige große Studien mit nicht-rupturierten intrakraniellen Aneurysmen schätzen, dass das Blutungsrisiko für Aneurysmen größer als 10 mm signifikant höher als bei kleineren Aneurysmen ist. Demgegenüber stehen Ergebnisse anderer Studien mit tatsächlich gebluteten Aneurysmen, bei denen diese im Schnitt deutlich kleiner als 10 mm gewesen sind [56, 57]. Es besteht somit auf jeden Fall eine deutliche Diskrepanz zwischen dem geschätzten natürlichen Verlauf intrakranieller Aneurysmen und den Beobachtungen im klinischen Alltag mit zumeist kleineren Aneurysmen. Demzufolge könnte grundsätzlich resümiert werden, dass die aneurysmatische Größe allein als solider prädiktiver Faktor zur Einschätzung des Rupturrisikos nicht immer ausreichend zuverlässig ist. Dementsprechend wäre ein weiterer Ansatz zur Einschätzung der Rupturwahrscheinlichkeit von zerebralen Aneurysmen die gezielte Untersuchung der aneurysmatischen Morphologie und Anatomie. Auf diese Weise werden rupturierte und nicht-rupturierte Aneurysmen bei unterschiedlichen Patienten untersucht, um eventuelle prädiktive, aneurysmatische Faktoren zu bestimmen und zu identifizieren. Ein Nachteil dieser Herangehensweise ist allerdings die Einbeziehung vieler unterschiedlicher inter-individueller Co-Faktoren der unterschiedlichen Patienten, die grundsätzlich mit der Erhöhung der aneurysmatischen Blutungstendenz korrelieren.

Noch komplexer scheint die Optimierung der therapeutischen Strategie bei Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen zu sein. Die Anzahl von Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen variiert anhand der aktuellen Fachliteratur zwischen 5 und 33% von allen Trägern von zerebralen Aneurysmen [13, 14]. Im Durchschnitt weisen $\frac{1}{4}$ der Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen, die eine Subarachnoidalblutung als Folge eines rupturierten intrakraniellen Aneurysmas erleiden, häufig auch mindestens ein weiteres Aneurysma auf, sind also Träger von multiplen zerebralen Aneurysmen [50]. Dementsprechend kann es im klinischen Alltag bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen und Subarachnoidalblutung aufgrund der Ruptur eines dieser Aneurysmen zu Schwierigkeiten bei der Identifikation des rupturierten Aneurysmas kommen. Um eine inadäquate Behandlung des inzidentellen, nicht-

rupturierten Aneurysmas zu verhindern, wird eine objektive Identifikationsmethode des rupturierten Aneurysmas bedeutend. Die Entscheidung allein anhand der Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum kann eventuell zu schwerwiegenden Fehlern führen. Ein wichtiges Ziel dieser Studie war also die Analyse von Parametern, die zu der Identifikation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit multiplen Aneurysmen und Subarachnoidalblutung beitragen können. Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Studie ist die Untersuchung und der direkte Vergleich der Charakteristika rupturierter Aneurysmen mit den Charakteristika nicht-rupturierter Aneurysmen, um anhand der Aneurysmakonfiguration und Anatomie, die Umstände, die zu einer Aneurysmaruptur führen, ausführlicher verstehen zu können. Die Vorteile dieser intra-individuellen Vorgehensweise sind darin zu finden, dass diverse inter-individuelle Co-Faktoren der unterschiedlichen Patienten, wie z.B. allgemeine Gefäßsituation, Perfusionsdruck, individuelle kardiovaskuläre Risikofaktoren etc., bei der Beurteilung eine eher untergeordnete Rolle spielen. Der bizontrale Charakter unserer Arbeit ermöglicht außerdem auch einen objektiven internen Vergleich für unsere Ergebnisse aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf mit den Daten aus Bern.

4.2 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden in beiden Abteilungen im Rahmen dieser Arbeit 186 Patienten mit multiplen Aneurysmen in einer Anzahl von 1080 SAB Patienten identifiziert (186/ 1080 =17,2%). Die epidemiologischen Daten aus unserer Studie stimmen also grundsätzlich mit der aktuellen Fachbibliographie bezüglich der Prävalenz von multiplen zerebralen Aneurysmen überein [13, 14]. Bei den evaluierten Fällen wurden nur Patienten mit einer SAB wegen eines rupturierten zerebralen Aneurysmas bei gleichzeitigem Vorhandensein von multiplen zerebralen Aneurysmen miteinbezogen. Bei jedem einzelnen Patientenfall war also mindestens ein zerebrales Aneurysma der multiplen zerebralen Aneurysmen rupturiert.

Anhand der Literatur kann das Auftreten einer aSAB prinzipiell in allen Altersgruppen beobachtet werden. Bei Kindern werden jedoch nur selten aSAB dokumentiert. In 20% der Fälle sind Patienten mit einem Alter zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr betroffen. Grundsätzlich nimmt die Inzidenz der SAB mit steigendem Alter zu und ist in der fünften und sechsten Lebensdekade am häufigsten zu beobachten [9-11]. Dementsprechend stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich der Altersverteilung der aSAB mit der aktuellen Studienlage überein. Das mittlere Alter der Patienten in unserer Studie beträgt zum Zeitpunkt der Subarachnoidalblutung 55.4 Jahre für die Patienten aus Düsseldorf und 57 Jahre für die Patienten aus dem Universitätsklinikum von Bern. Es zeigt sich also im Prinzip auch in unserer Arbeit,

dass eine aneurysmatische SAB im Durchschnitt häufiger in der fünften und sechsten Lebensdekade auftritt. Diese Häufung stellt in Anbetracht der wichtigen ökonomischen Konsequenzen aufgrund des daraus resultierenden Arbeitsausfalles eine bedeutende wirtschaftliche Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Die Altersspanne reicht bei den weiblichen Teilnehmerinnen unserer Arbeit von 28 bis 99 Jahre. Bei den Männern reicht die Altersspanne dagegen von 19 bis maximal 75 Jahre. Das Altersspektrum variiert also auch in unserer Studie deutlich, wie auch in der Fachliteratur und umfasst in dieser Arbeit Patienten ab 19 bis 99 Jahre.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung lassen sich anhand der aktuellen Studienlage ebenfalls Unterschiede in der Häufigkeit der Subarachnoidalblutung beobachten. Die Inzidenz der SAB bei Frauen ist circa 1,25-mal höher als bei männlichen Patienten [8]. Die Mehrheit der Patienten in der vorliegenden Studie war ebenfalls weiblich. Genauer betrachtet waren 139 von den insgesamt 186 Patienten unserer Arbeit weiblich und 46 Patienten männlich. Dementsprechend beträgt der Anteil von Frauen in unserer Studie ungefähr 74,7% ($139/186=0,747$), während der Anteil männlicher Patienten bei circa 24,7% ($46/186=0,247$) liegt.

Nach internem statistischen Vergleich unserer Ergebnisse aus Düsseldorf mit den Daten aus Bern konnte kein signifikanter Unterschied bei der Verteilung von den wichtigsten demographischen Charakteristika beobachtet werden. Es wurde keine statistisch signifikante Diskrepanz in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten zwischen den Universitätskliniken von Düsseldorf und Bern dargestellt, was dementsprechend die Vergleichbarkeit der Daten dadurch bestärkt.

4.3 Klassifikation des Schweregrades der Subarachnoidalblutung

Eine wichtige Methode zur Evaluation des Schweregrades der SAB begleitenden Symptomatik anhand der klinischen neurologischen Symptomatik, welche in dieser Arbeit favorisiert und analysiert worden ist, ist die WFNS-Klassifikation [51]. Zur Erhebung der Ergebnisse der Verteilung der WFNS-Klassifikation [51, 52], wurde im Rahmen unserer Studie der initiale neurologische Status unserer Patienten mittels ärztlicher körperlicher neurologischer Untersuchung bei der Aufnahme im Krankenhaus bei den Patienten mit aneurysmatischer SAB und multiplen zerebralen Aneurysmen gemessen.

Von großer klinischer und therapeutischer Relevanz ist die Tatsache, dass ungefähr vier von zehn unserer Patienten eine SAB hatten, die anhand der WFNS-Klassifikation als höhergradig klassifiziert worden ist und dementsprechend grundsätzlich mit einer

bedeutend ungünstigeren Prognose und erhöhter Mortalität vergesellschaftet ist [58]. Genauer betrachtet hatten circa 15% der Patienten eine WFNS-Grad-IV-Blutung, während der Prozentsatz der Patienten unserer Studie, die bei Aufnahme eine schwerstwiegende, akut lebensbedrohliche Symptomatik fünften Grades hatten, auf 26% gestiegen ist. Laut der aktuellen Fachliteratur wird die Prognose bei Patienten mit einer SAB begleitenden Symptomatik dritten bis fünften Grades deutlich ungünstiger, was prinzipiell auf den bedeutenden Effekt der Kombination von progredienten neurologischen Ausfällen bei reduziertem Bewusstseinszustand hinweisen könnte [59]. Die klinische Relevanz der WFNS-Klassifikation und ihre Effizienz in der Prognosestellung wurden jedoch in einigen Arbeiten kritisiert [60]. Trotz gewissen Limitationen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die WFNS-Skala aufgrund ihres ubiquitären Charakters favorisiert. Anhand unserer Studie lässt sich im Prinzip lediglich eine hohe Anzahl von Patienten mit höhergradiger SAB begleitenden Symptomatik sowohl in Düsseldorf als auch in Bern eruieren. Klinisch hoch interessant ist nämlich die hohe Anzahl von Patienten, die initial mit einer neurologischen Symptomatik eingeliefert worden sind, die eine WFNS-Klassifikation vom Wert IV und V entspricht. Jedoch liegt der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit nicht auf der Beurteilung der klinischen Relevanz der WFNS-Klassifikation und ihrer Korrelation mit der Prognose, so dass wir dementsprechend zunächst auf die Durchführung von weiteren Verlaufskontrollen hinsichtlich des klinischen Outcomes unserer Patienten verzichteten. Diesbezüglich besteht sicherlich viel Raum für weitere wissenschaftliche Forschung zur Untersuchung und Optimierung der klinischen Evaluationsmethoden in der Diagnostik der SAB.

Trotz der hohen Anzahl von unterschiedlichen Klassifikationsmethoden der SAB anhand der neuroradiologischen Daten wird in der klinischen Routine zum größten Teil die Fisher-Skala verwendet. Die Fisher-Skala ist somit eine sehr häufig verwendete Methode zur Evaluation der initialen Verteilung einer SAB im CCT-Bild [53]. Deswegen wurde auch in der vorliegenden Arbeit diese Methode favorisiert. Zur Beurteilung des Schweregrades der SAB mittels bildgebenden Verfahren wurde also die initiale Verteilung des Blutes in der kraniellen Computertomographie gemessen und anhand der Fisher-Klassifikation bewertet [52]. Die Fisher-Skala basiert also auf der kraniellen CT-Diagnostik und trägt bei der Einschätzung des Schweregrades der SAB bei [53].

Initial wurde die Fisher-Klassifikation im Jahre 1980 im Rahmen einer Arbeit der wissenschaftlichen Gruppe von Fisher präsentiert, um die eventuelle Korrelation der radiologischen Menge der Blutung mit der Entstehung von zerebralen Vasospasmen zu analysieren [53]. In den letzten Jahrzehnten hat die Fisher-Skala jedoch intensive Kritik bekommen. Der Schwerpunkt der ausgeübten Kritik befasste sich grundsätzlich mit der Schwierigkeit dieser Methode, Patienten mit dem höchsten Risiko tatsächlich zu

identifizieren. Nach der statistischen Untersuchung und Analyse unserer Daten sind wir zu der klinisch und therapeutisch hoch relevanten Schlussfolgerung gekommen, dass es sich bei einer sehr deutlichen Mehrheit (ungefähr 86%) unserer Patienten um eine SAB handelte, die anhand der Fisher-Klassifizierung als höhergradig (Stufe III und Stufe IV) in dem Fisher-Score bewertet wurde. Dies bedeutet, dass sich laut der Graduierung lediglich jeder siebte Patient unserer Studie mit einer SAB niedrigen Fisher-Grades vorgestellt hat. In Anbetracht unserer Ergebnisse lässt sich dementsprechend die Hypothese, inwieweit die Fisher-Klassifikation bezüglich ihrer klinischen Relevanz und adäquaten Anwendbarkeit präzise aussagekräftig ist, im Prinzip weiter analysieren. Als Grund dieser Schwäche werden die hohe untersucherabhängige Variabilität (interobserver variability), die schwere Reproduzierbarkeit der Methode und die Hypothese, dass das Verfahren in der klinischen Routine nicht selten fälschlicherweise verwendet und ausgewertet wird, diskutiert [61]. Dementsprechend wurde die Fisher-Klassifikation häufig bezüglich ihrer klinischen Aussagekraft und praktischen Einsetzbarkeit kritisiert [62, 63].

Im Rahmen unserer Arbeit wurde bei ungefähr 47% unserer Patienten, also bei ungefähr die Hälfte aller Patienten, radiologisch eine SAB detektiert, die anhand der Fisher-Graduierung als Fisher III kategorisiert worden ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der Mehrheit der aktuellen Fachliteratur überein. Die Untergruppe der Patienten mit Fisher-Grad III stellt die häufigste Gruppe der SAB-Fälle dar. Im Rahmen der initialen Arbeit von Fisher zeigte sich bei den initialen computertomographischen Abbildungen von 51% der 47 Patienten eine aSAB, die einem Score dritten Grades entspricht [53]. Bei einer großen retrospektiven Studie vom Jahre 2006 zeigte sich bei einer großen Mehrheit der Patienten (68%) eine Subarachnoidalblutung vom Fisher-Grad III [62]. Bei weiteren Studien mit über 100 Patienten beträgt der Anteil an Patienten mit einer SAB der dritten Fisher-Stufe jeweils 64% [63] und 83% [17].

Anhand der aktuellen Fachliteratur besteht bei Patienten mit einer SAB Fisher III eine signifikant erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Vasospasmen und ein grundsätzlich schlechterer klinischer Outcome [17, 53, 62]. Bei der initialen Studie der Arbeitsgruppe von Fisher et al. war die Häufigkeit hochgradiger Vasospasmen bei Subarachnoidalblutungen mit Fisher-Grad drei deutlich erhöht. Genauer betrachtet sind in 95% der Patienten Vasospasmen detektiert worden [53]. Im Rahmen der Fisher-Skala werden Patienten mit radiologisch diffuser SAB und ICB oder IVB in den vierten Grad eingestuft. Diese Kategorie des Fisher-Scores berücksichtigt jedoch nicht große oder massive Subarachnoidalblutungen. Auf diese Weise erscheint die Stufe III prinzipiell mit einer ungünstigeren Prognose im Vergleich zur Stufe IV zu korrelieren [62]. Es besteht somit eine Diskrepanz bezüglich der Prognose bei Patienten mit einer SAB von dem dritten und vierten Niveau des Fisher-Scores.

Dementsprechend wurden neue Skalen und Klassifikationsmethoden präsentiert. Zu den neueren neuroradiologischen Methoden zur Einschätzung des Schweregrades einer aSAB gehört zum Beispiel die modifizierte Fisher-Scala. Dabei wird im Gegensatz zur initialen Fisher-Scala zusätzlich auch bei jeder Stufe das Kriterium des Vorhandenseins einer intraventrikulären Blutung in Kombination mit dem Vorhandensein einer geringen beziehungsweise massiven SAB mitbeurteilt [62]. Ein wichtiger Vorteil dieser Methode scheint die Tatsache zu sein, dass ein steigender Schweregrad in dieser Klassifikation mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen und letztendlich mit einer ungünstigeren Prognose korreliert [63]. Ein bedeutender negativer Aspekt der modifizierten Fisher Klassifikation scheint jedoch grundsätzlich die Verwendung der Termini „geringe Subarachnoidalblutung“ und „massive Subarachnoidalblutung“ als diagnostisches Kriterium zu sein. Dabei werden die beiden Begriffe nicht konkret definiert, sondern die Blutungsmenge wird prinzipiell vom Untersucher evaluiert.

Trotzdem wurde bei der vorgelegten Arbeit die Fisher-Skala bevorzugt, da sie ubiquitär verbreitet ist und dementsprechend mehr Daten zum Vergleich verfügbar gewesen sind. Zusammenfassend steht also die Diskussion, inwieweit die Fisher-Graduierung aktuell immer aussagekräftig und zuverlässig ist, in den letzten Jahrzehnten weiterhin im Vordergrund und wird sicherlich weiterhin aktuell sein.

4.4 Analyse der anatomischen aneurysmatischen Parameter

Dank der bedeutenden Fortschritte im Bereich der neuroradiologischen bildgebenden Verfahren zeigte sich in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Detektion intrakranieller Aneurysmen, sowohl in rupturiertem als auch in nicht rupturiertem Status [19]. Parallel dazu entstanden dementsprechend mehrere Hypothesen bezüglich der eventuellen Optimierung der therapeutischen Strategie dieser arteriellen Fehlbildungen. Zur Favorisierung eines therapeutischen Vorgehens dienen diverse Faktoren, die mit der Risikostratifikation einer aneurysmatischen Rupturgefährdung korrelieren. Auf diese Weise zeigt sich in Anbetracht der sehr ernsten Prognose der Subarachnoidalblutung die Notwendigkeit der genaueren Detektion und Analyse von diesen Risikofaktoren, die hinsichtlich einer aneurysmatischen Ruptur prädiktiv wirken können. Aussagekräftige Kriterien sind also eine wichtige Voraussetzung, um dementsprechend die therapeutischen Optionen möglichst objektiv abwägen und anwenden zu können. Schon vor einigen Jahrzehnten wurden von Taveras und Wood diverse aneurysmatische Parameter, die die Rupturwahrscheinlichkeit eines zerebralen Aneurysmas eventuell vorhersagen könnten, beschrieben. Dazu gehören anhand Taveras und Wood aneurysmatische Größe, Unregelmäßigkeit in der Morphologie (mehrfach gelappte

Aneurysmen) und fokale Vasospasmen [31]. Die Identifikation von aneurysmatischen prädiktiven Parametern, die in statistisch signifikanter Korrelation mit der Rupturtendenz von zerebralen Aneurysmen stehen, ist also weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Der wichtigste Schwerpunkt unserer Arbeit lag dementsprechend auf der gezielten Untersuchung von anatomischen aneurysmatischen Parametern, die in Korrelation mit der Rupturwahrscheinlichkeit eines intrakraniellen Aneurysmas stehen und zu der Identifikation des rupturierten intrakraniellen Aneurysmas bei Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen objektiv beitragen können.

4.4.1 Korrelation der aneurysmatischen „Höhe“ und der Rupturtendenz

Die International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) zeigte, dass die aneurysmatische Höhe (maximaler Abstand zwischen Dome und Hals) bei zerebralen Aneurysmen sowohl des posterioren als auch des anterioren Versorgungsgebietes ein signifikanter Parameter in Bezug auf die aneurysmatische Rupturgefährdung ist [14]. Die vorbeschriebene Hypothese, dass die Höhe der arteriellen Gefäßausackung im dreidimensionalen Raum in enger Korrelation mit der Blutungswahrscheinlichkeit steht, wurde dementsprechend wissenschaftlich mehrfach untersucht. Des Weiteren unterstützte dieselbe Studie die Meinung, dass zerebrale Aneurysmen des posterioren Kreislaufes eine höhere Rupturwahrscheinlichkeit im Vergleich zu Aneurysmen des anterioren Versorgungsgebietes aufweisen [14].

Laut einigen Studien haben zerebrale Aneurysmen, die eine Größe über 7mm erreicht haben, eine kritisch erhöhte Blutungsgefährdung [21]. Parallel dazu wurden von weiteren wissenschaftlichen Gruppen Forschungsergebnisse veröffentlicht, die die Meinung unterstützen, dass auch zerebrale Aneurysmen geringerer Größe (<10mm) im Gegensatz zu der bislang herrschenden Ansicht eine höhere Rupturtendenz als bislang gedacht, aufweisen [56, 57]. Auf diese Weise wurde dementsprechend schrittweise immer stärker die Hypothese unterstützt, dass lediglich die aneurysmatische Größe als solider prädiktiver Parameter für die aneurysmatische Rupturtendenz eher nicht ausreichend zuverlässig sei [64, 65]. Allerdings zeigte sich bei einer Studie von Juvela et al., dass bei mehr als einem Drittel der aSAB-Patienten, das rupturierte Aneurysma eine Größe unter 5mm aufwies [15]. Außerdem wurden bei anderen Studien auch Rupturen von kleineren zerebralen Aneurysmen identifiziert und dokumentiert. Bei einer wissenschaftlichen Arbeit von Ishibashi et al. wurde bei einer Patientenanzahl von 19 Patienten, die eine dokumentierte aneurysmatische Ruptur in der Follow-up-Periode hatten, bei 14 aneurysmatischen Blutungen ein Aneurysma mit einer Größe von 5mm

oder weniger als Blutungsquelle detektiert. Sechs Aneurysmen davon hatten sogar eine Größe unter 3 mm aufgewiesen [66].

Im Prinzip scheint also die aneurysmatische Größe signifikant mit der Rupturtendenz zu korrelieren, jedoch ist im Falle einer Risikostratifikation eines zerebralen Aneurysmas die Berücksichtigung einzig der Größe als einzelnen Prädiktor häufig nicht präzise [64, 65]. Die aneurysmatische Größe wird insbesondere bei der Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens und bei der Entscheidung zwischen einem aktuellen Behandlungsbedarf und einer eventuellen abwartenden, konservativen Therapie mit Fortführung der regelmäßigen diagnostischen Re-Evaluationen als nicht absolut ausreichend kritisiert. In unserer Arbeit zeigt sich anhand unserer wissenschaftlichen Ergebnisse, dass die rupturierten Aneurysmen statistisch größer als die nicht rupturierten gewesen sind. Bei dem paired t-Test zeigte sich, dass sich das rupturierte und das größte, nicht rupturierte Aneurysma des individuellen Patienten signifikant in Bezug auf die aneurysmatische Höhe mit einem Signifikanzwert von $p < 2.2e-16$ unterscheiden. Es wurde also mittels paired analysis die maximale Höhe des rupturierten Aneurysmas mit der maximalen Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas am selben Patienten direkt verglichen. In diesem Falle wurde unter dem Begriff „das größte nicht rupturierte Aneurysma“ dasjenige zerebrale Aneurysma des Patienten, welches den maximalen Wert für die Höhe aufwies, definiert. Der kritische Wert für eine Ruptur bezüglich der aneurysmatischen Höhe, (also für den längsten Abstand von dem aneurysmatischen Hals bis zum Dome), beträgt anhand unserer Ergebnisse im Durchschnitt 6.29mm, SD: 3.7mm versus 3.69 mm, SD: 2.66 mm für das größte nicht rupturierte Aneurysma. Genauer betrachtet scheint die aneurysmatische Höhe des rupturierten Aneurysmas in ungefähr 83.24% unserer Patienten auf einem höheren Wert zu liegen als die Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas.

Bei der explorativen Analyse zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Wert bezüglich der Korrelation zwischen der Höhe des rupturierten und der Höhe des größten nicht rupturierten Aneurysmas mit einem Signifikanzniveau von $p < 3.021e-07$. Dies bedeutet also, dass anhand der Ergebnisse unserer Studie die Aneurysmahöhe signifikant mit dem Rupturrisiko korreliert. In 83,24% unserer Patientenfälle war also die Höhe des rupturierten Aneurysmas größer als die Höhe des nicht rupturierten Aneurysmas (6.29mm vs. 3.69mm). Auf diese Weise unterstützen unsere Ergebnisse weiterhin die vorbeschriebene Hypothese, dass die aneurysmatische Größe statistisch signifikant mit der Rupturtendenz korreliert. Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Zunahme der aneurysmatischen Höhe statistisch signifikant mit einer Erhöhung der aneurysmatischen Blutungswahrscheinlichkeit zusammenhängt. Trotzdem wäre bei der Risikostratifikation von zerebralen Aneurysmen empfehlenswert, nicht lediglich die aneurysmatische Größe als soliden Prädiktor zu betrachten, sondern wenn immer

möglich, stets in Zusammenschau und Berücksichtigung aller vorhandenen, relevanten aneurysmatischen Parameter auszuwerten [64, 65].

4.4.2 Korrelation der aneurysmatischen Morphologie und der Rupturtendenz

Die aneurysmatische Höhe zeigte sich anhand einiger Studien, als solider prädiktiver Parameter bei der Risikostratifikation von zerebralen Aneurysmen als ein eher nicht ausreichend zuverlässiger prädiktiver Faktor [64, 65]. In unserer Arbeit und in anderen wissenschaftlichen Studien zeigte sich jedoch für die aneurysmatische Höhe eine statistisch hochsignifikante Korrelation mit der aneurysmatischen Blutungstendenz. Der Einfluss der aneurysmatischen Höhe auf der aSAB wird also in der aktuellen Fachliteratur weiterhin ausführlich diskutiert. Im Prinzip scheint die aneurysmatische Größe signifikant mit der Rupturtendenz zu korrelieren, jedoch ist die Berücksichtigung einzig der Höhe als einzelnen Prädiktor häufig nicht präzise. Auf diese Weise wurde im Rahmen der Diskussion zur Optimierung der gezielten therapeutischen Behandlung die Korrelation auch von weiteren anatomischen Parametern mit der aneurysmatischen Blutungstendenz intensiver geforscht und analysiert. Bezüglich der aneurysmatischen Konfiguration wurde anhand der Daten der UCAS-Studie die Hypothese unterstützt, dass irregulär geformte, mehrfach lobulierte Aneurysmen (mit so genannten Daughter Sacks / Tochteraneurysmen) eine deutlich höhere Rupturtendenz als regulär geformte, nicht lobulierte Aneurysmen aufweisen [9, 28, 29]. Im Verlauf zeigten noch weitere wissenschaftliche Studien einen hochsignifikanten Einfluss der mehrfach gelappten aneurysmatischen Morphologie auf die Blutungsgefahr [12, 30]. Eine Studie von Björkman et al. unterstützte die Hypothese, dass die aneurysmatische Morphologie den stärksten Einfluss auf die Rupturtendenz aufweist [67]. Dementsprechend wurde die Unregelmäßigkeit der aneurysmatischen Konfiguration als bedeutender Risikofaktor, der mit der aneurysmatischen Blutungswahrscheinlichkeit zusammenhängt, betrachtet. Diese Überlegung spiegelt sich tatsächlich ebenfalls in den Ergebnissen unserer Arbeit wider. Anhand unserer Ergebnisse haben irreguläre, multilobulierte Aneurysmen eine deutlich höhere Blutungsgefährdung als nicht lobulierte Aneurysmen. Bei den 100 komplexen, mehrfach gelappten Aneurysmen unserer Studie beträgt die Anzahl der Aneurysmen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung rupturiert gewesen sind, 74%. Bei den nicht lobulierten Aneurysmen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung lediglich 34% rupturiert. Der Signifikanzwert dieser Differenz zwischen nicht gelappten und multilobulierten Aneurysmen lag bei $p < 4.495e-12$.

Des Weiteren zeigte sich auch in dieser Arbeit, dass unregelmäßige multilobulierte Aneurysmen im Durchschnitt auch größer als nicht lobulierte Aneurysmen sind, wobei

die aneurysmatische Größe schon als signifikanter Risikofaktor identifiziert worden ist [68]. Die mittlere Höhe der multilobulierten Aneurysmen lag im Durchschnitt bei 6.1mm, während die nicht gelappten Aneurysmen eine Höhe mit einem Mittelwert von 4.2mm aufgewiesen haben. Dieser Größenunterschied in Bezug auf die maximale Höhe von rupturierten Aneurysmen verglichen mit der maximalen Höhe von nicht rupturierten Aneurysmen war mit einem Signifikanzwert von $p < 3.909e-06$ auch signifikant. Die statistische Analyse der Ergebnisse unserer Studie zeigte, dass sich die 50% Grenze (Odds-Ratio 1:1) für die multilobulierten Aneurysmen auf einem Wert von 3.1mm für die Breite befindet. Für die nicht gelappten Aneurysmen unserer Arbeit beträgt dieser Wert 5.7mm. Die Odds-Ratio für multilobulierte/unilobulierte Aneurysmen lag bei 2.79.

Diese Hypothese würde eventuell darauf hinweisen, dass möglicherweise einige intrakranielle Aneurysmen durch das aneurysmatische Größenwachstum im dreidimensionalen Raum unter Einfluss von diversen Parametern zu einer Konfigurationsänderung mit Ausbildung von diversen Lobuli tendieren. Die Ursache für diesen morphologischen aneurysmatischen Verlauf mit der strukturellen Abweichung im Rahmen der Größenzunahme ist eventuell multifaktoriell bedingt und führt anhand unserer Ergebnisse zu einer relevanten Erhöhung der aneurysmatischen Blutungstendenz. Die genaue Ätiologie, weswegen die komplexe Konfiguration mit der Rupturtendenz zusammenhängt, wird in der aktuellen Bibliographie weiterhin ausführlich diskutiert. Eventuell führen eine Erhöhung der hämodynamischen Belastung und eine vaskuläre Schwäche in der Nähe des Lobus zu einer Erhöhung des Rupturrisikos in dieser aneurysmatischen Region [41, 69].

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die aneurysmatische Morphologie in signifikanter Verbindung mit der Rupturwahrscheinlichkeit steht und dass die multilobulierten zerebralen Aneurysmen anhand der Daten unserer Studie eine deutlich erhöhte Rupturtendenz als nicht gelappte Aneurysmen haben. Die Entwicklung der zerebralen Aneurysmen und die Parameter, die zu einer Konfigurationsänderung führen, scheinen also mit der Rupturtendenz zu korrelieren und es besteht diesbezüglich sicherlich viel Raum für intensivere und ausführlichere Forschung in der Zukunft.

4.4.3 Weitere anatomische Charakteristika

Ein weiterer aneurysmatischer Parameter, der in der aktuellen Studienlage ausführlich analysiert wird, ist die aneurysmatische Breite. Im Rahmen unserer Studie konnte, abgesehen von der Höhe, auch eine signifikante Korrelation zwischen der aneurysmatischen Breite und der Rupturgefährdung dargestellt werden. Bei einer Studie von Kim und Hwang konnte dagegen bei einer Anzahl von 130 intrakraniellen Aneurysmen (davon 86 rupturiert) keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der

aneurysmatischen Breite und der Blutungswahrscheinlichkeit identifiziert werden [70]. Die aneurysmatische Breite verhält sich in der vorliegenden Arbeit bei dem paired t-Test und bei der explorativen Analyse ähnlich wie die aneurysmatische Höhe. Die Breite des rupturierten Aneurysmas zeigte sich bei unseren Patienten signifikant größer als die Breite des größten nicht rupturierten Aneurysmas mit einem Signifikanzwert von $p < 2.2e-16$. Bei der explorativen Analyse zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Wert für die Korrelation zwischen der Breite des rupturierten und der Breite des größten nicht rupturierten Aneurysmas ($p = 3.248e-06$). In Anbetracht dieser Diskrepanz der unterschiedlichen Studien scheint die Detektion von weiteren zuverlässigen Variablen, die statistisch mit der aneurysmatischen Rupturtendenz korrelieren, essentiell.

Zwischen der Größe des aneurysmatischen Halses und der Rupturtendenz konnte dagegen bei der explorativen Analyse kein statistisch signifikanter Korrelationswert erreicht werden. Bei den Messungen des aneurysmatischen Halses wurde also anhand der Ergebnisse unserer Arbeit festgestellt, dass die Größe des Halses bei der explorativen Analyse nicht signifikant mit der Rupturwahrscheinlichkeit korreliert. Der Hals des rupturierten und des nicht rupturierten Aneurysmas zeigen hierbei keine statistisch signifikante Beziehung zur Rupturwahrscheinlichkeit bei der explorativen Analyse. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch bei den Daten der wissenschaftlichen Arbeit von Wang et al. wider. Dabei wurde anhand der Ergebnisse demonstriert, dass die Rupturwahrscheinlichkeit mit allen von den üblich beschriebenen Parametern, abgesehen von der Größe des aneurysmatischen Halses, in Zusammenhang steht [71].

Bei dem paired t-Test unterscheiden sich jedoch der Hals des rupturierten und der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas statistisch signifikant mit einem Signifikanzniveau von $p = 4.366e-10$. Der Hals des rupturierten Aneurysmas beträgt im Durchschnitt $3.2 \text{ mm} \pm 1.3 \text{ mm}$ und der Hals des nicht rupturierten Aneurysmas $2.5 \text{ mm} \pm 1.2 \text{ mm}$. (3.2 mm , SD: 1.3 mm für rupturierte Aneurysmen vs. 2.5 mm , SD: 1.2 mm für nicht rupturierte Aneurysmen). Insgesamt besteht somit eine Diskrepanz bezüglich des Einflusses des aneurysmatischen Halses auf die Erhöhung der Blutungsgefahr von zerebralen Aneurysmen. Ähnlich verhalten sich auch die wissenschaftlichen Daten in der aktuellen Fachbibliographie. Die Beeinflussung des aneurysmatischen Halses auf die Blutungsgefährdung der intrakraniellen Aneurysmen wird also weiterhin kontrovers diskutiert.

4.4.4 Vaskuläre Parameter und aneurysmatische Lokalisation

Die Lokalisation des zerebralen Aneurysmas konnte anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie keinen statistisch signifikanten Wert bezüglich der Korrelation mit der aneurysmatischen Rupturtendenz im Rahmen des paired t-Testes erreichen. Es

zeigten sich jedoch gewisse Tendenzen bei der Verteilung der intrakraniellen Aneurysmen zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen anhand der Lokalisation. Genauer betrachtet zeigten die Aneurysmen der ACI eine Tendenz, sich häufiger in der Unterpopulation der nicht rupturierten Aneurysmen als in der Untergruppe der rupturierten intrakraniellen Aneurysmen (64 vs. 14) zu befinden. Intrakranielle Aneurysmen der MCA wurden ebenfalls öfter in der Untergruppe, der nicht rupturierten Aneurysmen beobachtet. Aneurysmen der PCOM lassen sich dagegen öfter in der Gruppe der rupturierten Aneurysmen darstellen (34 vs. 27). Die weiteren Aneurysmen scheinen sich gleichmäßig auf beide Gruppen zu verteilen (Abb. 12).

Außerdem konnte bei dem Vergleich der Lokalisationsseite des rupturierten Aneurysmas und der Lokalisationsseite des größten nicht rupturierten Aneurysmas kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden ($p = 0.712$). Trotz der Tatsache, dass die Lokalisation des intrakraniellen Aneurysmas in unserer Arbeit in der multivariaten Analyse kein statistisch signifikantes Niveau erreicht hat, konnte bei der Chi-Quadrat-Analyse ein statistisch hoch signifikantes Niveau mit einem Signifikanzwert von $p < 0.00003$ erreicht werden.

Bei einem Review der Literatur von Clarke et al. wurde ausführlich bezüglich der Lokalisation des zerebralen Aneurysmas und inwieweit diese eventuell mit der Rupturwahrscheinlichkeit zusammenhängt, berichtet und diskutiert. Anhand dieser Daten sei die Arteria carotis communis die häufigste Lokalisation von nicht rupturierten zerebralen Aneurysmen (38%) [72]. Des Weiteren lag die jährliche Rupturtendenz von Aneurysmen des posterioren Versorgungsgebietes bei 1.8%, während diese für intrakranielle Aneurysmen des anterioren Kreislaufes 0.49% betrug [72]. Laut derselben wissenschaftlichen Gruppe sei die Ruptur-Rate von Aneurysmen der Arteria communicans posterior mit 0.46% nahezu gleich mit der Blutungstendenz von den zerebralen Aneurysmen des weiteren anterioren Versorgungsgebietes [72]. In der vorgelegten Arbeit konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden, denn Aneurysmen der Arteria communicans posterior haben, wie oben besprochen, statistisch signifikante Werte bei der Chi-Square-Analyse für Rupturwahrscheinlichkeit erreicht ($p < 0.00003$). Dieses Ergebnis unserer Arbeit würde mit den Daten aus der ISUIA-Studie übereinstimmen, doch bei der ISUIA-Studie handelte es sich im Gegensatz zu unserer Studie nicht ausschließlich um Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen. Eine Studie der wissenschaftlichen Gruppe von Nehls et al. unterstützte die Meinung, dass intrakranielle Aneurysmen der Arteria communicans anterior die höchste Rupturwahrscheinlichkeit aufweisen (62%) [73]. Trotzdem beinhaltet die statistische Analyse dieser Studiendaten im Gegensatz zu unserer Arbeit keine logistische Regressionsanalyse. Dementsprechend wäre aus unserer Sicht der Beginn mit mehreren Variablen empfehlenswert. Auf diese Weise konnte in unserer Studie im Rahmen der statistischen Auswertung mittels logistischer Regressionsanalyse, nach schrittweiser

Eliminierung von den nicht signifikanten Parametern die Identifikation von aneurysmatischen Charakteristika, die in signifikanter Korrelation mit der aneurysmatischen Blutungswahrscheinlichkeit stehen, durchgeführt werden. Dementsprechend konnte anhand unserer Ergebnisse kein statistisch signifikanter Unterschied für intrakranielle Aneurysmen der Arteria communicans anterior identifiziert werden. Wie allerdings im selben Paper von Nehls et al. erwähnt, wurde in mehreren Fällen keine Angiographie in den zerebralen Gefäßen im Bereich der Posterioren Fossa durchgeführt [73]. Dies führt zu gewissen Einschränkungen bei der Einschätzung von Unterschieden und Diskrepanzen zwischen intrakraniellen Aneurysmen des posterioren und des anterioren Blutkreislaufes [73]. Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich also im Allgemeinen keine statistische Signifikanz, sondern im Prinzip eine Tendenz hinsichtlich der Aneurysmen der PCOM häufiger zu rupturieren im Vergleich zu den Aneurysmen der ACI. Trotzdem scheint aktuell die aneurysmatische Lokalisation als prädiktiver Parameter im Falle von Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen in Anbetracht unserer Ergebnisse und aufgrund der Diskrepanz der Daten der aktuellen Fachliteratur, eher als nicht ausreichend für die zuverlässige Bestimmung des intrakraniellen Aneurysmas mit der höchsten Rupturwahrscheinlichkeit.

In Bezug auf die Pathogenese und den Verlauf von zerebralen Aneurysmen stehen immer noch mehrere Hypothesen zur Diskussion. Laut der Hypothese der hämodynamischen Korrelation spielt die vaskuläre strömungsmechanische Belastung, die hauptsächlich an den Verzweigungsstellen von den zerebralen Arterien ausgeprägter ist, eine entscheidende Rolle bei der Genese von zerebralen Aneurysmen. Diese Hypothese würde die erhöhte Detektionsrate von Aneurysmen an den arteriellen Verzweigungsstellen, wo die Gefäße also strömungsmechanisch am stärksten belastet werden, erklären [3].

Im Rahmen unserer Arbeit haben wir dementsprechend diverse hämodynamische Parameter, die anhand der Fachliteratur in einer eventuellen Korrelation mit der aneurysmatischen Rupturgefährdung stehen, untersucht und analysiert. Solche möglichen Prädiktoren, die in hämodynamischer Relevanz mit den zerebralen Aneurysmen stehen, sind der Durchmesser der proximalen und distalen Gefäße, der Einflußwinkel des Blutes in den aneurysmatischen Sack und die entsprechenden Ratios.

Anhand unserer Ergebnisse konnten die vaskulären Variablen bei dem paired t-Test keinen statistisch signifikanten Wert in Bezug auf die aneurysmatische Rupturtendenz erreichen. Genauer betrachtet konnte im Rahmen unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gefäßdurchmessern des rupturierten und des größten nicht rupturierten Aneurysmas beobachtet werden.

Anhand der Analyse unserer Ergebnisse konnte auch der Einflußwinkel des Blutes in das intrakranielle Aneurysma bei dem paired t-Test keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Rupturtendenz erreichen. Genauer betrachtet zeigte sich hinsichtlich des Einflusswinkels des Blutes keine signifikante Diskrepanz zwischen dem rupturierten und dem größten nicht rupturierten Aneurysma ($p = 0.088$). Bei dem paired t-Test zeigte sich außerdem bezüglich des Cosinus der beiden Aneurysmen ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p = 0.1483$).

Laut Baharoglu et al. führt eine Erhöhung des Einflußwinkels (increasing inflow angle) bei zerebralen Aneurysmen zu einer erhöhten Belastung in der Dome-Region. Dementsprechend sei laut dieser Forschungsgruppe der Einflußwinkel ein statistisch signifikanter Parameter im Rahmen der Vorhersage der Blutungstendenz eines Aneurysmas [74]. Bei einer Studie von Ye et al., bei der der A1-A2 Winkel analysiert worden ist, zeigte sich interessanterweise, dass dieser Parameter zwar hinsichtlich der Morphologie des Aneurysmas, nicht aber bezüglich der Rupturtendenz prädiktiv aussagekräftig sei [36]. Bei Basilar-Tip-Aneurysmen könnte der Winkel der Bifurkation ein wichtiger prädiktiver Einflussfaktor sein [75].

In unserer Studie konnte also keine statistische Signifikanz für den Durchmesser der proximalen und distalen zerebralen Arterien erreicht werden. Es lässt sich im Prinzip laut einigen Studien theoretisch vermuten, dass Aneurysmen an Gefäßen mit höheren Druckverhältnissen (oder an Bifurkationen von größeren Gefäßen) und intrakranielle Aneurysmen an Stellen mit hämodynamisch relevantem Einflusswinkel aufgrund eines erhöhten vaskulären Stresses, unter einer intensiveren Wandbelastung leiden. Jedoch zeigte sich unsererseits im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Korrelation dieser angiologischen Charakteristika und der Lokalisation von zerebralen Aneurysmen mit der aneurysmatischen Rupturgefährdung.

4.4.5 Analyse der aneurysmatischen Ratios

Um eventuelle Diskrepanzen von anatomischen Kriterien bei der Einschätzung der Rupturtendenz zu eliminieren, haben einige Forschungsgruppen aneurysmatische Ratios präsentiert. Dazu gehören zum Beispiel die Ratio von Höhe / Hals (Aspect-Ratio), die Ratio Breite / Hals (Bottleneck-Faktor) und die Ratios aller relevanten Gefäße wie proximales durch distales Gefäß I. Ujji et al. präsentierte die Aspect-Ratio (Ratio von Höhe des Aneurysmas/Hals). Anhand der Ergebnisse dieser Studie haben intrakranielle Aneurysmen mit einer Aspect-Ratio von 1.6 eine höhere Rupturtendenz und sollten deswegen entsprechend versorgt werden [76]. Bei einer Studie von Nader-Sepahi et al. wurde die Aspect-Ratio für rupturierte Aneurysmen auf 2.7 und für nicht rupturierte Aneurysmen auf 1.8 kalkuliert. Die Werte dieser Arbeit hatten eine statistische

Signifikanz erreicht [77]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei unseren Messungen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der aneurysmatischen Rupturtendenz und der Aspect-Ratio (Höhe / Hals) bei dem Vergleich zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen (1.97 ± 0.82 versus 1.53 ± 0.83) beobachtet. Diese statistischen Ergebnisse stimmen außerdem mit den Daten aus einer Arbeit von Weir et al. überein. Dabei wurde eine zwanzigfache Odds-Ratio der Rupturwahrscheinlichkeit bei Aneurysmen, deren Höhe / Hals Ratio größer als 3.7 bestimmt worden ist [78].

Laut einer Studie von Wang et al. sind die irreguläre Morphologie und eine Höhe/Hals Ratio >0.96 prädiktiv aussagekräftiger bei diesen zerebralen Aneurysmen, die in der Bifurkation der Arteria cerebri media lokalisiert sind [79]. Im Verlauf konnten noch weitere Studien Hinweise darauf aufweisen, dass die Erhöhung der Ratio von Höhe / Hals (Aspect-Ratio) signifikant mit der Rupturtendenz korreliert [80, 81]. Diese Hypothese könnte eventuell damit zusammenhängen, dass ein kleinerer Halsdurchmesser bei einem intrakraniellen Aneurysma mit hohem Aspect-Ratio mit einem geringeren intra-aneurysmatischen Blutfluss korreliert. Diese Veränderung der intraaneurysmatischen Blutverhältnisse in der Dome-Region könnte prinzipiell zu einer erhöhten Rupturgefahr führen. Andererseits wäre jedoch bei einem niedrigeren Blutfluss die Thrombosetendenz erhöht. Deswegen wird die Ätiologie der Korrelation zwischen der Aspect-Ratio und der aneurysmatischen Rupturtendenz in der Bibliographie weiterhin kontrovers diskutiert [82, 83].

Unter Bottleneck-Faktor wird die Breite / Hals Ratio verstanden. In dieser Arbeit wurde eine statistisch signifikante Differenz für den Bottleneck-Faktor zwischen den rupturierten und den nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen gefunden. Bei einer Studie der wissenschaftlichen Gruppe von Jiang et al. konnte diese Variable ebenfalls einen statistisch signifikanten Wert zwischen beiden untersuchten Gruppen erreichen [80]. Bei einer Arbeit von Lv et al., in der mehrere aneurysmatische Parameter und diverse Ratios bei kleinen Aneurysmen der Arterie communicans posterior untersucht und analysiert worden sind, konnte allerdings kein statistisch signifikanter Wert für den Bottleneck-Faktor erreicht werden ($p = 0.154$) [84]. Die Ratio von Breite / Hals verhält sich also in unserer Arbeit ähnlich wie die Aspect-Ratio. Eine Erhöhung des Bottleneck-Faktors bei einem intrakraniellen Aneurysma mit einem kleineren Hals könnte dementsprechend ebenfalls mit einer Senkung des intra-aneurysmatischen Blutflusses korrelieren. Diese Hypothese korreliert jedoch ebenfalls wie bei der Aspect-Ratio mit einer Senkung des intraaneurysmatischen Blutflusses in der Dome-Region und mit einer erhöhten Thromboseneigung. Deswegen wird die Ätiologie der Korrelation sowohl des Bottleneck-Faktors als auch der Aspect-Ratio mit der aneurysmatischen Rupturtendenz in der Bibliographie weiterhin kontrovers diskutiert.

Im Allgemeinen erreichten also die beiden Ratios in unserer Arbeit einen statistisch hochsignifikanten Wert. Diese Parameter sind heutzutage immer noch medizinisch relevant, obwohl die nicht im Rahmen der klinischen Routine unbedingt immer eingesetzt werden. Diese aneurysmatischen Ratios basieren im Prinzip auf aneurysmatischen anatomischen Parametern. Deswegen scheint ihre Rolle im klinischen Alltag und insbesondere bei der therapeutischen Entscheidung von sackförmigen intrakraniellen Aneurysmen als eher untergeordnet im Vergleich zu der Rolle der aneurysmatischen Anatomie. Außerdem besteht aktuell weiterhin eine gewisse Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der unterschiedlichen Studien, so dass die aneurysmatischen Ratios aktuell als eher überflüssig im Rahmen der Therapieplanung bei intrakraniellen Aneurysmen gesehen werden. Jedoch sind die angiologischen Umstände und die Fragestellung hinter dem Einfluss der aneurysmatischen Ratios mit den entsprechenden vaskulären Veränderungen der intraaneurysmatischen Druckverhältnissen auf die aneurysmatische Blutungswahrscheinlichkeit sicherlich hoch interessant und es besteht deswegen viel Raum für weitere Forschung.

4.5 Diskussion der Limitationen dieser Studie

Als Kritikpunkt der vorliegenden Arbeit lässt sich im Prinzip die retrospektive Methode der Erhebung der Daten darstellen. Dabei konnten Datenerhebungen nur rückblickend anhand der vorliegenden Unterlagen erfolgen. Die Datenerhebung wurde mittels Aktenstudiums, Untersuchung der digitalen bildgebenden Diagnostik, Analyse der Aufnahmebögen, Operationsberichte, Untersuchungsbefunde, Radiologiebefunde, Narkoseberichte, Arztbriefe etc. durchgeführt. Fehlende Befunde konnten nicht in die statistische Evaluation einbezogen werden. Diskrepante oder unsichere Ergebnisse konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht immer re-evaluiert werden. Deswegen wurden zur qualitativen Erhöhung des Studienniveaus die Patienten, bei denen die anatomischen oder angiologischen Parameter der Aneurysmen aufgrund von diversen technischen und radiologischen Gründen nicht mit Sicherheit darstellbar oder messbar gewesen sind, zur Sicherstellung und Bewahrung der Qualitätsstandards der Studie von der Phase der Auswertung der anatomischen Charakteristika (zweite Phase der Studie) ausgeschlossen.

Der Beobachtungszeitraum streckt sich in unserer Studie in Düsseldorf über vier Jahre und über acht Jahre in Bern. Innerhalb dieses Zeitintervalls können gewisse Änderungen im Bereich der Datenerhebung, der Datendokumentation, des qualitativen Niveaus der neuroradiologischen bildgebenden Verfahren und der technischen Ausrüstung nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Da die ältesten verwendeten neuroradiologischen Abbildungen unserer Arbeit in Düsseldorf aus dem Jahre 2012

bzw. aus Bern aus dem Jahre 2008 stammen, gilt die Qualität unserer Datenbank und unserer Messungen im Prinzip als eher zuverlässig und nicht veraltet. Jedoch kann ein gewisser qualitativer Nachteil im Vergleich zu relevanten Studien mit aktuelleren Daten und neueren neuroradiologischen Geräten nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Einschätzung des klinischen Schweregrades der aSAB anhand der WFNS-Klassifikationen besteht eventuell auch eine gewisse Einschränkung für unsere Studie. Die körperliche klinische Untersuchung der Patienten erfolgte durch unterschiedliche Ärzte. Auf diese Weise können Abweichungen bei der klinischen Evaluation der Patienten und dementsprechend bei der Messung der WFNS-Klassifizierung grundsätzlich nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.6 Weiterführende Diskussion

Schon vor einigen Jahrzehnten wurden von Taveras und Wood diverse aneurysmatische Parameter, die die Rupturwahrscheinlichkeit eines zerebralen Aneurysmas vorhersagen könnten, beschrieben. Dazu gehören aneurysmatische Größe, Unregelmäßigkeit in der Morphologie (mehrfach gelappte Aneurysmen) und fokale Vasospasmen [31]. Diese Kriterien sind heutzutage grundsätzlich immer noch medizinisch relevant, obwohl sie nicht alle im klinischen Alltag üblich sind und nicht unbedingt immer im Rahmen der klinischen Routine einsetzbar sind. Dementsprechend zeigt sich, dass wir aneurysmatische Parameter benötigen, die im Prinzip bei jedem zerebralen Aneurysma vorhanden und zuverlässig messbar sind. Aussagekräftige Kriterien sind eine essentielle Voraussetzung, um dementsprechend die therapeutischen Optionen möglichst objektiv abwägen zu können.

Anhand der Daten unserer Studie zeigte sich, dass die aneurysmatische Höhe und die aneurysmatische Breite, die irreguläre und multilobulierte Morphologie, die Ratio von Höhe/Hals (Aspect-Ratio) und die Ratio von Breite/Hals (Bottleneck-Faktor) statistisch signifikant mit der aneurysmatischen Rupturwahrscheinlichkeit zusammenhängen. Diese Ergebnisse stimmen wie oben beschrieben mit der Mehrheit der Daten der aktuellen Studienlage überein.

Eine Limitation unserer Studie ist allerdings die Favorisierung der kraniellen Computertomographie und CT-Angiographie zur Messung und Evaluation der intrakraniellen Aneurysmen. Eine 3D-Rotations-DSA wird aktuell insbesondere bei intrakraniellen Aneurysmen mit irregulärer Morphologie im Vergleich zu den sonstigen bildgebenden Methoden favorisiert [85]. Die CT und CTA wurden jedoch zur Durchführung unserer Studie aufgrund der erhöhten Anzahl von Daten und des ubiquitären Charakters dieser Untersuchungen favorisiert.

Ein weiteres bedeutendes Thema in der aktuellen Fachliteratur ist die Hypothese der Veränderung der anatomischen Parameter von zerebralen Aneurysmen nach stattgehabter aneurysmatischer Ruptur [86]. Die Evaluation der anatomischen Risikofaktoren, die mit einer aneurysmatischen Ruptur korrelieren, anhand der Messungen, die nach der aneurysmatischen Blutung durchgeführt worden sind, setzt als Voraussetzung, dass sich die aneurysmatischen Eigenschaften im rupturierten und nicht rupturierten Status, nicht relevant verändern. Eine Studie von Skodvin et al. behauptete jedoch, dass sich sowohl die Aspect-Ratio (Höhe / Hals) als auch der Bottleneck-Faktor (Breite/Hals) nach einer aneurysmatischen Ruptur relevant verändern [87]. Dementsprechend wäre also aus wissenschaftlicher Sicht zur optimalen Untersuchung der aneurysmatischen Charakteristika, die Durchführung der anatomischen Messungen der relevanten Variablen zum Zeitpunkt genau vor der aneurysmatischen Blutung ideal. Diesbezüglich entsteht die Überlegung, dass, falls die aneurysmatischen Charakteristika vor und nach der Blutung relevant variieren, Messungen in dem Status kurz nach der aneurysmatischen Blutung am ehesten nicht sehr aussagekräftig bezüglich des Zustandes vor der Ruptur wären.

Die Beurteilung des Zustandes der Wand der intrakraniellen Gefäße mittels MRT (intracranial contrast-enhanced vessel wall MRI) könnte zusätzlich eine bedeutende Hilfe bei der Identifikation, der nicht stabilen zerebralen Aneurysmen leisten [87]. Neue Studien mit black blood contrast-enhanced MRI könnten bei der Evaluation der Stabilität und der Entzündungskonstellation der aneurysmatischen und der vaskulären Wand dienen [88]. Die Untersuchung der inflammatorischen Prozesse in der aneurysmatischen und vaskulären Wand könnte demzufolge bei der Risikostratifikation von zerebralen Aneurysmen deutlich helfen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie haben wir allerdings die Mehrheit der relevanten aneurysmatischen Parameter, die anhand der aktuellen Studienlage, mit der aneurysmatischen Blutungswahrscheinlichkeit korrelieren sollten, eingeschlossen und evaluiert. Ein wichtiger Vorteil unserer Studie ist die Untersuchung und der direkte Vergleich von rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen an derselben Person. Auf diese Weise wurden diverse interindividuelle Parameter eliminiert, die mit den Eigenschaften der unterschiedlichen Patienten zusammenhängen.

Zusammenfassend wird also die Evaluation der Instabilität der intrakraniellen Aneurysmen in der aktuellen Fachliteratur und in der neurochirurgischen Gesellschaft weiterhin ausführlich diskutiert. Die Fortschritte der neuroradiologischen bildgebenden Methoden könnten zu dem ausführlicheren Verstehen der Prozesse, die zu einer aneurysmatischen Ruptur führen, bedeutend beitragen und auf diese Weise, die therapeutische Algorithmen deutlich optimieren.

4.7 Schlussfolgerungen

Die Optimierung des therapeutischen Procedere bei Patienten mit zerebralen Aneurysmen ist weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Eine präzise Risikostratifizierung des Blutungsrisikos und eine adäquate Evaluation einer eventuellen interventionellen Therapie werden in der aktuellen Fachbibliographie kontrovers diskutiert. In Anbetracht der infausten Prognose der aSAB scheinen zuverlässige Parameter bezüglich der aneurysmatischen Blutungsgefährdung essentiell. Anatomische Parameter, wie die aneurysmatische Höhe und die Morphologie beziehungsweise Multilobularität, haben sich als sehr zuverlässige prädiktive Faktoren, die in statistisch signifikanter Korrelation mit der Rupturwahrscheinlichkeit eines zerebralen Aneurysmas stehen, bewiesen. Die aneurysmatischen Ratios werden hauptsächlich anhand dieser Charakteristika kalkuliert und hängen dementsprechend auch von den vorbeschriebenen Faktoren ab. Die aneurysmatischen Ratios haben sich deswegen insbesondere bei Fällen von sakkulären Aneurysmen als eher redundant gezeigt.

In anderen Worten haben sakkuläre Aneurysmen, die die kritische Größe erreicht haben, eine statistisch signifikant erhöhte Blutungsgefährdung und die Diskussion von ihrer therapeutischen Versorgung sollte zügig initiiert werden.

Zusammenfassend scheinen die aneurysmatischen Ratios und die vaskulären Parameter einen eher überflüssigen Charakter in der aktuellen Situation aufzuweisen und scheinen entsprechend im klinischen Alltag und bei der Optimierung der therapeutischen Strategie eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Im Rahmen der klinischen Routine und bei der praktischen Therapieentscheidung werden also die Ratios und die vaskulären Charakteristika zum Zeitpunkt unserer Studie eher weniger eingesetzt. Es werden aktuell eher die aneurysmatische Größe und die irreguläre Morphologie verwendet; aneurysmatische Charakteristika, die auch im Rahmen der vorliegenden Studie als statistisch signifikante prädiktive Parameter bewiesen worden sind.

Bei Patienten, die Träger von multiplen zerebralen Aneurysmen sind, scheint die Entscheidung der therapeutischen Strategie noch komplexer zu sein. Die eigene Vorstellung und Präferenz des Patienten sowie die Bereitschaft für einen eventuellen Eingriff sollten bei der Therapieentscheidung miteinbezogen werden. Die Favorisierung einer therapeutischen Option ist letztendlich in jedem Patientenfall eine individuelle Entscheidung im Rahmen eines interdisziplinären medizinischen Teams, bestehend aus Neurochirurgen, interventionellen Radiologen, Neurologen usw. Diese Entscheidung sollte stets unter Rücksichtnahme von weiteren medizinisch relevanten Faktoren wie Allgemeinkonstellation des Patienten, Multimorbidität, Alter des Patienten, allgemeine und personenbezogenen Risikofaktoren usw. individuell abgewogen werden [36]. Die

Patienten, bei denen zunächst ein konservativ abwartendes Vorgehen bevorzugt wurde, sollten allerdings weiterhin hinsichtlich einer Progression der Größe oder Veränderung der Morphologie des Aneurysmas mittels CT-Angiographie oder MR-Angiographie regelmäßig untersucht werden. Eine steigende Wachstumstendenz, eine Tendenz zur Irregularität der aneurysmatischen Konfiguration und das Auftreten beziehungsweise das Vorhandensein von Symptomen gelten als wichtige Faktoren, die am ehesten gegen die Fortführung einer abwartenden konservativen Behandlung und für den Beginn einer invasiven Therapie und einer Intervention sprechen.

Zusammenfassend scheint die Risikostratifikation für eine aneurysmatische Ruptur bei Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen weiterhin sehr komplex und anspruchsvoll zu sein. Die therapeutische Entscheidung bei zerebralen Aneurysmen sollte im Prinzip stets unter Berücksichtigung von weiteren medizinisch relevanten Parametern nach Konsultation aller zuständigen Fachrichtungen und nach Rücksprache mit dem Patienten und seinen Angehörigen getroffen werden. Die aneurysmatische Größe und Morphologie scheinen in der aktuellen Fachliteratur weiterhin am stärksten mit der aneurysmatischen Rupturgefährdung zu korrelieren und werden deswegen auch üblicherweise im klinischen Alltag bei dem therapeutischen Management von zerebralen Aneurysmen berücksichtigt. Zuverlässige und ubiquitär messbare aneurysmatische Charakteristika sind also für die Optimierung der Therapie von zerebralen Aneurysmen essentiell. Dank der Verbesserung der neuroradiologischen Methoden und dank der Ergebnisse mehrerer wissenschaftlicher Arbeiten wurde die Effizienz des therapeutischen Procedere von zerebralen Aneurysmen innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich verbessert und die Prognose der SAB wird weiterhin dank der interdisziplinären medizinischen Kooperation schrittweise optimiert. Doch eine präzise Evaluation des Rupturrisikos von zerebralen Aneurysmen und die Identifikation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit multiplen zerebralen Aneurysmen bleiben weiterhin Herausforderungen für die heutige Medizin und es besteht also sicherlich viel Raum für weitere wissenschaftliche Forschung.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Penn, D.L., R.J. Komotar, and E. Sander Connolly, *Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis*. J Clin Neurosci, 2011. **18**(11): p. 1435-8.
2. Hop, J.W., et al., *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 660-4.
3. Kondo, S., et al., *Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study*. Stroke, 1997. **28**(2): p. 398-403; discussion 403-4.
4. Iwamoto, H., et al., *Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama study*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1390-5.
5. Menghini, V.V., et al., *Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995*. Neurology, 1998. **51**(2): p. 405-11.
6. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
7. Poeck K., H.W., *Neurologie, 11. überarbeitete und aktualisierte Auflage*. 2001: Springer Verlag.
8. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
9. Biller, J., et al., *Spontaneous subarachnoid hemorrhage in young adults*. Neurosurgery, 1987. **21**(5): p. 664-7.
10. Inagawa, T., *What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage?* Surg Neurol, 1997. **47**(1): p. 47-52; discussion 52-3.
11. McCormick, W.F. and G.J. Acosta-Rua, *The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study*. J Neurosurg, 1970. **33**(4): p. 422-7.
12. Liu, J., et al., *Morphologic and hemodynamic analysis of paraclinoid aneurysms: ruptured versus unruptured*. J Neurointerv Surg, 2014. **6**(9): p. 658-63.
13. Ugur, H.C., et al., *A neurosurgical view of anatomical variations of the distal anterior cerebral artery: an anatomical study*. J Neurosurg, 2006. **104**(2): p. 278-84.
14. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
15. Juvela, S., M. Porras, and K. Poussa, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture*. J Neurosurg, 2000. **93**(3): p. 379-87.
16. Suga, M., et al., *[Rupture of previously documented asymptomatic unruptured aneurysms--aneurysm size: risk factor for aneurysm rupture]*. No Shinkei Geka, 2002. **30**(6): p. 609-15.
17. Dupont, S.A., et al., *Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system*. Neurocrit Care, 2009. **11**(2): p. 172-6.
18. Galera, R. and T. Greitz, *Hydrocephalus in the adult secondary to the rupture of intracranial arterial aneurysms*. J Neurosurg, 1970. **32**(6): p. 634-41.

19. Bederson, J.B., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke, 2009. **40**(3): p. 994-1025.
20. Mokri, B., *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion*. Neurology, 2001. **56**(12): p. 1746-8.
21. Greving, J.P., et al., *Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 59-66.
22. Tsementzis, S.A., et al., *Diurnal variation of and activity during the onset of stroke*. Neurosurgery, 1985. **17**(6): p. 901-4.
23. Broderick, J.P., et al., *Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1375-81.
24. Teunissen, L.L., et al., *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 544-9.
25. ter Berg, H.W., et al., *Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies*. Arch Neurol, 1986. **43**(1): p. 30-3.
26. Butler, W.E., F.G. Barker, 2nd, and R.M. Crowell, *Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis*. Neurosurgery, 1996. **38**(3): p. 506-15; discussion 515-6.
27. Nakagawa, T. and K. Hashi, *The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 1994. **80**(2): p. 217-23.
28. Romijn, M., et al., *Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(1): p. 134-9.
29. Hsiang, J.N., et al., *The role of computed tomographic angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping*. Neurosurgery, 1996. **38**(3): p. 481-7 discussion 487.
30. Huang, Z.Q., et al., *Geometric Parameter Analysis of Ruptured and Unruptured Aneurysms in Patients with Symmetric Bilateral Intracranial Aneurysms: A Multicenter CT Angiography Study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2016. **37**(8): p. 1413-7.
31. Taveras JM, W.E., *Diagnostic neuroradiology*. 2nd edn, 1976): p. 932–935.
32. Fujii, Y., et al., *Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage*. J Neurosurg, 1994. **80**(1): p. 51-7.
33. Zhang, L.J., et al., *Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(1): p. 23-30.
34. Boulin, A. and L. Pierot, *Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of gadolinium-enhanced 3D time-of-flight MR angiography and digital subtraction angiography*. Radiology, 2001. **219**(1): p. 108-13.
35. Yoneoka, Y., et al., *Evaluation of post-procedure changes in aneurysmal lumen following detachable coil-placement using multi-planar reconstruction of high-field (3.0T) magnetic resonance angiography*. Acta Neurochir (Wien), 2008. **150**(4): p. 351-8; discussion 358.

36. Vindlacheruvu, R.R., A.D. Mendelow, and P. Mitchell, *Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(2): p. 234-9.
37. Steiner HH, K.P., Kunze S, *Acute subarachnoid hemorrhage after aneurysm rupture: results of early surgery*. Zentralblatt für Neurochirurgie, 1994(55(1)): p. 16-23.
38. Dandy, W.E., *Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation*. Ann Surg, 1938. **107**(5): p. 654-9.
39. Goehre, F., et al., *Subtemporal approach to posterior cerebral artery aneurysms*. World Neurosurg, 2015. **83**(5): p. 842-51.
40. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
41. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
42. Sachs, M., *Die Methoden der Blutstillung in ihrer historischen Entwicklung*. Hämostaseologie., 2000. **Band 20**(Nr. 2): p. 83–89.
43. H, Q., *Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus*. Berlin Klinische Woche, 1891(28): p. 929-933.
44. Horsley, V., *The Brown Lectures on Pathology*. Br Med J, 1885. **1**(1255): p. 111-5.
45. Norlen, G., et al., *The pathology, diagnosis and treatment of intracranial saccular aneurysms*. Proc R Soc Med, 1952. **45**(5): p. 291-302.
46. E, M., *L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales*. Rev Neurol 1927. **2**: p. 72.
47. Seldinger, S.I., *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique*. Acta radiol, 1953. **39**(5): p. 368-76.
48. Brennecke R, B.T., Bfirsch JH, Heintzen PH *Computerized video-image processing with applications to cardioangiographic roentgen-image series*. In: Nagel HH (ed). Nagel HH (ed) Digitale Bildverarbeitung. , 1977(Springer): p. 244-262.
49. Guglielmi G., R.G., B. Guidetti et. Al, *L'elettrotrombosi intravasale nelle malformazioni vascolari sperimentalmente provocate*. 1983(Carella A.: Proceedings of IIIrd Congress of the Italian Society of Neuroradiology. Associazione Italiana di Neuroradiologia Bari): p. 139-146.
50. Fung, C., et al., *Anatomical evaluation of intracranial aneurysm rupture risk in patients with multiple aneurysms*. Neurosurg Rev, 2019. **42**(2): p. 539-547.
51. *Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale*. J Neurosurg, 1988. **68**(6): p. 985-6.
52. Rosen, D.S. and R.L. Macdonald, *Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review*. Neurocrit Care, 2005. **2**(2): p. 110-8.
53. Fisher, C.M., J.P. Kistler, and J.M. Davis, *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*. Neurosurgery, 1980. **6**(1): p. 1-9.
54. Dupont, S.A., et al., *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview for the practicing neurologist*. Semin Neurol, 2010. **30**(5): p. 545-54.

55. Dupont, S.A., et al., *Timing of computed tomography and prediction of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2009. **11**(1): p. 71-5.
56. Forget, T.R., Jr., et al., *A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 2001. **49**(6): p. 1322-5; discussion 1325-6.
57. Maslehaty, H., et al., *Estimated low risk of rupture of small-sized unruptured intracranial aneurysms (UIAs) in relation to intracranial aneurysms in patients with subarachnoid haemorrhage*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(6): p. 1095-100; discussion 1100.
58. Sasahara, A., et al., *Prognostic Assessment of Aneurysmal Subarachnoid Patients with WFNS Grade V by CT Perfusion on Arrival*. World Neurosurg, 2016. **92**: p. 1-6.
59. Aggarwal, A., et al., *Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage*. Neurosurg Rev, 2018. **41**(1): p. 241-247.
60. Fung, C., et al., *Reconsidering the logic of World Federation of Neurosurgical Societies grading in patients with severe subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2016. **124**(2): p. 299-304.
61. van Norden, A.G., et al., *Interobserver agreement and predictive value for outcome of two rating scales for the amount of extravasated blood after aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. J Neurol, 2006. **253**(9): p. 1217-20.
62. Frontera, J.A., et al., *Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale*. Neurosurgery, 2006. **59**(1): p. 21-7; discussion 21-7.
63. Kramer, A.H., et al., *A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 2008. **109**(2): p. 199-207.
64. Dhar, S., et al., *Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment*. Neurosurgery, 2008. **63**(2): p. 185-96; discussion 196-7.
65. Raghavan, M.L., B. Ma, and R.E. Harbaugh, *Quantified aneurysm shape and rupture risk*. J Neurosurg, 2005. **102**(2): p. 355-62.
66. Ishibashi, T., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 313-6.
67. Bjorkman, J., et al., *Irregular Shape Identifies Ruptured Intracranial Aneurysm in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Aneurysms*. Stroke, 2017. **48**(7): p. 1986-1989.
68. Maslehaty, H., et al., *Predictive anatomical factors for rupture in middle cerebral artery mirror bifurcation aneurysms*. J Neurosurg, 2018. **128**(6): p. 1799-1807.
69. Matsukawa, H., et al., *Morphological and clinical risk factors for posterior communicating artery aneurysm rupture*. J Neurosurg, 2014. **120**(1): p. 104-10.
70. Kim, M.C. and S.K. Hwang, *The Rupture Risk of Aneurysm in the Anterior Communicating Artery: A Single Center Study*. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2017. **19**(1): p. 36-43.
71. Wang, G.X., et al., *Risk Factors for the Rupture of Intracranial Aneurysms Using Computed Tomography Angiography*. World Neurosurg, 2018. **110**: p. e333-e338.
72. Clarke, G., A.D. Mendelow, and P. Mitchell, *Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location*. Acta Neurochir (Wien), 2005. **147**(3): p. 259-63; discussion 263.

73. Nehls, D.G., et al., *Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture*. J Neurosurg, 1985. **63**(3): p. 342-8.
74. Baharoglu, M.I., et al., *Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1423-30.
75. Rashad, S., et al., *Impact of bifurcation angle and inflow coefficient on the rupture risk of bifurcation type basilar artery tip aneurysms*. J Neurosurg, 2018. **128**(3): p. 723-730.
76. Ujiie, H., et al., *Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1999. **45**(1): p. 119-29; discussion 129-30.
77. Nader-Sepahi, A., et al., *Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture?* Neurosurgery, 2004. **54**(6): p. 1343-7; discussion 1347-8.
78. Weir, B., et al., *The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms*. J Neurosurg, 2003. **99**(3): p. 447-51.
79. Wang GH, Y.J., Wen L, Zhang L, Mou KJ, Zhang D, *Risk factors for the rupture of middle cerebral artery bifurcation aneurysms using CT angiography*. PLoS One, 2016: p. 11.
80. Jiang, H., et al., *Morphology Parameters for Mirror Posterior Communicating Artery Aneurysm Rupture Risk Assessment*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2015. **55**(6): p. 498-504.
81. Jing, L., et al., *Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132494.
82. Tateshima, S., et al., *The effect of aneurysm geometry on the intra-aneurysmal flow condition*. Neuroradiology, 2010. **52**(12): p. 1135-41.
83. Zanaty, M., et al., *Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature*. Neurol Res, 2014. **36**(4): p. 308-13.
84. Lv, N., et al., *Morphological Risk Factors for Rupture of Small (<7 mm) Posterior Communicating Artery Aneurysms*. World Neurosurg, 2016. **87**: p. 311-5.
85. Potin, M., et al., *Ellipsoid approximation versus 3D rotational angiography in the volumetric assessment of intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 839-42.
86. Schneiders, J.J., et al., *Rupture-associated changes of cerebral aneurysm geometry: high-resolution 3D imaging before and after rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1358-62.
87. Skodvin, T.O., et al., *Cerebral Aneurysm Morphology Before and After Rupture: Nationwide Case Series of 29 Aneurysms*. Stroke, 2017. **48**(4): p. 880-886.
88. Petridis, A.K., et al., *Aneurysm wall enhancement in black blood MRI correlates with aneurysm size. Black blood MRI could serve as an objective criterion of aneurysm stability in near future*. Clin Pract, 2018. **8**(3): p. 1089.