

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

Prä- und postaneurysmatische Gefäßasymmetrien als Risikofaktoren
für die Entstehung und Ruptur von Aneurysmen der Arteria basilaris:
eine retrospektive Datenanalyse

Dissertation

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

Vorgelegt von

Lan Li

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Athanasios Petridis

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Li L, Hofmann BB, Fischer I, Donaldson DM, Engel A, Karadag C, Wetzel-Yalelis A, Piedade GS, Mijderwijk HJ, Bostelmann R, Kaschner MG, Muhammad S, Hänggi D, Cornelius JF, Petridis AK. Asymmetry of P1 and vertebral arteries is not related to basilar tip aneurysm development or rupture. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Oct 6. doi: 10.1007/s00701-020-04593-2. Epub ahead of print. PMID: 33025090.

Zusammenfassung

In der Neurochirurgie stellen Rupturen von Aneurysmen hirnversorgender Arterien mit nachfolgender Subarachnoidalblutung ein relevantes Gesundheitsrisiko für Patienten dar. In der aktuellen Literatur spielen neben der Größe zunehmend weitere Faktoren eine Rolle für die Beurteilung des Rupturrisikos von nicht rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen. So wurde der Winkel zwischen der Arteria cerebri posterior und Arteria basilaris als ein Risikofaktor bei der Ruptur von Basilariskopfaneurysmen beschrieben. Allerdings gibt es in der aktuellen Studienlage wenig Daten zu morphologischen Parametern des umgebenden Gefäßsystems. In dieser Arbeit untersuchten wir radiologische Bilder des Aneurysma-umgebenden Gefäßsystems mit dem Ziel weitere bildmorphologische Kriterien mit der Prävalenz oder dem Rupturrisiko von Aneurysmen am Basilariskopf zu korrelieren.

Insgesamt wurden Daten von 183 Patienten aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen 2006 und 2019 erfasst. Einer Fallgruppe von 83 Patienten mit einem Aneurysma am Basilariskopf, davon waren 27 nicht rupturiert und 56 rupturiert, stand eine Kontrollgruppe mit 100 Patienten ohne Aneurysma am Basilariskopf gegenüber. Die Kontrollgruppe war in zwei Subgruppen geteilt. In der ersten Gruppe waren 50 gesunde Patienten ohne jegliches Aneurysma und in der zweiten Gruppe 50 Patienten mit lediglich Aneurysmen des vorderen Abschnitts und gesundem hinteren Abschnitt des Circulus arteriosus Willisii. Wir analysierten bildmorphologische Kriterien der Aneurysmen und des umgebenden Gefäßsystems, und zwar der zu- und abführenden Gefäße der Arteria basilaris. Zu den untersuchten Parametern gehörten die Asymmetrie zwischen der linken und rechten Arteria vertebralis und des P1-Abschnitts der linken und rechten Arteria cerebri posterior. Weiterer Parameter war der Mündungswinkel zwischen Arteria basilaris und der Arteria cerebri posterior. Patienten mit einem Aneurysma am Basilariskopf zeigten im Vergleich zu den Kontrollpatienten ohne ein solches Aneurysma, keine signifikante Zunahme der Asymmetrie im umgebenden Gefäßsystem der beiden Arteriae cerebri posteriores und Arteriae vertebrales. Zwischen Patienten mit rupturierten und nicht rupturierten Basilariskopfaneurysmen konnte kein signifikanter Unterschied in der Gefäßasymmetrie nachgewiesen werden. Ferner bestanden keine signifikanten Korrelationen zwischen der P1-Asymmetrie, der Größe und der Anzahl der Lobuli der Aneurysmen. Insgesamt konnte kein Einfluss der Gefäßasymmetrie auf das Rupturrisiko nachgewiesen werden.

Weitere Forschung zu adäquaten morphologischen Parametern für die Beurteilung des Rupturrisikos bleibt erforderlich.

Summary

In neurosurgery, ruptures of aneurysms resulting in subarachnoid haemorrhage represent a relevant health risk for patients. In the current literature, other factors besides size increasingly play a role in assessing the risk of rupture of non-ruptured intracranial aneurysms. For example, the angle between the posterior cerebral artery and basilar artery has been described as a risk factor of rupture of basilar artery tip aneurysms. However, there is less data on morphological parameters of the surrounding vasculature in the current studies. In this study, we examined radiological images of the aneurysm-surrounding vasculature with the aim of correlating further image-based morphological criteria with the prevalence or rupture risk of aneurysms at the basilar artery tip. The data were collected from 183 patients of the University Hospital Düsseldorf between the years 2006 and 2019. A case group of 83 patients with an aneurysm at the basilar artery tip, of which 27 were non-ruptured and 56 ruptured, was compared with a control group of 100 patients without an aneurysm at the basilar artery tip. The control group was divided into two subgroups. In the first group were 50 healthy patients without any aneurysm and in the second group 50 patients with only aneurysms of the anterior segment and healthy posterior segment of the *circulus arteriosus Willisii*. We analysed image morphological criteria of the aneurysms and the surrounding vasculature, in particular the afferent and efferent vessels of the basilar artery. Parameters examined included asymmetry between the left and right vertebral arteries and the P1 segment of the left and right posterior cerebral arteries. Another parameter was the angle between the basilar artery and the posterior cerebral artery. Patients with an aneurysm at the basilar artery tip showed no significant increase in asymmetry in the surrounding vasculature compared to control patients without aneurysm. There was no significant difference in vascular asymmetry between patients with ruptured and non-ruptured basilar artery tip aneurysms. Furthermore, there were no significant correlations between the P1 asymmetry, the size and the number of lobules of the aneurysms. Overall, no influence of vascular asymmetry on the risk of rupture was detected. Further research on adequate morphological parameters for the assessment of rupture risk remains necessary.

Abkürzungen

ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
ACOM	Arteria communicans anterior
ADPKD	<i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
Art.	<i>Arteria (lateinisch)</i> , Arterie
ASS	Acetylsalicylsäure
BTA	<i>Basilar tip aneurysm</i> , Basilariskopfaneurysma
CCT	Kraniale (<i>cranial</i>) Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie-Angiographie
CURES	<i>Canadian Unruptured Endovascular versus Surgery</i>
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ELAPSS	ELAPSS-Score: <i>earlier subarachnoid hemorrhage, location of aneurysm, age, population, size, shape</i>
ISAT	<i>International Subarachnoid Aneurysm Trial</i>
ISUIA	<i>International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms</i>
MCA	Arteria cerebri media
MRA	Magnetresonanztomographische Angiographie
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PCOM	Arteria communicans posterior
PHASES	PHASES-Score: <i>population, hypertension, age, size, earlier subarachnoid hemorrhage, site</i>

P1	erstes Segment der Art. cerebri posterior
SAB	Subarachnoidalblutung
UCAS	<i>Unruptured Cerebral Aneurysms Study</i>
UIATS	<i>Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score</i>
VA	Arteria vertebralis
VAH	Vertebralarterien-Hypoplasie
VA-PICA	Gefäßgebiet Arteria vertebralis und Arteria posterior inferior cerebelli
WFNS	<i>World Federation of Neurosurgical Societies</i> , Weltverband der Neurochirurgischen Gesellschaften
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Intrakranielle Aneurysmen	2
1.1.1 Definition und Morphologie	2
1.1.2 Lokalisation	3
1.1.3 Entstehung und Risikofaktoren	3
1.1.4 Klinische Symptomatik	4
1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	6
1.2.1 Definition und Pathophysiologie	6
1.2.2 Epidemiologie	6
1.2.3 Klinische Symptomatik	7
1.2.4 Diagnostik	8
1.2.5 Therapie	10
1.2.6 Komplikation der Subarachnoidalblutung	13
1.3 Stand der Forschung	15
1.3.1 Analyse des Rupturrisikos	15
1.3.2 Hämodynamische und morphologische Kriterien	16
1.4 Ziele der Arbeit	18
2. ORIGINALPUBLIKATION	19
3. DISKUSSION	27
3.1 Hauptergebnisse	27
3.1.1 Hämodynamischer Einfluss	27
3.1.2 Lobulierung der Aneurysmen	29
3.1.3 Größe der Aneurysmen	29
3.1.4 Angulation der Aneurysmen	30
3.2 Schlussfolgerung	32
3.2.1 Stärken & Limitationen	32
3.2.2 Implikationen für die Forschung	33
3.2.3 Fazit	33
4.1 Literaturverzeichnis	35

1. Einleitung

In der Neurochirurgie stellen intrakranielle Aneurysmen des zerebrovaskulären Systems aufgrund der Komplikation einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) ein schwerwiegendes Gesundheitsrisiko dar. Bei der aneurysmatischen SAB entsteht durch Ruptur des Aneurysma eine arterielle Blutung.

Die Gesamtprävalenz der intrakraniellen Aneurysmen liegt in den mitteleuropäischen Ländern bei ca. 3,2 % (Vlak et al., 2011).

Die Gesamtprognose einer akuten SAB ist ungünstig: Jeweils ein Drittel der Patienten verstirbt, ein weiteres Drittel überlebt und bleibt pflegebedürftig und ein weiteres Drittel überlebt und kann weiterhin ein eigenständiges Leben führen (Petridis et al., 2017).

Eine akut auftretende SAB bedarf aufgrund dieses ungünstigen klinischen Outcomes eine sofortige medizinische Intervention, wahlweise mittels interventionellem *Coiling* oder dem offen-chirurgischen *Clipping* (Steiner et al., 1994, Guglielmi et al., 1991).

Im Falle eines noch nicht rupturierten Aneurysma ohne SAB, bleibt den Ärzten Zeit eine Risiko-Nutzen-Abwägung der medizinischen Intervention durchzuführen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Neben der interventionellen oder der offen-chirurgischen Therapie können auch konservative Verlaufskontrollen mit regelmäßigen kranialen Bildgebungen erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Zur Einschätzung des Rupturrisikos können neben der kranialen Bildgebung auch *Scoring*-Systeme hilfreich sein (Greving et al., 2014, Etminan et al., 2015)

Eine multidisziplinäre Therapieplanung für jeden individuellen Patienten mit einem intrakraniellen Aneurysma ist zu empfehlen (Petridis et al., 2017).

1.1 Intrakranielle Aneurysmen

1.1.1 Definition und Morphologie

Das Wort Aneurysma entstammt dem Altgriechischen und bedeutet „Aufweitung“ oder „Erweiterung“.

Die Aneurysmen werden je nach Beteiligung der Gefäßwand und Entstehung eingeteilt werden (Moskopp, 2015:451-453):

- 1) Aneurysma verum (=echtes Aneurysma): Alle Schichten der Gefäßwand sind beteiligt.
- 2) Aneurysma spurium (=falsches Aneurysma): Entstehung durch traumatische Gefäßwanddefekte mit Folge eines Gewebehämatoms, die Gefäßwandschichten sind nicht Teil des Aneurysma.
- 3) Aneurysma dissecans (=dissezierendes Aneurysma): Weniger als 1 % aller intrakraniellen Aneurysmen. Durch eine Gefäßverletzung gelangt Blut raumfordernd zwischen Intima und Media und bildet dort ein falsches Gefäßlumen aus.

Die Aneurysmen können auch nach Form der Aneurysmahöhle beschrieben werden (Moskopp, 2015:451-454):

- 1) Sakkulär: Sackförmige, runde Aneurysmahöhle mit meist Lokalisation im Bereich von Gefäßbifurkationen. Intrakranielle Aneurysmen sind überwiegend sakkulär.
- 2) Fusiform: Selten auftretendes, spindelförmiges Aneurysma mit meist Lokalisation in gerade verlaufenden Gefäßabschnitten.
- 3) Mykotisch: Pilzförmig konfigurierte Aneurysmahöhle in Folge einer bakteriellen Infektion. Aufgrund der septischen Embolisierung liegen mykotische Aneurysmen meist im peripheren Stromgebiet.

Die Aneurysmen können auch anhand der Größe eingeteilt werden (Moskopp, 2015:452-453, Wiebers et al., 2003)

- a) Klein: <7mm
- b) Mittel: 7-12mm
- c) Groß: 13-24mm
- d) Riesen-Aneurysma (engl. *Giant*): 25mm

Die Einteilung nach Größe ist sinnvoll, da die Größe der Aneurysmen mit dem Rupturrisiko korreliert: So sind etwa 90 % der Aneurysmen kleiner als 1 cm und weisen ein geringes Rupturrisiko auf (Steiger et al., 2015). Das mittlere 5-Jahres-Rupturrisiko bei intrakraniellen Aneurysmen liegt bei ca. 3 % (Etminan et al., 2020). Im Vergleich dazu liegt das Risiko einer invasiven medizinischen Behandlung im Sinne von endovaskulären oder mikrochirurgischen Behandlung bei 4 % (Etminan et al., 2020).

1.1.2 Lokalisation

Intrakranielle Aneurysmen sind überwiegend im vorderen Gefäßabschnitt des Circulus arteriosus Willisii, d.h. im Bereich der Arteria carotis interna, der Arteria cerebri anterior, der Arteria cerebri media und der Arteria communicans anterior (ACOM), lokalisiert (Petridis et al., 2017). So liegen ca. 80 bis 90 % der intrakraniellen Aneurysmen im vorderen Gefäßabschnitt, während lediglich ca. 10 bis 20 % im hinteren Gefäßabschnitt vorkommen (Petridis et al., 2017). Zum hinteren Gefäßabschnitt gehören die Arteria communicans posterior (PCOM), Arteria vertebralis, Arteria basilaris, Arteria cerebri posterior sowie deren Äste (Petridis et al., 2017). Die Prädilektionsstellen der Aneurysmen sind Bifurkationsstellen, da dort aufgrund von turbulenten Strömungen hämodynamisch höhere Belastungen der Gefäßwand entstehen (Kondo et al., 1997). Insbesondere bei vorliegenden Schwachstellen, vor allem in der Tunica media, kann sich ein Aneurysma bilden (Kondo et al., 1997). Außerdem spielt der Teilungswinkel zwischen den Arterien ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von Aneurysmen an den Bifurkationsstellen (Bor et.al. 2008). Der Teilungswinkel ist abhängig von anatomischen Varianten der Gefäße wie zum Beispiel einer Fenestration oder Hypoplasie (Bor et.al. 2008). Laut einer Studie waren Bifurkationen mit einem hypoplastischen Ast und einem geringeren Bifurkationswinkel aufgrund der hämodynamischen Faktoren gefährdet für die Entwicklung von Aneurysmen (Bor et.al. 2008).

1.1.3 Entstehung und Risikofaktoren

Die intrakraniellen Aneurysmen sind überwiegend sackförmig konfiguriert (Moskopp, 2015:453). Der Entstehungsmechanismus der intrakraniellen Aneurysmen ist noch nicht genau geklärt. Diskutiert wurden genetische und erworbene Defekte der Gefäßwandschichten Tunica media und der Lamina elastica interna (Moskopp, 2015:453).

Zu den genetisch-bedingten Risikofaktoren gehören Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom, Ehler-Danlos-Syndrom oder systemische Erkrankungen wie die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) oder fibromuskuläre Dysplasie (Greenberg, 2010). Patienten mit einer ADPKD weisen gegenüber gesunden Patienten ein 6,9-fach erhöhtes Risiko für intrakranielle Aneurysmen auf (Vlak et al., 2011).

Außerdem lässt sich eine familiäre Häufung der intrakraniellen Aneurysmen beobachten (Nakagawa und Hashi, 1994). Patienten mit einer positiven Familienanamnese mit intrakraniellem Aneurysma oder einer SAB weisen ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für die Prävalenz eines Aneurysma gegenüber Patienten ohne Familienanamnese auf (Vlak et al., 2011).

Auch Patienten mit zerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Moya-Moya-Angiopathie oder der arteriovenösen Malformation entwickeln häufig intrakranielle Aneurysmen (Furtado et al., 2019, Flores et al., 2014).

Die erworbenen Risikofaktoren für die Entstehung eines Aneurysma lassen sich in endogene und exogene Risikofaktoren einteilen:

Zu den endogenen Faktoren gehören ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas und Hyperlipidämie (Greving et al., 2004). Insbesondere durch die verstärkte pulsatile Druckwirkung bei arterieller Hypertonie und durch nichtlaminaren Fluss verursachte turbulente Strömung, werden mechanische Scherkräfte an der Bifurkation der Gefäßwand ausgelöst (Etminan et al., 2020). In der Folge können Läsionen in der Lamina elastica interna entstehen, die sich negativ auf die Stabilität der Gefäßwand auswirken können (Etminan et al., 2020). Durch solche Endothelschädigungen werden intrakranielle Aneurysmen in der Entstehung begünstigt (Etminan und Rinkel et al., 2016).

Zu den exogenen Risikofaktoren, die ebenfalls zu Gefäßschädigungen führen, gehören Nikotin-, Alkohol- und Kokainabusus (Wanke, 2004).

1.1.4 Klinische Symptomatik

Ein nicht rupturiertes Aneurysma bleibt meist asymptomatisch und wird oft erst inzidentell bei einer Bildgebung diagnostiziert (Etminan et al., 2020). Je nach Größe und Lokalisation der Aneurysmen kann jedoch eine diffuse neurologische Symptomatik beobachtet werden (Etminan et al., 2020). Auftretende neurologische Symptome können Kopfschmerzen, Schwindelsymptomatik oder epileptische Anfälle sein (Etminan et al., 2020, Yefet et al.,

2020). Der raumfordernde Effekt eines Aneurysmas kann eine nervale Kompression hervorrufen und zu einer lokalen neurologischen Symptomatik führen (Greenberg, 2010). Wenn sich das Aneurysma auf der Arteria ophthalmica befindet und Druck auf den Nervus opticus ausübt, kann der Patient einen Gesichtsfeldausfall mit typischer Quadrantenanopsie nach nasal erleiden (Rodriguez-Beato und De Jesus, 2020). Bei Lokalisation des Aneurysma auf der Arteria communicans anterior (ACOM) oder Arteria ophthalmica wird Druck auf das Chiasma opticum ausgelöst und kann ein Chiasmasyndrom verursachen (Rodriguez-Beato und De Jesus, 2020).

Liegt ein Aneurysma auf der Arteria communicans posterior (PCOM), weisen bis zu 9 % der Patienten eine Okulomotoriusparese auf, die auf einer Kompression des ipsilateralen Nervus oculomotorius beruht (Chen et al., 2006). Bei einer akuten Okulomotoriusparese handelt es sich um einen Notfall, da dies für ein akutes Aneurysmawachstum spricht und eine Aneurysmaruptur droht (Khan et al., 2013).

1.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

1.2.1 Definition und Pathophysiologie

Bei Ruptur eines intrakraniellen Aneurysma entsteht eine potenziell lebensbedrohliche, aneurysmatische Subarachnoidalblutung (SAB). Bei der nicht traumatischen SAB liegt zu ca. 85 % eine arterielle Blutung aus einer Gefäßpathologie wie einem intrakraniellen Aneurysma aus einer hirnversorgenden Arterie vor (Wiebers et al., 2003, Macdonald und Schweizer, 2017). Die arterielle Blutung bei SAB strömt, in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten, physiologischen Subarachnoidalraum zwischen Pia mater und Arachnoidea, ein (Poeck, 2001).

Das einströmende Blut führt zu einem akuten Hydrozephalus im Liquorraum mit Behinderung des Liquorabflusses und Druck auf das umgebende Hirnparenchym, wodurch der Hirndruck ansteigt (Moskopp, 2015: 454, Petridis et al., 2017, Hasan et al., 1989).

Der Hirndruckanstieg vermindert die zerebrale Durchblutung, sodass der zerebrale Perfusionsdruck fällt und eine Vigilanzminderung bis zur Bewusstlosigkeit eintreten kann (Moskopp, 2015: 454, Petridis et al., 2017).

An eine verminderte Perfusion des Hirnparenchyms schließt sich häufig eine zerebrale Ischämie an, die durch Entstehung eines Hirnödems und die Freisetzung von Inflammatorien sowie freien Radikalen die sekundäre Hirnschädigung verstärkt (Rowland et al., 2012). Der Begriff der "frühen Hirnverletzung" beschreibt eine Hirnschädigung in ersten 72 Stunden nach Aneurysmaruptur durch kortikale „*spreading depression*“ und Mikrothrombose (Rowland et al., 2012).

1.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der aneurysmatischen SAB liegt in den mitteleuropäischen Ländern bei 6/100.000 Einwohnern pro Jahr und ist mit einer hohen Letalität von 35 % assoziiert (Rinkel und Algra, 2011). Weltweit weisen die Inzidenzraten jedoch große regionale Unterschiede auf.

Die Inzidenzraten in Japan und Finnland sind mit 19-23/100.000 Einwohner höher als in China und Südamerika mit 2-4/100.000 Einwohner (de Rooij et al., 2007). Eine weitere Studie wies ebenfalls ein 3- bis 6-fach erhöhtes Risiko einer Aneurysmaruptur für Finnland und ein 2- bis 8-fach erhöhtes Risiko für Japan im Vergleich mit anderen Ländern aus Nordamerika und Europa nach (Greving et al., 2014).

Eine Metaanalyse zeigte einen weltweiten Rückgang der SAB mit einer Inzidenzrate von 6,1/100.000 Personenjahre im Jahr 2010 im Vergleich mit 10,2/100.000 Personenjahre im Jahr 1980 (Etminan et al., 2019). Der Rückgang lässt sich möglicherweise auf eine Reduktion der arteriellen Hypertonie und von Nikotinabusus zurückführen (Etminan et al., 2019, Nicholson et al., 2019).

Das weibliche Geschlecht ist mit einem 1,25-fach erhöhtem Risiko für eine aneurysmatische SAB gegenüber dem männlichen Geschlecht verbunden (de Rooij et al., 2007). Ein weiterer Risikofaktor für eine aneurysmatische SAB ist das steigende Lebensalter, welches zusätzlich mit einem schweren Verlauf nach SAB verbunden ist (Ohkuma et al., 2017).

1.2.3 Klinische Symptomatik

Als Leitsymptom der aneurysmatischen SAB wird ein Vernichtungskopfschmerz beschrieben - ein blitzartig auftretender, massiver Kopfschmerz in zuvor ungekannter Intensität. Diese Art von Schmerzen wird manchmal vom Patienten „wie ein Schlag auf den Hinterkopf durch einen Baseballschläger“ beschrieben (Petridis et al., 2017). Dieser Vernichtungskopfschmerz kann bei anstrengender, körperlicher Aktivität, Stress oder spontan aus der Ruhe oder dem Schlaf heraus auftreten (Edlow und Caplan, 2000). Laut einer Studie mit 500 SAB-Patienten erlitten 34 % der Patienten aus der Ruhe heraus und 12 % der Patienten während des Schlafs eine SAB (Edlow und Caplan, 2000).

Ein weiteres häufiges Symptom von SAB sind Schmerzen am Hinterkopf mit einhergehender Nackensteifigkeit, auch als sog. Meningismus-Zeichen bekannt (van Gijn et.al., 2007).

Ursächlich ist eine meningeale Reizung durch extravasales Blut nach Ruptur des Aneurysma (van Gijn et.al., 2007). Im fortgeschrittenen Stadium der SAB können Hirndruckzeichen wie Übelkeit, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma beobachtet werden, (Petridis et al., 2017). Ein Mechanismus für die Entstehung von Hirndruck ist eine Liquorzirkulationsstörung durch Blut im Subarachnoidalraum, welche später nicht selten in einen lebensbedrohlichen Hydrozephalus münden kann (Hasan et al., 1989).

Die lokalen neurologischen Defizite lassen sich hier durch die Läsion der Hirnnerven, Parenchymblutungen oder fokale Ischämien erklären (Petridis et al., 2017).

Häufig berichten SAB-Patienten über vorausgegangene Kopfschmerzen von kurzer Dauer und hoher Intensität, sog. Prodromalcephalgien, die in dumpfe Dauerkopfschmerzen mit

gelegentlich begleitender leichter Nackensteifigkeit übergehen können (Jakobsson et al., 1996, Fridriksson et al., 2001). Vermutlich entsteht die Nackensteifigkeit durch Reizung der Meningen nach dem Austritt kleiner Blutmengen der Aneurysmen bei minimaler Ruptur (Jakobsson et al., 1996). Diese Warnblutung tritt laut einer Studie bei ca. 20 % der Patienten vor einer SAB auf (Jakobsson et al., 1996).

Außer ZNS-Symptomen lassen sich vegetative Symptome innerer Organe nach einer akuten SAB beobachten, sodass auch die Gefahr einer Fehldiagnose besteht (Doukas et al., 2019). Häufig treten kardiale Symptome wie Brustschmerzen auf, die auf einer Dysfunktion des Myokards und Vasospasmen durch erhöhte Katecholaminausschüttung nach SAB beruhen (Rose, 2011). So weisen ca. 90 % der Patienten mit SAB EKG-Veränderungen des QRS-Komplexes, der ST-Strecke oder des QT-Intervalls auf, welche an eine kardiale Ischämie oder Herzrhythmusstörung denken lassen (Rose, 2011). Ferner kann die Katecholamin-ausschüttung zu einer pulmonalen Hypertension bis hin zum Lungenödem führen (Rose, 2011). Durch die kardiale Symptomatik werden die Patienten oft primär internistisch-kardiologisch vorgestellt. Die Verzögerung bis zur Aufnahme in die neurochirurgische Klinik ist dann mit einer höheren Mortalität assoziiert (van Lieshout et al., 2017). Insbesondere bei einer schweren SAB ist die Diagnosestellung bei diffuser Symptomatik relevant (Doukas et al., 2019).

Des Weiteren werden bei SAB Elektrolytstörungen wie Hyponatriämie, ausgelöst durch eine erhöhte Diu- und Natriurese, gesehen (Rose, 2011). Das verringerte intravasale Blutvolumen kann wiederum das Risiko für einen Vasospasmus erhöhen (Rose, 2011).

Zudem tritt bei ca. 25 % der Patienten mit aneurysmatischer SAB ein sog. Terson-Syndrom auf, bei dem eine präretinale Einblutung in den Glaskörper auftritt (Sharma et al., 2020).

1.2.4 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine aneurysmatische SAB werden kraniale Bildgebungen wie die kraniale Computertomographie (CCT) im Notfall eingesetzt, da diese überall verfügbar und schnell durchführbar ist. Bei akuter SAB ist die CCT Standard, um Ausmaß und die Verteilung des hyperdens abgebildeten Blutes im Bereich des Subarachnoidalraums und der basalen Zisternen, gegebenenfalls auch im Ventrikelsystem und Hirnparenchym, darzustellen (Moskopp, 2015:455).

Da bei einer CCT einer akuten Blutung in den ersten Studien die Sensitivität und Spezifität

bei fast 100 % liegen, kann ein unauffälliges CCT wiederum eine SAB als Ursache von akuten Beschwerden wie Kopfschmerzen nahezu ausschließen (Petridis et al., 2017).

Zur Gefäßdarstellung bei Verdacht auf Aneurysmen wird im Notfall eine computertomographische Angiographie (CTA) eingesetzt, um Lokalisation und Größe abzuschätzen (Moskopp, 2015:455-457). Die Sensitivität der CTA für den Nachweis eines intrakraniellen Aneurysma liegt bei 97,2 %. Die Spezifität der CTA zum Ausschluss eines intrakraniellen Aneurysma liegt bei 97,9 % (Menke et al. 2011). Zu beachten ist jedoch, dass bei kleinen Aneurysmen mit einem Durchmesser kleiner 3 mm, die Sensitivität der CTA mit 61 % und die Sensitivität der magnetresonanztomographischen Angiographie (MRA) mit 38 % reduziert sind (White et al., 2000).

Weitere kraniale Bildgebungen wie die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) sind kaum für Notfälle relevant, sondern aufgrund der längeren Untersuchungsdauer gegenüber CCT eher für weitere diagnostische Abklärungen geeignet (Moskopp, 2015:457).

Erfahrungsgemäß werden die meisten inzidentellen, intrakraniellen Aneurysmen bei der diagnostischen Abklärung von Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwindelsymptomatik oder nach einem Trauma als Zufallsbefund diagnostiziert (Etminan et al., 2020).

Zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung intrakranieller Aneurysmen können im Verlauf CT- oder MR-Angiographien (CTA bzw. MRA) eingesetzt werden. Die MRA weist eine hohe Sensitivität von 95 % zur genaueren Beurteilung der intrakraniellen Aneurysmen auf (Sailer et al., 2014).

Bei nicht vital gefährdeten Patienten können statt CTA oder MRA auch zeitaufwendige bildgebende Verfahren wie die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) eingesetzt werden (Petridis et al., 2017). Im Falle nicht vital gefährdeter Patienten ist die DSA Goldstandard für die Detektion einer Blutungsquelle einer SAB (Petridis et al., 2017). In der DSA lassen sich mit hoher Sensitivität die Lokalisation, Konfiguration und Blutz- und -abfluss der benachbarten zerebralen Arterien so detailliert darstellen, dass auf dieser Grundlage ein therapeutisches Konzept zum Aneurysma-Verschluss erstellt werden kann (Romijn et al., 2008). Aufgrund der schwankenden Spezifität der MRA von 89 %, beispielsweise an der Schädelbasis, wird hier auch die DSA als Goldstandard in der klinischen Diagnostik zur Detektion der intrakraniellen Aneurysmen eingesetzt (Sailer et al., 2014).

Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwands für eine DSA eignet sich diese Bildgebung primär nicht für den akuten Notfall, kann jedoch bei bestehendem Verdacht auf eine aneurysmatische SAB bei unauffälliger CTA auch im Notfall erwogen werden (Hsiang et al., 1996).

Bei unauffälligem CCT ohne Blutungsnachweis bei klinisch weiter dringendem Verdacht auf eine SAB ist eine Lumbalpunktion mit Dreigläserprobe indiziert, um eine sehr kleine akute SAB, ein sog. *minor leak* auszuschließen (Martin et al., 2015). Mit der Abnahme von drei verschiedenen Liquorproben kann man eine intrathekale Blutung von der artefiziellen Blutung nach Punktion unterscheiden (Martin et al., 2015). Unmittelbar nach einer stattgehabten SAB ist der Liquor blutig, einige Stunden später wird der Liquor xanthochrom, d.h. dem Wortsinn entsprechend gelb oder auch rotbraun oder rosa (Martin et al., 2015). Bei unauffälligem Liquor kann eine stattgehabte SAB innerhalb der vergangenen zwei bis drei Wochen nahezu ausgeschlossen werden (Aggarwal et al., 2018).

1.2.5 Therapie

Bei der Therapieentscheidung eines intrakraniellen Aneurysma werden verschiedene Faktoren von Patient und Aneurysma einbezogen. Es gilt die Risiken einer Ruptur und des operativen Eingriffs individuell in jedem Patientenfall abzuwägen (Petridis et al., 2017). Insbesondere bei nicht rupturierten Aneurysmen ist diese Entscheidung anspruchsvoll und wird interdisziplinär von Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neurologen getroffen (Petridis et al., 2017). Bei asymptomatischen Patienten, mit meist zufällig entdeckten Aneurysmen, kann bei geringem Durchmesser und niedrigem Rupturrisiko auch eine konservative Therapie mit regelmäßigen Verlaufskontrollen erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Zur Verlaufskontrolle erfolgen radiologische Bildgebungen, um ein mögliches Wachstum des Aneurysma frühzeitig zu erkennen (Petridis et al., 2017). Bei den asymptomatischen Patienten ist die Entscheidung und der Zeitpunkt zur Therapie, vor dem Hintergrund der Risiken des Eingriffs und des Rupturrisikos, noch kritischer abzuwägen (Petridis et al., 2017). Für das Management nicht rupturierter Aneurysmen existiert der sog. *Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score* (UIATS), der das Ruptur- und Therapierisiko bei einer prophylaktischen Ausschaltung des Aneurysmas ermittelt (Etminan et al., 2015). In den Score fließen auch psychologische Faktoren ein, die ebenfalls bei der klinischen Entscheidung zur Therapie eines Aneurysma helfen (Etminan et al., 2015).

Bei der konservativen Therapie sollen die Risikofaktoren für eine Ruptur eliminiert werden. So gilt es eine arterielle Hypertonie gut einzustellen und den Nikotinabusus zu reduzieren (Etminan et al., 2019). Allein durch diese Maßnahmen sind die Inzidenzraten der aneurysmatischen SAB parallel zur Reduktion der arteriellen Hypertonie und Nikotinabusus zurückgegangen (Etminan et al., 2019). Zusätzlich wird Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit inzidentellem Aneurysma eingesetzt, um das Rupturrisiko zu vermindern (Hasan et al., 2013). ASS wirkt über eine Abschwächung inflammatorischer Prozesse in den Wänden von zerebralen Aneurysmen (Hasan et al., 2013).

Die Therapieentscheidung wird abschließend in jedem Patientenfall, individuell unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Multimorbidität und Alter, gemeinsam mit dem Patienten festgelegt (Petridis et al. 2017). Neben der Wachstumstendenz des Aneurysma zählen eine neurologische Symptomatik, ein Durchmesser über 7 mm, die Lokalisation im hinteren zerebralen Stromgebiet und eine bereits erfolgte SAB in der Patientenanamnese zu den Risikofaktoren, bei denen eine interventionelle oder operative Therapie diskutiert werden sollte (Vindlacheruvu et al., 2005).

In der Neurochirurgie hat sich das Aneurysma-*Clipping* als operative Therapie der ersten Wahl durchgesetzt. Seit der erstmaligen Anwendung durch Walter Dandy im Jahr 1937 hat sich das Aneurysma-*Clipping* als sicheres und effektives Verfahren etabliert (Steiner et al., 1994). Ende der sechziger Jahre verbesserte Yasargli das *Clipping*-Verfahren (Yasargil, 1969).

Initial erfolgt nach präoperativer Planung abhängig von der Lokalisation des Aneurysma die Eröffnung der Schädelkalotte mittels Kraniotomie. Hauptzugang für Aneurysmen des vorderen Stromgebiets ist die pterionale oder fronto-laterale Kraniotomie (Goehre et al., 2015). Anschließend erfolgt die mikrochirurgische Präparation durch die Gewebsschichten bis zum Aneurysma (Goehre et al., 2015). Der Neurochirurg hat dabei Hirnparenchym und -nerven sowie zerebrale Gefäße zu schonen, da es andernfalls zu neurologischen Defiziten kommen kann (Goehre et al., 2015). Nach Freipräparation des Aneurysma wird der aneurysmatische Hals mit Metallclips abgeklemmt, wodurch der Blutzufuss in das Aneurysma ausgeschaltet wird (Goehre et al., 2015). Anschließend wird das Aneurysma aufgrund mangelnden Blutzufusses thrombosiert und atrophiert in der Folge (Goehre et al., 2015).

Als Alternative zum offen-neurochirurgischen Aneurysma-*Clipping* hat sich das sog. Aneurysma-*Coiling* etabliert (Guglielmi et al., 1991). Beim *Coiling* werden Platinspiralen (engl. *Coils*) in Seldinger-Technik über die Arteria femoralis bis in die zerebralen Gefäße eingeschwenkt (Guglielmi et al., 1991). Mittels Durchleuchtung wird der Mikrokatheter samt Platinspirale gezielt im Aneurysma-Sack platziert (Guglielmi et al., 1991). Durch die *Coils* im Aneurysma-Sack thrombosiert schließlich das Aneurysma (Guglielmi et al., 1991). Das Aneurysma-*Coiling* ist eine endovaskuläre Methode und wird durch interventionelle Neuroradiologen durchgeführt. Im Vergleich zum Aneurysma-*Clipping* ist das *Coiling* weniger invasiv, da eine Kraniotomie und eine Freilegung des Gehirnparenchyms ausbleiben (Petridis et al., 2017).

Sowohl das *Clipping*, als auch das *Coiling* stellen heute anerkannte Verfahren bei der Therapie von Aneurysmen dar. Vor- und Nachteile der Verfahren untersuchte insbesondere die ISAT-Studie (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) (Molyneux et al., 2002, Molyneux et al., 2014). Beim *Coiling* traten nach einem Jahr signifikant weniger neurologische Beeinträchtigungen gegenüber dem *Clipping* auf (Molyneux et al., 2002). Sowohl in der ISAT-Studie als auch in der 2017 publizierten *Canadian Unruptured Endovascular versus Surgery* (CURES)-Studie zeigte sich ein Jahr postoperativ noch kein Unterschied in der Mortalität (Molyneux et al., 2002, Darsaut et al., 2017). Nach zehn Jahren hingegen war die Mortalität beim *Coiling* schon signifikant geringer als beim *Clipping* (Molyneux et al., 2014). Jedoch kamen nach *Coiling* mehr Nachblutungen aus dem Bereich des behandelten Aneurysma vor (Molyneux et al., 2014).

Insbesondere bei Aneurysmen des hinteren Abschnitts wie dem BTA wird heutzutage aufgrund der vergleichsweise hohen Komplikationsrate des chirurgischen *Clipping* eine interventionelle Therapie mittels *Coiling* präferiert (Petridis et al., 2017, Molyneux et al., 2014).

Letztlich wird die Entscheidung zwischen dem offen-neurochirurgischen *Clipping* und weniger invasivem neuroradiologischen *Coiling* interdisziplinär unter Berücksichtigung von Patientenfaktoren und der Bildgebung getroffen (Petridis et al., 2017). Somit erfolgt die Therapieentscheidung von zerebralen Aneurysmen stets individuell für jeden einzelnen Patienten.

1.2.6 Komplikation der Subarachnoidalblutung

Eine häufige Komplikation der SAB ist eine Rezidivblutung, welche gehäuft in den ersten sechs Stunden und am Ende der zweiten und dritten Woche nach initialer SAB auftreten kann (Hijdra et al., 1987, Tang et al., 2014). In den ersten Stunden treten bei bis zu 15 % der Patienten mit initialer SAB Symptome auf, die auf eine Rezidivblutung deuten (Ohkuma et al., 2001). Zu den Symptomen gehören eine plötzliche Zunahme der Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen (Tang et al., 2014). Laut einer Metaanalyse waren besonders Patienten mit einem Aneurysma im hinteren Stromgebiet, einem hohen systolischen Blutdruck und einer Aneurysmagröße > 10 mm einem hohen Risiko für eine Rezidivblutung ausgesetzt (Tang et al., 2014). Aufgrund einer hohen Mortalität von ca. 70 bis 90 % von Rezidivblutungen ist eine frühzeitige therapeutische Intervention prognostisch relevant (Petridis et al., 2017).

Nach einer SAB entwickeln viele Patienten in der Akutphase innerhalb der ersten Woche einen posthämorrhagischen Hydrozephalus (Hasan et al., 1989). Dieser wird durch Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen bis zu Bewusstseinsstörung bemerkbar (Hasan et al., 1989). Insbesondere nach SAB mit Ventrikeleinbruch kann durch Passageverschluss im Liquorsystem ein Hydrozephalus entstehen, welcher bei gestörtem Liquorabfluss als Hydrozephalus occlusus bezeichnet wird (Moskopp, 2015:676-679). Wenn das Gleichgewicht von Produktion und Resorption des Liquors gestört ist, beispielsweise durch Verklebung der Pacchioni-Granulationen, wird ein solcher Hydrozephalus als Hydrozephalus malresorptivus bezeichnet (Moskopp, 2015:676-679).

In beiden Fällen eines Hydrozephalus wird eine Erhöhung des Hirndrucks verursacht, der intrakranielle Strukturen komprimieren und zu Ischämien führen kann (Moskopp, 2015:676-679). Deshalb ist eine Therapie mittels Ventrikeldrainage erforderlich, um die Passage wiederherzustellen (Paisan et al., 2018).

Laut Studien benötigen ca. 13 bis 30 % der SAB-Patienten im Verlauf einen ventriculo-peritonealen Shunt zur Ableitung des Liquors (Petridis et al. 2017, Paisan et al., 2018).

Eine weitere schwerwiegende Komplikation bei SAB ist laut Literatur der Vasospasmus, eine reaktive Konstriktion der hirnversorgenden Arterien, die zu neurologischen Defiziten bis hin zur Ischämie führen kann (Diener und Weimar, 2012). Die betroffenen Gefäße sind nicht auf umgebende Gefäße der Aneurysma beschränkt, sondern können in allen zerebralen

Gefäßarealen auftreten (Diener und Weimar, 2012). Laut Literatur tritt ein Vasospasmus gehäuft zwischen dem 4. und 14. Tag nach einer aneurysmatischen SAB auf (Diener und Weimar, 2012).

Ein Vasospasmus wird durch ein Perfusions-CCT, DSA oder durch Beurteilung der Flussgeschwindigkeit mittels transkranieller Dopplersonografie diagnostiziert (Dietrich et al., 2020). Therapeutisch ist in der akuten Phase der aneurysmatischen SAB die Einnahme des Kalziumkanalblockers Nimodipin notwendig, um durch Vasodilatation Vasospasmen vorzubeugen (Hänggi et al., 2015, van Lieshout et al., 2018, Rowland et al., 2012)

1.3 Stand der Forschung

1.3.1 Analyse des Rupturrisikos

Um eine individualisierte Entscheidung mit dem geringsten Risiko für den Patienten zu treffen, d.h. das Risiko einer *Watch and Wait*-Strategie gegenüber dem Risiko einer invasiven medizinischen Behandlung (*Clipping* oder *Coiling*) abzuwägen, ist eine fundierte Rupturrisikoanalyse entscheidend (Petridis et al., 2017).

Laut aktueller Studienlage existieren verschiedene Scores zur Einschätzung des Rupturrisikos von Aneurysmen, die dann als Entscheidungshilfe für eine Therapie herangezogen werden können. So existiert neben dem bereits oben genannten *Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score* (UIATS) zur Abschätzung der Therapienotwendigkeit ein weiterer Score zur Abschätzung des Rupturrisikos inzidenteller Aneurysmen (Etminan et al., 2015).

Der sog. PHASES-Score ermittelt das 5-Jahres-Rupturrisiko von inzidentellen, intrakraniellen Aneurysmen (Greving et al., 2014). Das Akronym PHASES steht für die Prädiktoren der geographischen Herkunft (*population*), arterielle Hypertonie (*hypertension*), Lebensalter (*age*), Aneurysmagröße (*size*), aneurysmatische SAB in der Vorgeschichte (*earlier subarachnoid hemorrhage*) und Aneurysmalokalisation (*site*) (Greving et al., 2014).

Insbesondere die Größe des Aneurysma hat großen Einfluss auf das Rupturrisiko. Laut der Studie von Greving ist das Rupturrisiko ab einem Aneurysma-Durchmesser über 7 mm besonders hoch (Greving et al., 2014). So besitzt ein *Giant*-Aneurysma mit einem Durchmesser von 25 mm ein Rupturrisiko im ersten Jahr nach Diagnosestellung von ca. 6 % (Wiebers et al., 2003).

Auch die Lokalisation der Aneurysmen hat einen Einfluss auf das Rupturrisiko. So haben auf der ACOM sitzende Aneurysmen ein höheres Rupturrisiko als Aneurysmen der PCOM (Greving et al., 2014). Auch kleine Aneurysmen der ACOM können aufgrund der instabilen Wände der Aneurysmen rupturieren (Maslehaty et al., 2013, Romijn et al., 2008).

Laut Literatur lässt sich das Rupturrisiko anhand der anatomischen Merkmale und Morphologie des Aneurysma abschätzen (Romijn et al., 2008). Die sog. UCAS (*Unruptured Cerebral Aneurysms Study*) zeigte, dass irregulär konfigurierte und multilobuläre Aneurysmen ein erhöhtes Rupturrisiko aufweisen (Romijn et al., 2008).

Weitere Studien beschreiben ebenfalls ein erhöhtes Rupturrisiko von Aneurysmen mit multilobulärer Struktur (Fung et al., 2019, Huang et al., 2016, Liu et al., 2014, Maslehaty et al., 2018).

Neben der Struktur der Aneurysmen spielt die Wachstumstendenz der intrakraniellen Aneurysmen ebenfalls eine Rolle bei der Abschätzung des Rupturrisikos (Backes et al., 2017). Eine Studie berichtete während der Follow-up-Zeit über ein Aneurysma-Wachstum bei 17 % der Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen (Backes et al., 2017). Anhand des sog. ELAPSS-Score kann man ein 3-Jahres- und 5-Jahres-Wachstumsrisiko abschätzen (Backes et al., 2017). Das Akronym ELAPSS steht für Prädiktoren des Aneurysma-Wachstums: frühere Aneurysma-Rupturen (*earlier subarachnoid hemorrhage*), die Lokalisation des Aneurysma (*location of aneurysm*), Lebensalter >60 Jahre (*age*), geographische Herkunft (*population*) sowie Größe (*size*) und Form (*shape*) des Aneurysma (Backes et al., 2017). Abhängig vom ermittelten ELAPSS-Score liegt das 3-Jahres-Wachstumsrisiko zwischen <5 % und bis >42 % und das 5-Jahres-Wachstumsrisiko zwischen <9 % und bis >60 % (Backes et al., 2017).

1.3.2 Hämodynamische und morphologische Kriterien

Seit Veröffentlichung der prospektiven ISUIA-Studie (*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*) im Jahr 2003 basiert die Analyse des Rupturrisikos für die Entscheidung zur Behandlung von nicht rupturierten, intrakraniellen Aneurysmen hauptsächlich auf der Größe des Aneurysma (Wiebers et al., 2003).

Neben der Größe der Aneurysmen spielen auch weitere morphologische Faktoren eine Rolle für das Rupturrisiko von Aneurysmen, die spezifisch für die Lokalisation im Gefäßsystem sind (Rinaldo et al., 2020). In der aktuellen Studienlage nimmt die Bedeutung einer ortsspezifischen Analyse der Aneurysmen mit bestimmten morphologischen Parametern zu (Rinaldo et al., 2020). Insbesondere lokale hämodynamische Faktoren begünstigen die Entstehung von Aneurysmen und gelangen zunehmend in den Fokus der Forschung (Morita et al., 2012).

Im hinteren Stromgebiet ist die Entstehung von Basilariskopfaneurysmen (BTA) mit einem größeren Winkel der Arteriae cerebri posteriores (P1-P1-Winkel) sowie einem kleineren Durchmesser der Arteria basilaris assoziiert (Can et al., 2015a).

So wurde in der Literatur ein weiter Winkel zwischen den beiden P1-Segmenten

(präkommunikalen Segmenten) der Arteriae cerebri posteriores (P1-P1-Winkel) als ein Risikofaktor bei der Ruptur von BTA beschrieben (Ho et al., 2014).

Auch im vorderen Stromgebiet führt ein breiter Bifurkationswinkel zu einer veränderten Hämodynamik und kann lokal die Entstehung von Aneurysmen begünstigen (Baharoglu et al., 2014, Zhang J et al., 2019).

Aneurysmen im Bereich des hinteren Stromgebiets sind in der Regel einem erhöhten Rupturrisiko ausgesetzt (Ishibashi et al., 2009, Molyneux et al., 2002, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, 1998, Wiebers et al., 2003). Zudem sind Rupturen im hinteren Stromgebiet unabhängig vom Therapieverfahren signifikant mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert (Molyneux et al., 2002).

Darüber hinaus weisen ein BTA sowie die zu- und abführenden Gefäße der Basilarisarterie besondere anatomische Konfigurationen und häufig Gefäßasymmetrien auf (Songur et al., 2008, Mehinovic et al., 2014, Gunnal et al., 2015, Ogengo et al., 2019).

Aktuell ist unklar, inwieweit die Asymmetrien der Vertebralarterien und Arteriae cerebri posteriores die lokale Hämodynamik beeinflussen oder einen Risikofaktor für das Wachstum oder die Ruptur von BTA darstellen.

Bezüglich der Hämodynamik der Gefäße distal der Aneurysmen gibt es in der Literatur keinen Konsens. Einige Publikationen haben jedoch die Gefäßdurchmesser und daraus resultierende Asymmetrie der distal gelegenen Gefäße als Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur beschrieben (Zhang XJ et al., 2019, Zhang XJ et al., 2018a). Wieder andere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen dem distalen Gefäßdurchmesser oder der Gefäßasymmetrie und dem Risiko einer Aneurysmaruptur (Fung et al., 2019, Maslehaty et al., 2018).

Insgesamt gibt es in der aktuellen Studienlage wenig Daten zu weiteren morphologischen und hämodynamischen Parametern des zu- und abführenden Gefäßsystems, vor allem im hinteren Stromgebiet, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

1.4 Ziele der Arbeit

Für die Bewertung des Rupturrisikos von Aneurysmen am Basilariskopf (BTA) liegen in der aktuellen Literatur zu wenig hämodynamische und morphologische Bewertungskriterien vor. In dieser Arbeit erfassten wir bildmorphologische Kriterien der Aneurysmen und des umgebenden Gefäßsystems in CTA-Untersuchungen im universitätseigenen PACS-Web-System (*Picture Archiving and Communication System*). Ausgemessen wurden neben der Arteria basilaris die zu- und abführenden Gefäße, d.h. die linke und rechte Arteria vertebralis und der P1-Abschnitt der linken und rechten Arteria cerebri posterior. Erfasst wurden zudem die Durchmesser der Arterien und der Mündungswinkel zwischen Arteria basilaris und dem BTA.

In dieser Fall-Kontroll-Studie mit einer Fallgruppe mit BTA und einer Kontrollgruppe ohne BTA soll unter Berücksichtigung von rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen untersucht werden, ob die hier ausgewerteten bildmorphologische Kriterien mit der Prävalenz oder dem Rupturrisiko eines BTA korrelieren. Diese Parameter können später dem Screening von Hochrisikopatienten dienen.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive *Single-Center*-Studie. Diese retrospektive Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Nr.: 2019-820). Die Daten stammen aus der Medizindatenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf, einem überregionalen, neurovaskulären Zentrum mit neurochirurgischer Abteilung. Die Behandlungsdaten wurden aus den Jahren 2006 bis 2019 erfasst. Die Patientendaten wurden im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie analysiert.

2. Originalpublikation

Acta Neurochirurgica
<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04593-2>

ORIGINAL ARTICLE - VASCULAR NEUROSURGERY - ANEURYSM



Asymmetry of P1 and vertebral arteries is not related to basilar tip aneurysm development or rupture

Lan Li¹ · Björn B. Hofmann² · Igor Fischer² · Daniel M. Donaldson² · Adrian Engel² · Cihat Karadag¹ · Andreas Wetzel-Yalelis¹ · Guilherme Santos Piedade² · Hendrik-Jan Mijderwijk² · Richard Bostelmann² · Marius G. Kaschner³ · Sajjad Muhammad² · Daniel Hänggi² · Jan F. Cornelius² · Athanasios K. Petridis²

Received: 4 July 2020 / Accepted: 22 September 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Objective Lately, morphological parameters of the surrounding vasculature aside from aneurysm size, specific for the aneurysm location, e.g., posterior cerebral artery angle for basilar artery tip aneurysms, could be identified to correlate with the risk of rupture. We examined further image-based morphological parameters of the aneurysm surrounding vasculature that could correlate with the growth or the risk of rupture of basilar artery tip aneurysms.

Methods Data from 83 patients with basilar tip aneurysms (27 not ruptured; 56 ruptured) and 100 control patients were assessed (50 without aneurysms and 50 with aneurysms of the anterior circle of Willis). Anatomical parameters of the aneurysms were assessed and analyzed, as well as of the surrounding vasculature, namely the asymmetry of P1 and the vertebral arteries.

Results Patients with basilar tip aneurysm showed no significant increase in P1 or vertebral artery asymmetry compared with the control patients or patients with aneurysms of the anterior circulation, neither was there a significant difference in asymmetry between cases with ruptured and unruptured aneurysms. Furthermore, we observed no significant correlations between P1 asymmetry and the aneurysm size or number of lobuli in the aneurysms.

Conclusion We observed no significant difference in aneurysm size, rupture, or lobulation associated with P1 or vertebral artery (surrounding vasculature) asymmetry. Therefore, the asymmetry of the surrounding vessels does not seem to be a promising morphological parameter for the evaluation of probability of rupture and growth in basilar tip aneurysms in future studies.

Keywords Basilar aneurysm · Aneurysm development · Aneurysm rupture · Asymmetry of P1 · Asymmetry of vertebral arteries · Aneurysm lobuli · Subarachnoid hemorrhage

Introduction

In the treatment of patients with unruptured aneurysms, the physician often faces the decision whether a surgical or interventional therapy or a watchful waiting approach should be preferred. The aim is to find the path of the lowest total risk for the patient, while comparing the individual risk of aneurysm rupture over time against the risk of the intervention. In recent years, this risk assessment of the likelihood of rupture has mainly been based on metric variables such as the height as well as the morphology of the aneurysms. [9, 11, 12, 25] Lately, studies revealed the need to assess aneurysms in a location-specific manner; hence, the known morphological parameters appear to be specific for different locations. [2, 16, 20] For example, recent studies indicated that the aneurysm size is not an adequate indicator for the probability of rupture in aneurysms of the arteria communicans anterior (ACOM). [2, 16] As a result, localization-specific factors that

Lan Li and Björn B. Hofmann contributed equally to this work.

This article is part of the Topical Collection on *Vascular Neurosurgery - Aneurysm*

✉ Björn B. Hofmann
bjoern.hofmann@med.uni-duesseldorf.de

¹ Medical Faculty, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

² Department of Neurosurgery, Medical Faculty, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

³ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

Published online: 06 October 2020

Springer

can influence the hemodynamics around the origin of aneurysms have come into focus. [16] The surrounding vasculature was of particular interest in this case because their anatomical changes can demonstrably influence the local flow dynamics. [3, 23] Recent studies revealed a wider bifurcation angle, including the medial cerebral artery (MCA) [1], the anterior cerebral artery (ACA) [28], and the basilar artery (BA) [29], can alternate the flow dynamics and promote the formation of local aneurysms. In basilar tip aneurysms (BTAs), an increased posterior cerebral artery (PCA) angle has been reported to be associated with the risk of aneurysm rupture. [3, 8] In general, however, there is no consensus in the literature regarding the flow dynamics around the vessels directly distal to the aneurysm, also known as daughter arteries. In fact, there are several publications that identify vessel diameters of daughter vessels as well as asymmetry in bifurcations as a risk factor for aneurysm rupture. [28, 30] In contrast, other studies could not confirm this correlation between the distal vascular diameter or asymmetries and the risk of rupture. [6, 13]

In general, aneurysms of the posterior region are associated with an increased risk of rupture [10, 15, 25] and are also significantly associated with worse clinical outcomes, independent of the treatment modality. [15] Besides, BTAs also present a unique anatomic configuration and it is well known that the supply and discharge vessels of the basilar artery are often subject to anatomical asymmetries. [7, 14, 19, 21] Nowadays, it is unclear to what extent this asymmetry of the vertebral arteries (VAs) and the PCAs affects the local flow dynamics or if it is a risk factor for aneurysm rupture or aneurysm growth in BTAs.

The present study aims to elucidate a potential association between the asymmetry of the PCAs and the VAs with the development and size of BTAs.

Material and methods

This retrospective study was approved by the local ethics committee (Nr.: 2019-820). We analyzed the CT angiographies (CTAs) of patients with basilar aneurysms admitted to our hospital during the years 2006–2019. As controls, patients with no aneurysms were chosen who had either a CT angiography during a mild head trauma or patients with aneurysms in the anterior circle of Willis. The CTAs were analyzed by a younger and a senior neurosurgeon (LL and AKP). The parameters included in the study are as follows: diameters of left and right vertebral arteries (4 mm before basilar artery origin), diameters of left and right P1 arteries (from basilar artery bifurcation to PcomA-PCA juncture; 2 mm after basilar artery bifurcation), basilar artery diameter 4 mm before the bifurcation, aneurysm lobulation, basilar aneurysm parameters (maximum height, width and neck size, ratios of width to height, height to neck, width to neck), maximum

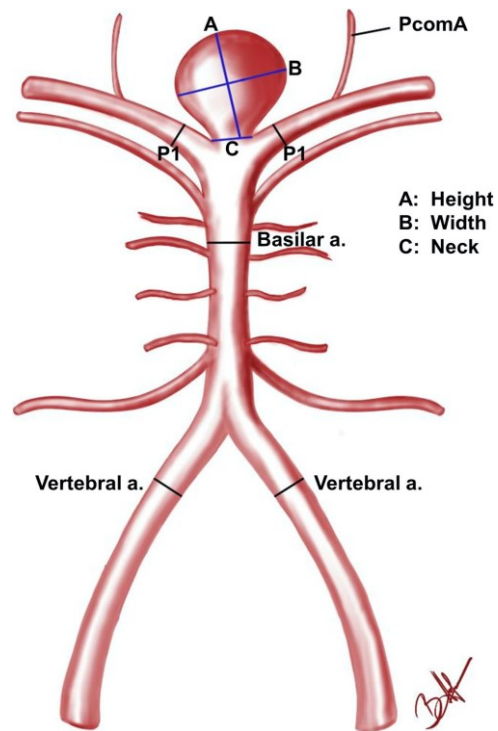


Fig. 1 Factors measured in the study. In the study the diameters of the basilar artery, vertebral arteries, P1 arteries, aneurysm neck, height and width as well as bottleneck (width/neck), size (height/width) and aspect ratio (height/neck) and the aneurysm angle to the basilar artery were examined. PcomA. posterior communicating artery; P1. pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

angulation of the aneurysm to basilar artery in sagittal or coronal sections of the CTA, and the ratio of smaller P1 diameter to basilar artery diameter (Fig. 1). The CTAs analyzed in cases of ruptured aneurysms were performed 4–12 h after rupture. For the purpose of this study, WFNS and Fisher grades were unnecessary and not included. Only basilar tip aneurysms were included.

Three groups of patients were compared. One group included patients without aneurysms or aneurysms in the anterior circle of Willis. These control patients received CTA to rule out an aneurysm, e.g., in the case of persistent migraines, unexplained syncope, and mild TBI with no signs of brain swelling. Conversely, severe traumatic brain injuries were not used as control patients in order to rule out a change in anatomy due to swelling. This control group is divided into two groups in order to distinguish between patients with no aneurysms and those with unrelated aneurysms of the posterior circulation. The second

group consisted of patients with unruptured basilar tip aneurysms and the third group consisted of patients with ruptured basilar tip aneurysms.

For both the vertebral and P1 arteries, the diameter of the smaller artery was divided by the diameter of the larger artery for every patient and named Vertebral-ratio and P1-ratio, respectively, representing the vertebral vessel asymmetry and the P1 vessel asymmetry. As part of the analysis, the patients and subgroups were dichotomized into patients with a P1 ratio less than the mean P1 ratio of the control patients (representing a high asymmetry) versus patients with a P1 ratio greater than the mean P1 ratio of the control patients (representing a low asymmetry). Data from all control patients (patients without aneurysms and patients with aneurysms in the anterior circle of Willis) were used in the calculation of the mean P1 ratio.

Statistical analysis was performed by our department's mathematician (IF). Groups were compared using two-sample Student's *t* test, if both groups were normally distributed or consisted of over 30 observations. Otherwise, the Wilcoxon rank sum test was used. The group normality was tested using the Shapiro-Wilk test. A Bonferroni-corrected significance level of 0.05 was used. A Wilcoxon signed rank test was performed to ascertain the difference in size ratios. All computations were performed in R, version 3.6.1 (R Core Team (2019) (R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Results

Demographics

We studied the CTAs of 183 patients. One hundred patients served as the control group (50 without aneurysms and 50 with aneurysms of the anterior circle of Willis). Twenty-seven patients had unruptured basilar tip aneurysms and 56 had ruptured basilar tip aneurysms.

The mean age of the control group was 57 years ($SD \pm 16$ years) without aneurysms and 57 years ($SD \pm 14.6$ years of age) with aneurysms in the ant. circle of Willis. Sixty-nine patients were female and 31 were male.

In the groups of patients with ruptured basilar tip aneurysms, the mean age was 67 years ($SD \pm 11$ years of age) with 22 female and 5 male patients. In the group of unruptured basilar tip aneurysms, the mean age was 67 years ($SD \pm 17$ years) with 33 female and 23 male patients. Twenty-two patients had a second aneurysm apart from the basilar tip.

The patient age in the control group was 10 years younger than the study groups for basilar tip aneurysms. However, there was no difference in concomitant factors of vascular pathologies, such as hypertension or nicotine abuse.

Table 1 Descriptive table of mean vessel size in mm

Groups	Vertebral A. left	Vertebral A. right	Basilar A.	P1 left	P1 right
BTA ruptured	Sum: 2.97 m: 3.22 f: 2.91 < 65: 3.08 > 65: 2.83	Sum: 2.37 m: 2.14 f: 2.43 < 65: 2.33 > 65: 2.43	Sum: 3.46 m: 3.46 f: 3.46 < 65: 3.45 > 65: 3.48	Sum: 1.90 m: 1.78 f: 1.92 < 65: 1.96 > 65: 1.82	Sum: 1.88 m: 1.98 f: 1.85 < 65: 1.99 > 65: 1.73
BTA unruptured	Sum: 2.63 m: 2.80 f: 2.52 < 65: 2.29 > 65: 2.93	Sum: 2.46 m: 2.58 f: 2.38 < 65: 2.12 > 65: 2.76	Sum: 3.31 m: 3.53 f: 3.15 < 65: 2.78 > 65: 3.77	Sum: 1.75 m: 1.79 f: 1.72 < 65: 1.63 > 65: 1.85	Sum: 1.82 m: 1.94 f: 1.75 < 65: 1.70 > 65: 1.94
Ant. circ. aneurysm (control group)	Sum: 2.46 m: 2.24 f: 2.50 < 65: 2.45 > 65: 2.48	Sum: 1.97 m: 2.11 f: 1.94 < 65: 2.06 > 65: 1.76	Sum: 2.74 m: 2.68 f: 2.75 < 65: 2.74 > 65: 2.73	Sum: 1.40 m: 1.41 f: 1.39 < 65: 1.39 > 65: 1.41	Sum: 1.29 m: 1.41 f: 1.39 < 65: 1.39 > 65: 1.41
No aneurysm (control group)	Sum: 2.66 m: 2.88 f: 2.47 < 65: 2.53 > 65: 2.91	Sum: 2.35 m: 2.47 f: 2.25 < 65: 2.29 > 65: 2.46	Sum: 2.87 m: 3.03 f: 2.73 < 65: 2.77 > 65: 3.06	Sum: 1.43 m: 1.5 f: 1.38 < 65: 1.40 > 65: 1.51	Sum: 1.43 m: 1.56 f: 1.32 < 65: 1.40 > 65: 1.49

There was no statistically significant difference in the diameter of vessels between the 4 groups. There was no significant difference in mean vessel size between males and females and individuals aged > 65 years and < 65 years in each subgroup. *m*, mean diameter in mm for all male patients of this subgroup; *f*, mean diameter in mm for all female patients of this subgroup; < 65, mean diameter in mm for all patients under the age of 65 patients of this subgroup; > 65, mean diameter in mm for all patients over the age of 65 patients of this subgroup; A., artery; Ant. circ., anterior circulation; BTA, basilar tip aneurysm; P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

Diameter of the vessels of the posterior circulation

Table 1 gives an overview of the vessel diameter measured in each group. There was no significant difference in the diameter of the left and right side vertebral arteries or P1 arteries and no significant difference of P1, vertebral, and basilar arteries in the four groups. Also, there was no significant difference in vessel diameter when comparing gender or age.

Vertebral- and P1-ratio

A possible implication of vertebral vessel asymmetry and P1 asymmetry in relation to development and/or rupture of basilar tip aneurysms was assessed. Statistical analysis of the Vertebral-ratio and P1-ratio showed no significant difference between the ratios of the patients with a ruptured BTA and unruptured BTA and the control group. Table 2 and Fig. 2 show the mean ratios for each individual group. There was no significant difference in the Vertebral-ratio between the ruptured BTA and the control group ($p = 0.853$), between unruptured BTA and the control group ($p = 0.720$), and between controls with and without aneurysms ($p = 0.408$). The same applied to the P1-ratio of the same groups ($p = 0.061$, $p = 0.703$, $p = 0.993$). Furthermore, there was no difference between the groups for a ratio of the diameter of the smallest P1 and the diameter of the basilar artery (data not shown).

Anatomy in ruptured and unruptured basilar tip aneurysms

A closer look between the ruptured and unruptured basilar tip aneurysms was taken to ascertain whether anatomical factors of the aneurysm and the P1 asymmetry are a risk factor for ruptured aneurysms. As Table 3 shows, the height, width, and neck of the ruptured aneurysms were greater than in the unruptured group, whereas width ($p = 0.029$) and neck ($p =$

Table 2 Mean small/big ratio of vertebral and P1 arteries

Groups	Vertebral-ratio	P1-ratio
BTA ruptured	0.733	0.86
BTA unruptured	0.741	0.825
Ant. circ. aneurysm	0.738	0.821
No aneurysm	0.768	0.829

The Vertebral-ratio and the P1-ratio are given in the table. No significant difference could be found between each group. There is no significant difference for the Vertebral-ratio between ruptured BTA and the whole control group ($p = 0.853$), unruptured BTA and the whole control group ($p = 0.720$), and control group with aneurysms and control group without aneurysm ($p = 0.408$). The same applies to the P1-ratio of the respective groups ($p = 0.061$, $p = 0.703$, $p = 0.993$). *Ant. circ.*, anterior circulation; *BTA*, basilar tip aneurysm

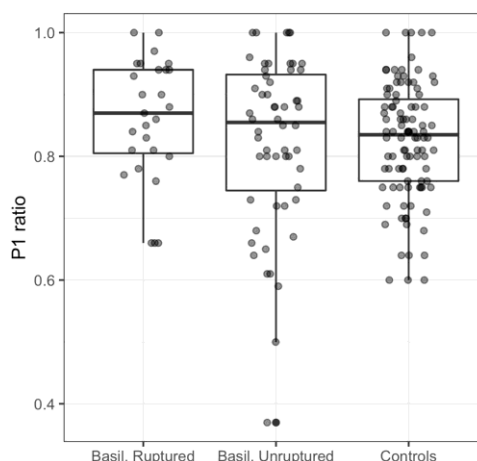


Fig. 2 P1-ratio in basilar tip aneurysms. Boxplot diagram showing the P1 asymmetry ratios for ruptured and unruptured basilar tip aneurysms and a control group with no aneurysms or aneurysms of the anterior circulation. The differences are not statistically significant. P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

0.004) differed significantly, while there was only a trend for the height ($p = 0.074$). In addition, there was no statistically significant difference in terms of bottleneck ($p = 0.799$), height/width ($p = 0.525$), or height/neck ($p = 0.841$) aspect ratio. The P1-ratio was not statistically significant between the two groups ($p = 0.365$).

P1 ratio is unrelated to aneurysm size

In order to characterize the aneurysm anatomy in relation to P1 asymmetry in the ruptured aneurysm group, the group was dichotomized into patients with high and low P1 asymmetry. There was no difference in the aneurysm characteristics between the two groups (Table 4). The same subgroup analysis was performed for the unruptured basilar tip aneurysm group, as shown in Table 5. For this group, there was also no significant relation between aneurysm size and P1 asymmetry (Table 5).

P1 asymmetry does not induce aneurysm lobulation

A possible correlation between P1 asymmetry and the aneurysm lobulation as an indirect sign for rupture risk was examined. P1 ratios were dichotomized into $<$ mean P1 ratio (representing a high asymmetry) and $>$ mean P1 (representing a low asymmetry), as previously described. The P1 ratio did not significantly correlate with the number of lobuli present in the aneurysm, nor the presence of additional aneurysms besides the BTA in the affected patients. This statement applies to all patients with BTAs (Table 6; subgroup 1) ($p = 0.121$), as well as the subgroup

Table 3 Characteristics between ruptured and unruptured basilar tip aneurysms

Groups	Basilar A. diameter (mm)	Height (mm)	Width (mm)	Neck (mm)	Angle in °	Width/neck "bottleneck"	Height/width ratio	Height/neck ratio	P1-ratio
BTA ruptured	3.46	10.9	10.2*	4.88**	146.8	1.84	1.23	2.11	0.860
BTA unruptured	3.31	8.92	7.14*	3.73**	153.4	1.61	1.30	2.07	0.825

Basilar A. diameter, height, width, neck, angle, width/neck ratio, height/width ratio, height/neck ratio, and P1-ratio for ruptured and unruptured BTA. Significance was defined as p values < 0.05 . Significant difference between the two groups for "width" ($*p = 0.029$) and "neck" ($**p = 0.004$) and a trend for "height" ($p = 0.074$) could be observed. No significant difference between the groups for the mean "angle" ($p = 0.148$), "bottleneck" ($p = 0.799$), "height/width ratio" ($p = 0.5249$), "height/neck ratio" ($p = 0.841$), and "P1-ratio" ($p = 0.365$). A., artery; BTA, basilar tip aneurysm; P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

of patients with ruptured (Table 6; subgroup 2) ($p = 0.198$) and unruptured (Table 6; subgroup 3) ($p = 0.484$) BTAs.

Discussion

Prior studies have revealed the importance of including not only the morphological parameters of aneurysms but also other factors such as the surrounding vascular anatomy to evaluate the individual risk of aneurysm rupture. However, these studies have not focused on the surrounding vasculature asymmetries in BTAs and their correlation with aneurysm growth or rupture. In this study, we evaluated not only the standard morphological parameters but also to what extent asymmetries in P1 and VAs are associated with BTA size and rupture.

We saw no significant difference in aneurysm size, rupture, or lobulation associated with P1 or VA asymmetries. These findings supplement our previous data for MCA aneurysms or patients with multiple aneurysms, for which we saw no significant correlation between asymmetry of the aneurysm surrounding vasculature with the risk of rupture. [6, 13]

Other researchers present data supporting the fact that asymmetrical distal vessels (daughter vessels) influence the flow dynamics in the area of a bifurcation. [4, 17] As a result, it could be assumed that this is associated with a higher incidence of aneurysm development at the affected bifurcations. To further support this, Zhang et al. demonstrated in 2019 that asymmetrical MCA bifurcations are more susceptible to the

development of aneurysms. [30] Other studies were also able to correlate asymmetry of the surrounding vasculature with the incidence of aneurysms. [22, 26] However, these studies not only had a relatively small number of cases, but only aneurysms of the anterior circulatory system were examined. To our knowledge, there is still no study to date that examined the influence of asymmetry on aneurysms of the posterior circulation. As no morphological difference in the characteristics of the BTAs between a small or a large asymmetry of P1 could be observed in our study (Table 4, Table 5), it seems as if the results mentioned above cannot simply be transferred to BTAs.

An important point to consider is that the anterior and posterior circulatory system arise from different embryologic origins. As Frösen and Joutel describe in detail in their review in 2018, the ACI and the anterior circulation arise from the neural crest, whereas the posterior circulation which develops at a later stage arises from the paraxial mesoderm. [5] Therefore, hemodynamic factors are probably likely to affect vessel wall remodelling and progression of an aneurysm differently in the anterior and posterior circulations. [5] Furthermore, our data shows that there is no significant difference in the asymmetry of P1 or the VAs between ruptured and unruptured BTAs, indicating that P1 or VAs asymmetry is not a risk factor for rupture in BTAs. In contrast to this, other research groups independently observed a correlation between the risk of rupture and the asymmetry of the surrounding vasculature, most often regarding the diameter of the distal vessels. [26, 27, 30] Again, this data relies on examination of aneurysms of the

Table 4 Characteristics of ruptured basilar tip aneurysms

Ruptured BTA	Basilar A. diameter (mm)	Height (mm)	Width (mm)	Neck (mm)	Width/neck "bottleneck"	Height/width ratio	Height/neck ratio
High P1 asymmetry	3.19	11.2	9.67	4.43	2.15	1.24	2.48
Low P1 asymmetry	3.6	10.7	10.5	5.13	1.66	1.23	1.90

High/low P1 asymmetry as described in "Material and methods." Significance was defined as p values < 0.05 . No significant difference for the listed aneurysm characteristics could be observed ("Basilar A. diameter": $p = 0.19$; "height": $p = 0.87$; "width": $p = 0.80$; "neck": $p = 0.42$; "bottleneck": $p = 0.35$; "height/width ratio": $p = 0.93$; "height/neck ratio": $p = 0.19$). A., artery; BTA, basilar tip aneurysm; P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

Table 5 Characteristics of unruptured basilar tip aneurysms

Unruptured BTA	Basilar A. diameter (mm)	Height (mm)	Width (mm)	Neck (mm)	Width/neck "bottleneck"	Height/width ratio	Height/neck ratio
High P1 asymmetry	3.60	9.78	7.80	3.89	1.61	1.33	2.24
Low P1 asymmetry	3.08	8.28	6.65	3.61	1.62	1.27	1.94

High/low P1 asymmetry as described in "Material and methods." Significance was defined as p values < 0.05 . No significant difference for the listed aneurysm characteristics could be observed ("Basilar A. diameter": $p = 0.11$; "height": $p = 0.50$; "width": $p = 0.47$; "neck": $p = 0.71$; "bottleneck": $p = 0.94$; "height/width ratio": $p = 0.58$; "height/neck ratio": $p = 0.26$). A., artery; BTA, basilar tip aneurysm; P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

anterior circulatory system. Moreover, it should be mentioned that Yifei et al. did not directly examine ruptured aneurysms in 2019, but estimated the risk of rupture by the presence of high-risk factors, such as the presence of aneurysm lobuli. [26] In contrast to these studies, our previous data with no observed correlation between daughter vessel diameter and risk of rupture for MCA mirror bifurcation aneurysms and patients with multiple aneurysms supports the findings of the present study. [6, 13]

Another factor strengthening the previously mentioned data of this study is the lack of correlation between the P1 asymmetry and the number of lobuli in the BTAs. After assessment by the UCAS study and others, it is widely accepted that irregularity in shape, especially the presence of lobuli in the aneurysm, is an indirect sign for rupture risk. [16, 24] Seeing no correlation between the number of lobuli in the BTAs and the P1 asymmetry in this study, a correlation between P1 asymmetry on the rupture risk becomes even less likely (Table 6). Apart from this observation, we found no statistically significant differences in the aneurysm angulation between the ruptured or unruptured BTAs. This is contrary to the findings of other studies, attributing the inclination angle as a significant risk for aneurysm rupture. [18] Yet, it must be

mentioned that only aneurysms of the anterior circulation were assessed in this study. [18]

The results of our study show that the mean angle of the aneurysm to the basilar artery, the asymmetry of the VAs, and the asymmetry of P1s do not differ in ruptured and unruptured BTAs. Since it could be shown in this study that the investigated morphological parameters of the surrounding vasculature have no correlation with the size of the aneurysm, nor differ when looking at ruptured versus unruptured BTAs, which is contrary to published data regarding aneurysms at different locations, it becomes apparent that the influence of the surrounding vasculature of aneurysms needs to be further assessed in a location-specific manner. The results of this study help to narrow down the variables to be examined by future studies. Therefore, future studies can focus primarily on more promising morphological factors, such as the PCA angle, which is proven to be associated with the rupture probability of BTAs. [3, 8]

However, some limitations are worth noting. This study is cross-sectional design and does not provide any information about longitudinal data of the aneurysms. It is unclear whether found or restored correlations in vascular architecture changes preceded the formation or rupture of the aneurysm. Therefore,

Table 6 Relation between all, ruptured only, and unruptured only BTA and the number of lobuli and additional aneurysms

	Number of lobuli	Number of patients with additional aneurysms
All BTA ($N = 83$)		
High P1 asymmetry	0.303	7
Low P1 asymmetry	0.673	15
Ruptured BTA only ($N = 56$)		
High P1 asymmetry	0.444	3
Low P1 asymmetry	1.111	7
Unruptured BTA only ($N = 27$)		
High P1 asymmetry	0.25	4
Low P1 asymmetry	0.419	8

Relation between P1 asymmetry, lobulation, and number of patients with additional aneurysms in basilar tip aneurysms for "all BTAs combined," "ruptured BTAs only," and "unruptured BTAs only". No significant difference in respect to lobulation could be observed; $p = 0.121$ for all BTAs; $p = 0.198$ for ruptured BTAs only; $p = 0.484$ for unruptured BTAs only; high/low P1 asymmetry as described in "Material and methods." BTA, basilar tip aneurysm; P1, pre-communicative segment of the posterior cerebral artery

no direct conclusions can be drawn about the risk of rupture. However, the lack of difference in P1 asymmetry in ruptured versus unruptured BTAs, as well the lack of correlation between P1 asymmetry and lobulation of the aneurysm, a known risk factor for rupture, suggests that P1 asymmetry does not influence the risk of rupture. Although we did study patient-specific characteristics, the retrospective study design may lead to confounding parameters. For example, the younger age in the control group could independently influence factors such as the basilar angle. Despite this, we tried to rule out a lot of confounders by using two control groups, one with aneurysms at different locations. Diameters of the vessels were measured in 2D images, which may result in inaccuracy. Moreover, complex fluid dynamics or mechanisms underlying aneurysm growth or rupture could not be explained using simplified morphological variables. Further detailed examinations of the fluid dynamics are needed, as well as validation of our findings by larger prospective follow-up studies.

One of the strengths of this study is that the measured variables are not affected by rupture of the aneurysm because they refer to the surrounding vasculature and not to the aneurysm morphology itself, as many other correlated studies do.

Conclusions

In our study, we show that P1 asymmetry does not significantly correlate with size in BTAs, does not differ between ruptured and unruptured BTAs, and does not correlate with the number of lobuli present in BTAs. The diameter of the VAs and P1 neither correlated with the prevalence of BTAs nor differed comparing ruptured and unruptured BTAs. Contrary to findings for cerebral aneurysms in different locations, asymmetry of P1 seems to have little effect on the BTAs. This highlights that assessment not only of the aneurysm morphology itself but also of the surrounding vasculature needs to be pursued in a location-specific manner in order to ultimately build reliable data for the evaluation of the aneurysm rupture risk and the best treatment strategy for the individual patient.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. For this type of study, formal consent is not required. The study was approved by the local ethics committee (Nr.: 2019-820).

Informed consent Informed consent was obtained from individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Baharoglu MI, Lauric A, Safain MG, Hippelheuser J, Wu C, Malek AM (2014) Widening and high inclination of the middle cerebral artery bifurcation are associated with presence of aneurysms. *Stroke* 45:2649–2655. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.005393>
2. Bijlenga P, Ebeling C, Jaegersberg M, Summers P, Rogers A, Waterworth A, Iavindrasana J, Macho J, Pereira VM, Bukovics P, Vivas E, Sturkenboom MC, Wright J, Friedrich CM, Frangi A, Byrne J, Schaller K, Rufenacht D (2013) Risk of rupture of small anterior communicating artery aneurysms is similar to posterior circulation aneurysms. *Stroke* 44:3018–3026. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001667>
3. Can A, Mouminah A, Ho AL, Du R (2015) Effect of vascular anatomy on the formation of basilar tip aneurysms. *Neurosurgery* 76:62–66; discussion 66. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000564>
4. Farnoush A, Avolio A, Qian Y (2013) Effect of bifurcation angle configuration and ratio of daughter diameters on hemodynamics of bifurcation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:391–396. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3222>
5. Frösen J, Joutel A (2018) Smooth muscle cells of intracranial vessels: from development to disease. *Cardiovasc Res* 114:501–512. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy002>
6. Fung C, Mavrikakis E, Filis A, Fischer I, Suresh M, Tortora A, Cornelius JF, Bostelmann R, Gralla J, Beck J, Raabe A, Khan MO, Steiger HJ, Petridis AK (2019) Anatomical evaluation of intracranial aneurysm rupture risk in patients with multiple aneurysms. *Neurosurg Rev* 42:539–547. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0998-1>
7. Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN (2015) Study of posterior cerebral artery in human cadaveric brain. *Anat Res Int* 2015: 681903. <https://doi.org/10.1155/2015/681903>
8. Ho AL, Mouminah A, Du R (2014) Posterior cerebral artery angle and the rupture of basilar tip aneurysms. *PLoS One* 9:e110946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110946>
9. Huang MC, Baaj AA, Downes K, Youssef AS, Sauvageau E, van Loveren HR, Agazzi S (2011) Paradoxical trends in the management of unruptured cerebral aneurysms in the United States: analysis of nationwide database over a 10-year period. *Stroke* 42:1730–1735. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.603803>
10. International (1998) Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725–1733. <https://doi.org/10.1056/nejm199812103392401>

11. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T (2009) Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke* 40:313–316. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.521674>
12. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA (2008) Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence pool memorial research symposium—controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 62:183–193; discussion 193–184. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000311076.64109.2e>
13. Maslehaty H, Capone C, Frantsev R, Fischer I, Jabbarli R, Cornelius JF, Kamp MA, Cappabianca P, Sure U, Steiger HJ, Petridis AK (2018) Predictive anatomical factors for rupture in middle cerebral artery mirror bifurcation aneurysms. *J Neurosurg* 128:1799–1807. <https://doi.org/10.3171/2017.2.Jns162705>
14. Mehinovic A, Isakovic E, Delic J (2014) Variations in diameters of vertebro-basilar tree in patients with or with no aneurysm. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* 68:27–29. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.27-29>
15. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet (London, England)* 360:1267–1274. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11314-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11314-6)
16. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366:2474–2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>
17. Narata AP, de Moura FS, Larrabide I, Perrault CM, Patat F, Bibi R, Velasco S, Manuel AC, Cognard C, Chapot R, Bouakaz A, Sennoga CA, Marzo A (2018) The role of hemodynamics in intracranial bifurcation arteries after aneurysm treatment with flow-diverter stents. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:323–330. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5471>
18. Nikolic I, Tasic G, Antunovic V, Rakic M, Mihajlovic M, Jokovic M, Stojisavljevic M, Kojic Z, Radlovic V, Djurovic B, Ducic S (2013) Comparative analysis of the animal model and results of the clinical research of the aneurysm inclination angle as the predisposing factor for the occurrence of rupture. *Srp Arh Celok Lek* 141:150–154. <https://doi.org/10.2298/sarh1304150n>
19. Ogengo JA, Cheruiyot I, Amuti T, Ongidi I, Mwachaka P, Olabu B, Kitunguu P, Sinket S (2019) Cerebral artery hypoplasia in a select adult Kenyan population. *J Neurosci Rural Pract* 10:423–429. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697562>
20. Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G (2020) Differences in size between unruptured and ruptured saccular intracranial aneurysms by location. *World Neurosurg* 133:e828–e834. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.027>
21. Songur A, Gonul Y, Ozen OA, Kucuker H, Uzun I, Bas O, Toktas M (2008) Variations in the intracranial vertebrobasilar system. *Surg Radiol Anat* 30:257–264. <https://doi.org/10.1007/s00276-008-0309-6>
22. Tarulli E, Fox AJ (2010) Potent risk factor for aneurysm formation: termination aneurysms of the anterior communicating artery and detection of A1 vessel asymmetry by flow dilution. *Am J Neuroradiol* 31:1186. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2065>
23. Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, Armbruster M, Opher C, Janssen H, Reiser MF, Straube A, von Baumgarten L (2014) Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke* 45:1363–1368. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.004188>
24. Wang G-X, Yu J-Y, Wen L, Zhang L, Mou K-J, Zhang D (2016) Risk factors for the rupture of middle cerebral artery bifurcation aneurysms using CT angiography. *PLoS One* 11:e0166654–e0166654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166654>
25. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meisner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet (London, England)* 362:103–110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13860-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13860-3)
26. Yifei D, Carlito L, Raleigh E, Nicholas CB (2019) Relationship between middle cerebral parent artery asymmetry and middle cerebral artery aneurysm rupture risk factors. *J Neurosurg*:1–8. <https://doi.org/10.3171/2018.12.JNS182951>
27. Zhang J, Can A, Mukundan S Jr, Steigner M, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, Shadick NA, Savova G, Murphy S, Cai T, Wang Z, Weiss ST, Du R (2018) Morphological variables associated with ruptured middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurgery* 85:75–83. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy213>
28. Zhang X-J, Gao B-L, Hao W-L, Wu S-S, Zhang D-H (2018) Presence of anterior communicating artery aneurysm is associated with age, bifurcation angle, and vessel diameter. *Stroke* 49:341–347. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019701>
29. Zhang XJ, Gao BL, Li TX, Hao WL, Wu SS, Zhang DH (2018) Association of basilar bifurcation aneurysms with age, sex, and bifurcation geometry. *Stroke* 49:1371–1376. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020829>
30. Zhang XJ, Hao WL, Zhang DH, Gao BL (2019) Asymmetrical middle cerebral artery bifurcations are more vulnerable to aneurysm formation. *Sci Rep* 9:15255. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51734-4>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Diskussion

3.1 Hauptergebnisse

3.1.1 Hämodynamischer Einfluss

In der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion lag die Größe des Aneurysma bislang im Fokus der Rupturrisikoanalyse. Aufgrund der Datenlage mit Rupturen auch kleinerer Aneurysmen rückten hämodynamische und morphologische Faktoren bei der Abschätzung des Rupturrisikos in den Vordergrund. Die Entscheidung zur Aneurysma-Therapie sollte auf mehreren Faktoren beruhen und individuell bei jedem Patienten getroffen werden.

In dieser Arbeit fokussierten wir uns auf morphologische Parameter aus der kranialen Bildgebung (CTA), die auf die Gefäßanatomie und Hämodynamik des Aneurysma und des zu- und abführenden Gefäßsystems schließen lassen. Wir analysierten in der CTA-Bildgebung Breite, Höhe und Hals des BTA sowie Durchmesser der zuführenden Gefäße der Arteriae vertebrales beidseits und der Arteria basilaris. Zudem erfassten wir den Durchmesser der Arteriae cerebri posteriores beidseits und den Mündungswinkel zwischen Arteria basilaris und dem BTA. Die Frage war inwiefern Wachstum und Rupturrisiko der Aneurysmen mit den erhobenen Parametern assoziiert sind.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation von Gefäßasymmetrien der zu- und abführenden Gefäße des BTA und dem Risiko einer Ruptur des BTA gefunden werden. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie über den Einfluss prädiktiver anatomischer Faktoren auf die extraaneurysmale Flussdynamik und das Rupturrisiko von sog. Spiegelaneurysmen, d.h. beidseitig spiegelbildlich auftretenden Aneurysmen, im Bereich der Arteria cerebri media (Maslehaty et al., 2018). Dort konnte ebenfalls kein Einfluss der Gefäßasymmetrie auf das Rupturrisiko von Aneurysmen nachgewiesen werden (Maslehaty et al., 2018). Wir konnten keinen signifikanten Unterschied in der Vertebralisasymmetrie zwischen Patienten mit rupturierten und nicht rupturierten BTA und der Kontrollgruppe nachweisen. Die Vermutung, dass Vertebralisasymmetrien aufgrund von resultierender turbulenter Strömung und Endotheldefekten in der Basilarisarterie Einfluss auf die Entstehung von BTA haben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Wohingegen eine MRA-Studie mit ähnlichen erhobenen Gefäßdurchmessern der Vertebralisarterien, Basilarisarterie und Arteriae cerebrales posteriores darlegte, dass die Durchmesser der Vertebralarterien bei

Patienten mit Aneurysma im vertebrobasilären Gefäßabschnitt signifikant höher als bei Patienten ohne Aneurysma waren (Mehinovic et al., 2014). Eine Assoziation zwischen Gefäßasymmetrie und Entstehung der Aneurysmen wurde jedoch nicht untersucht (Mehinovic et al., 2014).

In unserer Studie bestand keine Assoziation zwischen der P1-Asymmetrie der abführenden Gefäße und der Entstehung sowie dem Rupturrisiko der BTA. Hingegen schilderten andere Studien einen Einfluss der Gefäßasymmetrie der abführenden Gefäße auf die Hämodynamik in der Bifurkation (Narata et al., 2018). Eine weitere Studie fand wiederum keine Assoziation zwischen der Konfiguration des Bifurkationswinkels, dem Einstromfluss und dem Energieverlust (Farnoush et al., 2013). Eine weitere Studie über Bifurkationsaneurysmen zeigte hingegen einen signifikanten Zusammenhang von Kaliberänderungen und der Bifurkationsasymmetrie (Narata et al., 2018). Die veränderte Hämodynamik führte laut einer Studie zu spürbaren Veränderungen der Scherkräfte und der Wandspannung der Gefäßwand (Narata et al., 2018). Folglich könnte angenommen werden, dass die veränderte Hämodynamik mit einer höheren Inzidenz der Entstehung von Aneurysmen an den betroffenen Bifurkationen einhergeht. So waren asymmetrische MCA-Bifurkationen anfälliger für die Entwicklung von Aneurysmen (Zhang J et al., 2019, Zhang XJ et al., 2019). Weitere Studien konnten eine Assoziation zwischen Asymmetrie der zu- und abführenden Gefäße und der Inzidenz von Aneurysmen nachweisen (Duan et al., 2019).

Dahingehend war laut Daten einer Studie der Grad an Asymmetrie der zuführenden Gefäße bei MCA-Aneurysmen mit Hochrisikomerkmale, wie z.B. der Lobulierung von Aneurysmen, assoziiert (Duan et al., 2019). Eine weitere Studie legte nach einer flussbasierten Beurteilung des Kontrastmittelflusses dar, dass die anatomische Variante asymmetrischer A1-Konfigurationen wahrscheinlich die Entwicklung von ACOM-Aneurysmen durch Flussbelastung begünstigt (Tarulli und Fox, 2010).

Diese beiden letztgenannten Studien hatten jedoch nur eine geringe Fallzahl und untersuchten, im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit, nur Aneurysmen des vorderen Gefäßsystems (Duan et al., 2019, Tarulli und Fox, 2010).

Im hinteren Stromgebiet untersuchten Studien die Assoziation einer Vertebralarterien-Hypoplasie (VAH) einschließlich anderer anatomischer Varianten mit der Hämodynamik und Entstehung von Aneurysmen der Arteria posterior inferior cerebelli und Arteria vertebralis (VA-PICA) (Harati et al., 2019, Thierfelder et al., 2014). Dabei zeigten sich VAH und VA-

Aplasie als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung von VA-PICA-Aneurysmen (Harati et al., 2019). Eine veränderte Hämodynamik durch VAH kann demnach zur Entwicklung intrakranieller Aneurysmen führen (Harati et al., 2019).

3.1.2 Lobulierung der Aneurysmen

Eine unregelmäßige Form mit Lobulierung der Aneurysmen wird als Risikofaktor für ein erhöhtes Rupturrisiko, laut der UCAS-Studie und weiterer Studien, angesehen. (Morita et al., 2012, Romijn et al., 2008). Neben der irregulären Form der lobulierten Aneurysmen spielen jedoch auch weitere morphologische Merkmale eine Rolle (Wang et al., 2016).

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl der Lobuli im BTA und der P1- und Vertebralis-Asymmetrie nachgewiesen werden. Eine Assoziation der Anzahl der Lobuli im BTA und dem Rupturrisiko wurde nicht explizit untersucht, daher ist eine Erhöhung des Rupturrisikos bei fehlender Assoziation von P1-Asymmetrie und Lobulierung als unwahrscheinlich anzunehmen.

3.1.3 Größe der Aneurysmen

Neben der Lobulierung spielt die Lage und die Größe des Aneurysma eine wichtige Rolle. Das Risiko einer Ruptur steigt einerseits mit zunehmender Größe des Aneurysma, andererseits abhängig von der Lage im Gefäßsystem ab. Im Vergleich zu Aneurysmen der mittleren Hirnarterien war die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur bei Aneurysmen insbesondere im Bereich der ACOM und PCOM erhöht (Morita et al., 2012).

Laut unseren Ergebnissen konnten wir bei der Aneurysmagröße keinen signifikanten Unterschied zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen beobachten. Zur Aneurysmagröße generell sind die Ergebnisse in der Literatur unterschiedlich. Rupturierte ACOM-Aneurysmen z.B. waren in einer Studie kleiner als rupturierte Aneurysmen der Arteria carotis interna (ACI), was möglicherweise an der Lokalisation von Aneurysmen lag und damit auf eine größere Anfälligkeit von kleineren ACOM-Aneurysmen für eine Ruptur hindeutet (Rinaldo et al., 2020). Die häufigsten Lokalisationen von rupturierten Aneurysmen waren die ACOM (34,8 %) und PCOM (17,8 %) (Rinaldo et al., 2020). Während die häufigsten Lokalisationen von nicht rupturierten Aneurysmen die mittlere Hirnarterie (MCA) (27,6 %) und die paraklinoidale innere Karotisarterie (25,4 %) waren (Rinaldo et al., 2020).

Rupturierte Aneurysmen waren an allen Lokalisationen größer als nicht rupturierte Aneurysmen, außer an der ACOM, wo es keinen Größenunterschied zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen gab (Rinaldo et al., 2020).

Man kann aus unseren Ergebnissen entnehmen, dass die rupturierten Aneurysmen etwas größer waren als die nicht rupturierten BTA. Auch wenn dieser Größenunterschied nicht signifikant war. Andere Studien fanden signifikante Größenunterschiede zwischen rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen (Fung et al., 2019, Maslehaty et al., 2018). Die rupturierten Aneurysmen waren dort allesamt größer als die größten nicht rupturierten Aneurysmen (Fung et al., 2019). Diese Aussage unterstützt unsere Ergebnisse in Bezug auf die BTA. Laut einer Studie waren Größe und Form der Aneurysmen Prädiktoren für eine Ruptur, sodass folglich größere Aneurysmen zu Rupturen tendieren (Maslehaty et al., 2018).

Konsens besteht darin, dass die Aneurysmagröße allein zur sicheren Beurteilung des Rupturrisikos nicht ausreicht. Insbesondere verdeutlicht dies eine Studie, die explizit kleinere Aneurysmen (kleiner 5 mm) untersucht hat, welche nach klinischer Erfahrung als weniger ruptur-gefährdet eingestuft werden (Duan et al., 2018). Hier waren auch Aneurysma-spezifische Parameter wie eine höhere *Aspect ratio* (Höhe/Hals) und eine höhere *Size ratio* (Höhe/Breite) mit einer Aneurysmaruptur trotz geringer Aneurysmagröße assoziiert (Duan et al., 2018).

Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls die Aneurysma-spezifischen Parameter wie maximaler Durchmesser, Höhe, Breite, *Aspect ratio* oder *Bottleneck factor* (Breite/Hals) und bestätigte, dass diese Parameter signifikant mit einer Aneurysmaruptur zusammenhängen. Diese Parameter können somit bei der Einschätzung des Rupturrisikos helfen (Hoh et al., 2007).

3.1.4 Angulation der Aneurysmen

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Mündungswinkel zwischen dem BTA und der Arteria basilaris in der koronaren oder sagittalen Ebene. Dort fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Angulation der Aneurysmen zwischen den rupturierten und nicht rupturierten BTA. Allerdings erscheint laut unseren Daten der Mündungswinkel bei nicht rupturierten Aneurysmen tendenziell größer als bei rupturierten Aneurysmen. Dieses Erkenntnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Publikationen, in denen der

Winkel als entscheidender prädisponierender Faktor und signifikantes Risiko für eine Aneurysmaruptur beschrieben wurde (Nikolc et al., 2013). Allerdings bezog sich diese Studie ausschließlich auf Aneurysmen des vorderen Gefäßsystems (Nikolc et al., 2013).

Eine Studie untersuchte zusätzlich den Bifurkationswinkel zwischen den beiden Arteriae cerebri posteriores (P1-P1-Winkel) und beschrieb, dass größere Bifurkationswinkel und kleine Durchmesser der Arteria basilaris mit der Entstehung von BTA assoziiert waren (Can et al., 2015).

Eine weitere Studie, welche morphologische Parameter des Aneurysma wie Größe, *Aspect ratio* (Höhe/Hals), *Size ratio* (Höhe/Breite) und Mündungswinkel untersucht hat, ging noch einen Schritt weiter und beschrieb, dass wiederum ein größerer Bifurkationswinkel (P1-P1-Winkel) signifikant mit rupturierten BTA-Aneurysmen assoziiert war (Ho et al., 2014).

Diese beiden Studien über den Bifurkationswinkel ergänzen somit die Ergebnisse unserer Studie.

3.2 Schlussfolgerung

3.2.1 Stärken & Limitationen

Zu den methodischen Stärken der vorliegenden Arbeit zählt die hohe Messgenauigkeit der erhobenen Gefäßdurchmesser. Diese waren mit anderen Publikationen vergleichbar.

So zeigten sich in der anatomischen Studie von Saeki und Rhoton ähnliche Durchmesser der Basilarisarterien, der Vertebralisarterien und Arteriae cerebrales posteriores (Saeki und Rhoton, 1977). Die Gefäßdurchmesser deckten sich mit den Werten einer weiteren anatomischen Studie, sodass von einer hohen Messgenauigkeit unseres Messverfahrens auszugehen ist (Songur et al., 2008). Leichte Abweichungen im Vergleich zu den anatomischen Studien lassen sich durch Unterschiede zwischen postmortalem Gewebe und vitalem Gewebe im lebenden Objekt während der Bildgebung erklären.

Eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit war, dass wir uns bei der Datenerhebung und Auswertung nicht allein auf die absoluten Messwerte der Gefäßdurchmesser verlassen haben, weil durch Bildqualität (Aufnahmetechnik, Artefakte) und subjektive Auswertung der CTA systematische Ungenauigkeiten entstehen können. Beispielsweise können durch Vergrößerungen der CTA-Aufnahmen Verzerrungen und Bildungenauigkeiten entstehen, die zu abweichenden Messwerten führen.

Um systematische Ungenauigkeiten der Messwerte zu reduzieren, wurden Verhältnisse bzw. Ratios gebildet. Berechnet wurde eine Ratio, indem der Durchmesser des kleineren Gefäßes durch den Durchmesser des größeren Gefäßes dividiert wurde. Demnach bedeutet ein Wert nahe 1 eine geringe Asymmetrie und ein abnehmender Wert eine große Asymmetrie, d.h. je kleiner die Ratio, desto größer die Asymmetrie. Eine Ratio wird ohne Einheit angegeben und zeigt nur Relationen an, sodass eine Ratio zur Beurteilung der Gefäßasymmetrien geeignet ist. So berechneten wir in der vorliegenden Arbeit die Ratios der Arteriae vertebrales und der P1-Segmente der Arteriae cerebri posteriores, um die Asymmetrie zu ermitteln.

Die in dieser Arbeit untersuchten morphologischen Kriterien konnten fehlende Angaben der aktuellen Literatur umfangreich ergänzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren zu großen Teilen statistisch nicht signifikant, konnten aber tendenziell Trends zu Risikofaktoren und Ruptur von BTA aufzeigen. Diese Einschränkung könnte möglicherweise mit der

geringen Fallzahl von Patienten und BTA in dieser *Single-Center*-Studie zusammenhängen. Zudem wurden lediglich CTA-Bildgebungen analysiert, da die CTA ein nicht invasives Standardverfahren darstellt, welches nahezu jeder Patient mit Verdacht auf eine aneurysmatische SAB erhält.

3.2.2 Implikationen für die Forschung

In der vorliegenden Arbeit konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen morphologischen Parametern des umgebenden Gefäßsystems und der Entstehung und Ruptur von BTA nachgewiesen werden. Letztlich liegen aber in der Literatur reichlich Hinweise auf bestehende Assoziationen dieser Parameter und den Aneurysmen vor. Daher sollen in Zukunft weitere Untersuchungen mit Erfassung der Gefäßasymmetrie, der Mündungs- und Bifurkationswinkel sowie des Aufbaus der Aneurysmen folgen. Diese sollten für verschiedene Gefäßabschnitte gesondert erfolgen, da jeweils die Risikofaktoren für die Entstehung und Ruptur von Aneurysmen in den Gefäßabschnitten unterschiedlich schwer wiegen kann.

Eingeschlossen werden sollten so viele Patientenfälle und Bildgebungen mit Aneurysmen wie nur möglich, damit sich etwaige Tendenzen und Trends als statistisch signifikant manifestieren. Dies kann durch eine große *Single-Center*-Studie oder auch multizentrisch erfolgen. Um die Fallzahl zu erhöhen, können auch andere Bildgebungen wie MRA oder DSA eingeschlossen werden. Der Einschluss von MRA beispielsweise würde Patienten, die zur Abklärung oder Verlaufskontrolle einer Migräne oder Schwindelsymptomatik kommen, erfassen. So werden viele Aneurysmen als Zufallsbefunde erfasst und fließen in die Analyse ein.

3.2.3 Fazit

In dieser vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen der P1-Asymmetrie und Größe sowie Lobulierung der BTA, sowohl in rupturierten als auch nicht rupturierten BTA, nachgewiesen werden. Die Gefäßdurchmesser der Vertebralarterien und Arteriae cerebri posteriores (P1) korrelierten weder mit dem Vorhandensein der BTA noch bestand ein Unterschied zwischen rupturierten und nicht rupturierten BTA. Im Gegensatz zu den Erfahrungen in anderen zerebralen Gefäßabschnitten scheint der Einfluss der P1-Asymmetrie auf die BTA gering zu sein.

Demnach sollte nicht nur die Beurteilung der Morphologie der Aneurysmen selbst, sondern auch der zu- und abführenden Gefäße ortsspezifisch erfolgen, um verlässliche Daten für die Beurteilung des Rupturrisikos von Aneurysmen zu erhalten. Das Ziel besteht darin, interdisziplinär das Therapie-Management für jeden Patienten individuell anhand der Bildgebung, Patientenfaktoren und dem zu erwartenden Rupturrisiko zu optimieren.

4. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aggarwal A, Dhandapani S, Praneeth K, Sodhi HBS, Pal SS, Gaudihalli S, Khandelwal N, Mukherjee KK, Tewari MK, Gupta SK, Mathuriya SN. 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 Jan;41(1):241-247. doi: 10.1007/s10143-017-0843-y. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28299469.
- Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Igase M, terBrugge KG, Agid R, Jääskeläinen JE, Lindgren AE, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Matsubara S, Moroi J, Wong GKC, Abrigo JM, Igase K, Matsumoto K, Wermer MJH, van Walderveen MAA, Algra A, Vergouwen MDI. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology.* 2017 Apr 25;88(17):1600-1606. doi: 10.1212/WNL.0000000000003865. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28363976.
- Baharoglu MI, Lauric A, Safain MG, Hippelheuser J, Wu C, Malek AM. Widening and high inclination of the middle cerebral artery bifurcation are associated with presence of aneurysms. *Stroke.* 2014 Sep;45(9):2649-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005393. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25116869; PMCID: PMC4146742.
- Bor AS, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJ. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study. *Neurology.* 2008 Feb 26;70(9):700-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000302176.03551.35. PMID: 18299521.
- Can A, Mouminah A, Ho AL, Du R. Effect of vascular anatomy on the formation of basilar tip aneurysms. *Neurosurgery.* 2015 Jan;76(1):62-6; discussion 66. doi: 10.1227/NEU.0000000000000564. PMID: 25255256.
- Chen PR, Amin-Hanjani S, Albuquerque FC, McDougall C, Zabramski JM, Spetzler RF. Outcome of oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling. *Neurosurgery.* 2006 Jun;58(6):1040-6; discussion 1040-6. doi: 10.1227/01.NEU.0000215853.95187.5E. PMID: 16723882.

Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Iancu D, Lesiuk H, Sinclair J, Scholtes F, Martin D, Chow MM, O'Kelly CJ, Wong JH, Butcher K, Fox AJ, Arthur AS, Guilbert F, Tian L, Chagnon M, Nolet S, Gevry G, Raymond J. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):663-668. doi: 10.1136/jnnp-2016-315433. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28634280.

de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1365-72. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17470467; PMCID: PMC2095631.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, S1-Leitlinie Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen, 2012, abgerufen 07.01.2020, aufrufbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-030.html>

Diener HC und Weimar C (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, September 2012, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart.

Dietrich C, van Lieshout J, Fischer I, Kamp MA, Cornelius JF, Tortora A, Steiger HJ, Petridis AK. Transcranial Doppler Ultrasound, Perfusion Computerized Tomography, and Cerebral Angiography Identify Different Pathological Entities and Supplement Each Other in the Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia. *Acta Neurochir Suppl*. 2020;127:155-160. doi: 10.1007/978-3-030-04615-6_23. PMID: 31407077.

Doukas A, Barth H, Petridis KA, Mehdorn M, von der Brelie C. Misdiagnosis of acute subarachnoid hemorrhage in the era of multimodal diagnostic options. *Am J Emerg Med*. 2019 Nov;37(11):2079-2083. doi: 10.1016/j.ajem.2019.03.001. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30876772.

Duan Y, Lagman C, Ems R, Bambakidis NC. Relationship between middle cerebral parent artery asymmetry and middle cerebral artery aneurysm rupture risk factors. *J Neurosurg.* 2019 Mar 29;1-8. doi: 10.3171/2018.12.JNS182951. Epub ahead of print. PMID: 30925467.

Duan Z, Li Y, Guan S, Ma C, Han Y, Ren X, Wei L, Li W, Lou J, Yang Z. Morphological parameters and anatomical locations associated with rupture status of small intracranial aneurysms. *Sci Rep.* 2018 Apr 24;8(1):6440. doi: 10.1038/s41598-018-24732-1. PMID: 29691446; PMCID: PMC5915554.

Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000;342(1):29-36. doi:10.1056/NEJM200001063420106

Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, Torner JC, Derdeyn CP, Raabe A, Mocco J, Korja M, Abdulazim A, Amin-Hanjani S, Al-Shahi Salman R, Barrow DL, Bederson J, Bonafe A, Dumont AS, Fiorella DJ, Gruber A, Hankey GJ, Hasan DM, Hoh BL, Jabbour P, Kasuya H, Kelly ME, Kirkpatrick PJ, Knuckey N, Koivisto T, Krings T, Lawton MT, Marotta TR, Mayer SA, Mee E, Pereira VM, Molyneux A, Morgan MK, Mori K, Murayama Y, Nagahiro S, Nakayama N, Niemelä M, Ogilvy CS, Pierot L, Rabinstein AA, Roos YB, Rinne J, Rosenwasser RH, Ronkainen A, Schaller K, Seifert V, Solomon RA, Spears J, Steiger HJ, Vergouwen MD, Wanke I, Wermer MJ, Wong GK, Wong JH, Zipfel GJ, Connolly ES Jr, Steinmetz H, Lanzino G, Pasqualin A, Rüfenacht D, Vajkoczy P, McDougall C, Hänggi D, LeRoux P, Rinkel GJ, Macdonald RL. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology.* 2015 Sep 8;85(10):881-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001891. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26276380; PMCID: PMC4560059.

Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016 Dec;12(12):699-713. doi: 10.1038/nrneurol.2016.150. Epub 2016 Nov 3. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2017 Feb 1;13(2):126. PMID: 27808265.

- Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
- Etminan N, Dörfler A, Steinmetz H. Unruptured Intracranial Aneurysms- Pathogenesis and Individualized Management. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Apr 3;117(14):235-242. doi: 10.3238/arztebl.2020.0235. PMID: 32449895; PMCID: PMC7264289.
- Farnoush A, Avolio A, Qian Y. Effect of bifurcation angle configuration and ratio of daughter diameters on hemodynamics of bifurcation aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Feb;34(2):391-6. doi: 10.3174/ajnr.A3222. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22859285.
- Flores BC, Klinger DR, Rickert KL, Barnett SL, Welch BG, White JA, Batjer HH, Samson DS. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2014 Sep;37(3):E11. doi: 10.3171/2014.6.FOCUS14165. PMID: 25175430.
- Fridriksson S, Hillman J, Landtblom AM, Boive J. Education of referring doctors about sudden onset headache in subarachnoid hemorrhage. A prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2001 Apr;103(4):238-42. PMID: 11328195.
- Fung C, Mavrakis E, Filis A, Fischer I, Suresh M, Tortora A, Cornelius JF, Bostelmann R, Gralla J, Beck J, Raabe A, Khan MO, Steiger HJ, Petridis AK. Anatomical evaluation of intracranial aneurysm rupture risk in patients with multiple aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2019 Jun;42(2):539-547. doi: 10.1007/s10143-018-0998-1. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29959638.
- Furtado SV, Medress ZA, Teo M, Steinberg GK. Pathogenesis of aneurysms on major vessels in moyamoya disease and management outcome. *J Clin Neurosci.* 2019 Mar;61:219-224. doi: 10.1016/j.jocn.2018.09.023. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389363.

Greenberg MS, Handbook of Neurosurgery 7.th Edition. 2010, New York, USA: Thieme Medical Publishers:1034-1096

Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. 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 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290159.

Goehre F, Lehecka M, Jahromi BR, Lehto H, Kivisaari R, Hijazy F, Nayeb L, Sugimoto T, Morishige M, Elsharkawy A, von und zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Hernesniemi JA. Subtemporal approach to posterior cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg.* 2015 May;83(5):842-51. doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.042. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25683130.

Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg.* 1991 Jul;75(1):1-7. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0001. PMID: 2045891.

Gunnal SA, Farooqui MS, Wabale RN. Study of Posterior Cerebral Artery in Human Cadaveric Brain. *Anat Res Int.* 2015;2015:681903. doi: 10.1155/2015/681903. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26413321; PMCID: PMC4561305.

Hänggi D, Etminan N, Macdonald RL, Steiger HJ, Mayer SA, Aldrich F, Diringer MN, Hoh BL, Mocco J, Strange P, Faleck HJ, Miller M. NEWTON: Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015 Oct;23(2):274-84. doi: 10.1007/s12028-015-0112-2. PMID: 25678453.

Harati A, Rohde S, Zeh D, Oni P, Schmieder K, Hernesniemi J. Association between vertebral artery hypoplasia and vertebral artery aneurysms: A case-control study. *J*

- Clin Neurosci. 2019 Mar;61:73-77. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.142. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30446362.
- Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1989 Jun;20(6):747-53. doi: 10.1161/01.str.20.6.747. PMID: 2728040.
- Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, Young WL, Hashimoto T, Richard Winn H, Heistad D. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results. J Am Heart Assoc. 2013 Feb 22;2(1):e000019. doi: 10.1161/JAHA.112.000019. PMID: 23525414; PMCID: PMC3603234.
- Ho AL, Mouminah A, Du R. Posterior cerebral artery angle and the rupture of basilar tip aneurysms. PLoS One. 2014 Oct 29;9(10):e110946. doi: 10.1371/journal.pone.0110946. PMID: 25353989; PMCID: PMC4212997.
- Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, Reavey-Cantwell JF, Lewis SB. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. Neurosurgery. 2007 Oct;61(4):716-22; discussion 722-3. doi: 10.1227/01.NEU.0000298899.77097.BF. PMID: 17986932.
- Hsiang JN, Liang EY, Lam JM, Zhu XL, Poon WS. The role of computed tomographic angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms and emergent aneurysm clipping. Neurosurgery. 1996 Mar;38(3):481-7 discussion 487. doi: 10.1097/00006123-199603000-00011. PMID: 8837799.
- Huang ZQ, Meng ZH, Hou ZJ, Huang SQ, Chen JN, Yu H, Feng LJ, Wang QJ, Li PA, Wen ZB. 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 Aug;37(8):1413-7. doi: 10.3174/ajnr.A4764. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102312.

Hijdra A, Vermeulen M, van Gijn J, van Crevel H. Rerupture of intracranial aneurysms: a clinicoanatomic study. *J Neurosurg.* 1987 Jul;67(1):29-33. doi: 10.3171/jns.1987.67.1.0029. PMID: 3598669.

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med.* 1998 Dec 10;339(24):1725-33. doi: 10.1056/NEJM199812103392401. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Mar 4;340(9):744. PMID: 9867550.

Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Abe T. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke.* 2009 Jan;40(1):313-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.521674. Epub 2008 Oct 9. PMID: 18845802.

Jakobsson KE, Säveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996 Dec;85(6):995-9. doi: 10.3171/jns.1996.85.6.0995. PMID: 8929486.

Khan SA, Agrawal A, Hailey CE, Smith TP, Gokhale S, Alexander MJ, Britz GW, Zomorodi AR, McDonagh DL, James ML. Effect of surgical clipping versus endovascular coiling on recovery from oculomotor nerve palsy in patients with posterior communicating artery aneurysms: A retrospective comparative study and meta-analysis. *Asian J Neurosurg.* 2013 Jul;8(3):117-24. doi: 10.4103/1793-5482.121671. PMID: 24403953; PMCID: PMC3877497.

Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. *Stroke.* 1997 Feb;28(2):398-403; discussion 403-4. doi: 10.1161/01.str.28.2.398. PMID: 9040697.

Liu J, Xiang J, Zhang Y, Wang Y, Li H, Meng H, Yang X. Morphologic and hemodynamic analysis of paraclinoid aneurysms: ruptured versus unruptured. *J Neurointerv Surg.*

2014 Nov;6(9):658-63. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010946. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24220206.

Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):655-666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637674.

Martin SC, Teo MK, Young AM, Godber IM, Mandalia SS, St George EJ, McGregor C. Defending a traditional practice in the modern era: The use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2015;29(6):799-803. doi: 10.3109/02688697.2015.1084998. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26373397.

Maslehaty H, Ngando H, Meila D, Brassel F, Scholz M, Petridis AK. 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 Jun;155(6):1095-100; discussion 1100. doi: 10.1007/s00701-013-1688-y. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23558724.

Maslehaty H, Capone C, Frantsev R, Fischer I, Jabbarli R, Cornelius JF, Kamp MA, Cappabianca P, Sure U, Steiger HJ, Petridis AK. Predictive anatomical factors for rupture in middle cerebral artery mirror bifurcation aneurysms. *J Neurosurg*. 2018 Jun;128(6):1799-1807. doi: 10.3171/2017.2.JNS162705. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28841119.

Mehinovic A, Isakovic E, Delic J. Variations in diameters of vertebro-basilar tree in patients with or with no aneurysm. *Med Arch*. 2014;68(1):27-9. doi: 10.5455/medarh.2014.68.27-29. PMID: 24783907; PMCID: PMC4272459.

Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*. 2011 Apr;69(4):646-54. doi: 10.1002/ana.22270. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21391230.

Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International

Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1267-74. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11314-6. PMID: 12414200.

Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015 Feb 21;385(9969):691-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2. Epub 2014 Oct 28. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946. PMID: 25465111; PMCID: PMC4356153.

Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T, UCAS Japan Investigators,. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2474-82. doi: 10.1056/NEJMoa1113260. PMID: 22738097.

Moskopp D, *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*, 2015, 2. Aufl., Stuttgart, Deutschland: Schattauer.

Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 1994 Feb;80(2):217-23. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0217. PMID: 8283259.

Narata AP, de Moura FS, Larrabide I, Perrault CM, Patat F, Bibi R, Velasco S, Januel AC, Cognard C, Chapot R, Bouakaz A, Sennoga CA, Marzo A. The Role of Hemodynamics in Intracranial Bifurcation Arteries after Aneurysm Treatment with Flow-Diverter Stents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Feb;39(2):323-330. doi: 10.3174/ajnr.A5471. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29170270; PMCID: PMC7410576.

Nicholson P, O'Hare A, Power S, Looby S, Javadpour M, Thornton J, Brennan P. Decreasing incidence of subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2019 Mar;11(3):320-322. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014038. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30314993.

Nikolć I, Tasić G, Antunović V, Rakić M, Mihajlović M, Joković M, Stojisavljević M, Kojić Z, Radlović V, Djurović B, Ducić S. Comparative analysis of the animal model and results of the clinical research of the aneurysm inclination angle as the predisposing factor for the occurrence of rupture. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Mar-Apr;141(3-4):150-4. doi: 10.2298/sarh1304150n. PMID: 23745335.

Ogengo JA, Cheruiyot I, Amuti T, Ongidi I, Mwachaka P, Olabu B, Kitunguu P, Sinkeet S. Cerebral Artery Hypoplasia in a Select Adult Kenyan Population. *J Neurosci Rural Pract.* 2019 Jul;10(3):423-429. doi: 10.1055/s-0039-1697562. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31595114; PMCID: PMC6779562.

Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001 May;32(5):1176-80. doi: 10.1161/01.str.32.5.1176. PMID: 11340229.

Ohkuma H, Shimamura N, Naraoka M, Katagai T. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the Elderly over Age 75: A Systematic Review. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017 Nov 15;57(11):575-583. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0057. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28835583; PMCID: PMC5709710.

Paisan GM, Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Shunt-Dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors and Long-Term Functional Outcomes. *Neurosurgery.* 2018 Sep 1;83(3):393-402. doi: 10.1093/neuros/nyx393. PMID: 28973194.

Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Mar 31;114(13):226-236. doi: 10.3238/arztebl.2017.0226. PMID: 28434443; PMCID: PMC5624452.

Poeck K, Hacke W, *Neurologie*, 11. überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2001, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp 275-288

Rinaldo L, Nesvick CL, Rabinstein AA, Lanzino G. Differences in Size Between Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms by Location. *World Neurosurg*. 2020 Jan;133:e828-e834. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.027. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622680.

Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):349-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70017-5. PMID: 21435599.

Rodriguez-Beato FY, De Jesus O. Compressive Optic Neuropathy. 2020 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan—. PMID: 32809418.

Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, Venema HW, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Majoie CB. 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 Jan;29(1):134-9. doi: 10.3174/ajnr.A0741. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17928381.

Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Oct;24(5):500-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834ad45b. PMID: 21869679.

Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):315-29. doi: 10.1093/bja/aes264. PMID: 22879655.

Saeki N, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg*. 1977 May;46(5):563-78. doi: 10.3171/jns.1977.46.5.0563. PMID: 845644.

- Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):119-26. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003133. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24326447.
- Sharma RA, Garza PS, Biousse V, Samuels OB, Newman NJ, Bruce BB. Ocular Fundus Abnormalities in Acute Subarachnoid Hemorrhage: The FOTO-ICU Study. *Neurosurgery*. 2020 Sep 24;nyaa411. doi: 10.1093/neuros/nyaa411. Epub ahead of print. PMID: 32970100.
- Songur A, Gonul Y, Ozen OA, Kucuker H, Uzun I, Bas O, Toktas M. Variations in the intracranial vertebrobasilar system. *Surg Radiol Anat*. 2008 May;30(3):257-64. doi: 10.1007/s00276-008-0309-6. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18253692.
- Steiger HJ, Beez T, Beseoglu K, Hänggi D, Kamp MA. Perioperative measures to improve outcome after subarachnoid hemorrhage-revisiting the concept of secondary brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:211-6. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_36. PMID: 25366626.
- Steiner HH, Kremer P, Kunze S. Die akute Subarachnoidalblutung nach Aneurysmaruptur: Ergebnisse der Frühoperation [Acute subarachnoid hemorrhage after aneurysm rupture: results of early surgery]. *Zentralbl Neurochir*. 1994;55(1):16-23. German. PMID: 8053273.
- Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jun 9;9(6):e99536. doi: 10.1371/journal.pone.0099536. PMID: 24911172; PMCID: PMC4049799.
- Tarulli E, Fox AJ. Potent risk factor for aneurysm formation: termination aneurysms of the anterior communicating artery and detection of A1 vessel asymmetry by flow dilution. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1186-91. doi: 10.3174/ajnr.A2065. Epub 2010 Apr 1. PMID: 20360345.

- Thierfelder KM, Baumann AB, Sommer WH, Armbruster M, Opherck C, Janssen H, Reiser MF, Straube A, von Baumgarten L. Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke*. 2014 May;45(5):1363-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004188. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24699051.
- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60153-6. PMID: 17258671.
- van Lieshout JH, Bruland I, Fischer I, Cornelius JF, Kamp MA, Turowski B, Tortora A, Steiger HJ, Petridis AK. Increased mortality of patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage caused by prolonged transport time to a high-volume neurosurgical unit. *Am J Emerg Med*. 2017 Jan;35(1):45-50. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.067. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27742521.
- van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, Boogaarts HD, Steiger HJ, Petridis AK, Kamp MA. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2018 Oct;41(4):917-930. doi: 10.1007/s10143-017-0827-y. Epub 2017 Feb 18. PMID: 28215029.
- Vindlacheruvu RR, Mendelow AD, Mitchell P. Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Feb;76(2):234-9. doi: 10.1136/jnnp.2003.031930. PMID: 15654039; PMCID: PMC1739514.
- Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626-36. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0. PMID: 21641282.
- Wang GX, Yu JY, 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 Dec 15;11(12):e0166654. doi: 10.1371/journal.pone.0166654. PMID: 27977691; PMCID: PMC5157982.

- Wanke I, Dörfler A, Forsting M. Intracranial vascular malformations and aneurysms., 2004, 2. Ausgabe, rev. ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; s.S. 144-236
- White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*. 2000 Nov;217(2):361-70. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv06361. PMID: 11058629.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13860-3. PMID: 12867109.
- Yasargil MG. Die Bedeutung der Mikrochirurgie in der Hirnchirurgie [Significance of microsurgery in brain surgery]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1969 Jul 18;94(29):1496-7. German. doi: 10.1055/s-0028-1110289. PMID: 5791906.
- Yefet LS, Fatehi M, Aghakhani Y, Redekop G. Unruptured Posterior Cerebral Artery Aneurysm Presenting with Temporal Lobe Epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2020 Nov;47(6):866-868. doi: 10.1017/cjn.2020.105. Epub 2020 May 28. PMID: 32460941.
- Zhang J, Can A, Mukundan S, Steigner M, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, Shadick NA, Savova G, Murphy S, Cai T, Wang Z, Weiss ST, Du R. Morphological Variables Associated With Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Neurosurgery*. 2019 Jul 1;85(1):75-83. doi: 10.1093/neuros/nyy213. PMID: 29850834.
- Zhang XJ, Gao BL, Hao WL, Wu SS, Zhang DH. Presence of Anterior Communicating Artery Aneurysm Is Associated With Age, Bifurcation Angle, and Vessel Diameter. *Stroke*. 2018a, Feb;49(2):341-347. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019701. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301972.

Zhang XJ, Gao BL, Li TX, Hao WL, Wu SS, Zhang DH. Association of Basilar Bifurcation Aneurysms With Age, Sex, and Bifurcation Geometry. *Stroke*. 2018b, Jun;49(6):1371-1376. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020829. Epub 2018 May 3. PMID: 29724891.

Zhang XJ, Hao WL, Zhang DH, Gao BL. Asymmetrical middle cerebral artery bifurcations are more vulnerable to aneurysm formation. *Sci Rep*. 2019 Oct 24;9(1):15255. doi: 10.1038/s41598-019-51734-4. PMID: 31649321; PMCID: PMC6813347.