

Diplomarbeit

Akute SAB: Stellenwert der Katheterangiographie zum Aneurysmaausschluss bei negativer CT Angiographie

eingereicht von

Sami Keckia

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

**Klinische Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle
Radiologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann

Graz, am 18.01.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.01.2022

Sami Keckia, eh.

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.Prof. Dr. Hannes Deutschmann, der mich mit großem Engagement beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt hat und jederzeit für meine vielen Fragen Zeit fand.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie danken, durch deren Unterstützung dieses Studium erst möglich wurde. Ich widme diese Arbeit meiner Mutter Asla, meiner Schwester Jasmin und meinem Großvater Siegfried; sie haben mich in den letzten Jahren in jeglicher Form unterstützt. Auch danke ich allen Freunden, die ich in meiner Zeit in Graz kennenlernen durfte.

Abschließende möchte ich mich noch bei Frau Prof. Sereina Herzog für die Unterstützung im statistischen Teil der Arbeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract	VIII
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	2
2.1 Die SAB	2
2.1.1 Definition	2
2.1.2 Ätiologie	2
2.1.3 Epidemiologie	2
2.2 Aneurysmatische SAB/ RIA	3
2.2.1 Allgemein	3
2.2.2 Entstehung	3
2.2.3 Lokus	4
2.2.4 Form/Morphologie	5
2.2.5 Größe/Messungen	6
2.2.6 Risikofaktoren	6
2.2.7 Klinik (Symptome und Klassifikation)	8
2.2.8 Diagnostik	11
2.2.9 Komplikationen	18
2.2.10 Therapie	20

2.2.11	Langzeitfolgen und Outcome	24
2.3	Die Nicht-aneurysmatische SAB.....	25
2.3.1	Allgemein	25
2.3.2	PMSAH	25
2.3.3	NPMSAH	25
2.3.4	Cerebrale AVM	25
2.3.5	Intracerebrale Arterielle Dissektion.....	26
2.4	CTA und DSA	27
2.4.1	Was sagt die aktuelle Literatur?.....	27
2.4.2	Welche Arbeitshypothesen leiten wir daraus ab?	28
3	Material und Methoden	29
3.1	Recherche	29
3.2	Population.....	29
3.3	Ein-und Ausschlusskriterien	29
3.4	Messungen	30
3.5	Statistische Auswertung	30
4	Ergebnisse und Resultate	31
5	Diskussion	37
5.1	Limitationen und Fehlerquellen	37
5.2	Eine umfassende Betrachtung	38
5.3	Conclusio.....	40
5.4	Erläuterung	41
	Literaturverzeichnis	43

Abkürzungen

3D	Dreidimensional
A.	Arteria
ACA	Arteria Cerebri anterior
ACI	Arteria Carotis Interna
ACM	Arteria Cerebri Media
Ant.	Anterior
Art.	Arteriell(e)
AVM	Arteriovenöse Malformation
cCT	craniale Computer-Tomographie
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit/Cerebrospinal Fluid
CTA	Computertomographie-Angiographie
DCI	Delayed Cerebral Ischemia
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EEG	Elektroenzephalographie
FLAIR	Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz
GCS	Glasgow-Coma-Scale
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
ICP	Intracranial Pressure
LKH	Landeskrankenhaus
LP	Lumbalpunktion
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
Post.	Posterior
RBC	Red Bloodcell Count
SAB	Subarachnoidalblutung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Computertomographie-SAB (aus eigenem Datensatz)	12
Abbildung 2	CTA-SAB (aus eigenem Datensatz)	16
Abbildung 3	DSA-SAB (aus eigenem Datensatz)	18
Abbildung 4	Flow Chart der Ein -und Ausschlusskriterien	32
Abbildung 5	Sensitivität der CTA nach Aneurysma-Lokalisation	34
Abbildung 6	CTA-Sensitivität nach Aneurysma-Größe	35

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Hunt und Hess Grading System

In Anlehnung an Hunt, W. E., and Hess, R. M., 1968. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. Journal of Neurosurgery 28, 1, 14-20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>

Tab. 2 WFNS (World Federation of Neurological Societies) grading system

In Anlehnung an Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B., De Villiers, J. C., 1988. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 51(11), 1457.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.51.11.1457>

Tab. 3 Modified Fisher Scale

In Anlehnung an Frontera, J.A., Claassen, J., Schmidt, J.M., Wartenberg, K.E., Temes, R., Connolly, E.S., MacDonald, R.L., Mayer, S.A., 2006. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified fisher scale. Neurosurgery 59, 21–26. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>

Tab. 4 Patientenkollektiv

Tab. 5 Vergleich der Aneurysmen erkannt/nicht-erkannt in der CTA in Abhängigkeit der Lokalisation

Tab. 6 CTA-Sensitivität nach Aneurysma-Größe

Tab. 7 Parameter der diagnostischen Präzision der CTA vs. DSA

Zusammenfassung

Hintergrund

In der Diagnostik der aneurysmatischen SAB beschreibt die Literatur für die Sensitivität der CTA (Computertomographie-Angiographie) am Werte im Bereich von 57-100%, für die Spezifität Werte bis zu 100%. Studien, die in der Akut-Phase der SAB durchgeführt wurden, sind in ihrer Zahl jedoch gering.

Ziel

Messung der Sensitivität und Spezifität der CTA für das Auffinden von Aneurysmen im Zusammenhang mit der Verdachtsdiagnose einer akuten SAB. Vergleich mit dem Goldstandard DSA.

Material & Methoden

Eine monozentrische, retrospektive Auswertung der Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum Januar 2015 bis August 2020 an der Universitätsklinik der Radiologie des Landeskrankenhauses (LKH) Graz im Setting einer akuten SAB eine CTA sowie eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erhielten. Aneurysmen, die in der CTA unentdeckt blieben, von der DSA jedoch diagnostiziert wurden, wurden nach Größe und Lokalisation stratifiziert.

Ergebnisse

Die DSA entdeckte 109 Aneurysmen in 112 Patientinnen und Patienten. Die CTA entdeckte 78 dieser 109 Aneurysmen korrekt und hatte somit 31 falsch-negative Befunde. Die CTA hatte 10 falsch-positive Befunde, die in der DSA nicht bestätigt werden konnten. Die Sensitivität der CTA zusammengefasst betrug 72.1% (KI 63.2-79.8%), die Spezifität 73.5% (KI 57.2-86.0%).

Schlussfolgerung

Die diagnostische Genauigkeit der CTA in der Diagnostik rupturierter cerebraler Aneurysmen ist nicht ausreichend gut um als alleinige diagnostische Untersuchungsmodalität zu fungieren. Besonders für Aneurysmen nahe knöcherner Strukturen und kleine Aneurysmen (≤ 4 mm) erbringt die CTA keine verlässlichen Informationen.

Abstract

Background

In the diagnosis of aneurysmatic SAH, the literature describes a sensitivity of 57-100% for CTA, and a specificity of up to 100%. There are only a limited number of studies comparing CTA with DSA in the acute setting of SAH.

Objective

Determination of the sensitivity and specificity of CTA for identifying aneurysms in the acute setting of SAH. Comparison with DSA findings.

Methodes

A single center cohort at the Medical University Graz, Department of Radiology of 142 patients treated between January 2015 and August 2020, was retrospectively reviewed. These patients had a CTA and a confirmatory DSA in their follow-up (suspected diagnosis of SAH). Aneurysms missed by CTA, but detected by DSA, were stratified by location and size.

Results

DSA detected 109 aneurysms in 112 patients. CTA detected 78 of these 109 aneurysms correctly, so there were 31 aneurysms missed by CTA. CTA had 10 false positiv findings. The overall sensitivity of CTA 72.1% (CI 63.2-79.8%), the specificity was 73.5% (CI 57.2-86.0%).

Summary

The diagnostic accuracy of CTA in cases of ruptured cerebral aneurysms is not high enough to act as a sole diagnostic tool. Especially for aneurysms ≤ 4 mm and aneurysms adjacent to bone structures CTA does not perform well.

1 EINLEITUNG

Die spontane SAB gilt als Subtyp des hämorrhagischen Schlaganfalls. Vor allem ihre schlechte Prognose und das relativ junge Erkrankungsalter, stärken den Drang auf eine schnelle, suffiziente, und komplikationslose Diagnostik. Die DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) gilt nach internationalem Konsens als diagnostischer Goldstandard in der Darstellung aneurysmatischer Blutungsherde. Bei Verdacht auf eine SAB wird nach unseren Leitlinien initial eine Nativ-CT durchgeführt; zeigt dieses eine SAB, wird eine CTA durchgeführt. Der CTA wird hier aufgrund ihrer geringeren Invasivität, ihrer raschen Durchführbarkeit und der trotzdem sehr hohen Sensitivität sowie Spezifität der Vorrang vor der DSA gegeben. Bei negativer CTA jedoch wird routinemäßig in der Akutphase sowie auch nach 4 Wochen eine DSA durchgeführt. Diese diagnostische Angiographie hat eine Komplikationsrate von 1-3% (ernste Komplikationen). Ihr Mehrwert an diagnostischen Informationen muss deshalb den gesundheitlichen Risiken sowie den finanziellen und zeitlichen Aufwendungen gegenübergestellt werden. In der aktuellen Literatur sind teils Sensitivitätswerte bis 100% für die CTA bei der Identifizierung zerebraler Aneurysmen angegeben. Dies führte zu einer Diskussion, ob eine DSA bei negativer CTA überhaupt notwendig sei. Da jedoch viele dieser Studien nicht im Kontext einer akuten SAB durchgeführt wurden, und weil diese Studien oft in Kohorten kleiner Zahl durchgeführt wurden, bleibt die Frage nach unserem Verständnis weitestgehend unbeantwortet. Diese Arbeit versucht diese laufende Diskussion voranzutreiben, um evtl. auch international einen Konsens in der diagnostischen Handhabung akuter SABs zu erreichen.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 Die SAB

2.1.1 Definition

Bei der Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich um eine intrakranielle-extrazerebrale Blutung. Hierbei kommt es zum Einbluten in den liquorgefüllten Raum zwischen Arachnoidea mater und Pia mater.

2.1.2 Ätiologie

SABs entstehen spontan oder traumatisch. Die traumatischen Fälle machen hier den Großteil aus, trotzdem liegen ihnen, wie den spontanen SABs, meist rupturierte Aneurysmen zugrunde. (Petridis et al., 2017)

Die häufigste Ursache für eine akute SAB ist somit ein rupturiertes zerebrales Aneurysma. 85% der Patientinnen und Patienten fallen in diese Gruppe. Bei 10% der Behandelten mit akuter SAB sind sogenannte nicht-aneurysmatische perimesencephale Blutungen als Ursache beschrieben. Die übrigen 5% fallen auf andere seltene Ursachen wie Arteriovenöse Malformationen (AVM), AV-Fisteln, Art. (Arterielle) Dissektionen, Tumore, Kokainabusus; auf sie wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen. (Go et al., 2014; van Gijn et al., 2007)

2.1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der SAB beträgt 2 bis 16 Fälle pro 100.000 Personen mit regionalen Unterschieden. Weltweit wird ein Inzidenzwert von 9,1 (95% KI, 8.8-9.5) pro 100.000 und Jahr angenommen, davon ausgeschlossen sind die Länder Japan und Finnland, die mit Inzidenzwerten von 15-22,7 pro 100.000 und Jahr deutliche Ausreißer darstellen. (Steiner et al., 2013)

Dieser Wert ist in den letzten vier Dekaden nahezu gleichbleibend, in einigen Studien vermutet man eine leichte Abnahme. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Patientenalter. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten fällt in die sechste Lebensdekade; damit sind Krankheitsfälle bei Kindern als Rarität anzusehen. Frauen sind 1.24 -1.6- mal häufiger betroffen als Männer. Dieser geschlechterspezifische Unterschied formiert sich jedoch erst ab der fünften Lebensdekade. (Edlow et al., 2008; Frösen et al., 2012; Go et al., 2014; Steiner et al., 2013)

2.2 Aneurysmatische SAB

2.2.1 Allgemein

Das Vorkommen von intrakraniellen Aneurysmen wurde in diversen Studien für die Normalbevölkerung sowie für ausgewählte Populationen untersucht. Dabei wurden retrospektive sowie prospektive Studien durchgeführt. Aneurysmen konnte in Autopsie-Studien eine Prävalenz von 0.4-3.6% zugeschrieben werden, wobei die cerebrale Angiographie eine Prävalenz von 3.7-6.0% beschreibt. (Edlow et al., 2008; Steiner et al., 2013)

Für die Normalbevölkerung wird ein Vorkommen zwischen 3-5 % angenommen. Da mehr als 90% der Aneurysmen kleiner als 1cm sind, erklärt sich die relativ geringe Inzidenz der SAB in Beziehung zur Prävalenz von intrazerebralen Aneurysmen. (Mahajan, 2017)

2.2.2 Entstehung

Cerebrale Aneurysmen haben trotz unterschiedlicher Form gemeinsam, dass sie Erweiterungen der cerebralen Arterien darstellen. Diese Erweiterungen sind als Folge einer Wandschwächung zu interpretieren, die durch die hämodynamische Beanspruchung in einer Aussackung resultiert. (Frösen et al., 2012)

Cerebrale arterielle Gefäße sind wie alle anderen Körperarterien gekennzeichnet durch ihren dreischichtigen Wandaufbau. Trotzdem weisen die einzelnen Schichten interessante Unterschiede zu ihren extrazerebralen Pendants auf. Die Media weist deutlich weniger Elastin und glatte Muskelzellen auf, die Adventitia hat einen geringeren Durchmesser. Die Lamina elastica interna, welche Media von Intima trennt, ist cerebral hingegen deutlich dicker, ihre Degeneration scheint in der Ausbildung von cerebralen Aneurysmen ausschlaggebend zu sein. Nach aktuell geltender Hypothese kommt es primär zu einer Apoptose der glatten Muskelzellen der Media sowie zu der beschriebenen Degeneration der Lamina elastica interna. Diese Umbauvorgänge sorgen folglich zu Veränderungen der Wandspannung, der Kontraktilität und damit verbunden auch der Hämodynamik. Daraufhin folgen eine vermehrte Kollagenproduktion, ihre Degradation, sowie der Abbau. Ob diese Umstrukturierung letztendlich zu einer Aneurysma-Bildung und damit zu einer Schwachstelle in der Gefäßwand führt, hängt vom Turnover (Kollagen), der hämodynamischen Beanspruchung sowie vom Ausmaß der begleitenden Inflammation ab. (Carlier and Houissa, 2017; Etminan et al., 2014)

Der Einfluss von Hämodynamischen Faktoren in der Pathogenese von Aneurysmen wird durch die Tatsache unterstützt, dass der Großteil der cerebralen Aneurysmen an den Bifurkationsstellen bzw. in ihrer direkten Nähe, im Circulus arteriosus willisi, entstehen; dort herrscht eine besonders hohe Beanspruchung der Arterienwand. (Carlier and Houissa, 2017)

2.2.3 Lokalisation der Aneurysmen

Die zerebrale arterielle Blutversorgung wird üblicherweise in einen vorderen und einen hinteren Kreislauf unterteilt. Sie stehen über mehrere Anastomosen in Verbindung.

Der Hauptzustrom im vorderen Kreislauf erfolgt über die paarige ACI (A. Carotis Interna). Sie tritt über den Canalis caroticus in den Schädel ein und gibt in ihrem weiteren Verlauf mehrere Äste ab.

Für die Segmentierung der ACI gibt es einige etablierte Klassifikationen. Die Fischer-Klassifikation, die Gibo-Klassifikation sowie die Klassifikation nach Bouthillier, welche als Modifikation der Fischer-Klassifikation zu verstehen ist. Diese drei Klassifikationen haben gemeinsam, dass sie die ACI in mehrere (5/4/7) Subsegmente teilen; dabei spielen jedoch vor allem chirurgische Überlegungen eine zentrale Rolle. Shapiro et al entschieden sich für die Etablierung einer weiteren Klassifikation. Diese sollte in der Einteilung der ACI in ihre 7 Subsegmente jedoch vor allem auf dem Boden angiographischer Beobachtungen von Aneurysmen der ACI beruhen. (Edlow et al., 2008)

Von kaudal nach kranial: Zervikales Segment analog zu Segment C1 nach Bouthillier, Petröses Segment umfasst C2 und C3 nach Bouthillier, Kavernöses Segment, Paraophthalmisches Segment, Communicans-posterior-Segment, Choroidea-anterior-Segment, Terminales Segment. (Shapiro et al., 2014)

Die ACI von kaudal nach kranial betrachtet, gibt als ersten (großen) Ast die A.ophthalmica (Paraophthalmisches Segment) ab. Danach folgt der Ramus communicans post. abgehend vom gleichnamigen Communicans-posterior Segment. Sie stellt eine Verbindung mit der A. cerebri media und damit mit dem hinteren Kreislauf dar. Im nächsten (sechsten) Segment geht der dritte Ast, die A.choroidea ant. ab. Im terminalen Segment erfolgt die Teilung der ACI in ihre Endäste („Karotis T“), die A. cerebri media (ACM) sowie die A. cerebri ant. (ACA). Der hintere Kreislauf wird durch die paarige A.vertebralis als Ast der A.subclavia gespeist.

Nach Eintritt in die Schädelhöhle über das Foramen Magnum, vereint sie sich auf Höhe der kaudalen Brücke zur unpaaren A.basilaris. Sie gibt in weiteren Verlauf die paarige A. cerebelli ant. inf., die Aa. Pontis, und die paarige A. cerebelli sup. ab. Danach teilt sie sich in ihre beiden Endäste, die Aa. cerebri posteriores.

Mit 85% befindet sich der Großteil der zerebralen Aneurysmen im Bereich der vorderen Zirkulation, d.h. ACI, ACA, ACM und Äste, wohingegen nur 15% auf die hintere Zirkulation mit A.vert., A.basil., A.cerebri post. und Äste fallen. Bei 25% der Patienten sind multiple Aneurysmen aufzufinden. (Edlow et al., 2008)

Typische Prädilektionsstellen sind vor allem die arteriellen Bifurkationen. Hier sind die A. cerebri ant., die A. communicans ant., die A. carotis int., die A. communicans post., die Basilarisspitze sowie die Bifurkation der A. cerebri media zu erwähnen. (Thiel, 2011)

2.2.4 Form/Morphologie

Sakkuläre intrakranielle Aneurysmen sind der häufigste Typ von cerebralen Aneurysmen. Sie sind charakterisiert durch eine an Beeren erinnernde Form; sie werden im englischen deshalb auch als ‚berry aneurysms‘ bezeichnet. Sie machen mit 91% den absoluten Großteil der cerebralen Aneurysmen aus und sind damit auch hauptverantwortlich für den Großteil der aneurysmatischen SABS. Meist kann radiologisch eine Nackenregion/Halsregion definiert werden, die den Übergang zum gesunden Gefäßteil darstellt. Fusiforme Aneurysmen haben einen spindelförmigen Charakter, sie machen 6% der cerebralen Aneurysmen aus. Sie breiten sich im Gegensatz zu den sakkulären Aneurysmen um die gesamte Zirkumferenz des betroffenen Gefäßes aus. Sie entstehen neben der unter 2.1 beschriebenen Pathogenese häufiger durch Dissektionen, sowie auf dem Boden atherosklerotischer Veränderungen.

Sie kommen mehrheitlich im vestibulobasilaren System vor. Daneben sind noch weitere seltenere Formen von cerebralen Aneurysmen wie z.B. infektiöse (mykotische) Aneurysmen, (dissezierende) Pseudoaneurysmen und Blister-Aneurysmen definiert. (“Types of Cerebral Aneurysms | Joe Niekro Foundation,” n.d.)

2.2.5 Größe/Messungen

Anhand moderner Bildgebung können Aneurysmen heute sehr präzise dargestellt werden, unterstützend werden hier vascular modeling toolkits zur Berechnung der gewünschten Parameter eingesetzt. Die Aneurysmen können in allen 3 Dimensionen vermessen werden. Anhand des maximalen Diameters erfolgt die Charakterisierung der Aneurysmen in Gruppen. Aneurysmen, die einen Durchmesser kleiner als 2mm aufweisen, werden als Mikroaneurysmen bezeichnet. Aneurysmen größer 2mm und kleiner 11mm sind kleine (small) Aneurysmen. Sind sie zwischen 11mm und 25mm groß, heißen sie große (large) Aneurysmen; mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 25mm nennt man sie Riesenaneurysmen (giant). Die meisten Aneurysmen (90%) werden nicht größer als 10mm. Daneben sind auch Parameter wie Halslänge, -breite und -höhe, Durchmesser des Muttergefäßes sowie der Einflusswinkel, also der Winkel zwischen Aneurysma-Länge und der Flussrichtung des Muttergefäßes von Interesse. Für Aneurysmen kleiner als 10mm, wird in der Literatur ein jährliches Rupturrisiko von 0.05% beschrieben. Aneurysmen die größer als 10mm sind oder sich in der posterioren Zirkulation befinden, rupturieren häufiger. Sehr große Aneurysmen, größer als 25mm Diameter haben eine sehr hohe Rupturwahrscheinlichkeit. In der anterioren Zirkulation beträgt diese 40%, in der posterioren Zirkulation sogar 50%. (Mahajan, 2017)

2.2.6 Risikofaktoren

Wohingegen man Aneurysmen früher noch als kongenitale Läsionen sah, geht man heute eher von einer multifaktoriellen Entstehung aus. Für ihre Entstehung, ihr Wachstum und ihre Ruptur-Wahrscheinlichkeit wurden Risikofaktoren definiert, die differenziert werden müssen, sich jedoch teils überschneiden. Für die SAB sind mit Nikotin-Abusus, Ethanol-Abusus und Hypertension drei zentrale, unabhängige, veränderbare Risikofaktoren definiert. (Steiner et al. 2013; Gijn et al. 2007)

Der Nikotinabusus stellt den wichtigsten dieser Risikofaktoren dar; dies konnte nach Steiner et al. schon in einigen Kohortenstudien sowie in Fall-Kontroll-Studien belegt werden. Schätzungen zufolge ist das Rauchen für ca. 40% aller SAB verantwortlich. Auch bei der Diagnose von nicht-rupturierten Aneurysmen kann das Rauchverhalten als ein unabhängiger Prädiktor für eine folgende Ruptur gesehen werden. (Steiner et al. 2013)

Exzessiver Alkoholkonsum erhöht das Auftreten für SAB in beiden Geschlechtern.

Ein Alkoholkonsum von größer 300g/Woche sei für 20% der SAB-Fälle verantwortlich, ein Konsum von 100-299 g/Woche für weitere 11% der SAB-Fälle. Der Bluthochdruck sowie ein exzessiver Alkoholkonsum sind in ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für das Auftreten einer SAB dem Rauchen nachzustellen. Trotzdem wird die Hypertension als wichtiger Risikofaktor für das Entstehen einer SAB gesehen. Auswirkungen auf die Neuentstehungen sowie das Wachstum von Aneurysmen werden hier vermutet, die aktuelle Datenlage lässt hierzu jedoch keine klare Antwort formulieren. Die Prävalenz der Hypertension innerhalb der SAB-PatientInnen ist gegenüber der Normalbevölkerung auch erhöht. (Steiner et al. 2013)

Neben diesen modifizierbaren Risikofaktoren sind auch nicht modifizierbare Risikofaktoren bekannt, die Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer SAB haben. Zu Ihnen gehören das Alter, das Geschlecht, Aneurysma-größe, -form, und -lokus, sowie eine positive Familienanamnese. (Gijn et al. 2007)

Zu den Risikofaktoren, die bewiesenermaßen Einfluss auf die Neuf ormation von cerebralen Aneurysmen haben, gehören neben den genannten modifizierbaren Risikofaktoren Nikotinabusus und Hypertension, eine positive Familienanamnese, weibliches Geschlecht sowie ein höheres Lebensalter. (Steiner et al. 2013; Gijn et al. 2007)

Als einziger Risikofaktor, der nachweislich Einfluss auf das Aneurysma-wachstum hat, gilt der Nikotinabusus. (Steiner et al. 2013)

Die Annahme, dass auch genetische Risikofaktoren eine Rolle in der Formierung intracerebraler Aneurysmen spielen, wird durch die Tatsache unterstützt, dass in diversen Studien familiäre Häufungen beobachtet wurden. Ungefähr 10% der Patienten mit SAB weisen eine positive Familienanamnese auf. Jedoch sollte nach Aussage von Etminan et al. hier auch berücksichtigt werden, dass diese beobachtete Korrelation neben der Vererbung auch durch eine familiäre Disposition des Risikoverhaltens erklärbar sei. Beim Versuch der Identifizierung von möglichen Genloki konnten nur schwache Assoziationen dieser mit sporadischen intracerebralen Aneurysmen beobachtet werden. (Etminan et al., 2020, 2014; Steiner et al., 2013)

Für gewisse hereditäre Erkrankungen wurden Korrelationen beobachtet. Die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung scheint stark mit dem Auftreten von intrakraniellen Aneurysmen assoziiert zu sein. Die Prävalenz dieser Patienten ist 2 bis 4-fach höher als die der Normalbevölkerung.

Weitere Erkrankungen wie Marfan Syndrom, Ehlers-Danlos Syndrome Typ IV und Neurofibromatose Typ I zeigen nur geringe Assoziation zum Auftreten intrakranialer Aneurysmen. (Etminan et al., 2020, 2014; Steiner et al., 2013)

2.2.7 Klinik (Symptome und Klassifikation)

Die meisten Aneurysmen bleiben zeitlebens unentdeckt. Oft werden sie als radiologische Zufallsbefunde beschrieben. Sie können sich jedoch auch auf verschiedene Art und Weise präsentieren. Die Symptome sind vor allem von der Lokalisation des Aneurysmas abhängig. Aneurysmen der Arteria communicans anterior fallen durch Kopfschmerzen, eine bilaterale temporale Hemianopsie und eine bilaterale Schwäche der unteren Extremität auf. Bei Aneurysmen im Bereich der A. communicans posterior kann es auch zu einer einseitigen Parese des N. oculomotorius kommen. Aneurysmen der A. carotis interna (intracavernöser Teil) können durch Gesichts- und Augenschmerzen, Epistaxis und einen progressiven Verlust der Sehkraft und Ophthalmoplegie auffallen. Aneurysmen der posterioren Zirkulation können zu Störungen in der Hirnstammfunktion führen. Am häufigsten jedoch präsentieren sich Aneurysmen als SAB. Diese weist als typisches Symptom eine sehr starke Cephalaea auf, nicht selten begleitet von Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheue und Nackensteifigkeit. Bei schweren SABs können auch Verwirrtheit, fokale neurologische Ausfälle, Hemiparesen bis hin zu komatösen Zuständen auftreten. (Etminan et al., 2020, 2014; Steiner et al., 2013)

Auch gibt es Patientinnen und Patienten, die sich eher mit atypischen Symptomen wie Krampfanfällen, akuter Enzephalopathie oder einem begleitenden Subduralhämatom nach Schädelhirntrauma präsentieren. Diese Symptome können die Diagnostik deutlich erschweren. (Suarez 2015)

30-40% der Patientinnen und Patienten präsentieren sich Wochen vor der Massenblutung mit einer sogenannten Vorwarnungs-Cephalaea, vermutet wird hier eine kleinere Vorläuferblutung als Ursache. (D'Souza 2015)

Diese Vorläuferblutung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer frühen Nachblutung um den Faktor zehn. (Connolly et al. 2012)

In der Akutphase können auch systemische Symptome wie starke Hypertension, Hypoxämie auftreten. Einige wenige Patientinnen und Patienten weisen EKG-Veränderungen auf, die einem Myokardinfarkt ähneln. Diese können zu Fehlern in der Diagnostik und anschließenden Therapie führen.

Bei 3% der Untersuchten kommt es zu einem Herzkreislauf-Stillstand, die Hälfte davon erlangt nach Reanimation langfristig wieder eigene suffiziente Systemfunktionen. (Gijn et al. 2007)

Unrupturierte Aneurysmen bleiben in ihrer Mehrheit symptomlos. Bei Thrombosierung, akuter Expansion oder Dissektion können auch sie zu Symptomen führen. Diese umfassen Vernichtungskopfschmerz, graduell zunehmende Kopfschmerzen, transiente zerebrale Ischämie, und Krampfanfälle. (Edlow et al. 2008)

Zur Einschätzung der Schwere einer SAB, sowie zur Risikoeinschätzung bestimmter Komplikationen wurden viele, teils sich sehr ähnelnde Gradingssysteme definiert. Die am anerkanntesten und heute am häufigsten verwendeten sind das Hunt und Hess grading system, das WFNS grading system, die Fisher scale und die modified fisher scale.

Das Hunt und Hess grading system trifft über die Einordnung der vorhandenen Symptome in fünf Grade Aussagen über die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Tab. 1 Hunt und Hess Grading System

Grad	Klinik	Überlebenswahrscheinlichkeit
1	Geringe Kopfschmerzen, leichte Nackensteifigkeit, keine neurologischen Defizite	70%
2	Moderate Kopfschmerzen, Nackensteife, ggf. Hirnnervendefizite, keine weiteren neurologischen Ausfälle	60%
3	Somnolenz, ggf. mildes fokales neurologisches Defizit	50%
4	Stupor, milde bis schwere Hemiparese	20%
5	Tiefes Koma	10%

Das Hunt und Hess Grading System ist durch die schwammige Definition der die Klinik beschreibenden Begriffe anfällig für eine gewisse interobserver-Variabilität. Zur Minimierung dieses störenden Faktors wurde 1988 das WFNS grading system definiert, das sich an der GCS und damit an klaren klinischen Zeichen orientiert.

Das WFNS grading system gibt unter Berücksichtigung der GCS sowie dem Vorhandensein fokaler neurologischer Defizite Einschätzungen über die klinische Schwere einer SAB. (Mooji 2001)

Tab. 2 WFNS (World Federation of Neurological Societies) grading system

Grad	GCS	Motorische Defizite
1	15	Nein
2	13-14	Nein
3	13-14	Ja
4	7-12	Ja o. Nein
5	3-6	Ja o. Nein

Die Fisher Scale wird eingesetzt, um initial das Ausmaß der SAB anhand der CT-Bilder einzuschätzen. Auch trifft sie Aussagen zum Risiko für das Auftreten symptomatischer cerebraler Vasospasmen. Sie wird heute noch häufig genutzt, jedoch wurde sie in den letzten Jahren immer mehr durch ihre etwas abgeänderte Form, die modified Fisher Scale, abgelöst. Diese modifizierte Skala wurde von Claassen et al (2001) nach Durchführung einer retrospektiven Analyse von 276 Patienten mit aneurysmatischer SAB vorgestellt. Hierbei zeigten die Daten, dass die komplette Füllung der Zisternen oder Fissuren und eine IVH in den lateralen Ventrikeln beides Risikofaktoren für eine Delayed Cerebral Ischemia (DCI) seien. Sie stellten eine modifizierte Fisher Scale vor, diese sollte nun beide genannten Risikofaktoren in einem viergradigen Bewertungssystem unabhängig voneinander berücksichtigen. (Claassen et al. 2001) In ihre heutige Form wurde sie von Frontera und Kollegen geändert (2006). Die bilaterale ventrikuläre IVH wurde nun durch jegliche Form der IVH ersetzt. In der gleichen Studie sowie durch Folgestudien konnte die Überlegenheit dieser modifizierten Fisher Scale im Vergleich zu ihrem Original unterlegt werden. (Frontera et al. 2006; Kramer et al. 2008)

Tab. 3 Modified Fisher Scale

Grad	SAH	IVH	Risiko Vasospasmus
0	Keine SAB	Nein	0%
1	Fokal oder diffus, dünn (< 1mm)	Nein	24%
2	Dünn (< 1mm) fokal o. diffus	Ja	33%
3	Fokal o. diffus, dick (\geq 1mm)	Nein	33%
4	Fokal o. diffus, dick (\geq 1mm)	Ja	40%

2.2.8 Diagnostik

Computer-Tomographie (CT)

Das kontrastlose Schädel-CT (cCT) ist in der Diagnostik der aSAH als Grundstein zu sehen. Bei Vorliegen der typischen SAB-Symptomatik wird nach internationalem Standard ein natives Kopf-CT durchgeführt. Unter Verwendung von Geräten der dritten Generation konnten für die Sensitivität in den ersten 24h Werte zwischen 90% und 98% definiert werden. Dieser Wert fällt nach 3 und 7 Tagen auf 85% bzw. 50%. Die schnelle Abnahme der Sensitivität ist durch eine Verdünnung des entronnenen Blutes im Liquor cerebrospinalis sowie einen fortlaufenden Katabolismus zu erklären. (Edlow et al. 2008)

Das Extravasat erscheint als hyperdenses Signal. Lokalisation und Verteilungsmuster können schon hier Hinweise auf den Blutungsursprung liefern. (Grasso et al. 2017)

Dubosh und Kollegen untersuchten in einer Metaanalyse die Sensitivität der CT in Relation zum Beginn der Symptomatik. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Vernichtungskopfschmerzen und unauffälligem neurologischen Status. Demnach hat das nativ cCT bei Durchführung innerhalb der ersten 6h nach Symptombeginn eine Sensitivität von 98.7% (95% KI 97.1-99.4%). (Dubosh et al. 2016)

Diese Zahlen konnten in weiteren Studien, wie zum Beispiel der prospektiven Studie von J. Perry et al. bestätigt werden. Sie untersuchten 3132 Patientinnen und Patienten mit Vernichtungskopfschmerzen im cCT.

Für den Teil der Kohorte, der innerhalb der ersten sechs Stunden nach Symptombeginn untersucht wurde (n= 953), zeigte das cCT eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 100%, ein positive predictive value (PPV) von 100% und ein negative predictive value (NPV) von 100%. (Perry et al. 2011)

Macrolini et al. argumentieren in Angesicht dieser Ergebnisse, dass unter gewissen Kriterien eine negative cCT innerhalb der ersten 6h somit als Ausschluss genüge; eine Lumbalpunktion (LP) wäre damit für diese Patientengruppe obsolet. (Macrolini et al. 2019)

Unter Anbetracht der potentiellen Komplikationen, wenn auch selten, die eine LP mit sich bringt, sowie des zeitlichen Aufwandes der Durchführung, ist dies eine sinnvolle Überlegung. Die ccT in der Diagnostik der SAB stößt aber auch auf gewisse Limitationen. Sehr kleine Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit geringer Klinik können übersehen werden. Bei anämischen Patientinnen und Patienten (Hämatokrit<30%) kann die intrakranielle Blutung auch isodens mit dem Gehirngewebe erscheinen und damit schwerer zu erkennen sein. Auch können ältere Blutungen im CT falsch negativ erscheinen. (Edlow et al. 2008; Connolly et al. 2012)



Abbildung 1:

cCT einer SAB. Deutliche Hyperdensitäten sind in den basalen Zisternen sowie in den Sylvischen Fissuren beidseits identifizierbar.

Lumbalpunktion (LP)

Bei Verdachtsdiagnose einer SAB und unauffälligem cCT ist die Durchführung einer LP empfohlen. Red Bloodcell Count (RBC) und/oder eine vorliegende Xanthochromie können die Verdachtsdiagnose bestätigen. Da die CT besonders in den ersten Stunden eine sehr hohe Sensitivität aufweist, muss eine anschließende LP für diese Patientinnen und Patienten mit möglichen Nebenwirkungen/Komplikationen und Limitationen in der Aussagekraft in ihrer Sinnhaftigkeit überprüft werden. (Marcolini et al. 2019)

Das Extravasat verteilt sich im Subarachnoidalraum; nach wenigen Stunden schon befinden sich viele red bloodcells im Bereich der lumbalen Theka. Das Hämoglobin wird in Oxyhämoglobin, Methämoglobin und Bilirubin umgewandelt; letzteres ist für die gelbliche Verfärbung des LCS verantwortlich, genannt Xanthochromie. (Edlow et al. 2008)

Die intakten red bloodcells werden somit vor allem in den ersten Stunden detektierbar. Ihre Zahl nimmt aufgrund des fortschreitenden Zellzerfalls kontinuierlich ab. (Marcolini et al. 2019)

Bei 10-15% der Patientinnen und Patienten resultiert der positive RBC-Befund aus einer durch die eingeführte Punktionsnadel verursachte Blutung, eine sogenannte traumatic tap. Bei der Differenzierung zwischen echter SAB und traumatic tap gibt es einige recht unsichere Hilfsmittel. Einerseits der 3-Gläser Test, hier spricht ein RBC im letzten Glas gegen Null gegen eine ‚echte Blutung‘, andererseits über die Messung des Öffnungsdrucks des Cerebrospinal Fluid (CSF), dieser ist bei 2/3 der SAB- Patientinnen und Patienten erhöht, bei traumatic taps hingegen normal. (Edlow et al. 2008)

Perry und Kollegen verglichen LP-Resultate von Patientinnen und Patienten mit (per Goldstandard) gesicherter SAB, mit denen ohne SAB als Diagnose aber RBC positiver LP. Danach definierten Sie einen Cutoff von $2,000 \times 10^6$ RBs/Liter in der letzten (vierten) CSF-Probe in Kombination mit ausbleibender Xanthochromie und unabhängig vom RBC in der ersten Probe. Dieser Cutoff zeigt eine Sensitivität von 93.3% (95% KI 66.0% - 99.7%) und eine Spezifität von 92.8% (90.5% - 94.6%) für die Detektion einer aneurysmatischen SAB. (Perry et al. 2015)

Falls der RBC-Befund keine eindeutige Unterscheidung zwischen traumatic tap und SAB zulässt, wird auf echte Xanthochromie untersucht. Sie ist pathognomonisch für die SAB. (Marcolini et al. 2019)

Sie kann visuell oder über Spektrophotometrie festgestellt werden, wobei letztere Untersuchungsmodalität eine deutlich höhere Sensitivität aufweist, jedoch auch aus wirtschaftlichen Gründen deutlich seltener eingesetzt wird. Die Bilirubinbildung jedoch braucht Zeit; verlässliche Angaben ob eine Xanthochromie und damit evtl. eine SAB vorliegt, lassen sich (über Spektrophotometrie) schätzungsweise frühestens 12h nach Blutungsbeginn tätigen. (Edlow et al. 2008)

Nach Macroli et al. ist ein Abwarten von 12h vor Durchführung der LP nach aktueller Datenlage jedoch nicht indiziert. Sie empfehlen die Durchführung der LP bei gegebener Indikation direkt im Anschluss an das cCT und begründen diese Entscheidung auch in der hohen Dringlichkeit der Diagnostik der SAB. Bei positivem RBC Befund ($>2000 \times 10^6$ in der vierten Probe) sollte ein follow-up per CTA erfolgen um das Aneurysma/die Blutungsquelle zu identifizieren. (Macrolini et al. 20er 19)

Computer Tomographie Angiographie

Bei der CT Angiographie handelt es sich um ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, mit dem Ziel die Durchgängigkeit der untersuchten Gefäße zu inspizieren. Hierbei wird ein iodhaltiges Röntgenkontrastmittel peripher-intravenös appliziert, um einen besseren Kontrast gegenüber dem umgebenden Gewebe zu erreichen. Die über eine Mehrzeilen-Computertomographie gewonnenen Bilder können über moderne Computertechnik frei rotierbare 3D (Dreidimensionale) Darstellungen (sog. Volume rendering) berechnet werden. Für die CTA der cerebralen Gefäße gibt es neben der SAB noch einige weitere Indikationen. Zum Beispiel wird sie auch zum Nachweis weiterer cerebraler Gefäßmalformationen und cerebraler Thromben eingesetzt. Die Untersuchung selbst zeichnet sich neben ihrer diagnostischen Genauigkeit vor allem auch durch ihre Kostengünstigkeit, ihre geringe Invasivität und seltenen Nebenwirkungen aus. ("CT-Angiographie – Wikipedia," n.d.; "CT angiography of the cerebral arteries (technique) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org," n.d.)

Vor weniger als 20 Jahren kam es zur ersten klinischen Anwendung der CT-Angiographie. Zuerst vor allem im Einsatz bei der Beurteilung von Aneurysmen der thorakalen und abdominellen Gefäße wird kurze Zeit später auch ihr Nutzen in der Diagnostik ihrer cerebralen Pendanten und damit der SAB erkannt.

Über die Einführung der Mehrzeilen-Technik konnten regelmäßig Fortschritte im räumlichen Auflösungsvermögen, der Reduktion der Schichtdicken sowie der Untersuchungszeit und der Strahlendosis erzielt werden. (“Geschichte der Computertomographie - Seite 2 - Radiologie.de,” n.d.)

Die Sensitivität und Spezifität der CTA bei der Detektion cerebraler Aneurysmen wurde schon in einigen Arbeiten beschrieben. Dabei wurde sie sinngemäß mit der DSA, dem Goldstandard oder mit chirurgischen Ergebnissen verglichen. Diese Arbeiten beschreiben Sensitivitätswerte zwischen 77%-97% und Spezifitätswerte von 87%-100%. (“Digitale Subtraktionsangiographie und <https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography> - DocCheck Flexikon,” n.d.; “Digital subtraction angiography | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org,” n.d.)

Neben dieser Diversität der Spezifität und Sensitivität konnten diese Arbeiten jedoch verdeutlichen, dass die CTA besonders für kleine Aneurysmen und für Aneurysmen im Bereich knöcherner Überlagerungen und damit der Schädelbasis, trotz der technischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte, der DSA noch unterlegen ist. (Tipper et al., 2005; White et al., 2001, 2000)

In der heutigen Literatur wird die CTA auch als Alternative zur LP bei Patienten mit negativer cCT diskutiert. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund der 2-3 prozentigen Prävalenz, mit der Aneurysmen in der Normalbevölkerung vorkommen, auch Zufallsbefunde möglich sind. Ein in der CTA detektiertes Aneurysma muss somit nicht zwangsläufig mit der Ursache des Kopfschmerzes zusammenhängen. Eine negative CTA nach negativem Schädel-CT hat jedoch eine Nach-Testwahrscheinlichkeit von kleiner 1%. (Marcolini et al. 2019; Vetter 2012)

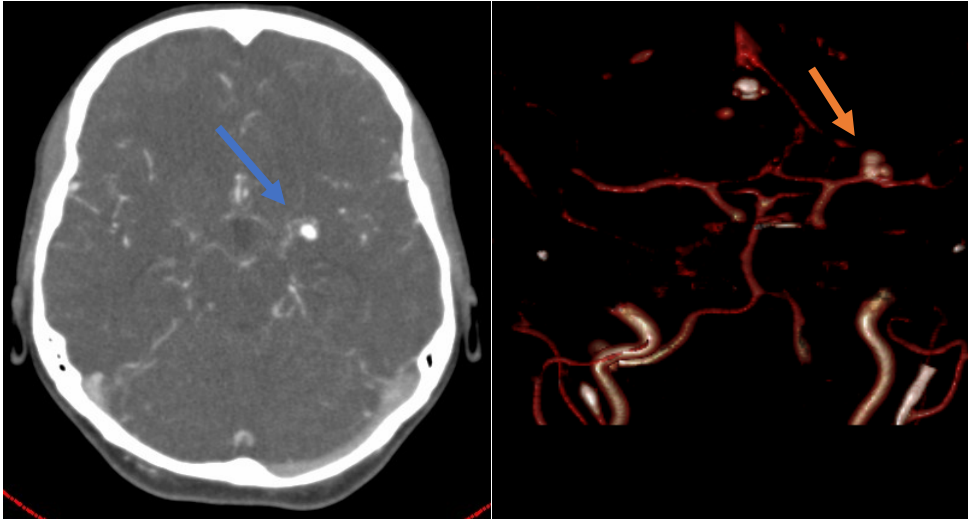


Abbildung 2:

a) CTA eines 6mm Aneurysmas des M1 Segments (blauer Pfeil) b) CTA 3D Volume Rendering desselben M1 Aneurysmas (oranger Pfeil)

Magnet Resonanz Tomographie (MRT)

Die Magnet Resonanz Tomographie hat in der Akutdiagnostik der SAB einen nachgestellten Wert. Die Untersuchungsmodalität ist nämlich durch einige Limitationen eingeschränkt. Einerseits wird durch die Vermischung von Blut mit dem CSF, welches einen hohen Sauerstoffanteil aufweist, der Übergang des Hämoglobins und seiner Abbauprodukte zum Desoxyhämoglobin verzögert. Dies resultiert in einer verzögerten Aussagekraft der Bildgebung. Auch sind heute noch keine genauen Daten verfügbar, die dieses Zeitfenster genau definiert haben. (Marcolini et al. 2019)

Verma et al. verglichen die kombinierte FLAIR/SWT (Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz /Stationäre Wavelet-Transformation) mit der CT, fanden hierbei, dass die Sensitivität der FLAIR+SWT 100% beträgt. Die meisten Patienten und Patientinnen wurden hier jedoch nach mehr als 24h nach Auftreten des initialen Kopfschmerzes untersucht. Ein Fakt, der die Bedeutung der Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Dringlichkeit der Diagnostik der SAB deutlich relativiert. (Verma et al. 2013)

Wochen nach dem Initialereignis ist die MRT der CT deutlich überlegen und kann deshalb besonders im Follow-up von endovaskulär behandelten Aneurysmen eingesetzt werden. Bei geclippten Aneurysmen hingegen schränken die Metall-Artefakte die Aussagekraft der MRT deutlich ein. (Campeau et al. 2012)

Die MRA ist eine sehr vielseitige diagnostische Untersuchung, die besonders durch zahlreiche Fortschritte in Soft- und Hardware auch in der Diagnostik cerebraler Aneurysmen an Bedeutung gewonnen hat. Im Setting der akuten SAB ist es vor allem die 3D TOF (Time of Flight) MRA, die immer häufiger Einsatz findet. Hierbei kommt es durch Zufluss von Spins mit ungesättigter Magnetisierung (Erythrozyten) in das gesättigte Bild zu einer Signalanhebung des bewegten Volumens. (Campeau and Huston, 2012; “MRT, MR-Angiographie zur Diagnostik von Gefäßerkrankungen | angioclinic® Berlin & München,” n.d.)

Digitale Subtraktions Angiographie (DSA)

Die digitale Subtraktionsangiographie ist ein invasives diagnostisches Verfahren. Zur konventionellen Angiographie unterscheidet sie sich dahingehend, dass durch die Erstellung einer Maske vor Verabreichung des Kontrastmittels die Subtraktion störender Bildelemente, wie Knochen, im Nachhinein ermöglicht wird. Dadurch ist eine genaue Beurteilung der Blutgefäße und möglicher pathologischer Veränderungen möglich. Als Kontrastmittel werden jodhaltige Substanzen aber auch Kohlenstoffdioxid und Natriumchlorid verwendet. (“Digitale Subtraktionsangiographie und <https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography> - DocCheck Flexikon,” n.d.; “Digital subtraction angiography | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org,” n.d.)

Aufgrund der Invasivität ist die DSA auch von möglichen Komplikationen begleitet. Lokale Komplikationen beinhalten eine Thrombusbildung, AV-Fistelbildung und Pseudoaneurysma-Bildung. Systemische Komplikationen sind die Thromboembolie, Luftembolie und eine Kontrastmittel-induzierte Nierenschädigung. In ca. 1-2% der Fälle kommt es zu einer aneurysmatischen Nachblutung, bei ca. 1,8% der Patienten zu neuauftretenden neurologischen Defiziten. Trotzdem ist sie nach wie vor der Goldstandard in der Detektion von rupturierten Aneurysmen. Wie in Abbildung 3 zu sehen, liefert Sie verlässliche Informationen über die Konfiguration des Aneurysmas sowie über ein- und austretende Gefäße. Diese Informationen sind vor allem für die anschließende Therapieplanung von fundamentaler Bedeutung. (“Digitale Subtraktionsangiographie und <https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography> - DocCheck Flexikon,” n.d.; Petridis et al., 2017)

Falsch negative Ergebnisse liefert die DSA in 5-10% der aneurysmatischen SAB, hier vor allem bei Patientinnen und Patienten bei denen Vasospasmen oder thrombosierte Aneurysmen beobachtet wurden. (Gijn et al. 2001; Greenberg et al. 2007)

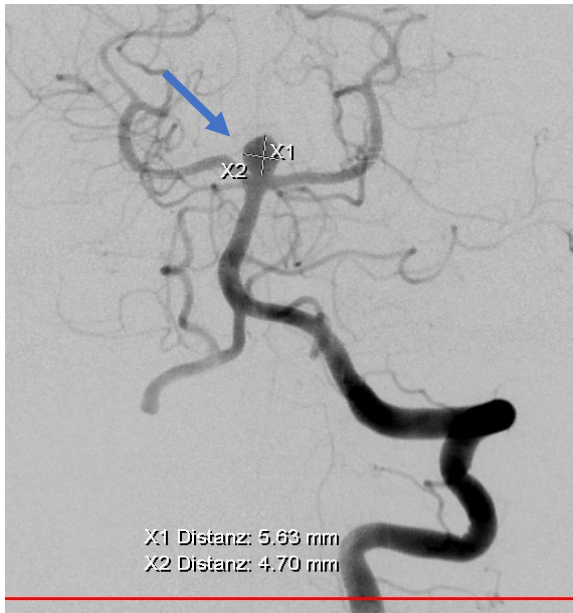


Abbildung 3:

a) Aneurysma der Basilarisspitze von 5,6mm Maximaldurchmesser in der DSA (blauer Pfeil)

2.2.9 Komplikationen

Unter dem Begriff ‚early brain injury‘ werden pathophysiologische Veränderungen zusammengefasst, die in den ersten 72h nach erfolgtem Ictus auftreten. Gemeint sind mit diesem Begriff vor allem Komplikationen wie Hydrocephalus und die gefürchtete Nachblutung. (Petridis et al. 2017)

Das in den Subarachnoidalraum austretende Blut führt besonders bei großen Blutungsquellen schlagartig zu einer Erhöhung des ICP (Intracranial Pressure). Dieser erhöhte ICP wiederum kann zu Störungen der cerebralen Autoregulation führen. Auch kann es über eine Abnahme des Cerebral perfusion pressure (CPP) zu einer transienten bis hin zur persistenten Ischämie kommen. Die globale cerebrale Ischämie wird als Ursache für den frühen apoptotischen und nekrotischen Zelluntergang gesehen, die wiederum mit der Ausbildung eines cytotoxischen Ödems sowie dem Zusammenbruch der blood-brain barrier (BBB) zusammenhängen. (Sabri et al. 2013; Rass et al. 2019)

Bei 20% der Patientinnen und Patienten kommt es zu einem akuten symptomatischen Hydrocephalus. Dieser präsentiert sich durch eine Hypertonie, Bewusstseinsbeeinträchtigung und Delirium. Falls es zu keiner spontanen Auflösung des Hydrocephalus kommt, ist die Anbringung einer externen ventrikulären Drainage bzw. einer lumbalen Drainage indiziert. Dies trifft auf 70% der betroffenen Patientinnen und Patienten zu. (Muehlschlegel 2018)

Initial sind vor allem Nachblutungen gefürchtet; diese sind mit einer hohen Letalität (70-90%) vergesellschaftet. Sie sind als besonders tückisch anzusehen, da nur wenige recht ungenaue prognostische Risikofaktoren ihr Auftreten abschätzen lassen. (Gijn et al. 2007)

In den ersten 24h nach dem initialen Iktus sind ungefähr 15% der unbehandelten Patientinnen und Patienten davon betroffen. (Petridis et al. 2017).

Nach diesen initialen 24h beträgt das kumulative Risiko der nächsten 40 Tage für unbehandelte Patienten ca. 40%. (Gijn et al. 2007)

Bei der sogenannte Delayed cerebral ischemia (DCI) handelt es sich um ein Syndrom, das einerseits aus einer verzögerten zerebralen Hypoperfusion, andererseits aus einer neurologischen Dekompensation besteht. Mögliche klinische Präsentationen sind akute fokale-neurologische Defizite sowie eine Vigilanzminderung (über Stunden). (Petridis et al. 2017)

Cerebrale Vasospasmen (CVS) kommen vor allem in den ersten 2 Wochen, gehäuft zwischen dem 3. und 10.Tag nach SAB vor. Ungefähr 50% der Patientinnen und Patienten sind davon betroffen. Da CVS zu ischämischen Schlaganfällen führen können und in ihnen die Ursache für die DCIs vermutet wird, ist ihr Auftreten mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und einem schlechteren Outcome verbunden. (Neulen et al. 2016)

Ihre eigene Ätiologie hingegen ist nicht abschließend geklärt, man vermutet jedoch, dass inflammatorische Vorgänge mit Änderungen im intrazellulären Calciumspiegel sowie des Stickstoffmonoxid-spiegels eine wichtige Rolle spielen. (Carr et al. 2013; Sabri et al. 2013)

Bis zu 26% der Patientinnen und Patienten zeigen sich mit anfallsartigen Episoden. Da Ihr Auftreten meist mit dem Beginn der initialen Symptome der SAB zusammenfällt, sind sie jedoch schwer zu charakterisieren. Krampfanfälle, die vor der Behandlung des Aneurysmas auftreten, werden als Hinweis auf eine frühe Nachblutung interpretiert.

In 2% der SAB-Fälle entwickeln die Patientinnen und Patienten eine Langzeit-Epilepsie; ihr Auftreten korreliert mit dem Schweregrad der SAB. (Muehlschlegel 2018)

Als weitere Risikofaktoren werden eine Extraventrikuläre Drainage (EVD)-Anlage, und fokale Läsionen wie subdurale Hämatome und zerebrale Infarkt vermutet. (Gijn et al. 2007)

Bis zu 70% der SAB- Patientinnen und Patienten haben Fieber. Das Auftreten korreliert mit der Schwere der SAB und einem niedrigen neurologischen Status. Auch eine glykämische Dysregulation wird bei einer Vielzahl der Patientinnen und Patienten beobachtet; sie kann ohne zeitliche Intervention in einer cerebralen Stoffwechsellage resultieren. Beide Komplikationen sind mit DCI und einem schlechten klinischen Outcome assoziiert. (Muehlschlegel 2018)

Auch kann es nach SAB zu einer Hyponatriämie kommen. Ihre Pathogenese ist jedoch noch Thema aktueller Diskussion. Einige Forscher gehen von einer Entstehung auf dem Boden eines zerebralen Salzverlustsyndroms aus (CSW, Cerebral Salt Wasting), bei dem es durch eine gesteigerten Natriurese zu einer osmotischen Diurese und einer Abnahme des extrazellulären Volumens kommt. Die Kriterien für die Diagnose des CSW wurden in diversen Studien unterschiedlich definiert. Untersuchungen der Inzidenz in Populationen mit SAB liefern Werte von 0% bis 94% für das Auftreten des CWS. Unter Betrachtung dieser Daten kommen Verbalis et al zum Schluss, dass die Definition einheitlicher Kriterien von höchster Dringlichkeit ist. (Verbalis 2020).

Kardiale Symptome wie ischämische Zeichen mit ST-Streckenhebung, QT-Verlängerungen und Arrhythmien können auftreten. Sie sind vor allem durch einen erhöhten Katecholaminausstoß in schweren Fällen der SAB zu erklären, durch welchen es zu einer Myokardnekrose und einer myokardialen Dysfunktion kommt. (Petridis et al. 2017)

2.2.10 Therapie

Primäre Ziele nach Diagnosestellung sollten die Sicherung der Atemwege sowie die hämodynamische Stabilisierung sein. (Marcolini et al. 2019)

Aufgrund der Schwere dieses Krankheitsbildes sollten Patienten mit SAB kontinuierlich überwacht werden, diese Überwachung sollte durch ein geschultes Personal erfolgen. Dafür eignet sich die Aufnahme in eine intensive care unit, alternativ auch eine intermediate care facility. Eine umfangreiche neurologische Überwachung mit Echokardiogramm (EKG), GCS-Score und Pupillenreaktion sollte für mindestens 7 Tage erfolgen.

Zum Zweck der Flüssigkeitsbilanzierung sollten Patientinnen und Patienten ein Harnkatheter angelegt werden, über diesen kann auch eine Temperaturüberwachung erfolgen. Blutdruck und Puls können über einen arteriellen Zugang kontinuierlich überwacht werden. Der meist vorhandene Vernichtungskopfschmerz kann mit Nicht-Opioiden Analgetika bzw. falls nicht ausreichend, mit Opiaten behandelt werden. Auf Salicylate sollte aufgrund des anti-hämostatischen Effekts verzichtet werden. (Steiner et al. 2013)

In der Behandlung des arteriellen Blutdrucks sind aufgrund von mangelnder Evidenz keine klaren Zielgrenzen definiert. Auch muss eine aggressive Hypertonietherapie gegen das Risiko einer hypotonen Ischämie abgewogen werden. Vor allem um das Nachblutungsrisiko zu senken, sollten jedoch systolische Werte von kleiner 160mmhg angestrebt werden. (Marcolini et al. 2019; Connolly et al. 2012)

Dazu können zum Beispiel die Betablocker Esmolol oder Labetolol eingesetzt werden. Auch der Calciumkanal-Blocker Nicardipin kommt regelmäßig zum Einsatz. Nitroprussid und Nitroglycerin hingegen sollten aufgrund des Risikos einer extremen Vasodilatation sowie der Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) nicht zum Einsatz kommen. (Marcolini et al. 2019; Steiner et al. 2013)

Von glykämischen Dysregulationen sind ein Drittel der Patientinnen und Patienten betroffen, diese Dysregulation präsentiert sich in Form einer hyperglykämischen Entgleisung. Obwohl nicht bewiesen ist, dass die Korrektur des Blutzuckerspiegels mit einem verbesserten Outcome einhergeht, empfehlen aktuelle Guidelines eine Behandlung ab Werten über 10mmol/l. Für das Fieber kann bei ca. 20% der betroffenen Patientinnen und Patienten keine infektiöse Ursache gefunden werden. Man vermutet hier eine entzündliche Reaktion, verursacht durch das sich im Subarachnoidalraum befindende Blut. Bezüglich der Indikation einer Therapie ist keine Evidenz bekannt. Nach ESO-Guideline (2012) wird diese jedoch in Form einer medikamentösen bzw. physikalischen Intervention empfohlen. (Steiner et al. 2013)

Eine Thromboseprophylaxe kann bei Patientinnen und Patienten mit SAB indiziert sein. Hier können Strümpfe zur Thromboseprophylaxe oder Gerätschaften zur intermittierenden pneumatischen Kompression eingesetzt werden. Niedermolekulares Heparin, falls indiziert, sollte frühestens zwölf Stunden nach operativer Intervention bzw. direkt nach Coiling verabreicht werden. (Steiner et al. 2013)

Auch sollte initial aufgrund des hohen Nachblutungsrisikos die Umkehr einer bestehenden Antikoagulation angestrebt werden. Bei der Antagonisierung von Vitamin K Antagonisten können Phyllochinon (Vit.K1), Fresh-Frozen-Plasma und 4-Faktor-Prothrombinkomplex eingesetzt werden. Letzteres wird aufgrund der einfacheren Anwendung und des schnellen Wirkeintritts bevorzugt. Thrombozytenaggregationshemmer sollten über eine Blutplättchentransfusion antagonisiert werden, auch die Gabe von Desmopressin kann hier erwogen werden. Ein akuter Hydrozephalus, der SAB-assoziiert auftritt sollte, falls symptomatisch, über ein EVD oder eine Lumbale Drainage behandelt werden. Im Falle eines SAB-assoziierten chronischen symptomatischen Hydrozephalus, sollte eine permanente Ableitung des CSF erfolgen. Eine routinemäßige Fenestration der Lamina terminalis scheint nicht sinnvoll zu sein, da sie keine Verringerung der shunt-pflichtigen Fälle erreicht. (Connolly et al. 2012)

Der Einfluss von Krampfanfällen auf die Prognose der Patientinnen und Patienten ist heute noch unklar. Eine EEG (Elektroenzephalographie)-Überwachung ist in der ersten Woche sinnvoll; eine routinemäßige EEG-Überwachung über diesen Zeitraum hinaus liefert jedoch keinen signifikanten Mehrwert. Trotz des regelmäßigen Auftretens von Krampfanfällen bei SAB- Patientinnen und -Patienten sollte keine prophylaktische Therapie mit Antiepileptika erfolgen. Einige Studien zeigten sogar einen schlechteren Outcome bei prophylaktischer Antiepileptika-Therapie. (Steiner et al. 2013)

Vor allem nach erfolgreicher Sicherung des Aneurysmas sind die Behandelten gefährdet cerebrale Vasospasmen zu entwickeln, die sich negativ auf das Outcome auswirken. Um hier vorbeugend zu handeln, sollte eine stündliche neurologische Kontrolle erfolgen, es sollte über Flüssigkeitssubstitution eine Euvolämie angestrebt werden; über EEG und transkranialen Doppler können weitere Informationen gewonnen werden. Hier würde eine Blutflussgeschwindigkeit von über 120cm/sec für das Vorliegen eines Vasospasmus sprechen. Falls Vasospasmen detektiert werden, sind die Patientinnen und Patienten gefährdet eine DCI zu entwickeln, welche sich mit neuauftretenden neurologischen Symptomen präsentiert. Deshalb sollte eine frühe Behandlung angestrebt werden.

Diese kann durch Applikation eines Calcium-Kanalblockers wie Nicardipin oder Verapamil über Katheter oder über eine Gefäßangioplastie erfolgen. (Marcolini et al. 2019; Kairys et al. 2021)

Clipping oder Coiling

Zur Versorgung eines rupturierten cerebralen Aneurysmas stehen grundlegend zwei Therapieoptionen zur Auswahl. Einerseits das Endovaskuläre Coiling; hier handelt es sich um eine minimal invasive Katheterbehandlung. Meist über einen Mikrokatheter, der in die A. Femoralis eingeführt wird, werden platinbeschichtete Metallspiralen ("Coils") im Aneurysma ausgesetzt, in der Folge thrombosiert das Aneurysma spontan.

Beim Clipping hingegen handelt es sich um ein chirurgisches Verfahren, bei dem eine Kraniotomie nötig ist. Hierbei wird das Aneurysma durch Anbringen von Titanclips vom Blutstrom ausgeschalten, folglich wird auch dieses Aneurysma thrombosieren. (Ahmed et al. 2019)

Unabhängig davon für welche der zwei interventionellen Therapiemodalitäten man sich entscheidet, primäres Ziel sollte eine frühestmögliche Versorgung des rupturierten Aneurysmas sein, diese sollte eine vollkommene Blutstillung anstreben. Als internationaler Konsens gilt, dass sie spätestens bis 72 Stunden nach Symptombeginn erfolgen sollte. (Steiner et al. 2013; Grasso et al. 2017)

Zum Vergleich beider Methoden miteinander wurden einige Studien durchgeführt (ISAT, CARAT). Die ISAT Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) verglich unter dem Haupteinschlusskriterium, dass das rupturierte intrakranielle Aneurysma gleich gut zugänglich und behandelbar für beide Therapieoptionen ist, Faktoren wie Mortalität, Nachblutungen, Grad und Langfristigkeit des Aneurysma-Verschlusses. In der CARAT Studie (Cerebral Aneurysm Rerupture after Treatment) wurden Patientinnen und Patienten sieben bis neun Jahre nach der Behandlung verfolgt, um das Rerupturrisiko beider Behandlungen zu vergleichen. Dabei wurde festgestellt, dass das Rerupturrisiko eng mit dem Grad der Aneurysmaokklusion assoziiert ist. (Steiner et al. 2013)

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass bei Aneurysmen, die gleich gut endovaskulär wie chirurgisch versorgt werden können, dem endovaskulären Zugang der Vorrang gegeben werden sollte.

Trotzdem ist jedes Aneurysma und damit jeder Patient individuell zu betrachten, dabei sollte die Entscheidung welche Therapieform angewendet wird im Dialog zwischen Neuroradiologen und Neurochirurgen, unter Einbezug des Patienten bzw. der Patientin getroffen werden. (Steiner et al. 2013; Connolly et al. 2012)

Faktoren, die Einfluss auf diese Diskussion haben, sind einerseits die Patientenspezifika, genauer das Alter, der Grad der SAB, Vorliegen einer ICB, Aneurysmagröße, Lokalisation und Konfiguration, andererseits sind der Grad der Interdisziplinarität sowie das Vorhandensein der nötigen Ressourcen und Fähigkeiten im behandelnden Haus mit zu berücksichtigen. Junge Patientinnen und Patienten, die sich mit einer raumfordernden ICB präsentieren und ein Aneurysma im Bereich der ACM oder pericallosal aufweisen, sollten bevorzugt über ein chirurgisches Clipping versorgt werden. Ältere Patientinnen und Patienten (über 70), ohne raumfordernder ICB mit einem Aneurysma in der hinteren Zirkulation und schmalen Hals, sollten bevorzugt endovaskulär versorgt werden. (Steiner et al. 2013)

2.2.11 Langzeitfolgen und Outcome

Das Outcome wird von mehreren Faktoren, wie der Blutungsstärke, möglichen Nachblutungen, dem perioperativen Management und der erfolgreichen interventionellen Behandlung, bestimmt. 12% der Patientinnen und Patienten sterben vor Eintreten medizinischer Hilfe (ein Faktor, der die Dunkelziffer der eigentlichen Mortalitätsrate verschleiern könnte), 25% sterben innerhalb der ersten 24h, 40-60% innerhalb der ersten 30 Tage. Von den Überlebenden wird ungefähr ein Drittel in jeglicher Form auf Unterstützung in der Bewältigung des Alltags angewiesen sein. (Grasso et al. 2017)

Nach aktueller Datenlage werden heute ca. 12% der Patienten mit SAB fehldiagnostiziert; als Hauptgrund wird das Nicht-Durchführen eines nativen Schädel-CTs gesehen. Diese Patienten haben ein bis zu vier-fach erhöhtes Risiko zu sterben bzw. eine Behinderung zu erleiden. Die Mortalitätsrate hingegen sank durch modernere Diagnostik und Therapie (vor allem in den Industrienationen) stetig. Ihr medianer Wert befindet sich nach aktuellen epidemiologischen Studien bei 32% (USA) versus 44% (Europa). (Connolly et al. 2012)

Zwar sind die aneurysmatischen SABs für nur 5% der Schlaganfälle verantwortlich, aufgrund des relativen jungen medianen Alters der Patienten und der hohen Morbidität und Mortalität ist der Verlust produktiver Lebensjahre vergleichbar mit cerebralem Infarkt und intrazerebralen Blutungen. (Johnston et al. 1998)

2.3 Die Nicht-aneurysmatische SAB

2.3.1 Allgemein

Bei bis zu 15% der Patientinnen und Patienten, die sich mit einer akuten SAB vorstellen, kann auch bei mehrfach durchgeführter Angiographie keine Blutungsursache identifiziert werden. Diese Patientinnen und Patienten wurden erstmals 1985 nach van Gijn et al. in zwei Gruppen unterteilt. Ausschlaggebender Faktor war hier die Blutungsverteilung im ersten CT nach Iktus. Diese Unterteilung wurde später auch von Kollegen wie Rinkel et al. (1991) übernommen und besteht bis heute. (Gijn et al. 1985; Rinkel et al. 1991)

2.3.2 PMSAH

Die perimesencephalen Blutungen (PMSAH) zeigen im radiologischen Bild ein typisches Blutungsmuster mit Beteiligung von vor allem präpontinen Regionen, hier besonders der interpericulären Zisternen. Sie sind verantwortlich für 10% aller SABs sowie für 2/3 der Fälle einer nicht aneurysmatischen-SAB. Sie scheinen sich neben dem Blutungsmuster auch in ihrer Entstehung deutlich von den aneurysmatischen SABs zu unterscheiden. Die PMSAB ist mit einer deutlich niedrigeren fatality rate und einem deutlich besseren Outcome verbunden. Als Ursache für die Blutung wird eine venös-kapillare Ätiologie auf Höhe des Tentoriums vermutet. (Flaherty et al. 2005)

2.3.3 NPMSAH

Bei den sogenannten nicht-perimesencephalen Blutungen (NPMSAH) sind vor allem die sylvischen und interhemisphärischen Zisternen betroffen. Auch kann sie sich in Form einer negativen CT mit anschließend positiver LP präsentieren. (Konczella et al. 2014)

Die Entitäten dieser beiden Krankheitsbilder sind somit einzig durch das Blutverteilungsmuster definiert, vorausgesetzt man findet in der Angiographie keine Blutungsquelle. (Gijn et al. 2001; Boswell et al. 2013)

2.3.4 Cerebrale AVM

Arterio-Venöse-Malformationen stellen eine Abnormalität in der Konfiguration der Gefäße dar. Dabei sind Arterie (Feeder) und Vene ohne zwischengeschaltetes Kapillarbeet miteinander verbunden. Nur ca. 12% aller AVM werden zeitlebens symptomatisch. Da jedoch in drei von vier Fällen Menschen unter 50 Jahren von einer AVM-Blutung betroffen sind betonen Ajiboxe et al., dass sie als ernstzunehmendes Gesundheitsproblem zu interpretieren sind.

Man geht noch heute davon aus, dass es sich hierbei um kongenitale Läsionen handelt, die durch ihr sporadisches Auftreten gekennzeichnet sind. (Ajiboye et al. 2014)

Bei weniger als fünf Prozent der AVM-Blutungen sammelt sich das Extravasat ausschließlich im Subarachnoidalraum, ohne intrazerebrales Hämatom. (Gijn et al. 2001)

In der Klinik zeigen sich mit Symptomen wie starken Kopfschmerzen, Krampfanfällen und fokalen neurologischen Defiziten deutliche Parallelen zu den aneurysmatischen SABs. Der Goldstandard in der Diagnostik ist die Zerebrale Angiographie, über die sich genaue Informationen über Feeder-Arterie, Lokalisation des Nidus, die drainierenden Venen, die Morphologie, assoziierte Aneurysmen und stenosierte Bereiche von Arterien und Venen gewinnen lassen. (Ajiboye et al. 2014)

2.3.5 Intracerebrale Arterielle Dissektion

Sie sind für ungefähr 5% der SAB verantwortlich. Dabei sind meist Dissektionen im Bereich der posterioren Zirkulation als Blutungsursache vorzufinden. (Boswell et al. 2013; Caplan et al. 2005; Ali et al. 2012; Bond et al. 2021)

In der Pathogenese gibt es einige verschiedene Erklärungsansätze; diese sind heute noch Thema aktueller Forschung. Als Hauptursache wird ein Riss in der Intima und der Lamina elastica interna vermutet, dieser erlaubt einen longitudinalen Blutfluss durch die Media und Subintimal bzw. Subadventitial. Hier kann es in seltenen Fällen zur Ausbildung eines intramuralen Hämatoms kommen, häufiger jedoch bleibt das Blut nicht intramural, sondern durchbricht die Adventitia und tritt in den Subarachnoidalraum aus; eine SAB liegt vor. Falls dieser longitudinale subintimale Blutfluss über einen erneuten Riss der Intima einen zweiten Zugang zum Echtlumen erhält, liegt ein sogenanntes Doppellumen vor. Bei Durchbruch des intramuralen Hämatoms durch die Adventitia kann es zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmas kommen.

Ungefähr die Hälfte aller intracraniellen Dissektionen präsentiert sich mit Aneurysmen; diese Aneurysmen sind nur durch eine dünne thrombotisierte Schicht vor dem Austreten eines weiteren Extravasats geschützt; eine Tatsache durch die sich nach Kamila M. Bond et al. das hohe Rerupturrisiko solcher Läsionen erklären lässt. (Bond et al. 2021; Ali et al. 2012)

2.4 CTA UND DSA

2.4.1 Was sagt die aktuelle Literatur?

Beim Auffinden intrazerebraler Aneurysmen weist die CT-Angiographie Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 57%-100% bzw. 100% auf. (Westerlaan et al. 2011)

Dammert und Kollegen untersuchten diese Sensitivität in Abhängigkeit der Aneurysma-Größe. Dabei stellten sie eine positive Korrelation zwischen Aneurysma-Durchmesser und der Sensitivität der CTA fest. Im Multislice CT konnten für Aneurysmen kleiner 4mm eine Sensitivität von 83.3% festgestellt werden, für Aneurysmen zwischen 5-12mm stieg diese auf 90.6%, für Aneurysmen größer 13mm betrug die Sensitivität sogar 100%. (Dammert et al. 2004)

Diese limitierte Sensitivität der CTA in der Detektion kleiner Aneurysmen konnte in diversen weiteren Studien nachgewiesen werden. z.B. (White et al. 2001; 2000; Tipper et al. 2005)

Domnez und Kollegen verglichen in einer Kohorte mit einer nicht-traumatischen SAB die diagnostische Leistung der 16-row multislice CTA mit der der DSA. Die MDCTA zeigte in dieser Studie für Aneurysmen mit einem Maximaldurchmesser von kleiner 3mm eine Sensitivität von 86,1%, eine Spezifität von 94,1% und eine diagnostische Präzision von 88,6%. (Domnez et al. 2011)

Trotz der hohen Sensitivität der CTA muss somit die Abnahme der diagnostischen Präzision, vor allem für sehr kleine Aneurysmen berücksichtigt werden. Besonders da die Größe des Aneurysmas nicht zwangsläufig mit der Schwere der SAB korreliert und auch ungefähr 90% der Aneurysmen eine Größe kleiner als 10mm aufweisen, ist dies eine Tatsache, die in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden darf. (D'Souza 2015)

Auch konnte eine Abnahme der Sensitivität in Abhängigkeit der Aneurysmalokalisation beobachtet werden. Hierbei sind es vor allem Aneurysmen im Bereich der Schädelbasis wie z.B. an der intracavernösen und terminalen ACI, die durch knöcherne Überlagerungen schlecht aufgelöst werden. (White et al. 2000)

2.4.2 Welche Arbeitshypothesen leiten wir daraus ab?

Ziel dieser Studie ist es zu bestimmen, ob die CTA, im akuten Setting einer SAB, die gleiche diagnostische Präzision wie der Goldstandard, die DSA, erzielt.

Wir definieren deshalb unsere Nullhypothese wie folgt:

H0: Es gibt keinen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit, zwischen DSA und CTA für die Detektion von cerebralen Aneurysmen im Akutsetting einer SAB.

Die Alternativhypothese wurde von uns ungerichtet und unspezifisch wie folgt definiert:

H1: Es gibt einen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit zwischen DSA und CTA für die Detektion von cerebralen Aneurysmen im Akutsetting einer SAB.

Hinweis: Falls H0 nicht verworfen werden kann ist dies nicht gleichzusetzen mit einem bestätigenden Beweis für H0.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Recherche

In dieser Arbeit wurden Quellen aus den Online Datenbanken PubMed und GoogleScholar gesichtet und nach Relevanz ausgewählt. Verwendete Key Words sind: „SAH / diagnosis /diagnostic imaging/pathology / pathophysiology / therapy; CTA / Sensitivity / vs. DSA/ cerebral aneurysms; cerebral aneurysms/ imaging; DSA“. Es wurde ausschließlich englische und deutsche Literatur ausgewertet.

3.2 Population

Untersuchung einer monozentrischen Studienpopulation an der Klinischen Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie, LKH Universitätsklinikum Graz, aus dem Zeitraum Januar 2015 bis September 2020. Rekrutierung aller Patientinnen und Patienten, die im angegebenen Zeitraum im Rahmen der Akutdiagnostik einer akuten SAB, eine CTA sowie eine DSA erhalten haben. Identifizierung der Kohorte über eine PACS (Picture Archiving and Communication System) -Archivabfrage mit den Suchkriterien a) CTA (Leistungskürzel: RCARAACAW), b) DSA (Leistungskürzel: RAARACIN, RAARACEX, RAARACC, RAARAVB), c) SAB als Diagnose oder Kurzanamnese im CTA und/oder DSA-Befund. Die Suchkriterien a) und b) wurden über die Bedingung, dass ihr zeitlicher Abstand nicht mehr als 48h betrage, miteinander verknüpft. Die Daten wurden am 24.08.2020 exportiert, es wurden 142 geeignete Patientinnen und Patienten identifiziert. Die Verwendung der Daten sowie die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor Beginn der Arbeit geprüft und genehmigt.

3.3 Ein -und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Untersuchungszeitraum in der Diagnostik der akuten SAB eine CTA sowie eine DSA erhalten haben. Beide Untersuchungen sollten in einem 48h-Zeitraum durchgeführt worden sein. Individuen mit vorbehandelten Aneurysmen sollten nicht inkludiert werden, falls bei aktueller Präsentation dieses vorbehandelte Aneurysma bzw. ein an derselben Stelle entstandenes Aneurysma-Rezidiv als Blutungsquelle identifiziert wurde. Die CTA sollte zeitlich vor der DSA durchgeführt worden sein, um hier einen Bestätigungs-Irrtum (confirmatory bias) zu verhindern.

Untersuchungen bei denen die CTA aufgrund von technischen Problemen, wie zum Beispiel einem unpräzisen Bolus-Timing oder verstärkten Bewegungsartefakten, keine verlässlichen Informationen liefern konnte, wurden als Aneurysma-negativ gewertet und unter der Begründung, dass dies typische Limitationen der Untersuchungsmodalität sind, in die Studie aufgenommen. Patientinnen und Patienten, die diese Bedingungen nicht gänzlich erfüllt haben, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Studie ist alters- und geschlechtsneutral. Es wurden Männer und Frauen jeden Alters eingeschlossen.

3.4 Messungen

Aneurysma-Größen wurden aus der radiologischen Dokumentation entnommen. Hierbei wurden CTA und DSA Befunddaten aus dem häuslichen Medocs-System berücksichtigt. Es wurde nur der maximale Durchmesser (in mm) auf eine Nachkommastelle gerundet, berücksichtigt. Die Aneurysmen wurden in Abhängigkeit ihres größten Durchmessers in drei Gruppen unterteilt. Aneurysmen zwischen 0.1 und 4.0 mm („klein“), Aneurysmen zwischen 4.1 und 10mm („medium“) und als dritte Gruppe Aneurysmen größer als 10mm („groß“). Bei fehlenden Messangaben (n=20) in der Dokumentation wurden Nachmessungen über das Programm PACSview_MEDOCS 3.00 125 vorgenommen.

3.5 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse und Diagrammerstellung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 26 sowie mit Microsoft Excel 2016. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von 0.05 festgelegt. Eine deskriptive Statistik im Sinn der Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Mediane, Standardabweichungen, Spannweiten wurde für ausgewählte Variablen durchgeführt. Die diagnostische Genauigkeit der CTA wurde über Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positiv -und negativ prädiktivem Wert gemessen. Über den Exakten Fisher-Test wurden Patientinnen und Patienten, die von der CTA erkannt wurden und diese, die von der CTA unentdeckt blieben, für die jeweilige Aneurysma-Lokalisation verglichen. Des Weiteren wurde die Sensitivität der CTA in Abhängigkeit der Aneurysmagröße gemessen.

4 ERGEBNISSE UND RESULTATE

Patientenkollektiv

Es wurden nach Durchsicht der Patientendaten 112 Individuen identifiziert, die im Zeitraum Januar 2015 bis September 2020 an unserer klinischen Abteilung im Setting einer akuten SAB eine CTA sowie eine DSA im definierten 48h-Zeitraum erhielten und dabei gleichzeitig die obig definierten Kriterien erfüllten. Von diesen 112 Patientinnen und Patienten präsentierten sich 82 mit Aneurysmen, 30 hatten eine aneurysmanegative SAB. Bei diesen wurde die SAB über nativ cCT und/oder LP bestätigt. 17 Patientinnen und Patienten präsentierten sich mit multiplen Aneurysmen. Die Geschlechtsverteilung unseres Kollektivs war mit einem 49.1%igen Frauenanteil und einem 50.9%igen Männeranteil relativ ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 54.4 ± 14.75 (18-81) Jahre.

Tab. 4 Patientenkollektiv

n=112	
Alter (yr) Mittelwert \pm Standardabweichung	54.4 \pm 14.75
Minimum	18
Maximum	81
Spannweite	63
Geschlecht, n (%)	
Männlich	57 (50.9%)
Weiblich	55 (49.1%)

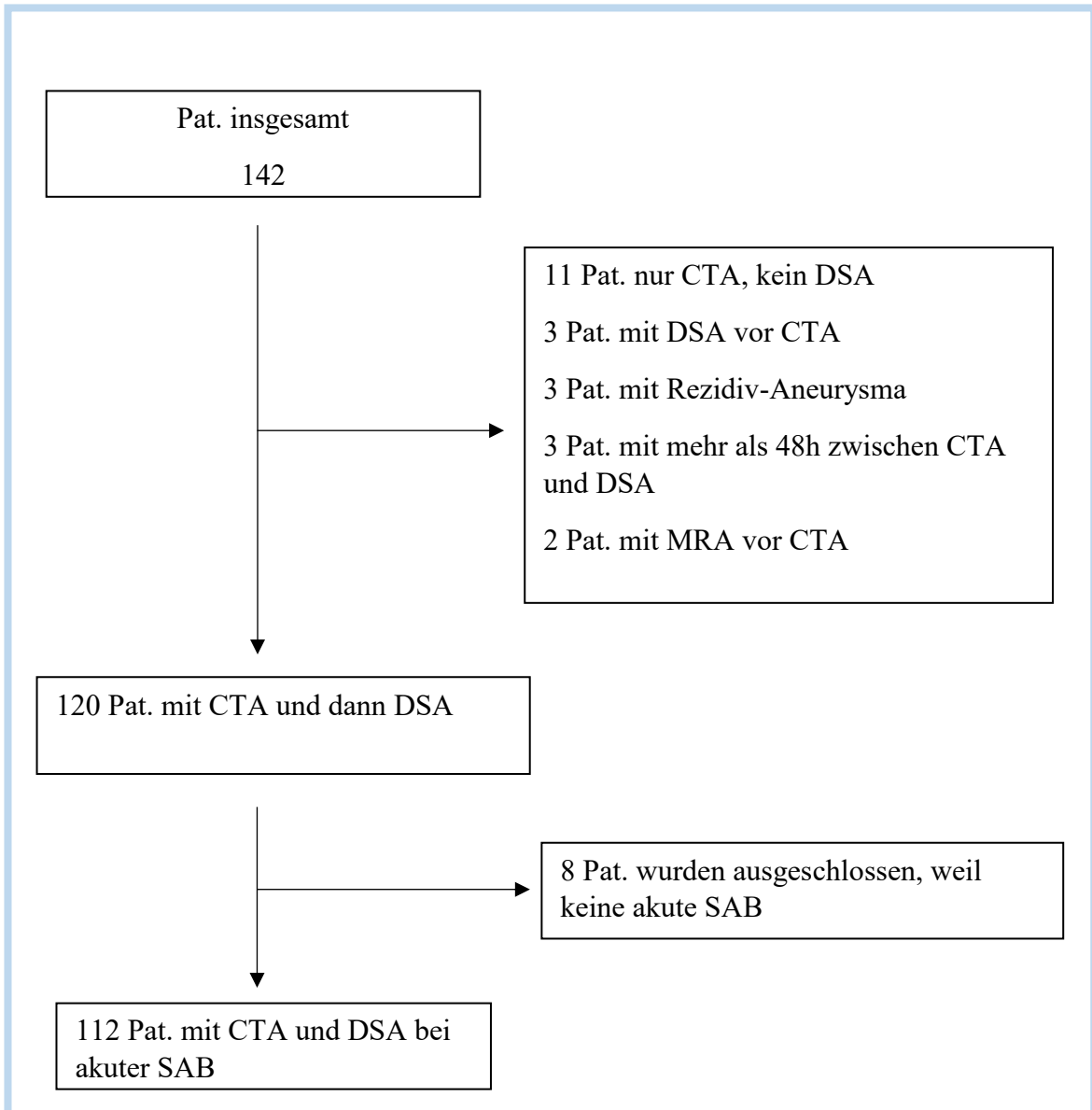


Abbildung 4: *Flow Chart der Ein- und Ausschlusskriterien*

Tab. 5 Vergleich der Aneurysmen erkannt/ nicht-erkannt in der CTA in Abhängigkeit der Lokalisation

Aneurysma-Lokalisation	DSA POSITIV (Gold Standard) (n= 109)	CTA Positiv (Richtig positiv) (n= 78)	CTA Negativ (falsch negativ) (n=31)	Sensitivität CTA (%)
Anteriore Zirkulation	92 (84.4)	63 (80.8%)	29 (93.5%)	68,5%
ACI-Pars Petrosa	1 (0.9%)	0	1 (3.2%)	0%
ACI-Pars Cavernosa	3 (2.8%)	2 (2.6%)	1 (3.2%)	66.6%
ACI-Pars Terminalis	20 (18.3%)	13 (16.7%)	7 (22.6%)	65.0%
ACI-Bifurkation	3 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (6.5%)	33.3%
A.comm.ant.	30 (27.5%)	26 (33.3%)	4 (12.9 %)	86.7%
A.comm.post.	6 (5.5%)	5 (6.4%)	1 (3.2%)	83.3%
MCA M1	4 (3.7%)	2 (2.6%)	2 (6.5%)	50%
MCA M2	2 (1.8%)	2 (2.6%)	0	100%
Mediabifurkation	12 (11.0%)	8 (10.3%)	4 (12.9%)	66.6%
A.choroidea ant.	0	0	0	-
A.opthalmica	1 (0.9%)	0	1 (3.2%)	0%
ACA A1	4 (3.7%)	0	4 (12.9%)	0%
ACA A2	0	0	0	-
A. pericallosa	6 (5.5%)	4 (5.1%)	2 (6.5%)	66.6%
Posteriore Zirkulation	17 (15.6%)	15 (19.2%)	2 (6.5%)	88,2%
Basilarisspitze	3 (2.8%)	3 (3.8%)	0	100%
PICA	3 (2.8%)	3 (3.8%)	0	100%
SCA	1 (0.9%)	0	1 (3.2%)	0%
PCA	7 (6.4%)	7 (9.0%)	0	100%
A. vertebralis	3 (2.8%)	2 (2.6%)	1 (3.2%)	66.6%
AICA	0	0	0	-

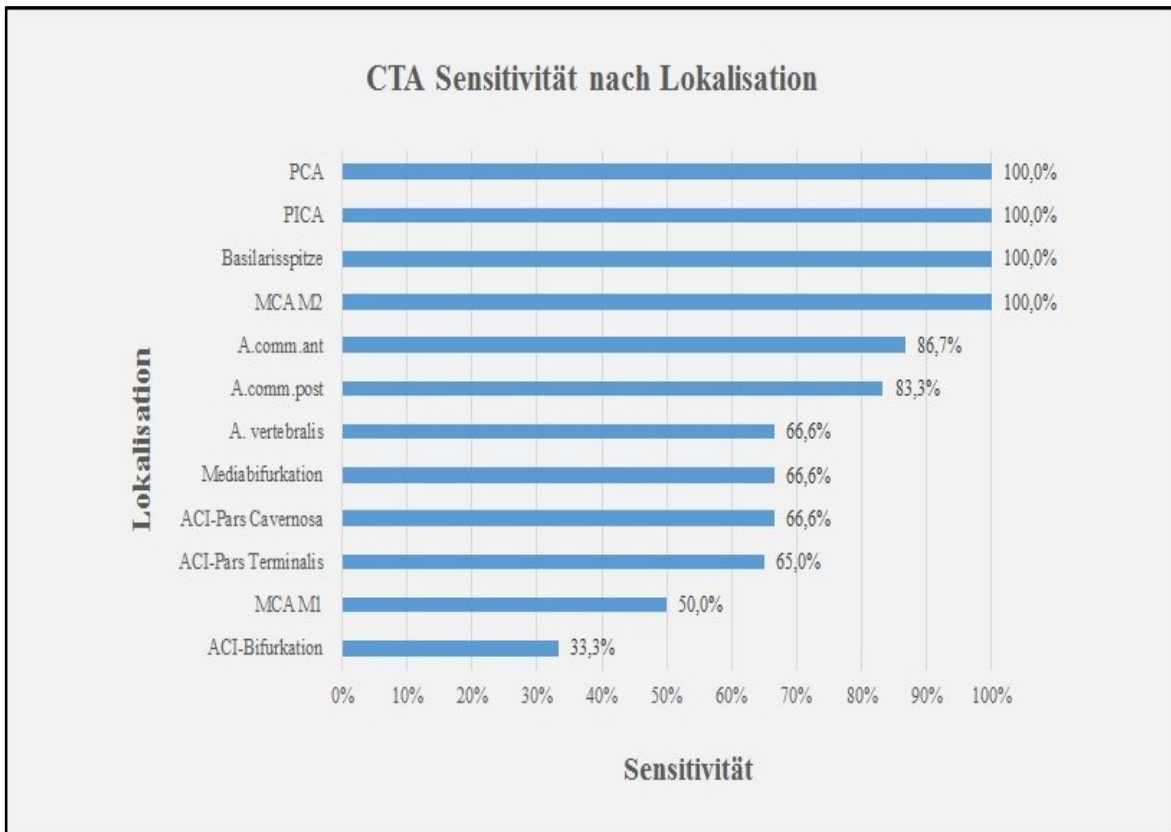


Abbildung 5: Sensitivität der CTA nach Aneurysma-Lokalisation.

Die Verteilung der Aneurysmen nach ihrer Lokalisation ist in Tabelle 5 zu sehen. Hierbei wurden die Ergebnisse der CTA (richtig positiv und falsch negativ) mit dem Goldstandard der DSA verglichen. Da teils Zeileninhalte von kleiner fünf erreicht wurden, wurde auf die Durchführung eines Chi-quadrat-Testes verzichtet. Es wurde an dieser Stelle ein Exakter Test nach Fisher zur Berechnung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

Die DSA entdeckte insgesamt 109 Aneurysmen bei 112 Patientinnen und Patienten, die CTA hingegen konnte nur 78 dieser Aneurysmen erkennen. Somit gelten in der CTA 31 Aneurysmen als falsch negative Befunde. In der DSA wurden 92 (84.4%) dieser 109 Aneurysmen in der vorderen Zirkulation lokalisiert. In der CTA hingegen wurden nur 63 (80.8% der 78 Aneurysmen) Aneurysmen in der vorderen Zirkulation entdeckt. In der hinteren Zirkulation hingegen wurden in der DSA 17 (15.6%) der 109 Aneurysmen identifiziert, dahingegen in der CTA 15 (19.2%) der 78 Aneurysmen. Über den Fisher Exakter Test erhielten wir bei einer exakten (2-seitigen) Signifikanz von $p = 0.005$, damit liegt die Evidenz vor, dass eine Assoziation zwischen der Lokalisation der Aneurysmen und der Sensitivität der CTA in der Detektion dieser besteht.

Die geringsten Sensitivitäten erreichte die CTA in der ACI-Bifurkation (33.3%), im M1 Segment der MCA (50%) sowie in der terminalen ACI (65%). Die höchsten Sensitivitätswerte mit jeweils 100% hingegen erreichte die CTA in den Bereichen der PCA, der PICA, der Basilarisspitze, sowie im M2 Segment der MCA.

Die Aneurysmen wurden, wie in Punkt 3.4 beschrieben nach dem maximalen Durchmesser (in DSA) in drei Untergruppen aufgeteilt. Des Weiteren wurde die Sensitivität der CTA in Abhängigkeit der Aneurysmagröße stratifiziert. Wie in Tabelle 6 angegeben und in Abbildung 6 dargestellt, beträgt die Sensitivität für ‚kleine‘ Aneurysmen mit einem Maximaldurchmesser bis 4.0 mm 56.6% (95% KI, 42.2-70.1%). Für Aneurysmen von 4.1mm – 10.0 mm beträgt die Sensitivität der CTA 80.45% (95% KI, 68.6-89.1%). Für Aneurysmen größer als 10.0 mm beträgt die Sensitivität 100%. Unseren Zahlen ist damit ein Trend zu entnehmen bei dem die CTA für größere Aneurysmen höhere Sensitivitätswerte zeigt. Unsere Daten legen damit nahe, dass zwischen Sensitivität der CTA und maximalen Aneurysmadurchmesser eine positive Korrelation besteht.

Tab.6 CTA-Sensitivität nach Aneurysma-Größe

Aneurysmagröße in der DSA	Sensitivität in %	95% KI
0.1-4.0 mm	56.6%	42.2-70.1%
4.1-10.0 mm	80.4%	68.6-89.1%
Größer 10.0 mm	100%	-

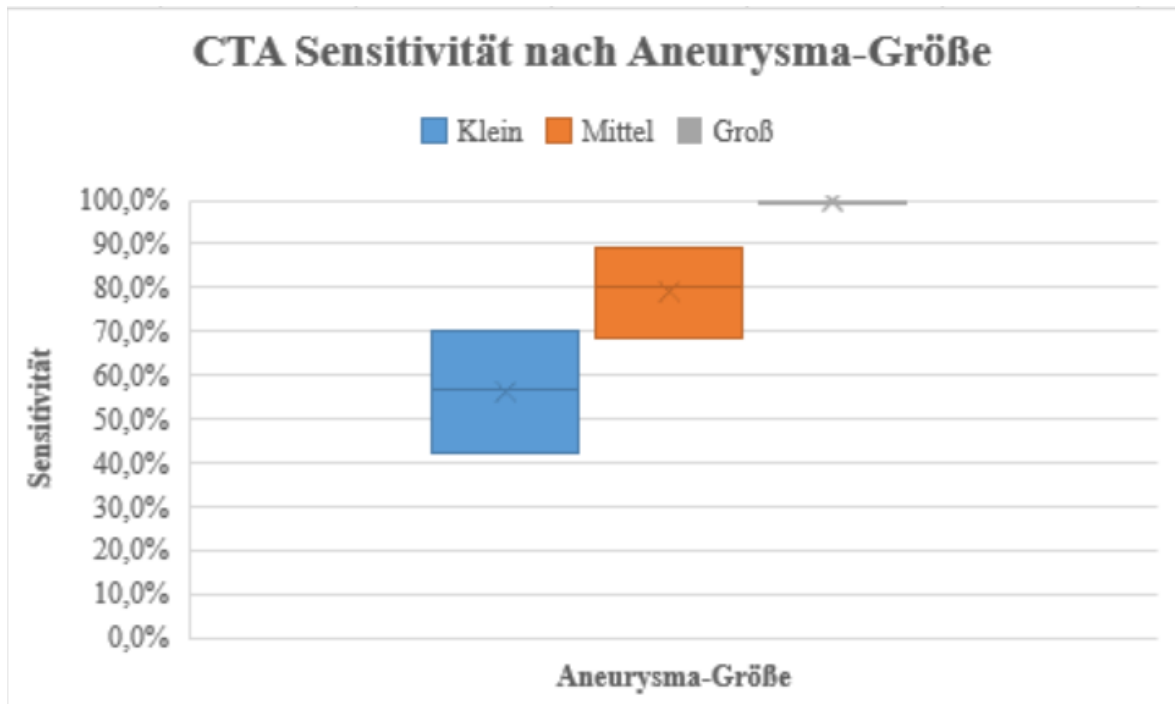


Abbildung 6: CTA Sensitivität nach Aneurysma-Größe

In Tabelle 7 wurden die Testcharakteristiken der CTA im Vergleich mit der DSA dargestellt. Die Sensitivität der CTA beträgt damit im definierten Setting 72.1 % (KI 63.2-79.8%). Die Spezifität beträgt 73.5% (KI 57.2-86.0%). Der PPV beträgt 88.9% der NPV 44.6%.

Tab. 7 Parameter der diagnostischen Präzision der CTA vs. DSA

Test Charakteristik	%	95% KI
Sensitivität	72.1	63.2-79.8
Spezifität	73.5	57.2-86.0
PPV	88.9	
NPV	44.6	

5 DISKUSSION

5.1 Limitationen und Fehlerquellen

Die durchgeführte Studie weist einige Limitationen und mögliche Fehlerquellen auf, die in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Einerseits ist der retrospektive Charakter der Studie als limitierender Faktor zu nennen. In der Aufarbeitung und Auswertung unserer Daten musste ich mich auf die Korrektheit und Genauigkeit der gegebenen Dokumentation verlassen.

Nachmessungen bezüglich Aneurysmagröße und Aneurysmalokalisation wurden nur in Fällen fehlender Angaben in den Befundtexten durchgeführt. Dies betraf 20 (Aneurysmagröße) bzw. 14 (Aneurysmalokalisation) Patientinnen und Patienten.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle könnte ein Bestätigungs-Irrtum sein, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Auswertung der DSA nicht vom gleichen Arzt befundet wurde, der die CTA befundet hat. Da wir uns deshalb schon während der Planung der Studie dafür entschieden haben nur Patientinnen und Patienten zu integrieren, welche die CTA zeitlich vor der DSA hatten, konnte dieser Fehler eingeschränkt werden. Da jedoch eine Beeinflussung der Befundergebnisse der DSA durch die Ergebnisse der CTA möglich wäre, muss er dennoch berücksichtigt werden.

Die Power kann aufgrund der relativen großen Fallzahl den meisten Vergleichsstudien als überlegen angesehen werden. (Westerlaan et al. 2011) Auch wenn damit die Fallzahl im Gesamten und in Bezug zu veröffentlichten Vergleichsstudien als akzeptabel anzusehen ist, muss berücksichtigt werden, dass wir in der Stratifizierung der Sensitivität nach der Lokalisation und der Größe der Aneurysmen sehr kleine Untergruppen mit teils weniger als fünf Fällen erhalten haben. Diese Unterergebnisse sind deshalb unter diesem Gesichtspunkt, trotz teils signifikanter Ergebnisse, in ihrer Aussagekraft kritisch zu betrachten.

5.2 Eine umfassende Betrachtung

Erste Diskussionen bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der CTA im akuten Setting einer aneurysmatischen SAB sind bis 1993 zurückzudatieren. Trotz diesen langen Zeitraums ist man sich im wissenschaftlichen Kreis bis heute nicht einig, ob die CTA nun die DSA wirklich ersetzen kann. Nach den Guidelines der American Heart Association/American Stroke Association zum Management der aneurysmatischen SAB ist die DSA unter den Class 1 Empfehlungen zu finden, die CTA hingegen wird der Class II zugeordnet. (Connolly et al. 2012)

Neben der diagnostischen Genauigkeit müssen auch Punkte, wie der Grad der Invasivität, die damit verbundenen Risiken und möglichen Komplikationen, die anfallenden Kosten, die Dauer der Untersuchung und die Qualität der gelieferten Informationen mitberücksichtigt werden.

Eine genaue Gewichtung dieser Einflussfaktoren würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Hier werden die einzelnen Punkte jedoch in groben Zügen beschrieben und in Bezug zu den untersuchten diagnostischen Modalitäten gebracht. Dies ist nötig, da allein die Betrachtung der diagnostischen Präzision weitere wichtige Kernelemente der Diskussion außer Acht lassen würde.

Welchen Vorteil hätte ein diagnostischer Test der eine 100%ige Sensitivität und eine 100%ige Spezifität besitzt, aber bei einer Vielzahl der Untersuchten zu ernststen Komplikationen führt? Im Fall von CTA und DSA ist dies natürlich auf beide Modalitäten nicht zutreffend; es soll mit diesem Beispiel die Notwendigkeit der Berücksichtigung der Invasivität und der einhergehenden Komplikationen unterstrichen werden. Entsprechend der Literatur führt die DSA in 1-3% der Fälle zu ernststen Komplikationen, in 0,2% - 0,5% zu bleibenden neurologischen Schäden. (Shen, J. et al. 2018; Leffers, A. and Wagner, A., 2000; Willinsky, R. A. et al. 2003)

Die CTA hingegen führt durch ihren weniger-invasiven Charakter weniger oft zu ernststen Komplikationen. Bei den meisten Komplikationen handelt es sich jedoch in beiden Fällen um meist ungefährliche Lokalreaktionen wie Hämatome an der Punktionsstelle. (Uricchio et al. 2019)

Bezüglich der finanziellen Kalkulation hat die DSA auch Nachteile; sie kostet im Schnitt mehr als dreimal so viel wie die CTA. Sailer und Kollegen untersuchten die Kosten-Effizienz von CTA, MRA und DSA in einer Kohorte mit einer nicht-traumatischen SAB. Hierbei orientierten Sie sich an einem Entscheidungsmodell, das neben den absoluten Kosten im Ein-Jahreszeitraum nach initialer Blutung auch die Vorteile der Untersuchung in Form qualitätskorrigierter Lebensjahre berücksichtigt. Auch wenn die DSA initial deutlich teurer als die CTA ist, gleichen sie sich in den erwarteten 1-Jahres-Kosten an; im Endeffekt ist die DSA mit 39.808 Euro sogar etwas billiger als die CTA mit 40.748 Euro. Im Vergleich der erwarteten Gesundheitsvorteile nach einem Jahre konnte sich die DSA mit 0.6039 (95% KI, 0.5761–0.6327) qualitätskorrigierter Gesundheitsjahre gegen die CTA mit 0.5983 (95% KI, 0.5704-0.6278) durchsetzen. Damit ist die DSA die kosteneffektivere Untersuchungsmethode für unser beschriebenes Setting. (Sailer et al. 2013)

Ein weiterer Punkt ist die Dauer der Untersuchung, also die Zeit von initialer Planung der Durchführung und dem Vorhandensein der Bilder. Die CTA ist vor allem durch die geringere Invasivität die Modalität mit der kürzeren Untersuchungsdauer. Der Vorteil der DSA ist jedoch, dass sie heute standardmäßig in Embolisationsbereitschaft durchgeführt wird, in geeigneten Fällen kann hier somit direkt die therapeutische Intervention angeschlossen werden.

Die Bilder von DSA und CTA unterscheiden sich aber auch im Gehalt der gelieferten Informationen. Die DSA liefert oft zusätzliche Informationen über die Konfiguration des Aneurysmas sowie über ein- und austretende Gefäße. Diese Informationen sind vor allem für die anschließende Therapieplanung von fundamentaler Bedeutung. Trotz erfolgreicher CTA mit Detektion des rupturierten Aneurysmas ist nach unseren Erfahrungen in einigen Fällen trotzdem ein sich anschließende DSA zur Therapieplanung nötig. (Petridis et al. 2017)

Die Frage, ob die CTA die DSA im akuten Setting der aneurysmatischen SAB nun ersetzen kann, ist wie gezeigt nicht nur an der diagnostischen Präzision zu beantworten. Inwiefern die einzelnen Punkte jedoch gewichtet werden sollten, ist fraglich und verlangt nach weiterer wissenschaftlicher Auseinandersetzung. Weitere Punkte, die hier einfließen sollten, sind die Unterschiede in der Strahlendosis und die benötigte Kontrastmittelmenge. Beide sind belastende Faktoren für die Patientinnen und Patienten.

Im Bezug zur Strahlendosis sind eher kumulative Langzeitfolgen im Vordergrund, die Kontrastmittelmenge hingegen kann je nach Dosis vor allem bei renal-vorgeschädigten Individuen auch zu Akutkomplikationen führen.

In einer großen Metaanalyse von Westerlaan und Kollegen wurden die Sensitivität und die Spezifität der CTA im Setting einer aneurysmatischen SAB an 50 Studien untersucht. Sie berechnen für die gepoolte Sensitivität 98% und die gepoolte Spezifität 100%; daraus leiten Sie ab, dass die CTA, durchgeführt mit einem Mehrzeiler-CT, als primäre Untersuchungsmethode eingesetzt werden kann. Die integrierten Studien wurden im Zeitraum zwischen 1997 und 2008 veröffentlicht; was auffällt sind hier vor allem die großen Unterschiede der Sensitivität, die gemessen wurden, diese reichen von 57%-100%. Hier waren es besonders Aneurysmen kleiner als 5mm und jene, die sich an der Schädelbasis befanden, die für die niedrigen Werte verantwortlich sind. (Westerlaan et al. 2011)

Die CTA ist eine diagnostische Untersuchungsmodalität, die vor allem durch Weiterentwicklung von Hard- und Software große Sprünge in der diagnostischen Bedeutung gemacht hat. Inwiefern sich diese Entwicklung auf unser untersuchtes Setting ausgewirkt hat, ist nicht ausreichend dokumentiert. Im Vergleich diverser Studien konnte dieser Unterschied innerhalb der Multislice Geräte (4-, 8-, und 16- Zeiler) jedoch als nicht signifikant bestimmt werden. Im Hinblick auf weitere technologische Fortschritte in naher Zukunft, wie beispielsweise die Implementierung von Postprocessing-3D-Volumerenderings und Dual-Energy-Scannern sowie Subtraktions-CT-Angiographie hingegen könnten jedoch einen positiven Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der CTA haben. Über die Subtraktions-CT-Angiographie beispielsweise könnten Aneurysmen, die sich an der Schädelbasis befinden und damit von knöchernen Strukturen überlagert werden, besser dargestellt werden.

Cheng und Kollegen untersuchten im Jahre 2014 genau diese Fragestellung. Sie verglichen die 3D bone subtraction CTA (BSCTA) mit der 2D bone subtraction CTA und der konventionellen CTA in der Evaluation von cerebralen Aneurysmen. Die 3D BSCTA zeigte in der untersuchten Kohorte höhere Sensitivitäts-Werte für die Detektion von kleinen Aneurysmen (kleiner 5mm) und Aneurysmen nahe knöcherner Strukturen. (Cheng et al. 2015)

Da im Vordergrund dieser Arbeit die diagnostische Genauigkeit der CTA im akuten Setting im Krankenhaus von Interesse ist, muss auch Rücksicht darauf genommen werden, dass es international klare Unterschiede in der Verfügbarkeit modernster CT-Geräte gibt. Unsere Messungen wurden mit CT-Geräten der Vierten und Fünften Generation durchgeführt; diese sind in den westlichen Industrienationen und auch großen Teilen Südostasiens als aktueller Standard akzeptiert. Wie beschrieben wurden innerhalb der Multislice-Geräte keine großen Fluktuationen in der diagnostischen Genauigkeit gemessen; gegenüber ihren Vorläufermodellen den Single-Slice-Modellen sind sie jedoch in jeglicher Hinsicht überlegen. (Kato et al. 2002)

5.3 Conclusio

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie zeigen, dass die CTA mit einer Sensitivität von 72.1% (KI 63.2-79.8%) und einer Spezifität von 73.5% (57.2-86.0%) eine relativ hohe diagnostische Präzision in der Detektion rupturierter cerebraler Aneurysmen besitzt. In Bezug zu den Vergleichsstudien liegen wir mit unseren Werten im mittleren Drittel. (57%-100%). (Westerlaan et al. 2011)

Eine geringe Sensitivität für kleine Aneurysmen (56.6%, KI 42.2-70.1%) und Aneurysmen im Bereich der Schädelbasis (33%, ACI-Bifurkation), wie aus der Literatur bekannt, konnten auch durch unsere Werte bestätigt werden. (Westerlaan et al. 2011; Phillip et al. 2017)

Wir kommen daher zum Schluss, dass die CTA derzeit nicht als alleinige diagnostische Modalität im Setting einer akuten aneurysmatischen SAB zum Einsatz kommen sollte. Die DSA scheint unter Betrachtung unserer Daten im beschriebenen Setting weiterhin von größerer Bedeutung zu sein. Wir glauben durch unsere Ergebnisse vor allem die laufende Diskussion aufrecht erhalten zu können. Von diesen Ergebnissen zu trennen ist die streng präpontine SAB, bei der nur in den wenigsten Fällen ein Aneurysma zu finden ist. Eine DSA ist in diesen Fällen nicht immer erforderlich.

Durch die Veröffentlichung unserer Daten versuchen wir auch dem von Westerlaan und Kollegen beschriebenen publication bias gegenüber Arbeiten mit einer geringeren Sensitivität entgegenzuwirken. (Westerlaan et al. 2011)

Einerseits gibt es nur wenige Studien, die diese beiden Untersuchungsmodalitäten im akuten Setting einer SAB verglichen haben. Andererseits zudem wird in vielen Diskussionen noch heute Bezug auf Studien genommen, die bei Patientinnen und Patienten ohne SAB durchgeführt wurden. Hinsichtlich der diagnostischen Präzision der CTA sind dies zwei streng zu unterscheidende Szenarien. Eine Vermischung dieser Szenarien führt allenfalls zu einer Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit der CTA.

5.4 Erläuterung

Wie unter Punkt 2.2.3 beschrieben, ist für die ACI eine sogenannte NYU-Klassifikation bekannt, die das Gefäß, anders als die Einteilung nach Bouthelier, vor allem auf dem Boden angiographischer Ergebnisse unterteilt. Damit werden vor allem auch Gemeinsamkeiten in der durch Katheter geführten Behandlung der definierten Segmente berücksichtigt. (Shapiro et al., 2014)

Wir waren bemüht diese NYU-Klassifikation auf unsere Daten anzuwenden. Bei Dursichtung unserer Daten wurde klar, dass eine genaue ‚Übersetzung‘ der Klassifikationen oft nicht möglich war. Eine Nutzung der Klassifikation für diese Arbeit wäre mit der Notwendigkeit verbunden sämtliche angiographische Bilder erneut auszuwerten. Da dieses Procedere jedoch nur am Rande mit der geführten Hypothese H0 in Bezug steht und den Kern der Arbeit nicht wirklich tangiert, haben wir davon abgesehen. Trotzdem unterstützen wir die Etablierung dieser neueren Klassifikation und ihren angiographischen Fokus, der als interessante Änderung im chirurgisch dominierten Feld anzusehen ist.

Literaturverzeichnis

1. Ahmed, S.I., Javed, G., Bareeqa, S.B., Samar, S.S., Shah, A., Giani, A., Aziz, Z., Tasleem, A., Humayun, S.H., 2019. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus* 11. <https://doi.org/10.7759/cureus.4320>
2. Ajiboye, N., Chalouhi, N., Starke, R.M., Zanaty, M., Bell, R., 2014. Cerebral arteriovenous malformations: Evaluation and management. *Scientific World Journal* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/649036>
3. Ali, M.S., Amenta, P.S., Starke, R.M., Jabbour, P.M., Gonzalez, L.F., Tjoumakaris, S.I., Flanders, A.E., Rosenwasser, R.H., Dumont, A.S., 2012. Intracranial vertebral artery dissections: Evolving perspectives. *Interventional Neuroradiology* 18, 469–483. <https://doi.org/10.1177/159101991201800414>
4. Bond, K.M., Krings, T., Lanzino, G., Brinjikji, W., 2021. Intracranial dissections: A pictorial review of pathophysiology, imaging features, and natural history. *Journal of Neuroradiology* 48, 176–188. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.03.007>
5. Boswell, S., Thorell, W., Gogela, S., Lyden, E., Surdell, D., 2013. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: Outcomes data and review of the literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 22, 750–757. <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2012.02.001>
6. Campeau, N.G., Huston, J., 2012. Vascular Disorders-Magnetic Resonance Angiography: Brain Vessels. *Neuroimaging Clinics of North America* 22, 207–233. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.02.006>
7. Caplan, L.R., Estol, C.J., Massaro, A.R., 2005. Dissection of the posterior cerebral arteries. *Archives of Neurology* 62, 1138–1143. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1138>
8. Carlier, S., Houissa, K., 2017. Intravascular Imaging to Assess Coronary Atherosclerosis and Percutaneous Coronary Interventions, in: *Computing and Visualization for Intravascular Imaging and Computer-Assisted Stenting*. Elsevier, pp. 3–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811018-8.00001-1>
9. Carr, K.R., Zuckerman, S.L., Mocco, J., 2013a. Inflammation, cerebral vasospasm, and evolving theories of delayed cerebral ischemia. *Neurology Research International* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/506584>

10. Cerebral Aneurysms Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [WWW Document], n.d. URL <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Cerebral-Aneurysms-Fact-Sheet> (accessed 9.4.21).
11. Cheng B., Cai W., Sun C., Kang Y., Gong J., 2015. 3D bone subtraction CT angiography for the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison study with 2D bone subtraction CT angiography and conventional non-subtracted CT angiography. *Acta Radiol.* 56(9), 1127-1134. <https://doi.org/10.1177/0284185114549495>
12. Circulus arteriosus cerebri – Wikipedia [WWW Document], n.d. URL https://de.wikipedia.org/wiki/Circulus_arteriosus_cerebri#/media/Datei:Circle_of_Will_is_la.svg (accessed 9.4.21).
13. Claassen, J., Bernardini, G.L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y.E., Copeland, D., Connolly, E.S., Mayer, S.A., 2001. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The fisher scale revisited. *Stroke* 32, 2012–2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>
14. Connolly, E.S., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., Hoh, B.L., Kirkness, C.J., Naidech, A.M., Ogilvy, C.S., Patel, A.B., Thompson, B.G., Vespa, P., 2012. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 43, 1711–1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
15. CT-Angiographie – Wikipedia [WWW Document], n.d. URL <https://de.wikipedia.org/wiki/CT-Angiographie> (accessed 9.5.21).
16. CT angiography of the cerebral arteries (technique) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [WWW Document], n.d. URL <https://radiopaedia.org/articles/ct-angiography-of-the-cerebral-arteries-technique?lang=us> (accessed 9.5.21).
17. Dammert, S., Krings, T., Ueffing, E., Hans, F.J., Willmes, K., Mull, M., Thron, A., 2004. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: Comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 46, 427–434. <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1155-1>
18. Digitale Subtraktionsangiographie und <https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography> - DocCheck Flexikon [WWW Document], n.d. URL https://flexikon.doccheck.com/de/Digitale_Subtraktionsangiographie%20und%20https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography?lang=us (accessed 9.5.21).

19. Digital subtraction angiography | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [WWW Document], n.d. URL <https://radiopaedia.org/articles/digital-subtraction-angiography?lang=us> (accessed 9.5.21).
20. Donmez, H., Serifov, E., Kahriman, G., Mavili, E., Durak, A.C., Menkü, A., 2011. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *European Journal of Radiology* 80, 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.07.012>
21. D’Souza, S., 2015. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 27, 222–240. <https://doi.org/10.1097/ANA.000000000000130>
22. Dubosh, N.M., Bellolio, M.F., Rabinstein, A.A., Edlow, J.A., 2016. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 47, 750–755. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011386>
23. Edlow, J.A., Malek, A.M., Ogilvy, C.S., 2008. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Update for Emergency Physicians. *Journal of Emergency Medicine* 34, 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.10.003>
24. Etminan, N., Buchholz, B.A., Dreier, R., Bruckner, P., Torner, J.C., Steiger, H.J., Hänggi, D., Macdonald, R.L., 2014. Cerebral Aneurysms: Formation, Progression, and Developmental Chronology. *Translational Stroke Research* 5, 167–173. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0294-x>
25. Etminan, N., Dörfler, A., Steinmetz, H., 2020. Unruptured intracranial aneurysms—pathogenesis and individualized management. *Deutsches Ärzteblatt International* 117, 235–242. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0235>
26. Flaherty, M.L., Haverbusch, M., Kissela, B., Kleindorfer, D., Schneider, A., Sekar, P., Moomaw, C.J., Sauerbeck, L., Broderick, J.P., Woo, D., 2005. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 14, 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.004>
27. Frontera, J.A., Claassen, J., Schmidt, J.M., Wartenberg, K.E., Temes, R., Connolly, E.S., MacDonald, R.L., Mayer, S.A., 2006. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified fisher scale. *Neurosurgery* 59, 21–26. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>

28. Frösen, J., Tulamo, R., Paetau, A., Laaksamo, E., Korja, M., Laakso, A., Niemelä, M., Hernesniemi, J., 2012. Saccular intracranial aneurysm: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica* 123, 773–786. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0939-3>
29. Geschichte der Computertomographie - Seite 2 - Radiologie.de [WWW Document], n.d. URL <https://www.radiologie.de/ge%c2%adschich%c2%adte-der%20com%c2%adpu%c2%adter%c2%adto%c2%admo%c2%adgra%c2%adphie/geschichte-der-computertomographie/> (accessed 9.5.21).
30. Gijn, J. van, van Dongen, K.J., Vermeulen, M., Hijdra, A., 1985. Perimesencephalic hemorrhage: A nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 35, 493–497. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.4.493>
31. Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Blaha, M.J., Dai, S., Ford, E.S., Fox, C.S., Franco, S., Fullerton, H.J., Gillespie, C., Hailpern, S.M., Heit, J.A., Howard, V.J., Huffman, M.D., Judd, S.E., Kissela, B.M., Kittner, S.J., Lackland, D.T., Lichtman, J.H., Lisabeth, L.D., Mackey, R.H., Magid, D.J., Marcus, G.M., Marelli, A., Matchar, D.B., McGuire, D.K., Mohler, E.R., Moy, C.S., Mussolino, M.E., Neumar, R.W., Nichol, G., Pandey, D.K., Paynter, N.P., Reeves, M.J., Sorlie, P.D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T.N., Virani, S.S., Wong, N.D., Woo, D., Turner, M.B., 2014. Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update: A report from the American Heart Association, *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
32. Grasso, G., Alafaci, C., MacDonald, R., 2017. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surgical Neurology International* 8. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
33. Greenberg, E., Janardhan, V., Katz, J.M., Riina, H., Zimmerman, R., Gobin, Y.P., 2007. Disappearance and reappearance of a cerebral aneurysm: a case report. *Surgical Neurology* 67, 186–188. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.04.017>
34. Johnston, S.C., Selvin, S., Gress, D.R., 1998. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 50, 1413–1418. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1413>
35. Kairys N, M Das J, Garg M. Acute Subarachnoid Hemorrhage. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30085517.

36. Kato, Y., Nair, S., Sano, H., Sanjaykumar, M. S., Katada, K., Hayakawa, M., & Kanno, T., 2002. Multi-slice 3D-CTA - an improvement over single slice helical CTA for cerebral aneurysms. *Acta neurochirurgica*, 144(7), 715–722. <https://doi.org/10.1007/s00701-002-0932-7>
37. Konczalla, J., Platz, J., Schuss, P., Vatter, H., Seifert, V., GÜresir, E., 2014. Non-aneurysmal non-traumatic subarachnoid hemorrhage: Patient characteristics, clinical outcome and prognostic factors based on a single-center experience in 125 patients. *BMC Neurology* 14, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-140>
38. Kramer, A.H., Hehir, M., Nathan, B., Gress, D., Dumont, A.S., Kassell, N.F., Bleck, T.P., 2008. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 109, 199–207. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/8/0199>
39. Leffers, A. and Wagner, A., 2000 Neurologic Complications of Cerebral Angiography: A retrospective study of complication rate and patient risk factors', *Acta Radiologica*, 41(3), 204–210. <https://doi.org/10.1080/028418500127345299>.
40. Mahajan, C., 2017. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Essentials of Neuroanesthesia* 27, 315–337. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805299-0.00018-X>
41. Marcolini, E., Hine, J., 2019. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine* 20, 203–211. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.1.37352>
42. Mooij, J.J.A., 2001. Grading and decision-making in (Aneurysmal) subarachnoid haemorrhage. *Interventional Neuroradiology* 7, 283–289. <https://doi.org/10.1177/159101990100700402>
43. MRT, MR-Angiographie zur Diagnostik von GefäÙerkrankungen | angioclinic® Berlin & München [WWW Document], n.d. URL <https://www.angioclinic.de/wissenswertes/angiographie/> (accessed 9.5.21).
44. Neulen, A., Prokesch, E., Stein, M., König, J., Giese, A., 2016. Image-guided transcranial Doppler sonography for monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 145, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.03.012>

45. Perry, J.J., Alyahya, B., Sivilotti, M.L.A., Bullard, M.J., Émond, M., Sutherland, J., Worster, A., Hohl, C., Lee, J.S., Eisenhauer, M.A., Pauls, M., Lesiuk, H., Wells, G.A., Stiell, I.G., 2015. Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Prospective cohort study. *BMJ* (Online) 350. <https://doi.org/10.1136/bmj.h568>
46. Perry, J.J., Stiell, I.G., Sivilotti, M.L.A., Bullard, M.J., Émond, M., Symington, C., Sutherland, J., Worster, A., Hohl, C., Lee, J.S., Eisenhauer, M.A., Mortensen, M., Mackey, D., Pauls, M., Lesiuk, H., Wells, G.A., 2011. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: Prospective cohort study. *BMJ* (Online) 343, 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4277>
47. Petridis, A.K., Kamp, M.A., Cornelius, J.F., Beez, T., Beseoglu, K., Turowski, B., Steiger, H.J., 2017. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage-diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 114, 226–235. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0226>
48. Philipp, L., Mccracken, D.J., McCracken, C., Halani, S., Lovasik, B., Salehani, A., Boulter, J., Cawley, C., Grossberg, J., Barrow, D., Pradilla, G., 2017. Comparison Between CTA and Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Ruptured Aneurysms. *Neurosurgery*. 80, 769-777. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw113>.
49. Rass, V., Helbok, R., 2019. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 19, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0990-3>
50. Rinkel, G.J.E., Wijdicks, E.F.M., van Gijn, J., Hasan, D., Vermeulen, M., Hageman, L.M., Kienstra, G.E.M., Franke, C.L., 1991. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *The Lancet* 338, 964–968. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91836-J](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91836-J)
51. Sabri, M., Lass, E., MacDonald, R.L., 2013. Early brain injury: A common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. *Stroke Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1155/2013/394036>
52. Sahin, S., Delen, E., Korfali, E., 2016. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Etiologies, risk factors, and necessity of the second angiogram. *Asian Journal of Neurosurgery* 11, 50. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.165793>

53. Sailer, A.M.H., Grutters, J.P., Wildberger, J.E., Hofman, P.A., Wilmink, J.T., van Zwam, W.H., 2013. Cost-effectiveness of CTA, MRA and DSA in patients with non-traumatic subarachnoid haemorrhage. *Insights into Imaging* 4, 499–507. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0264-6>
54. Shapiro, M., Becske, T., Riina, H.A., Raz, E., Zumofen, D., Jafar, J.J., Huang, P.P., Nelson, P.K., 2014. Toward an endovascular internal carotid artery classification system. *American Journal of Neuroradiology* 35, 230–236. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3666>
55. Shen, J., Karki, M., Jiang, T., & Zhao, B., 2018. Complications associated with diagnostic cerebral angiography: A retrospective analysis of 644 consecutive cerebral angiographic cases. *Neurology India*, 66(4), 1154–1158. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.237018>
56. Skodvin, T.O., Evju, O., Sorteberg, A., Isaksen, J.G., 2019. Prerupture intracranial aneurysm morphology in predicting risk of rupture: A matched case-control study. *Clinical Neurosurgery* 84, 132–138. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy010>
57. Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., Rinkel, G., 2013a. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases* 35, 93–112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
58. Suarez, J.I., 2015. Diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 21, 1263–1287. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000217>
59. Thiel, A., 2011. Aneurysmen im Gehirn: Standardisierung unmöglich. *Deutsches Ärzteblatt* 108, 2281.
60. Tipper, G., U-King-Im, J.M., Price, S.J., Trivedi, R.A., Cross, J.J., Higgins, N.J., Farmer, R., Wat, J., Kirolos, R., Kirkpatrick, P.J., Antoun, N.M., Gillard, J.H., 2005. Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography. *Clinical Radiology* 60, 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2004.09.012>
61. Types of Cerebral Aneurysms | Joe Niekro Foundation [WWW Document], n.d. URL <https://www.joeniekrofoundation.com/understanding/types-of-cerebral-aneurysms/> (accessed 9.4.21).

62. Uricchio, M., Gupta, S., Jakowenko, N., Levito, M., Vu, N., Doucette, J., Liew, A., Papatheodorou, S., Khawaja, A. M., Aglio, L. S., Aziz-Sultan, M. A., Zaidi, H., Smith, T. R., & Mekary, R. A., 2019. Computed Tomography Angiography Versus Digital Subtraction Angiography for Postclipping Aneurysm Obliteration Detection. *Stroke*, 50(2), 381–388. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023614>
63. van Gijn, J., Kerr, R.S., Rinkel, G.J., 2007. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369, 306–318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6)
64. van Gijn, J., Rinkel, G.J.E., 2001. Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. *Brain* 124, 249–278. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.249>
65. Verbalis, J.G., 2020. The curious story of cerebral salt wasting fact or fiction? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15, 1666–1668. <https://doi.org/10.2215/CJN.00070120>
66. Verma, R.K., Kottke, R., Andereggen, L., Weisstanner, C., Zubler, C., Gralla, J., Kiefer, C., Slotboom, J., Wiest, R., Schroth, G., Ozdoba, C., El-Koussy, M., 2013. Detecting subarachnoid hemorrhage: Comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *European Journal of Radiology* 82, 1539–1545. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.03.021>
67. Vetter, C., 2012. Studien im fokus. *Deutsches Ärzteblatt* 109, 1432–1433.
68. Westerlaan, H.E., van Dijk, M.J., Jansen-Van Der Weide, M.C., de Groot, J.C., Groen, R.J.M., Mooij, J.J.A., Oudkerk, M., 2011. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis-systematic review and meta-analysis. *Radiology* 258, 134–145. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.10092373>
69. White, P.M., Teasdale, E.M., Wardlaw, J.M., Easton, V., 2001. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection - Prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 219, 739–749. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.3.r01ma16739>
70. White, P.M., Wardlaw, J.M., Easton, V., 2000. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology* 217, 361–370. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv06361>
71. Willinsky, R. A., Taylor, S. M., TerBrugge, K., Farb, R. I., Tomlinson, G., & Montanera, W., 2003. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*, 227(2), 522–528. <https://doi.org/10.1148/radiol.2272012071>