

**Diplomarbeit**

**Retrospektive Bestimmung des PHASES-Scores in  
PatientInnen mit aneurysmatischer  
Subarachnoidalblutung**

eingereicht von

**Rosalie Hartmann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

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

unter der Anleitung von

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

**FA Dr. med. univ. Stefan Leber**

Graz, am 29.04.2025

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 29.04.2025

Rosalie Hartmann eh.

## **Danksagungen**

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hannes Deutschmann für die Möglichkeit, dieses Thema bearbeiten zu dürfen sowie für die Begutachtung der Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn FA Dr. med. univ. Stefan Leber für die kontinuierliche und engagierte Betreuung dieser Arbeit, für seine wertvolle Expertise, die stets konstruktive Kritik sowie die Beantwortung all meiner Fragen.

Ich danke Sen. Scientist Dipl.-Ing.in Dr.in Regina Riedl für die kompetente statistische Beratung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium durch ihre großzügige und bedingungslose Unterstützung ermöglicht haben und mir stets mit gutem Rat zur Seite stehen. Auch meinen Großeltern danke ich herzlich für ihre Unterstützung.

Meinem Partner danke ich für seine Geduld und seinen Rückhalt während dieser intensiven Zeit. Ebenso danke ich meinen Freund\*innen und Kommiliton\*innen für die bereichernde gemeinsame Studienzeit in Graz.

# **1 Zusammenfassung**

## **Hintergrund**

Der PHASES-Score wurde entwickelt, um das 5-Jahres-Rupturrisiko zufällig detektierter intrakranieller Aneurysmen einzuschätzen und somit als Entscheidungshilfe für oder gegen eine präventive Behandlung zu dienen. Er wird für seine geringe Sensitivität und für das Fehlen relevanter Risikofaktoren kritisiert. Zur Validierung des PHASES-Scores sind weitere Studien notwendig.

## **Zielsetzung**

Überprüfen der Anwendbarkeit des PHASES-Scores im klinischen Gebrauch und Identifikation weiterer relevanter Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur.

## **Methoden**

Retrospektive Evaluation des PHASES-Scores anhand von 182 rupturierten und nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen in einer monozentrischen Studie. Überprüfung der Score-Performance mittels ROC-Analyse und Untersuchung zusätzlicher Risikofaktoren mittels binomialer Regressionsanalyse.

## **Ergebnisse**

Rupturierte Aneurysmen waren im Mittel 6,8 mm groß, und 94,4% der Patient\*innen mit aSAB waren <70 Jahre alt. Von 90 (49,5%) Fällen mit aSAB hatten 53 (58,9%) einen PHASES-Score von  $\leq 5$ , was einem Rupturrisiko von bis zu 1,3 % über 5 Jahre entspricht. Der Score lag für rupturierte Aneurysmen  $\geq 7$  mm im Mittel bei 8,08 und für <7 mm bei 3,69. Die AUC des PHASES-Scores war für Aneurysmen < 7 mm moderat (0,653;  $p = 0,008$ ), während sie für größere Aneurysmen (0,616;  $p = 0,071$ ) und das Gesamtkollektiv (0,567;  $p = 0,12$ ) geringer ausfiel. In der Regressionsanalyse zeigte das Alter einen protektiven Einfluss auf die Rupturwahrscheinlichkeit (OR = 0,948; 95% KI: 0,916- 0,980;  $p=0,002$ ). Aneurysmen in der ACA (OR=2,594; 95% KI: 1,112- 6,053;  $p=0,027$ ) und der posterioren Zirkulation (OR= 4,401; 95% KI: 1,717- 11,280;  $p=0,002$ ) waren mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert. Geschlecht, multiple Aneurysmen und Rauchen hatten keinen signifikanten Einfluss.

## **Schlussfolgerungen**

Der PHASES Score unterschätzte in dieser Studie für den Großteil der Patient\*innen, insbesondere für Aneurysmen <7 mm, das Rupturrisiko. Es bleibt fraglich, ob der PHASES-Score als valides Risikomanagement-Tool im klinischen Gebrauch herangezogen werden kann. Insbesondere für die Einschätzung des Rupturrisikos kleiner Aneurysmen < 7 mm und die Identifikation weiterer Risikofaktoren sind zusätzliche Analysen und die Weiterentwicklung des Scores erforderlich.

## **2 Abstract**

### **Background**

The PHASES score was developed to estimate the 5-year rupture risk of incidentally detected intracranial aneurysms and to serve as a decision-making tool for preventive treatments of intracranial aneurysms. It has been criticized for its low sensitivity and the absence of relevant risk factors. Further studies are needed to validate the PHASES score.

### **Objective**

To assess the applicability of the PHASES score in clinical practice and identify additional relevant risk factors for aneurysm rupture.

### **Methods**

A retrospective evaluation of the PHASES score was conducted on 182 ruptured and unruptured intracranial aneurysms in a monocentric study. The score's performance was assessed using ROC analysis, and additional risk factors were examined using binary logistic regression.

### **Results**

Ruptured aneurysms had an average size of 6.8 mm, and 94.4% of patients with aSAH were <70 years old. Of the 90 (49.5%) cases with aSAH, 53 (58.9%) had a PHASES score of  $\leq 5$ , corresponding to a rupture risk of up to 1.3% over 5 years. The score for ruptured aneurysms was 8.08 for those  $\geq 7$  mm and 3.69 for those <7 mm. The AUC of the PHASES score was moderate for aneurysms <7 mm (0.653;  $p = 0.008$ ), while it was lower for larger aneurysms (0.616;  $p = 0.071$ ) and the overall cohort (0.567;  $p = 0.12$ ). Regression analysis showed that age had a protective effect on rupture risk (OR = 0.948; 95% CI: 0.916-0.980;  $p = 0.002$ ). Aneurysms in the ACA (OR = 2.594; 95% CI: 1.112-6.053;  $p = 0.027$ ) and the posterior circulation (OR = 4.401; 95% CI: 1.717-11.280;  $p = 0.002$ ) were associated with an increased rupture risk. Gender, multiple aneurysms, and smoking had no significant effect.

### **Conclusions**

The PHASES score underestimated rupture risk for most patients in this study, particularly for aneurysms <7 mm. It remains questionable whether the PHASES score should be used

as a reliable risk management tool in clinical practice. Further analysis and refinement of the score are needed, particularly for assessing rupture risk in small aneurysms <7 mm and identifying additional risk factors.<sup>1i</sup>

---

<sup>1</sup> Prompt: persönliche Kommunikation, ChatGPT 3.5, OpenAI, 19.03.2025; <https://chatgpt.com>

### 3 Inhalt

1	Zusammenfassung .....	IV
2	Abstract.....	VI
3	Inhalt.....	VIII
4	Abkürzungen und deren Erklärung.....	9
5	Abbildungsverzeichnis .....	10
6	Tabellenverzeichnis .....	11
7	Einleitung.....	12
7.1	Hinführung zum Thema.....	12
8	Allgemeiner Teil.....	13
8.1	Intrakranielle Aneurysmen .....	13
8.1.1	Definition und Epidemiologie .....	13
8.1.2	Anatomie und Lokalisation .....	14
8.1.3	Morphologie und Größe .....	15
8.1.4	Klinik .....	15
8.2	Methoden zur Aneurysmadiagnostik.....	18
8.3	Verlauf und Komplikationen .....	20
8.4	Risikofaktoren .....	21
8.4.1	Entstehung .....	21
8.4.2	Wachstum .....	22
8.4.3	Ruptur .....	23
8.5	Behandlung und Behandlungsrisiko .....	28
8.6	PHASES-Score.....	32
9	Material und Methoden .....	33
9.1	Aufbau der Studie und Vorbereitungen.....	33
9.2	Recherche und Datengewinnung .....	34
9.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
9.4	Statistische Auswertung .....	35
10	Ergebnisse und Resultate .....	36
10.1	Deskriptive Statistik .....	36
10.2	Regressionsanalyse .....	40
11	Diskussion .....	42
11.1	Einschränkungen zu Inhalt und Methode .....	42
11.2	Antworten auf die Forschungsfragen .....	43
11.2.1	Aneurysmagröße.....	43
11.2.2	PHASES-Score.....	44
11.2.3	Vergleichbare andere Scoring Systeme .....	46
11.2.4	Prädiktoren für eine Aneurysmaruptur .....	48
11.3	Schlussfolgerungen.....	51
	Literaturverzeichnis .....	53
	KI-System-Anwendungen .....	63

## 4 Abkürzungen und deren Erklärung

Aa.....	<i>Siehe Arteriae</i>
ACA.....	<i>Siehe Arteria cerebri anterior (deutsch) / Anterior cerebral artery (englisch)</i>
ACI.....	<i>Siehe Arteria carotis interna (deutsch) / Internal carotid artery (englisch)</i>
ACoA.....	<i>Siehe Arteria communicans anterior (deutsch) / Anterior communicating artery (englisch)</i>
aSAB.....	<i>Siehe aneurysmatische Subarachnoidalblutung</i>
AUC.....	<i>Siehe Area Under the Curve</i>
cCT.....	<i>Siehe Craniale Computertomographie (deutsch) / Cranial computed tomography (englisch)</i>
CT-A.....	<i>Siehe CT-Angiographie</i>
DSA.....	<i>Siehe Digitale Subtraktionsangiographie</i>
ELAPSS.....	<i>Siehe Earlier subarachnoid hemorrhage, aneurysm Location, Age, Population, aneurysm Size and Shape</i>
ISUIA.....	<i>Siehe International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms</i>
MCA.....	<i>Siehe Arteria cerebri media (deutsch) / Middle cerebral artery (englisch)</i>
mmHg.....	<i>Siehe Millimeter Quecksilbersäule</i>
MR-A.....	<i>Siehe MR-Angiographie</i>
OR.....	<i>Siehe Odds Ratio</i>
pAVK.....	<i>Siehe periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
PCoA.....	<i>Siehe A. communicans posterior (deutsch) / Posterior communicating artery (englisch)</i>
PHASES.....	<i>Siehe Population, Hypertension, Age, Size, Earlier subarachnoid hemorrhage, Site</i>
ROC.....	<i>Siehe Receiver Operating Characteristic</i>
SIAAC.....	<i>Siehe small intracranial aneurysm of the anterior circulation Score</i>
SR.....	<i>Siehe Size Ratio</i>
TOF-MRA.....	<i>Siehe Time-of-flight-MR-Angiographie</i>
UCAS.....	<i>Siehe Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan</i>
UIATS.....	<i>Siehe unruptured intracranial aneurysm treatment score</i>
z.B.....	<i>Siehe zum Beispiel</i>

## **5 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flow Chart der Ein- und Ausschlusskriterien .....	35
Abbildung 2: PHASES-Score Verteilung in % bei rupturierten und nicht- rupturierten Aneurysmen.....	38
Abbildung 3: ROC-Kurven für Aneurysmen $\geq 7$ mm, $< 7$ mm und das Gesamtkollektiv...	39

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Skala nach Hunt & Hess in Anlehnung an (35) .....	18
Tabelle 2: PHASES-Risiko Score in Anlehnung an (1) .....	32
Tabelle 3: 5-Jahres Risiko für Aneurysmaruptur entsprechend des PHASES-Scores (1) ..	33
Tabelle 4: Patient*innen Charakteristika .....	36
Tabelle 5: Aneurysma bezogene Charakteristika .....	38
Tabelle 6: Unabhängige Variablen der logistischen Regression (ICA: Internal Carotid Artery, MCA: Middle Cerebral Artery, ACA: Anterior Cerebral Artery, aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung, KI: Konfidenz Intervall). .....	41
Tabelle 7: Vergleich zwischen den Scores (1,3–5) .....	48

## 7 Einleitung

### 7.1 Hinführung zum Thema

Etwa 3 von 100 Personen entwickeln im Laufe ihres Lebens ein intrakranielles Aneurysma. (1) Das Lebenszeitrisiko für eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung liegt in der westlichen Bevölkerung bei etwa 0,5 %. (2) Durch vermehrten Einsatz bildgebender Verfahren werden intrakranielle Aneurysmen zunehmend häufig zufällig entdeckt. (1) Ein definitives, allgemein gültiges Behandlungskonzept existiert bisher nicht. Mehrere Scoring-Systeme wurden entwickelt, anhand derer ein Rupturrisiko vorhergesagt werden kann. (1,3–5) Der PHASES-Score ist ein solches Scoring System. Bislang gibt es keine ausreichenden Studienergebnisse, um den PHASES-Score zu validieren. Andere Prädiktoren und Scores, die eine Aneurysmaruptur zuverlässiger vorhersagen könnten, werden diskutiert. (6) Das 5-Jahres Risiko für eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (aSAB) variiert laut PHASES-Score je nach Risikofaktorkonstellation zwischen 0,4 und 7,8%. (1) Die Aneurysmagröße ist ein bekannter Risikofaktor für eine Ruptur. Bisher wurden kleine Aneurysmen mit einem Durchmesser von  $< 7$  mm mit einer niedrigen Rupturwahrscheinlichkeit assoziiert. Auch der PHASES-Score vergibt Risikopunkte bei aufsteigender Aneurysmagröße. Aktuelle Studien hingegen gehen von höheren Prävalenzen und Rupturraten kleiner Aneurysmen aus. (3) Die hohe Fallsterblichkeit von ca. 35-45% und Morbiditätsraten von bis zu 30% nach einer aSAB sowie das vergleichsweise junge Durchschnittsalter der Betroffenen von ca. 52 Jahren erfordern ein sorgfältiges Abwägen zwischen einem elektiven Aneurysmaverschluss und radiologischer Observanz der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen. (7) Dem gegenüberzustellen sind die Komplikationsraten der elektiven Ausschaltung nicht rupturierter Aneurysmen. Mikrochirurgisches Clipping- und endovaskuläres Coiling zeigten in einer Studie eine Gesamtmorbidität und -mortalität nach einem Jahr von jeweils 4,2 % und 3,6 %. Die Zahlen zum Outcome nach Coiling und Clipping variieren jedoch je nach Studienkohorte und sind generell abhängig von Patient\*innen sowie Aneurysma bezogenen Faktoren. (8) In der klinischen Praxis überwiegen zur Entscheidungsfindung weiterhin die klinische Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte und der Patient\*innenwunsch für eine Therapieentscheidung. (7) Diese Arbeit soll einen Überblick über die aktuelle Diskussion um das Risikomanagement intrakranieller Aneurysmen geben und Ergebnisse aufführen, welche die Gültigkeit des PHASES-Scores überprüfen.

Es soll zunächst untersucht werden, ob die rupturierten Aneurysmen innerhalb des untersuchten Patient\*innen Kollektivs größer oder kleiner als 7 mm waren. Der PHASES-Score soll für das untersuchte Patient\*innenkollektiv retrospektiv ermittelt werden, um zu überprüfen, inwieweit er das 5-Jahres Risiko für die Ruptur intrakranieller Aneurysmen richtig eingeschätzt hätte. Weiters werden weitere potenzielle Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur analysiert, um deren Relevanz zur Vorhersage des Rupturrisikos besser abschätzen zu können.

## **8 Allgemeiner Teil**

### **8.1 Intrakranielle Aneurysmen**

#### **8.1.1 Definition und Epidemiologie**

Intrakranielle Aneurysmen sind Aussackungen zerebraler Arterien, die durch lokale Wandschwächen entstehen und typischerweise an Verzweigungsstellen cerebraler Arterien lokalisiert sind. Im Falle einer Ruptur kommt es zu einer lebensbedrohlichen aSAB. (9)

Es wird geschätzt, dass bis zu 3 % der allgemeinen Bevölkerung von intrakraniellen Aneurysmen betroffen sind. (10) Die aktuellere Tromsø Studie zeigte, dass die Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen deutlich höher sein könnte. Demnach ergaben sich eine Gesamtprävalenz von 6,6% für Erwachsene im Alter von 40 bis 84 Jahren mit intraduralen sakkulären Aneurysmen mit einem Durchmesser von  $\geq 2$  mm und geschlechtsspezifische Unterschiede mit Prävalenzen bei Frauen mit 7,5% und Männern mit 5,5%. (11)

Die jährliche Inzidenz der aSAB liegt bei etwa 9 Fällen pro 100.000 Personenjahren in westlichen Bevölkerungen. (2) Die Rupturrate intrakranieller Aneurysmen unterliegt jedoch je nach geografischer Lage auch personenbezogenen und aneurysmabezogenen Faktoren. (12) In einem Review über 58 Studienpopulationen in 21 Ländern wurden höhere Inzidenzen für eine aSAB in Japan mit 22,7/100.000 und Finnland mit 19,7/100.000 Personenjahren und niedrigere Inzidenzen in Süd- und Zentralamerika mit 4,2/100.000 Personenjahren festgehalten. (2) Interessanterweise ist nur die Rupturrate in Japan und Finnland höher, nicht jedoch die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen, was auf ein erhöhtes Rupturrisiko für diese Bevölkerungen hinweist. (13,14) Frauen im Vergleich zu Männern sind circa 1,3-mal häufiger von einer aSAB betroffen. (12) Das mittlere Alter von Patient\*innen mit rupturierten Aneurysmen ist bei Frauen durchschnittlich höher (60–70 Jahre) als bei Männern (50–60 Jahre). (15)

Die Inzidenz für eine aSAB steigt mit höherem Lebensalter, trotzdem liegt das mittlere Alter bei einer Aneurysmaruptur bei 50-55 Jahren. (16)

### **8.1.2 Anatomie und Lokalisation**

Die Blutversorgung des Gehirns wird durch den Circulus arteriosus cerebri (Circulus arteriosus Willisi) gewährleistet. Der durch Verbindungsarterien gebildete Kreislauf an der Hirnbasis wird im vorderen Abschnitt von den beiden paarig angelegten Arteriae (Aa.) carotis internae, im hinteren Abschnitt von den beiden Aa. vertebrales gespeist. Die Pars cerebralis der A. carotis interna (ACI) tritt im Bereich des Sinus cavernosus durch die Dura mater und gibt ihre Äste, die A. hypophysialis superior, A. ophtalmica, A. communicans posterior und A. choroidea anterior ab. Sie verläuft weiter im Subarachnoidalraum bis zur Aufzweigung in ihre Endäste, die A. cerebri media und A. cerebri anterior (ACA), welche über die A. communicans anterior (ACoA) mit der ACA der gegenüberliegenden Seite verbunden ist. (17)

Die jeweils aus der A. subclavia abzweigenden Aa. vertebrales dextra und sinistra treten durch das Foramen magnum in den Schädel ein. (17) Sie geben nach dem Durchtritt durch die Dura mater zunächst jeweils die A. spinalis anterior und A. inferior posterior cerebelli ab. Auf Höhe der Pons vereinigen sie sich zur unpaaren A. basilaris. Schließlich teilt sich die A. basilaris in die zwei Aa. cerebri posteriores auf, welche auf beiden Seiten über die A. communicans posterior (engl. „Posterior communicating artery“, PComA) mit der A. cerebri media verbunden sind. (18)

Die A. communicans anterior ist die häufigste Lokalisation für Aneurysmen (30–35 %), gefolgt von der A. carotis interna (30 %), einschließlich Aneurysmen der A. communicans posterior, der Karotidgabelung und der A. ophtalmica, sowie der A. cerebri media (22 %). Aneurysmen der hinteren Zirkulation machen 8–10 % der Fälle aus. In 20-30% der Fälle sind multiple Aneurysmen vorhanden. (19)

Insbesondere an Bifurkationen, an denen eine erhöhte hämodynamische Beanspruchung der Gefäßwände vorliegt, treten Aneurysmen häufiger auf. Eine systematische Literaturanalyse klassifizierte 26418 Aneurysmen nach ihrer Lokalisation. Dabei war die Wahrscheinlichkeit, dass ein intrakranielles Aneurysma an Bifurkationen der ACoA auftrat, 25,4%, an Bifurkationen der A. cerebri media 25,1%, der A. carotis interna 10,1%. Hingegen waren 0,7% der Aneurysmen an der Abzweigungsstelle zwischen der A. cerebelli superior und A. basilaris, und 0,3% an der vertebrobasilären Vereinigungsstelle lokalisiert. An jenen Stellen, an denen häufiger Aneurysmen lokalisiert waren, konnte auch

eine erhöhte Scherspannung der Gefäßwand (engl. „wall shear stress“), also die vom vorbeiströmenden Blut parallel auf die Gefäßwand ausgeübte Kraft pro Flächeninhalt, gemessen werden. (20)

### **8.1.3 Morphologie und Größe**

Zerebrale Aneurysmen präsentieren sich mit einer heterogenen Morphologie, wobei circa 90% der Aneurysmen eine sakkuläre Form aufweisen. Sie werden aufgrund ihrer runden Form auch als beerenförmige Aneurysmen beschrieben. Daneben existieren fusiforme Aneurysmen mit spindelförmiger Erscheinung. Selten sind traumatische und dissezierende Aneurysmen, Mikroaneurysmen und mykotische Aneurysmen. Letztere stehen mit entzündlichen Prozessen in Verbindung. (21)

Die Größe intrakranieller Aneurysmen wird anhand des maximalen Kuppeldurchmessers (maximal dome diameter), dem Durchmesser des Aneurysma-Halses (neck diameter) oder dem Verhältnis der beiden (dome-to-neck-ratio) klassifiziert. Die Größe variiert stark zwischen <2 mm bis deutlich über 25mm. Bisher gibt es in der Literatur keine standardisierte Einteilung, obwohl die Aneurysmagröße hinsichtlich des Ruptur-Risikos und der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt. Die Einteilung der International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) aus dem Jahr 2003 klassifizierte die Aneurysmagröße folgendermaßen: klein (<7 mm), mittel (7 mm–12 mm), groß (12 mm–25 mm), und riesig (>25 mm). Eine weitere Einteilung der Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan (UCAS) von 2012, berücksichtigte höhere Ruptur Raten kleiner Aneurysmen in Japan und Finnland in folgender Einteilung: klein (<5 mm), mittel (5 mm–10 mm), groß (10 mm–25 mm), und riesig (>25 mm). Eine Übersichtsarbeit von 2021 fasste Einteilungen aus 182 Studien zusammen und schlägt folgende Standardisierung vor. Anhand der Kuppelbreite: klein <5 mm, mittel >5 mm-10 mm, groß >10 mm–25 mm, riesig >25 mm und Aneurysmen mit breitem Hals: neck diameter >4 mm oder dome-to-neck-ratio <2. (22)

### **8.1.4 Klinik**

#### **8.1.4.1 Unrupturierte Aneurysmen**

Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen sind oftmals asymptomatisch oder präsentieren sich mit unspezifischen Symptomen wie chronische Kopfschmerzen oder Schwindel, was eine rein anamnestische und klinische Diagnose unmöglich macht. (23) Laut einer Studie der ISUIA, waren Kopfschmerzen, ischämische cerebrovaskuläre Erkrankungen und

Hirnnervenausfälle die häufigsten Gründe, die zur kranialen Bildgebung und Entdeckung von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen führten. (24)

Circa 30% der Aneurysmen wurden im Zuge der Diagnosestellung einer durch ein anderes Aneurysma verursachten aSAB entdeckt. (25)

Ungefähr 10-15% der unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen sind symptomatisch. (21)  
Insbesondere größere Aneurysmen können aufgrund der Raumforderung und ihrer Pulsation durch Hirnnervenaffektionen mit Ptosis, Mydriasis und/oder Doppelbildern auffällig werden. (26)

In einer Studie mit 454 Patient\*innen mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen, von denen 77% Symptome hatten, gaben 46% Kopfschmerzen, 21% Schwindel, 15% kognitive- und 14% visuelle Beeinträchtigungen an. 79% dieser Patient\*innen gaben nach mikrochirurgischer Behandlung eine Besserung oder das Verschwinden der Symptome an. (27)

Aneurysmen der A. cerebelli anterior inferior werden durch die Nähe zu den Hirnnerven VII und VIII mit Tinnitus und Hörverlust assoziiert. Aneurysmen der A. communicans posterior und der distalen A. basilaris sind eine der Hauptursachen für komplette Okulomotoriusparesen. Durch die Nähe zu N. opticus und Chiasma opticum können Aneurysmen der ACI, durch die direkte Kompression dieser Strukturen, visuelle Defizite verursachen. Bei weiteren unspezifischen Symptomen wie Synkope, Ganginstabilität, Parästhesien und Beinschwäche, die bei Patient\*innen mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen beobachtet wurden, ist es unklar, ob die Aneurysmen die unmittelbare Ursache waren. (27) Die am meisten gefürchtete Komplikation intrakranieller Aneurysmen ist deren Ruptur. (28)

#### **8.1.4.2 Aneurysmatische Subarachnoidalblutung**

Eine Aneurysmaruptur und daraus resultierenden aSAB beschreibt eine Einblutung in den mit Liquor cerebrospinalis gefüllten Subarachnoidalraum, der sich zwischen Arachnoidea und Pia Mater befindet. Es verlaufen dort zahlreiche Venen und Arterien des Gehirns. Es handelt sich bei der aSAB um eine intrakranielle extrazerebrale Blutung. Diese Form der Blutung zählt, zusammen mit nicht-traumatischen intrazerebralen Blutungen, zu den hämorrhagischen Schlaganfällen. (28,29)

Es lassen sich nicht-traumatische- von traumatischen Subarachnoidalblutungen unterscheiden. 85% der nicht-traumatischen SABs entstehen durch die spontane Ruptur eines Aneurysmas und werden als aneurysmatische SABs bezeichnet. Ursachen für nicht-

aneurysmatische SABs sind z.B. arteriovenöse Malformationen, durale arteriovenöse Fisteln und Dissektionen. Traumatische SABs treten bei circa 40% aller schweren Schädel-Hirn-Traumata auf. (28) In dieser Arbeit liegt der Fokus jedoch auf der aneurysmatischen SAB. Sie stellt einen neurologischen Notfall dar, und geht mit hohen Mortalitätsraten einher (30).

30-50% der Patient\*innen berichten von einem plötzlichen, starken Kopfschmerz 6-20 Tage vor der SAB. Dieser wird auch als Warnkopfschmerz (engl. „sentinel headache“) bezeichnet und deutet auf eine Warnblutung (engl. „Warning Leak“) hin. Dabei handelt es sich um eine kleinere Blutung aus einem Aneurysma, eine sogenannte „Sickerblutung“, die der SAB vorausgehen kann. Sie wird nur selten von Betroffenen oder Ärzt\*innen als solche erkannt. (13) Man geht davon aus, dass das Risiko für eine Nachblutung, bei Vorhandensein einer vorherigen Warnblutung, erhöht ist. (31)

Typischerweise sind die ersten Anzeichen für eine aSAB plötzlich auftretende, starke Kopfschmerzen (engl. „thunderclap headache“ oder „nie zuvor erlebte, vernichtende Kopfschmerzen“). Bei 3 von 4 Betroffenen treten diese Kopfschmerzen innerhalb weniger Sekunden auf und können bis zu 1-2 Wochen anhalten. (32) Bei 30% der Betroffenen ist der Schmerz auf der Seite des rupturierten Aneurysmas lokalisiert. (13) Weitere akute Leitsymptome sind Meningismus, Photophobie und vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbruch. Initial treten leichtere Bewusstseinstörungen bis hin zu Somnolenz und Koma auf. Die Kopfschmerzen können auch nur leicht ausgeprägt sein und sich langsam entwickeln. (28) Die Schwere der SAB kann anhand der Skala nach Hunt und Hess in fünf Grade eingeteilt werden (Tabelle 1), wobei das Outcome und die Letalität mit zunehmendem Grad schlechter werden. (28) Daneben teilt die modifizierte WFNS-Einteilung der World Federation of Neurosurgical Societies, den Schweregrad der SAB anhand der Glasgow Coma Scale und dem Ausmaß des motorischen Defizits ein. (33) Bei Kompression von Hirnnerven, Einblutung in das Hirnparenchym oder Ischämien können zudem fokale neurologische Defizite auftreten, darunter insbesondere komplette Okulomotoriusparesen mit Affektion der motorischen und parasympathischen Fasern. (28) Ferner können die Betroffenen unter Aphasie, Hemiparese und Neglect leiden. Sie sind alle mit einem schlechteren Gesamt-Outcome assoziiert. (34)

Tabelle 1: Skala nach Hunt & Hess in Anlehnung an (35)

<b>Grad</b>	<b>Klinik</b>
<b>1</b>	Asymptomatisch oder milde Kopfschmerzen und/oder leichte Nackensteifigkeit
<b>2</b>	Mäßig bis starke Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, ggf. Hirnnervendefizite
<b>3</b>	Somnolenz, Verwirrtheit, ggf. Hirnnervendefizite oder milde fokal-neurologische Ausfälle
<b>4</b>	Stupor, mäßige bis schwere fokal-neurologische Ausfälle
<b>5</b>	Koma

## 8.2 Methoden zur Aneurysmadiagnostik

### *Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)*

Zur gezielten Detektion bei Verdacht auf Vorliegen eines intrazerebralen Aneurysmas und zur Bestimmung von Größe, Lage und Morphologie gilt die invasive Katheterangiographie weiterhin als „Goldstandard“ in der Aneurysmadiagnostik. (36) Meistens wird die A. femoralis communis punktiert und dann in Seldinger-Technik der Katheter über eine Schleuse in das Gefäßsystem eingebracht. Es wird dann das sogenannte Leerbild mit einer nativen Röntgenaufnahme aufgenommen. Anschließend erfolgt die intraarterielle Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels und die zweite Röntgenaufnahme zur Darstellung der Gefäße auf dem sogenannten Füllungsbild. Um schlussendlich das kontrastierte Gefäß in höchster Detailauflösung darzustellen, wird das Leerbild vom Füllungsbild digital subtrahiert. Dabei werden überlagernde Gewebe wie z.B. Knochen aus der Darstellung entfernt. Da es sich um eine invasive Methode handelt, ist die DSA besonders dann sinnvoll, wenn gleichzeitig eine therapeutische Intervention geplant ist. (10,37) Mögliche Risiken und Komplikationen der DSA sind Verletzungen an den Gefäßen mit Thrombenbildung und Embolie, Kontrastmittelreaktionen sowie eine hohe kumulative Strahlendosis bei mehrmaliger Anwendung oder länger dauernder Intervention. (36) Im Gegensatz zur klassischen 2D-DSA ist es heutzutage Standard, eine 3D-Rotationsangiographie durchzuführen. Der C-Bogen rotiert dabei über einen Winkel von 180 Grad um den/die Patient\*in, womit die Morphologie des Aneurysmas in einem 3D-Bild noch genauer dargestellt wird. (38)

### *Schnittbildverfahren*

Die CT-Angiographie (CT-A) und MR-Angiographie (MR-A) eignen sich als nicht-invasive Bildgebungsmodalitäten insbesondere für die Akutdiagnostik oder für die regelmäßigen Verlaufskontrollen (engl. „Follow-up-Imaging“) bei konservativ oder invasiv behandelten, nicht rupturierten Aneurysmen, sowie zu Screening Untersuchungen bei Patient\*innen mit erhöhtem Rupturrisiko. (10)

Bei der CT-A wird nach einer Nativaufnahme jodhaltiges Kontrastmittel intravenös appliziert und dann mittels Spiral-CT eine Aufnahme der intrakraniellen Gefäße angefertigt, die sich dadurch kontrastieren, also hyperdens darstellen. Das Verfahren ist verglichen mit der DSA komplikationsärmer, in der Durchführung schneller und breiter verfügbar. (39) Mittels neuerer Volumen-CT-Systeme, lassen sich 3D-Rekonstruktionen der Schnittbilder anfertigen. Die 3D-CT-Angiographie erwies sich in einer Studie mit einer Sensitivität von 96,3 % und Spezifität von 100% als annähernd präzise Alternative zur DSA, die eine Sensitivität von 98,1% und Spezifität von 98,1% aufwies. Lediglich für die Detektion kleiner Aneurysmen <3 mm erwies sich die CT-A als deutlich weniger sensitiv mit 81,8% verglichen mit der DSA mit 90,9%. (40)

Die Darstellung von Aneurysmen in der Magnetresonanz-Angiographie kann mittels Time-of-flight-MR-Angiographie (TOF-MRA) erfolgen. Bei dieser Methode kann auf die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel verzichtet werden. Im Gegensatz dazu wird in der kontrastverstärkten MR-A das Blut durch intravenöse Injektion von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel signalreich dargestellt, womit das Verfahren invasiver als die TOF-MRA ist. (39) Mittels MR-A können Aneurysmen > 3mm mit einer Sensitivität von 74-98% erkannt werden. Sie stellt somit eine angemessene, wenn auch langsamere Alternative zur CT-A dar und zeichnet sich außerdem durch den Wegfall von ionisierenden Röntgenstrahlen aus. (41)

Bei Patient\*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion ist der Nutzen der Untersuchungen mit iod- oder gadoliniumhaltigen Kontrastmittel gegenüber einer möglichen kontrastmittelassoziierten akuten Nierenschädigung abzuwägen. Nach Injektion von Gadolinium kann es außerdem bei Patient\*innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu einer Nephrogenen systemischen Fibrose kommen. (42)

Allergische Reaktionen können ebenfalls nach Iod- oder Gadolinium-Gabe auftreten. Bei Kontrastmittelallergie stellt somit die Time-of-flight MR-Angiographie eine Alternative zu DSA, CT-A und MR-A dar. (36, 39)

#### *Diagnostik der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung*

Im Falle einer SAB ist die Methode der Wahl zum Nachweis der Blutung eine kraniale Computertomographie (cCT) ohne Kontrastmittel mit einer Sensitivität von 98%. (43)

Nach circa einer Woche ist die MRT eine zuverlässigere Nachweismethode, da das Blut hier bereits teilweise resorbiert ist. Darüber hinaus kann bei Abwesenheit von erhöhtem Hirndruck und uneindeutigem cCT-Befund durch eine Liquordiagnostik mittels Drei-Gläser-Probe eine Xanthochromie bzw. Blutung nachgewiesen werden. Zur Darstellung der Blutungsquelle und möglicher weiterer Aneurysmen dient als Goldstandard die DSA, über die in derselben Sitzung direkt eine Intervention zur Ausschaltung des Aneurysmas durchgeführt werden kann. Alternativ können bei vorliegender SAB mittels CT- oder MR-Angiographie genauere Aussagen zur Lokalisation und Größe des Aneurysmas getroffen werden. (28,44)

### **8.3 Verlauf und Komplikationen**

Bereits 10-15% der Patient\*innen mit aSAB sterben noch auf dem Weg ins Krankenhaus.

(32) Die Komplikationen, die im Verlauf einer aSAB auftreten können, erhöhen sowohl die Mortalität als auch die Morbidität, die mit der aSAB einhergehen. (45,46)

Rezidivblutungen sind frühe Komplikationen, die in den ersten 72 Stunden in bis zu 23% der Fälle auftreten können. (47) Sie gehen mit einer Mortalitätsrate von bis zu 50% einher (16) und erfordern eine sofortige Versorgung des rupturierten Aneurysmas. (47) Das Blut

im Subarachnoidalraum kann die Liquorresorption und den Liquorabfluss behindern, was konsekutiv einen Hydrocephalus mit erhöhtem intrakraniellm Druck, verminderter zerebraler Durchblutung und Ischämie zur Folge haben kann. (23) Ab dem 3. Tag nach

einer stattgehabten SAB weisen circa 70% der Betroffenen in angiographischen

Untersuchungen zerebrale Vasospasmen auf (48). Die krampfartigen Verengungen der Blutgefäße können zu einem sekundären ischämischen Schlaganfall führen. (49) Das

resultierende klinische Syndrom wird als verzögerte zerebrale Ischämie (engl. „delayed cerebral ischemia“, DCI) beschrieben und ist eine der Hauptursachen für ein schlechtes

klinisches Outcome. (50) Zwischen 25 % und 30 % der Morbidität und Mortalität bei einer aSAB sind auf sekundäre Ischämien zurückzuführen. (51) Obwohl die Mortalitätsrate in

den letzten Jahrzehnten gesunken ist, was vermutlich auf Verbesserungen in der Primärversorgung, bessere Blutdruckkontrollen und sinkenden Tabakkonsum zurückzuführen ist, geht die aSAB mit hohen Fallsterblichkeitsraten zwischen 33 % und 45 % einher (51). Bis zu 30% der Überlebenden haben dauerhafte Beeinträchtigungen und sind auf die Unterstützung von Pflegepersonen angewiesen. Fast 50% weisen im weiteren Verlauf kognitive Dysfunktionen auf. (48)

Die enorme Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen sowie die hohen Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation, Nachsorge und wiederholte Krankenhausaufenthalte unterstreichen die Notwendigkeit der Früherkennung intrakranieller Aneurysmen und der Umsetzung effektiver Primärpräventionsstrategien. (51,52)

## **8.4 Risikofaktoren**

### **8.4.1 Entstehung**

Die genauen Mechanismen für die Entstehung, das Wachstum und die Ruptur intrakranieller Aneurysmen sind noch nicht vollständig geklärt. Aktuell geht man davon aus, dass sowohl erworbene Risikofaktoren als auch eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen. (26)

Die konzentrisch angeordneten Wandschichten der intrakraniellen Arterien unterscheiden sich teilweise von denen extrazerebraler Arterien. Die Membrana elastica interna, welche Intima und Media trennt, ist dicker ausgebildet. Vermutlich sind ihre Degeneration und Zerfall das Schlüsselereignis in der Ausbildung von Aneurysmen. Die Media besteht aus glatten Muskelzellen, die von Kollagenfasern und elastischen Fasern umgeben sind.

Verglichen mit extrazerebralen Arterien weist sie weniger glatte Muskelzellen und Elastin auf. (53) Das Fehlen der Membrana elastica externa in zerebralen Arterien könnte zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber der hämodynamischen Beanspruchung führen. (54) Die außen gelegene Adventitia besteht vorrangig aus Kollagenfasern und ist in zerebralen Arterien dünner. (53)

In der Entstehung von Aneurysmen scheint es zunächst zu einer Schädigung des Endothels zu kommen. Dabei begünstigen Oxidativer Stress, verursacht durch beispielsweise Rauchen und Hypertonie, und hohe hämodynamische Beanspruchung der Gefäßwände die endotheliale Dysfunktion. Aus dem Endothelschaden resultiert eine fortschreitende Entzündungsreaktion und die Freisetzung zahlreicher Entzündungszellen und -mediatoren. (55) Die glatten Muskelzellen der Media durchlaufen eine phänotypische Modulation,

indem sie zu pro-inflammatorischen Zellen differenzieren und zu einer abnormen Kollagensynthese und dem Umbau der extrazellulären Matrix beitragen. (56)

Die Entzündung begünstigt den Zerfall der Membrana elastica interna, in die glatte Muskelzellen aus der Media migrieren können und dort proliferieren. Dies führt zu myointimaler Hyperplasie und einer Verdickung der Intima. (54)

Im weiteren Verlauf kommt es zur Apoptose der glatten Muskelzellen und dem Ausdünnen der Media. Makrophagen infiltrieren die Gefäßwand und setzen Matrix Metalloproteinasen frei, die das Kollagen der Arterienwand spalten. Die ausgedünnte Gefäßwand tendiert zur Dilatation und ist Ruptur-anfälliger. (56)

Neben modifizierbaren Risikofaktoren wie Rauchen und Hypertonus existieren auch nicht-modifizierbare Risikofaktoren für die Ausbildung eines intrazerebralen Aneurysmas wie weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese und hohes Lebensalter. (14)

Hinzu kommen hereditäre Erkrankungen, die mit der Neuf ormation zerebraler Aneurysmen assoziiert sind. Die Prävalenz nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen bei Patient\*innen mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung liegt bei 11%. (57) Weitere Erkrankungen, die mit einem höheren Risiko assoziiert sind, sind das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom, Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism Typ 2 (MOPD2), und das Marfan-Syndrom. (54) Ferner wurden in mehreren Genomweiten Assoziationsstudien bestimmte Gen-loci identifiziert, die mit dem Neuauftreten intrakranieller Aneurysmen in Verbindung gebracht werden können. (54)

#### **8.4.2 Wachstum**

In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren lässt sich bei circa 10% der Aneurysmen ein Wachstum feststellen. (58) In Einer Metaanalyse wurde das Aneurysmawachstum anhand 4990 untersuchten Aneurysmen mit möglichen Risikofaktoren assoziiert. Patient\*innen bezogene Risikofaktoren für Aneurysmawachstum waren Alter über 50 Jahre, weibliches Geschlecht und positive Raucheranamnese. Insbesondere Aneurysmen der ACI (14,4% pro Jahr), Aneurysmen über 10 mm (9,7% pro Jahr) und nicht-sakkulär geformte Aneurysmen (14,7% pro Jahr) hatten erhöhte Wachstumsraten. In dieser Studie war das Aneurysmawachstum mit einer Rupturrate von 3,1% pro Jahr im Vergleich zu 0,1% pro Jahr für nicht wachsende Aneurysmen verbunden. (59) Eine weitere Studie schätzte das absolute Rupturrisiko für Aneurysmen, bei denen ein Wachstum festgestellt wurde nach

einem Jahr auf 2,1 bis 10,6%, abhängig von der Aneurysmagröße, -lokalisierung und -form. (60)

### **8.4.3 Ruptur**

#### *Modifizierbare Risikofaktoren*

Die folgenden modifizierbaren Risikofaktoren haben einen signifikanten, ungünstigen Einfluss auf das Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen. Ihre Vermeidung dient der Prävention einer aSAB. Zigarettenrauch und die darin enthaltenen Toxine gleichermaßen wie Bluthochdruck und Alkohol, beeinflussen die Mechanismen der Gefäßwandschädigung und erhöhen den hämodynamischen Stress in den Gefäßen. (61)

#### *Suchtmittel*

Rauchen und Bluthochdruck gelten als unabhängige Risikofaktoren für die Neuf ormation zerebraler Aneurysmen und führen jeweils zu einem circa 3-fach, in Kombination sogar einem 8,3-fach erhöhten Risiko. (62) Rauchen erhöht dosisabhängig das Rupturrisiko. Starke Raucher, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchen, haben das 11,1-fache Risiko für eine aSAB im Vergleich zu Nichtrauchern. Bei weniger als 20 Zigaretten pro Tag ist das Risiko um das 4,1-fache erhöht, bei Ex-Rauchern um das 1,8-fache. Nikotin führt zur Freisetzung von Katecholaminen, weshalb 2-3 Stunden nach dem Rauchen der Blutdruck erhöht ist. In diesem Zeitraum scheint das Rupturrisiko auch am höchsten zu sein. (61) Zigarettenrauch begünstigt erhöhte Kohlenmonoxid- und Elastase Werte im Blut, die zu Entzündungen und Schäden an den Gefäßwänden sowie einer erhöhten Blutviskosität und gesteigertem hämodynamischen Stress in den Gefäßen führen. (61) Das Rupturrisiko bei Alkoholkonsum steigt dosisabhängig. Über 150 Gramm pro Woche führen zu einem bis zu 4,5-fach erhöhten Rupturrisiko. Alkohol führt zu erhöhtem oxidativem Stress und wird zudem mit Bluthochdruck assoziiert. (61)

Darüber hinaus wurde zum Beispiel Kokain, durch die sympathomimetische Wirkung und Begünstigung von Vasospasmen, mit einem erhöhten Risiko für eine aSAB assoziiert. (61)

#### *Hypertonus*

Arterieller Hypertonus führt zu einem bis zu 3,4-fach erhöhten Rupturrisiko. Die Inzidenz einer aSAB in der Bevölkerung nimmt mit jeder Abnahme des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg um 7,1% ab. (12)

### *Hormonsubstitution*

Östrogen, Bestandteil von Kontrazeptiva und der postmenopausalen Hormonersatztherapie, scheint den Blutdruck zu erhöhen und dadurch in hohen Dosen das Risiko für eine aSAB zu erhöhen. Konträr dazu konnte gezeigt werden, dass Östrogen ebenso einen protektiven Effekt auf die zerebralen Gefäßwände und somit auf das Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen haben könnte. (61)

### *Nicht modifizierbare Risikofaktoren*

#### *Alter und Geschlecht*

Verglichen mit anderen Formen des Schlaganfalls, tritt die aSAB häufig auch im jüngeren Lebensalter auf. (1) Das mittlere Alter von Patient\*innen mit einer aSAB lag in einer Meta-Analyse bei circa 52 Jahren. (10) In mehreren Studien galt ein Patient\*innenalter bereits <50 Jahren (63,64) bzw. <40 Jahren (65) als Prädiktor für eine Ruptur.

Das Geschlecht gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen. Frauen haben eine 61% höhere Wahrscheinlichkeit ein intrakranielles Aneurysma zu entwickeln als Männer. In Studienpopulationen mit einem Durchschnittsalter von über 50 Jahren, ist das Risiko für ein intrakranielles Aneurysma bei Frauen 2,2-mal höher als bei Männern. (14) Die Inzidenz für eine aSAB bei Frauen ist 1,24-mal höher als bei Männern, wobei dieser Unterschied erst ab einem Alter von 55 Jahren beginnt. (2) Dass Frauen während und nach der Menopause ein höheres Risiko für ein intrakranielles Aneurysma und aSAB haben, könnte auf den protektiven Effekt von Östrogen auf die Entstehung und Ruptur intrakranieller Aneurysmen zurückzuführen sein. (15)

Alter und Geschlecht in Kombination mit der individuellen Risikofaktor-Konstellation der Patient\*innen beeinflusst schließlich das Rupturrisiko. Das Lebenszeitrisko für eine aSAB bei Personen zwischen 35 und 65 Jahren variiert je nach Vorhandensein weiterer Risikofaktoren zwischen 0,02% und 7%. (66)

#### *Multiple- und familiäre Aneurysmen*

Die Inzidenz von multiplen Aneurysmen liegt bei etwa 15-35%. (67) Es wird davon ausgegangen, dass Patient\*innen mit multiplen Aneurysmen, insbesondere aus Japan und Korea, ein 2,08-fach erhöhtes Rupturrisiko haben. (68) Multiple Aneurysmen kommen

häufiger bei Patient\*innen mit Hypertonus, höherem Lebensalter, weiblichem Geschlecht und familiärer Vorgeschichte für intrakranielle Aneurysmen oder für eine aSAB vor. (69) In Studienpopulationen mit hohem Lebenszeitrisko für eine aSAB von 5%, hatten alle Teilnehmenden eine positive Familienanamnese für intrakranielle Aneurysmen oder eine aSAB. (66) Wenn man davon ausgeht, dass die Allgemeinbevölkerung ein Lebenszeitrisko von 0,7% für eine aSAB hat, ist die relative Chance für Patient\*innen mit einem Verwandten ersten Grades, der eine aSAB hatte, 2,15-mal so hoch. Patient\*innen mit mehr als zwei betroffenen Verwandten tragen dann ein Lebenszeitrisko von 26%. (70) Bei Patient\*innen mit positiver Familienanamnese für eine aSAB, tritt die Blutung in jüngerem Lebensalter auf als bei sporadischen Aneurysmarupturen. Die Aneurysmen sind zudem oftmals größer, es liegen häufiger multiple Aneurysmen vor und es stehen vermutlich genetische Faktoren mit ihrer Entwicklung in Verbindung. (32)

#### *De-novo Aneurysmen / Frühere aSAB*

Bei einem geringen Teil der Patient\*innen mit zerebralen Aneurysmen entwickeln sich an anderen Stellen sogenannte de-novo Aneurysmen, die ebenfalls ein Blutungsrisiko mit sich bringen. Eine Meta-Analyse über 6389 Patient\*innen konnte Risikofaktoren für die Formation dieser de-novo Aneurysmen identifizieren. Dabei hatten Frauen eine 82% höhere Wahrscheinlichkeit für die Bildung von de-novo Aneurysmen. Faktoren wie: Alter unter 40 Jahren, positive Familienanamnese, Rauchen, mehrere sakkuläre intrakranielle Aneurysmen bei Erstdiagnose und initiales Auftreten an der A. carotis interna waren mit einem 2 bis 3-fach erhöhten Risiko für de-novo Aneurysmen verbunden. (71)

In einem Follow-up Screening von Patient\*innen nach stattgehabter aSAB und erfolgtem Clipping, wurden bei 16% von insgesamt 610 Proband\*innen nach einem durchschnittlichen Beobachtungsintervall von 8,9 Jahren erneut Aneurysmen detektiert. (72) Eine andere Studie empfiehlt aufgrund dessen bei Patient\*innen mit stattgehabter aSAB regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen bis 10 Jahre nach dem Ereignis, um neue Aneurysmen mit einhergehendem Rupturrisiko zu detektieren. (73)

#### *Population*

Ein nicht-modifizierbarer Risikofaktor ist unter anderem die Ethnie. In einer Literaturrecherche über den Zeitraum von 1993 bis 2005 konnten Unterschiede in der Inzidenz einer aSAB in Japan, Finnland und Süd- bzw. Zentralamerika im Vergleich zu

anderen Regionen der Welt festgestellt werden. Dabei war in Japan die Inzidenz um das 2,5-fache, in Finnland um das 2,2-fache erhöht. Die Inzidenz für eine aSAB in Süd- bzw. Zentralamerika war um ein 2,2-faches niedriger. Außerdem zeigte diese Studie eine 1,06-fach erhöhte Inzidenz mit jedem Anstieg des mittleren Lebensalters um 1 Jahr, sowie eine 1,24-fach erhöhte Inzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern. In der Altersgruppe der 25–45-Jährigen war die Inzidenz bei Männern höher, bei den 55–86-Jährigen hingegen war sie bei Frauen höher. (2)

### *Größe*

Die Größe eines Aneurysmas gilt als der am häufigsten betrachtete Parameter in der Evaluierung des Rupturrisikos. Ein gängiger Grenzwert in der Literatur ist der Kuppeldurchmesser (engl. "Dome Size") von  $\leq 7$  mm, assoziiert mit einem niedrigen Rupturrisiko, und Durchmesser ab 10 mm mit höherem Rupturrisiko. Aneurysmen mit einem Kuppeldurchmesser von  $\leq 7$  mm gelten als „kleine“ Aneurysmen und werden daher oft konservativ behandelt. (10)

Die 5-Jahres Rupturraten, die aus der häufig zitierten ISUIA hervorgingen, betragen bei Patient\*innen ohne zuvor stattgehabter aSAB für Aneurysmen  $< 7$  mm der ICA, ACoA, ACA und MCA 0%, bei 7-12 mm 2,6%, bei 13-24 mm 14,5% und bei Aneurysmen  $\geq 25$  mm 40%. Bei Aneurysmen der posterioren Zirkulation und der PComA lag die Rupturrate für Aneurysmen  $< 7$  mm schon bei 2,5% und bei einer Größe von 7-12 mm bei 14,5%. (25) Die Small Unruptured Aneurysm Verification Study (SUAVe) zeigte ein jährliches Rupturrisiko kleiner Aneurysmen  $< 5$  mm von 0,54%. Die Autoren\*innen empfehlen bereits die Behandlung von Aneurysmen  $\geq 4$  mm bei unter 50-jährigen mit Hypertonus und multiplen Aneurysmen. Die Ergebnisse repräsentieren dabei die japanische Bevölkerung. (63)

Bei Beck *et al.* waren von 83 untersuchten rupturierten Aneurysmen 81,9% kleiner als 10 mm und 59% kleiner als 7mm. (74) In einer weiteren Studie waren 75% der rupturierten Aneurysmen  $< 7$  mm groß. (75) Die Diskrepanz bezüglich des Rupturrisikos und der Größe der Aneurysmen zeigt, dass eine eindeutige kritische Größenschwelle für ein höheres Rupturrisiko bisher noch nicht existiert. Tatsächlich sind viele aSABs auf die Ruptur kleiner Aneurysmen zurückzuführen. (10) Diese weisen andere hämodynamische und klinische Charakteristika auf, die mit der Ruptur-Neigung in Verbindung stehen könnten,

als große Aneurysmen, weshalb die Notwendigkeit größenspezifischer Scores für präzisere Risikovorhersagen diskutiert wird. (76)

Mehrere Studien konnten die sogenannte „Size Ratio“ (SR), die sich aus der maximalen Aneurysmahöhe im Verhältnis zum durchschnittlichen Durchmesser des Stammgefäßes errechnet, als Ruptur- Prädiktor hervorheben. Bei *Dhar et al.* hatten 77% der rupturierten Aneurysmen eine  $SR \geq 2,05$ , während 83% der nicht-rupturierten Aneurysmen eine SR von unter 2,05 aufwiesen. (77)

Die SR kann mittels 2D-Angiographie gemessen werden. Anders als weitere in der 3D-Rotationsangiographie messbare, morphologische Parameter, ist die SR somit in der klinischen Praxis leichter zu bestimmen. Die SR gibt gleichzeitig Aufschluss über die Größe des Aneurysmas selbst sowie den Durchmesser des Stammgefäßes. Dadurch wird indirekt auch der Einfluss der Lokalisation des Aneurysmas, ein etablierter Parameter in der Evaluierung der Rupturwahrscheinlichkeit, berücksichtigt. (78)

### *Lokalisation*

Die Lage eines intrakraniellen Aneurysmas hat einen signifikanten Einfluss auf das Ruptur-Risiko. Tendenziell weisen Aneurysmen im anterioren Teil des Circulus arteriosus Willisii sowie in der posterioren Zirkulation höhere Rupturraten auf als in der A. carotis interna. (77)

In einer Studie mit 2505 untersuchten intrakraniellen Aneurysmen, war das Rupturrisiko im Vergleich zur A. carotis interna bei Aneurysmen der A. cerebri media 2,72-mal höher, der A. cerebri anterior 4,99-mal und der hinteren Zirkulation 6,05-mal höher. (79)

Das Rupturrisiko ist höher bei Aneurysmen in der ACoA und der PComA als bei Aneurysmen der A. cerebri media oder A. carotis interna. (10)

Eine andere Studie hingegen zeigte die höchste Rupturrate von 73,7% bei Aneurysmen in der A. cerebri media, gefolgt von der PComA mit 68,4% und der ACoA mit 62,5%. (80)

### *Form*

Die Form eines Aneurysmas stellt ebenfalls einen unabhängigen Prädiktor für die Ruptur dar. Das Rupturrisiko erhöht sich um den Faktor 3 bei Aneurysmen mit irregulärem Rand, um den Faktor 5,5 bei Vorhandensein von Tochteraneurysmen und den Faktor 7,3 bei multilobulären Aneurysmen. (81)

## 8.5 Behandlung und Behandlungsrisiko

### *Unrupturierte Aneurysmen*

Eine der größten prospektiven Studien zum natürlichen Verlauf unrupturierter intrakranieller Aneurysmen, welche die Basis für bisherige Empfehlungen gebildet hat, ist die ISUIA aus dem Jahr 2003. Sie empfiehlt bei asymptomatischen Aneurysmen  $<7$  mm der vorderen Zirkulation ohne eine zuvor stattgehabte aSAB durch ein anderes Aneurysma oftmals eine konservative Verlaufskontrolle. Für asymptomatische Aneurysmen  $> 7$  mm oder mit Lokalisation in der hinteren Zirkulation sowie für alle symptomatischen Aneurysmen wird von der ISUIA, unter Berücksichtigung des individuellen Zustands der Patient\*innen, eine prophylaktische Behandlung empfohlen. (25)

Das konservative Management besteht aus Routine-Kontrollen mittels MR-A oder CT-A, die in regelmäßigen Abständen über mehrere Jahre erfolgen sollten, und der strikten Kontrolle von Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Rauchen. (82)

Die European Stroke Organisation (ESO) empfiehlt in ihren Guidelines von 2022 den elektiven Verschluss jedes Aneurysmas, bei dem von einem 5-Jahres-Rupturrisiko ausgegangen wird, das höher als das Interventionsrisiko ist. Für Aneurysmen, die, während der konservativen radiologischen Verlaufskontrollen gewachsen sind, wird ebenfalls eine Behandlung empfohlen. Bei Patient\*innen mit einer Lebenserwartung von weniger als 5 Jahren und asymptomatischen Aneurysmen wird hingegen keine Behandlung empfohlen. Darüber hinaus sollte die Entscheidung von einem multidisziplinären Team aus Neurochirurgen, Neuroradiologen und Neurologen und den Patient\*innen im Sinne eines Shared Decision Making Prozesses in dafür spezialisierten Zentren gefällt werden. (7)

### *aSAB*

Patient\*innen mit aSAB müssen intensivmedizinisch behandelt werden. Allgemeine Maßnahmen umfassen die Blutdruckeinstellung auf  $<180$  mmHg systolisch, Vasospasmusprophylaxe mit Calciumantagonisten, Schmerztherapie, Elektrolyt-, Blutglucose-, Volumen- und Temperaturkontrolle sowie die Behandlung von möglichen Komplikationen. (28)

Das rupturierte Aneurysma sollte schnellstmöglich, innerhalb von spätestens 72 Stunden nach Beginn der Symptome, chirurgisch oder interventionell versorgt werden, um eine gefürchtete Nachblutung zu vermeiden, welche bei unbehandelten rupturierten Aneurysmen in bis zu 30% der Fälle auftritt. (83)

### *Verfahren im Vergleich*

Indikationen für eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen sind die Prophylaxe einer (Re)-Ruptur, sowie die Ausschaltung eines bereits rupturierten Aneurysmas im Falle einer SAB. (84) Die hierfür zur Auswahl stehenden Verfahren werden im Folgenden erläutert.

### *Clipping*

Als „Clipping“ wird das offen mikrochirurgische Verfahren bezeichnet, das zur Ausschaltung von Aneurysmen dient. Nach erfolgter Kraniotomie wird die Dura mater eröffnet und anschließend unter dem Mikroskop das Aneurysma mittels Titanclips auf Höhe des Aneurysma- Halses verschlossen. (85) Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit des „Wrappings“, bei dem Eigengewebe oder nicht-resorbierbares, körperfremdes Gewebe zirkulär um das Aneurysma gelegt, und seine Wand somit verstärkt wird. Das betroffene Gefäß kann, bei Vorhandensein von Kollateralkreisläufen oder nach Bypass-Anlage, auch mittels „Trapping“ proximal und distal des fusiformen Aneurysmas mit Clips oder Ballons verschlossen werden. (86)

Da Aneurysmen der hinteren Zirkulation über chirurgische Verfahren schlecht erreichbar sind, und ältere Patient\*innen generell vulnerabler gegenüber offen-chirurgischen Eingriffen sind, wird das Clipping-Verfahren bei Patient\*innen unter 50 Jahren mit kleinen Aneurysmen <5 mm der vorderen Zirkulation bevorzugt. (8)

### *Coiling*

Die Coil- Embolisation oder auch kurz „Coiling“ ist ein minimalinvasives Verfahren zur Versorgung von Aneurysmen, welches meist über die Punktion der Leistenarterie, seltener über die Punktion der Radialarterie erfolgt. (87) Es werden Spiralen meist aus Platin („Coils“) über einen Mikrokatheter in das Aneurysma eingebracht und elektrolytisch abgelöst. Die Coils füllen den Aneurysmasack vollständig aus. Dies führt anschließend zu einer Thrombosierung und somit zum Verschluss des Aneurysmas. Bei komplizierten, breitbasigen Aneurysmen können Coils auch Stent- oder Ballongestützt eingebracht werden, um die korrekte Platzierung der Spiralen zu gewährleisten. (88)

### *Flow Diverter*

Flow Diverter sind engmaschige, gefäßrekonstruierende Stents. Sie gehören zu den jüngsten endovaskulären Behandlungsmethoden intrakranieller Aneurysmen und werden insbesondere im Falle komplizierter Aneurysmen wie z.B. breitbasigen oder Riesenaneurysmen in Betracht gezogen. Das Aneurysma wird dabei durch gezielte Flussänderung vom vorbeiströmenden Blutfluss isoliert. Dies führt zur Hämostase im Aneurysma mit Ausbildung eines Thrombus und letztlich zur Okklusion des Aneurysmalumens. Im weiteren Verlauf bildet sich entlang des Stentgitters eine Neointima, wodurch die Gefäßwand schrittweise rekonstruiert wird. (89,90) Nachteil dieser Methode ist die Notwendigkeit einer vorübergehenden doppelten Thrombozytenaggregationshemmung und ein damit verbundenes mögliches erhöhtes Blutungsrisiko. (90)

Das Woven-Endo-Bridge (WEB)-Device ist eine ebenfalls neuere Methode, bei der ein selbstexpandierbarer Metallkorb in das Aneurysma eingebracht wird. Da hierbei keine Thrombozytenaggregationshemmung nötig ist, kann er auch bei akut rupturierten Aneurysmen eingesetzt werden. (91)

Die Wahl der Interventionsmethode wird unter Berücksichtigung mehrerer prognostischer Faktoren wie das Patient\*innenalter, Komorbiditäten und Aneurysmalokalisation, -größe, und -form getroffen. (92)

Aneurysmen mit schmalem Hals, mit Lokalisation an der ACI, A. cerebri media, ACoA oder der posterioren Zirkulation können für eine Coiling-Behandlung in Betracht gezogen werden. Für Aneurysmen mit breitem Hals bieten sich Flow-Diverter oder die Clipping-Methode an. Letztere wird bei Aneurysmen an Bifurkationen der A. cerebri media sowie bei kleinen Aneurysmen und jenen mit unregelmäßiger Form bevorzugt. (92)

Zahlreiche Studien verglichen Coiling und Clipping hinsichtlich ihrer Behandlungsergebnisse und Risiken. (8,83,93–96) Hinsichtlich der Dauer des Krankenhausaufenthalts wird das Coiling dem Clipping als überlegen angesehen. (8,95) In einer aktuellen Metaanalyse führte Coiling zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer von durchschnittlich 4,36 Tagen. (96)

Gefürchtete Komplikationen sind eine intraprozedurale Blutung eines elektiv behandelten intrakraniellen Aneurysmas und perioperative bzw. periinterventionelle Infarkte. Riesige

und sehr kleine Aneurysmen, sowie solche der hinteren Zirkulation sind mit höheren perioperativen Komplikationsraten verbunden. (92)

Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse deuten darauf hin, dass das Risiko für Schlaganfälle nach Coiling tendenziell um 27% niedriger ist als nach Clipping. In der Clipping-Gruppe lag die Rate für prozedurale Blutungen bei 6,94 %, während sie bei Coiling nur 2,18 % betrug. (96) In einer Studie über 1232 Patient\*innen mit 1312 unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen kam es während der endovaskulären Behandlung in 0,9% der Fälle bzw. bei 11 der Patient\*innen zu einer intraoperativen Ruptur. (97) Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie über 1406 unrupturierte intrakranielle Aneurysmen, von denen 1,4% bzw. 20 der Aneurysmen während der Coil-Embolisation rupturierten. In beiden Studien konnte die Aneurysmalokalisation an der ACoA als Risikofaktor identifiziert werden. (98)

Das 30-Tages-Mortalitätsrisiko nach einem präventiven Aneurysmaverschluss war in einer Metaanalyse über insgesamt 81136 Personen bei der Coiling Methode um 44 % geringer als beim Clipping. Das Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben betrug in dieser Metaanalyse 0,52 % für Coiling und 0,99 % für Clipping. (96)

Eine weitere Studie zeigte, dass Coiling und Clipping sich hinsichtlich der Krankenhaussterblichkeit unwesentlich voneinander unterscheiden. Von 1380 Patient\*innen mit unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen sterben demnach statistisch gesehen 0,7% nach Clipping und 0,5% nach Coiling im Krankenhaus. (99) Die Morbidität nach präventivem Clipping und Coiling unterscheidet sich je nach Beobachtungszeitraum. Eine Metaanalyse untersuchte das Morbiditätsrisiko innerhalb des ersten Monats bzw. bis zum Entlasszeitpunkt und nach einem Jahr. Die kurzfristige Morbiditätsrate betrug in dieser Studie 4,7 % für Clipping und 2,1 % für Coiling. Hinsichtlich der langfristigen Morbidität bestand hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren. Die untersuchten Patient\*innen wurden als beeinträchtigt eingestuft, wenn sie in der Modifizierten Rankin Skala Werte von 3-5, oder in der Glasgow Outcome Scale Werte von 2-3 hatten. Beide Skalen messen das funktionelle Outcome nach einem Schlaganfall bzw. einer Hirnverletzung. Diese Werte bedeuten, dass die Betroffenen moderate bis schwere Behinderungen oder eine dauerhafte Pflegebedürftigkeit erlangt hatten. (94) Es wird angenommen, dass durch mikrochirurgisches Clipping insgesamt eine höhere Verschlussrate erzielt werden kann und seltener Aneurysmen erneut auftreten als nach endovaskulärem Coiling. (8) In der ISAT-Studie von 2005 konnte bei 66% der

endovaskulär und bei 82% der neurochirurgisch behandelten Aneurysmen eine komplette Aneurysmaokklusion nach einem Jahr festgestellt werden. (93) In einer aktuelleren Metaanalyse lag die kombinierte Okklusionsrate aus fünf Studien nach Clipping bei 88,2% und nach Coiling bei 65,3%. (94)

Auch in der 2025 publizierten Metaanalyse über 10 Studien mit 971 Patient\*innen, war die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Okklusion innerhalb von sechs Monaten nach Clipping um 17 % höher als nach Coiling. (96) Trotz niedrigerer Okklusionsraten durch Coiling im Vergleich zu Clipping, wird das Coiling aufgrund geringerer Mortalitäts- und Morbiditätsraten oftmals dem Clipping vorgezogen. (8) Beide Methoden führen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem günstigen funktionellen Outcome und gehen mit niedrigen Mortalitätsraten von <1% einher. Die Wahl der Methode sollte daher sowohl kurzfristige als auch langfristige Ergebnisse und Faktoren wie Aneurysmaform, -größe und Zugänglichkeit berücksichtigen. (96)

## 8.6 PHASES-Score

Der PHASES-Score wurde als Risiko-Vorhersage Tool zur Einschätzung des absoluten 5-Jahres Risikos für die Ruptur intrakranieller Aneurysmen entwickelt. Er soll bei der Entscheidung helfen, ob zufällig entdeckte, nicht-rupturierte Aneurysmen behandelt werden sollen oder nicht. Der Score basiert auf den Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit von sechs prospektiven Kohortenstudien mit einer Gesamtzahl von 8382 Teilnehmenden aus den USA, Japan und Europa, von denen während des Follow-Up in insgesamt 230 Fällen eine SAB auftrat. Das mittlere 1-Jahres Ruptur-Risiko lag bei 1,4%, das 5-Jahres Risiko bei 3,4%. Menschen aus Japan hatten ein 2,8-faches Risiko und Menschen aus Finnland ein 3,6-faches Risiko für eine Aneurysmaruptur, wodurch sich die Punktevergabe für „Population“ erklären lässt. (1)

Greving et al. ermittelten die folgenden sechs unabhängigen Prädiktoren für die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, anhand derer der PHASES-Score berechnet wird. Aus der errechneten Summe der Punkte aus dem PHASES-Score ergibt sich ein 5-Jahres Risiko für das Auftreten einer Aneurysmaruptur. (1)

*Tabelle 2: PHASES-Risiko Score in Anlehnung an (1)*

<b>Population:</b>	<b>Score Punkte:</b>
Nordamerikanisch, europäisch (außer finnisch)	+ 0
Japanisch	+ 3
Finnisch	+ 5

<b>Hypertension (Syst.RR &gt;140 mmHg/ Diast.RR &gt;90 mmHg/ Antihypertensiva)</b>	
Nein	+ 0
Ja	+ 1
<b>Alter:</b>	
< 70 Jahre	+ 0
≥ 70 Jahre	+ 1
<b>Aneurysmagröße:</b>	
< 7,0 mm	+ 0
7,0 bis 9,9 mm	+ 3
10,0 bis 19,9 mm	+ 6
≥ 20 mm	+ 10
<b>Frühere SAB durch ein anderes Aneurysma:</b>	
Nein	+ 0
Ja	+ 1
<b>Aneurysmalokalisation:</b>	
Internal carotid artery (ICA)	+ 0
Middle cerebral artery (MCA)	+ 2
Anterior cerebral artery (ACA inkl. ACoA, A. pericallosa), Posterior communicating artery (PComA), Posterior Circulation (inkl. A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri posterior, Aa. cerebelli)	+ 4

Tabelle 3: 5-Jahres Risiko für Aneurysmaruptur entsprechend des PHASES-Scores (1)

PHASES-Score	5-Jahres Rupturrisiko in %
≤2	0,4
3	0,7
4	0,9
5	1,3
6	1,7
7	2,4
8	3,2
9	4,3
10	5,3
11	7,2
≥ 12	17,8

## 9 Material und Methoden

### 9.1 Aufbau der Studie und Vorbereitungen

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden Daten von Patient\*innen mit rupturierten und nicht rupturierten Aneurysmen, die an der Abteilung für Neuroradiologie, vaskuläre und interventionelle Radiologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden,

ausgewertet. Es wurde vorab ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und nach Erhalt des positiven Votums um einen Benutzereinstieg für das openMEDOCS-System des Landeskrankenhauses Graz angesucht (34-029 ex 21/22).

## 9.2 Recherche und Datengewinnung

Für diese Arbeit erfolgte eine Literaturrecherche bei PubMed, Google und Google Scholar. Es wurde mit folgenden Suchbegriffen gearbeitet: *intracranial aneurysm, unruptured intracranial aneurysm, epidemiology, natural history, SAH, subarachnoid hemorrhage, phases score, risk factors, risk of aneurysm rupture, clipping, coiling*. Es wurde ausschließlich englisch- und deutschsprachige Literatur gesichtet.

Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte an der Abteilung für Neuroradiologie der Medizinischen Universität Graz. Patient\*innendaten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem „openMEDOCS“ der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) entnommen und in eine Microsoft Excel Tabelle übertragen. Diese wurde mit Informationen aus Arztbriefen, Interventionsberichten der Neuroradiologie, interdisziplinären Fallbesprechungen und der Patient\*innenhistorie ergänzt bzw. vervollständigt. Für die Parameter: Population, Hypertension, Alter, Aneurysmagröße, Aneurysmalokalisation und frühere SAB aus einem anderen Aneurysma, wurden die PHASES-Score Punkte entsprechend vergeben, zusammengerechnet und das sich daraus ergebende 5-Jahres Rupturrisiko laut PHASES-Score aufgeführt. Zunächst erfolgte die Dichotomisierung der Kohorte in stattgehabte und nicht stattgehabte Aneurysmaruptur. Hinsichtlich der Aneurysmalokalisation erfolgte die Einteilung entsprechend dem PHASES-Score in ICA, MCA, ACA sowie posteriore Zirkulation. Das in den PHASES-Score einbezogene Alter bezieht sich bei Patient\*innen mit SAB auf das Rupturdatum und bei Patient\*innen ohne SAB auf das Behandlungsdatum. Anhand der Personendaten erfolgte die Zuordnung zur geografischen Herkunft sowie zum biologischen Geschlecht. Die Aneurysmagröße wurde anhand des maximalen Aneurysmadurchmessers in Millimetern, gerundet auf eine Nachkommastelle, festgelegt. In der Krankengeschichte dokumentierte, zuvor bereits stattgehabte aneurysmatische SABs führten zur entsprechenden Zuteilung mit Punktevergabe. Patient\*innen mit Hypertonus, sowie Raucher und Ex-Raucher wurden ebenfalls durch den Vermerk in der Krankengeschichte identifiziert. Die Zuteilung zur Gruppe mit multiplen Aneurysmen ( $\geq 2$  Aneurysmen)

erfolgte anhand der in der Krankengeschichte zum Zeitpunkt der Behandlung dokumentierten Anzahl an Aneurysmen.

### 9.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden zunächst 341 Fälle mit bekannten intrakraniellen Aneurysmen mit und ohne stattgehabter SAB, die im Zeitraum von 1989 bis 2020 in der Abteilung für Neuroradiologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden für die Studie ausgewählt.

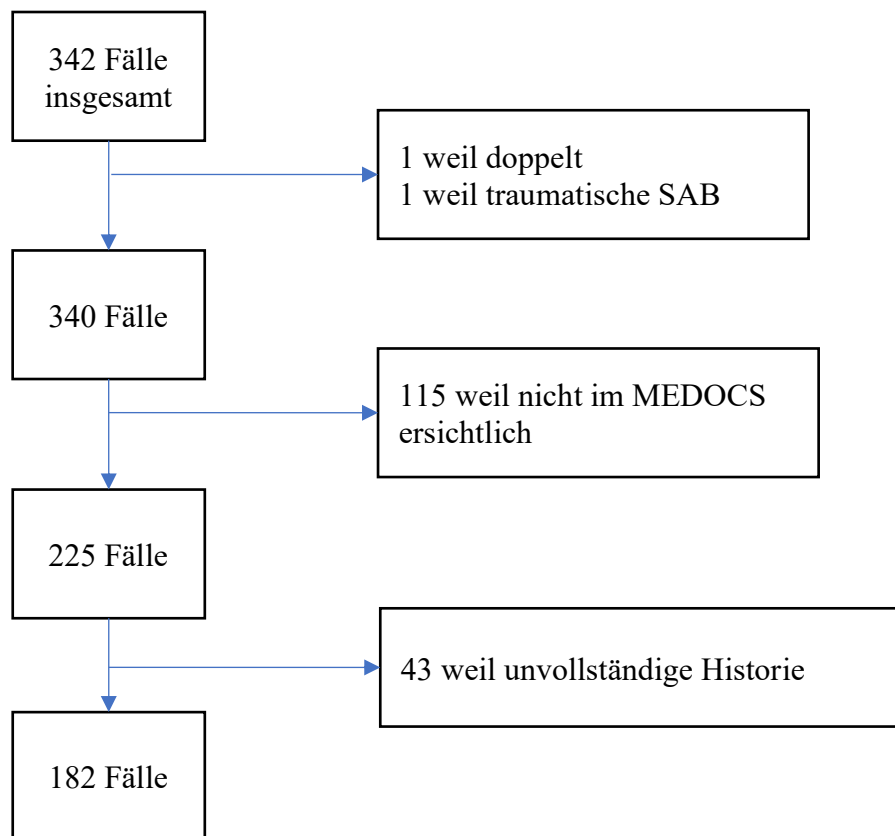


Abbildung 1: Flow Chart der Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden 182 Fälle in die statistische Analyse aufgenommen, davon 17 Patient\*innen mit 2 behandelten Aneurysmen und ein\*eine Patient\*in mit 4 behandelten Aneurysmen. Es wurden Männer und Frauen jeden Alters eingeschlossen.

### 9.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und Diagrammerstellung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics Version 29. Es wurde eine Deskriptive Statistik zur Präsentation des Patient\*innenkollektivs durch Angabe von Häufigkeiten, Minimum, Maximum, Mittelwerten, und Standardabweichung durchgeführt. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

Mittels binomialer logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss von ausgewählten unabhängigen Variablen auf das Auftreten einer Aneurysmaruptur untersucht und durch Regressionskoeffizienten und Odds Ratios dargestellt.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Aneurysmaruptur und einer Aneurysmagröße von  $<7$  mm und  $\geq 7$  mm gibt. Eine ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) wurde erstellt, um die diagnostische Genauigkeit des PHASES-Scores anhand der Area Under the Curve (AUC) zu überprüfen.

## 10 Ergebnisse und Resultate

### 10.1 Deskriptive Statistik

Von insgesamt 182 Fällen, lag bei 90 (49,5%) eine Aneurysmaruptur vor. Bei 92 (50,5%) waren die Aneurysmen nicht rupturiert. Die Geschlechtsverteilung zeigte einen höheren Frauenanteil von insgesamt 79,7% (n=145) im Vergleich zu einem Männeranteil von 20,3% (n=37). In 93,4% (n=170) der Fälle lag das Alter unter 70 Jahren. Nur 6,6% (n=12) waren 70 Jahre oder älter. Das mittlere Alter betrug  $50,7 \pm 11,3$  (18-80) Jahre. Von den 69 Frauen mit aSAB lag das mittlere Alter bei  $47,5 \pm 11,9$  (18-80) und bei den 21 Männern mit aSAB bei  $52,67 \pm 7,1$  (41-71).

Im untersuchten Patient\*innenkollektiv waren 99,5% (n=181) europäischer und 0,5% (n=1) japanischer Herkunft. Bei 52,2% (n=95) war eine arterielle Hypertonie in der Krankengeschichte dokumentiert. In 16 Fällen (8,8%) war zuvor bereits eine aSAB aufgetreten. Bezüglich des Raucherstatus ging bei 5 Patient\*innen keine Information aus der Krankengeschichte hervor, von den übrigen 177 Fällen waren 52,7% (n=96) Raucher oder Exraucher. Multiple Aneurysmen, im Sinne von zwei oder mehr, waren bei 42,3% (n=77) der Fälle vorhanden. In Tabelle 4 sind die Verteilungen für die jeweiligen Gruppen „Keine Ruptur“ und „Ruptur“ präsentiert.

Tabelle 4: Patient\*innen Charakteristika

		Keine Ruptur (n=92)		Ruptur (n=90)	
		n	%	n	%
<b>Geschlecht</b>	<b>weiblich</b>	76	82,6%	69	76,7%
	<b>männlich</b>	16	17,4%	21	23,3%
<b>Alter</b>	<b>&lt;70 Jahre</b>	85	92,4%	85	94,4%
	<b><math>\geq 70</math> Jahre</b>	7	7,6%	5	5,6%
<b>Population</b>	<b>Europäisch</b>	92	100,0%	89	98,9%

	<b>Japanisch</b>	0	0,0%	1	1,1%
<b>Hypertension</b>	<b>Nein</b>	47	51,1%	40	44,4%
	<b>Ja</b>	45	48,9%	50	55,6%
<b>Frühere SAB</b>	<b>Nein</b>	86	93,5%	80	88,9%
	<b>Ja</b>	6	6,5%	10	11,1%
<b>Rauchen</b>	<b>Nein</b>	38	41,3%	43	50,6%
	<b>Ja</b>	54	58,7%	42	49,4%
<b>≥ 2 Aneurysmen</b>	<b>Nein</b>	48	52,2%	57	63,3%
	<b>Ja</b>	44	47,8%	33	36,7%

Die Größe aller untersuchten Aneurysmen lag im Mittel bei  $6,9 \pm 3,6$  (2,0-28,0) Millimetern. Insgesamt waren 54,9% (n=100) kleiner als 7 mm, während 45,1% (n=82) 7 mm oder größer waren. In der Gruppe der nicht rupturierten Aneurysmen waren die Aneurysmen im Mittel  $7,1 \pm 4,1$  (2,0-28,0) mm groß. Relativ ausgeglichen verteilten sich in dieser Gruppe 52,2% (n=48) der Aneurysmen mit <7mm, und 47,8% (n=44) mit  $\geq 7$  mm im Durchmesser. In der Gruppe der rupturierten Aneurysmen waren 57,8% (n=52) kleiner als 7 mm und 42,2 % (n=38) 7 mm oder größer. Im Mittel waren die rupturierten Aneurysmen mit  $6,8 \pm 2,9$  (2,0-16,0) Millimetern kleiner als die nicht rupturierten Aneurysmen.

Von allen 182 untersuchten Aneurysmen waren 29,7% in der ICA, 14,3% in der MCA, 3,8% in der ACA, 30,2% in der ACoA und 22,0% in der posterioren Zirkulation lokalisiert. Tabelle 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung innerhalb der jeweiligen Gruppe anhand der Größe und Lokalisation entsprechend dem PHASES-Score. (1)

		Keine Ruptur		Ruptur	
		n	%	n	%
Größe	< 7,0 mm	48	52,2%	52	57,8%
	7,0 - 9,9 mm	27	29,3%	21	23,3%
	10,0 - 19,9 mm	15	16,3%	17	18,9%
	≥ 20 mm	2	2,2%	0	0,0%
Lokalisation	ICA	34	37,0%	20	22,2%
	MCA	19	20,7%	7	7,8%
	ACoA	22	23,9%	33	36,7%
	ACA	4	4,3%	3	3,3%
	PCoA/ posterior	13	14,1%	27	30,0%

Tabelle 5: Aneurysma bezogene Charakteristika

Der PHASES-Score wurde retrospektiv für beide Gruppen („Ruptur“ und „Keine Ruptur“) ermittelt. Innerhalb der Gruppe der rupturierten Aneurysmen hätte der PHASES-Score bei 58,9% (n=53) ein 5-Jahres-Risiko von  $\leq 1,3\%$  und bei 41,1% (n=37) ein 5-Jahres-Risiko von über 1,3% vorhergesagt. Für die Mehrheit der nicht-rupturierten Aneurysmen (60,9%; n=56) sagte der PHASES-Score ein Risiko von  $\leq 1,3\%$  voraus, bei 39,1% (n=36) läge das 5-Jahres-Risiko laut Score bei  $>1,3\%$ . Abbildung 2 zeigt die Verteilung der PHASES-Score-Punkte für rupturierte und nicht-rupturierte Aneurysmen in dieser Kohorte. Mit steigenden PHASES-Scores nimmt die Häufigkeit rupturierter Aneurysmen im Vergleich zu nicht-rupturierten Aneurysmen zu.

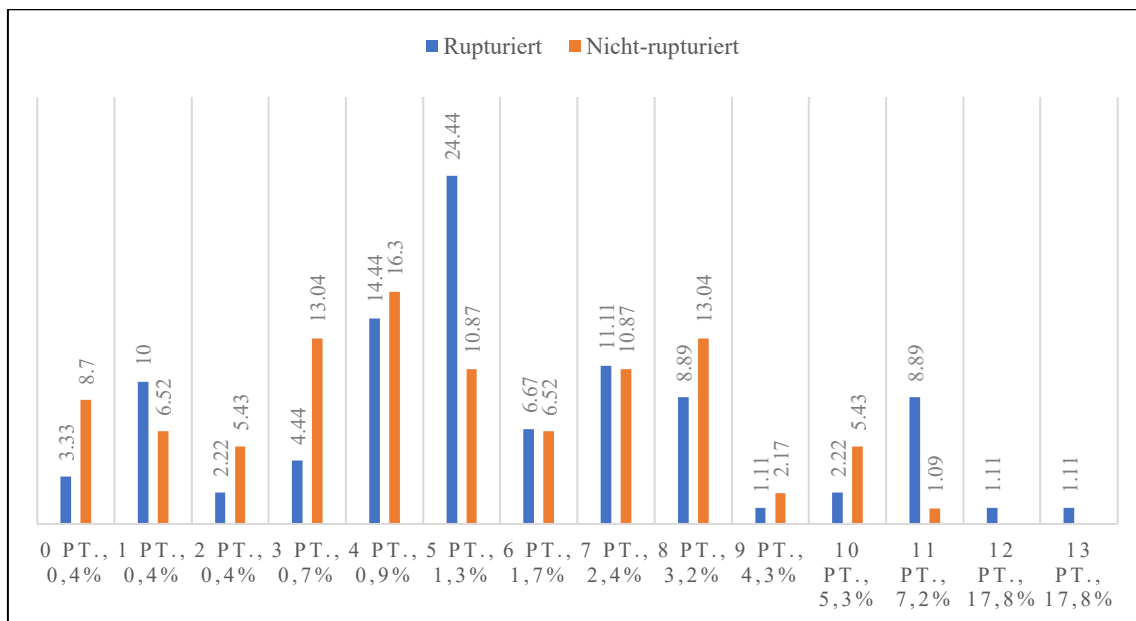


Abbildung 2: PHASES-Score Verteilung in % bei rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen

Der PHASES-Score für rupturierte Aneurysmen  $\geq 7$  mm (n=38) lag im Mittel bei 8,08. Für rupturierte Aneurysmen  $< 7$  mm (n=52) lag der Score im Mittel bei 3,69. Es wurden ROC-Kurven für Aneurysmen  $< 7$  mm,  $\geq 7$  mm und für das Gesamtkollektiv erstellt, um zu überprüfen, wie gut der PHASES-Score zwischen Ruptur und keiner Ruptur innerhalb dieser Gruppen unterscheidet. Die beste Klassifikationsleistung erzielte der PHASES-Score für die Gruppe mit Aneurysmen  $< 7$  mm (AUC: 0,653; p=0,008) im Vergleich zur Gruppe  $\geq 7$  mm (AUC: 0,616; p=0,071) und dem Gesamtkollektiv (AUC: 0,567; p=0,12).

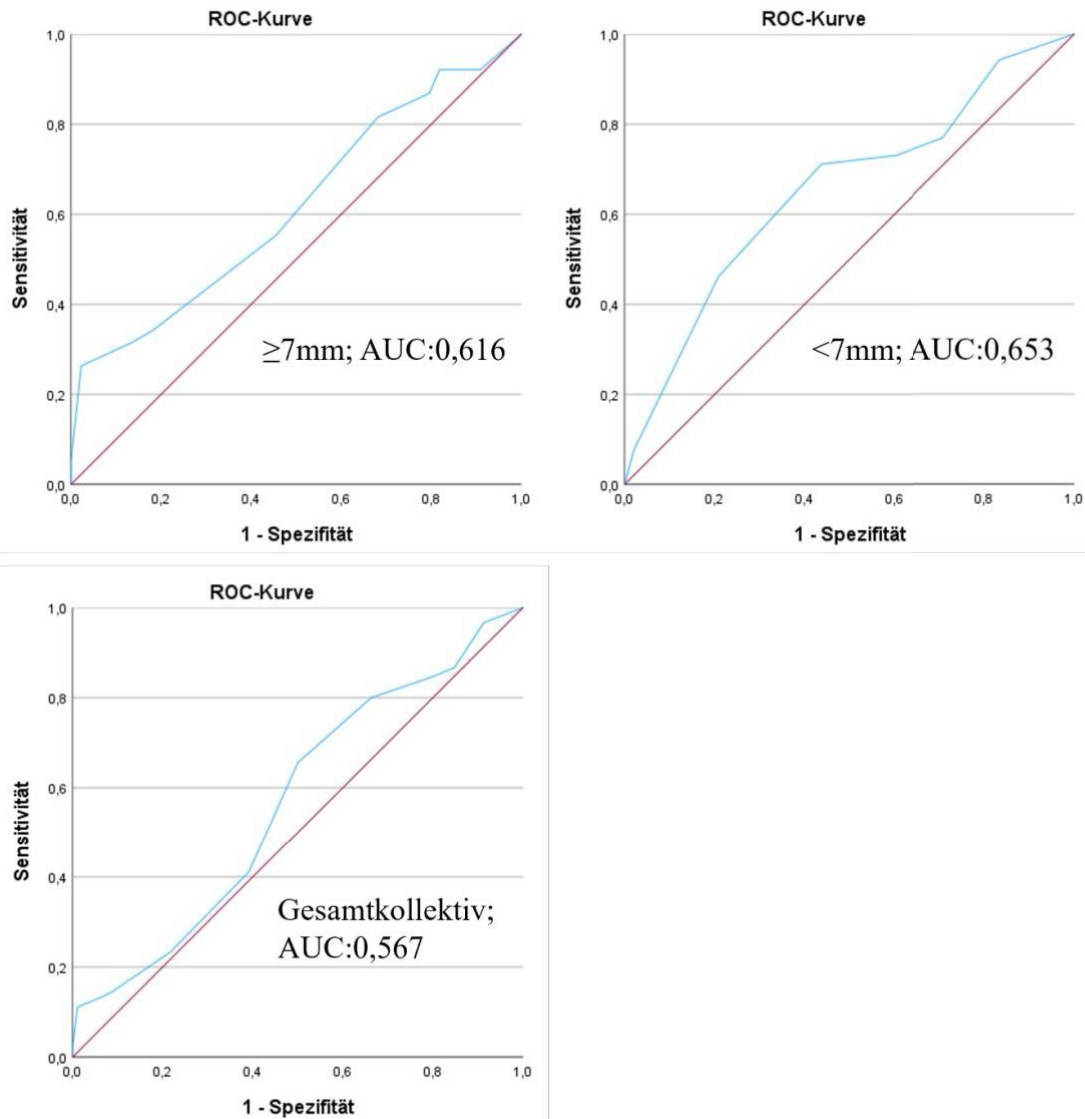


Abbildung 3: ROC-Kurven für Aneurysmen  $\geq 7$  mm,  $< 7$  mm und das Gesamtkollektiv

## 10.2 Regressionsanalyse

Der Einfluss der aus den Daten erhobenen Risikofaktoren auf das Eintreten einer Aneurysmaruptur wurde mit einer Regressionsanalyse untersucht. Ziel war es, Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur zu identifizieren.

Insgesamt wurden 176 Fälle in die Analyse einbezogen. Der Einzelfall mit japanischer Herkunft wurde für die Regressionsanalyse exkludiert. Ebenso die 5 Fälle mit unbekanntem Raucherstatus.

Da die abhängige Variable „aSAB“ dichotom ist, wurde ein binomiales logistisches Regressionsmodell für die Analyse gewählt. Die untersuchten nominal skalierten, unabhängigen Variablen waren Hypertension, Frühere aSAB, Geschlecht, Raucherstatus, Multiple Aneurysmen sowie Aneurysmalokalisation. Als Referenzkategorie der Variable „Aneurysmalokalisation“ wurde die A. carotis interna gewählt. Für die Variable „Geschlecht“ wurde das männliche Geschlecht als Referenzkategorie bestimmt. Metrische unabhängige Variablen waren das Alter und die Aneurysmagröße. Alle Voraussetzungen für die Regressionsanalyse waren gegeben. Die Linearität zwischen den unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable wurde mittels Box-Tidwell Verfahren überprüft. Eine Korrelationsmatrix wurde zur Überprüfung von Multikollinearität erstellt, wobei anhand des höchsten Korrelationskoeffizienten von 0,521 eine Korrelation zwischen den Prädiktoren ausgeschlossen werden konnte. Modellgüte und Varianzaufklärung geben Hinweis über die Qualität des Regressionsmodells und seine Vorhersagekraft. Das Regressionsmodell war mit einer Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Teststatistik signifikant,  $X^2(10) = 31,681$ ,  $p < 0,001$ . Dies beschreibt die Modellgüte und bedeutet, dass die 10 Prädiktoren des Regressionsmodells zusammen eine signifikante Beziehung zur abhängigen Variable haben. Verglichen mit einem Nullmodell, welches keine Prädiktoren enthält, hat das Regressionsmodell eine signifikant bessere Vorhersagekraft für das Eintreten der abhängigen Variable „aSAB“. Die Varianzaufklärung, dargestellt durch das Nagelkerkes  $R^2$ , zeigt wie gut das Modell die Varianz der abhängigen Variable durch die Prädiktoren erklären kann. Dieser Wert gibt die Effektstärke des Modells an, und liegt zwischen 0 und 1. In diesem Fall beträgt das Nagelkerkes  $R^2 = 0,220$ . (100) Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation war 68,8% mit einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 70,7%.

Von den 10 Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden (Hypertension, Alter, MCA, ACA (inkl. ACoA), posteriore Zirkulation, Frühere aSAB, Aneurysmagröße,

Geschlecht, Raucherstatus, Multiple Aneurysmen), waren nur das Alter ( $p=0,002$ ) und die Lokalisation in der ACA (inkl. ACoA) ( $p=0,027$ ) und posterioren Zirkulation ( $p=0,002$ ), im Vergleich zur ICA signifikant. Hypertension, Lokalisation in der MCA, Frühere aSAB, Aneurysmagröße, Geschlecht, Raucherstatus und Multiple Aneurysmen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Regressionsmodells.

Höheres Alter hatte einen protektiven Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für eine Aneurysmaruptur mit Odds von 0,948 (95% KI: 0,916- 0,980). Mit einem Anstieg des Alters um 1 Jahr, sank die Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur um 5,2%. Die Lokalisationen „ACA“ (OR=2,594; 95% KI: 1,112- 6,053) und „posteriore Zirkulation“ (OR= 4,401; 95% KI: 1,717- 11,280) waren mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert. So war die Chance für eine Ruptur bei einem Aneurysma in der ACA 2,594-mal so hoch, und bei einem Aneurysma der posterioren Zirkulation 4,401-mal so hoch wie bei einem Aneurysma in der ICA.

Der Faktor „Hypertension“ (OR=1,927;  $p=0,076$ ) zeigte einen statistischen Trend zur Begünstigung einer Aneurysmaruptur, der in einer größeren Kohorte an Signifikanz gewinnen könnte. Die Faktoren „frühere aSAB“ (OR=1,99;  $p=0,258$ ), „Rauchen“ (OR=0,571;  $p=0,113$ ), „Weibliches Geschlecht“ (OR=0,822;  $p=0,648$ ), „Multiple Aneurysmen“ (OR=0,734;  $p=0,409$ ) und „Aneurysma in der MCA“ (OR=0,629;  $p=0,418$ ) hatten in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Rupturrisiko. Die Aneurysmagröße (OR=1;  $p=0,994$ ) hatte in dieser Analyse ebenfalls keinen Einfluss auf die Ruptur Wahrscheinlichkeit.

Alle Modellkoeffizienten können der Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Unabhängige Variablen der logistischen Regression (ICA: Internal Carotid Artery, MCA: Middle Cerebral Artery, ACA: Anterior Cerebral Artery, aSAB: aneurysmatische Subarachnoidalblutung, KI: Konfidenz Intervall).

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>p</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>KI (95%)</b>
<b>Hypertension</b>	0.656	0.369	3.152	0.076	1.927	0.934- 3.976
<b>Alter</b>	-0.054	0.017	9.697	0.002	0.948	0.916- 0.980
<b>Aneurysma Lokalisation (ICA)</b>			15.081	0.002		
<b>Aneurysma Lokalisation (MCA)</b>	-0.463	0.572	0.656	0.418	0.629	0.205- 1.931

<b>Aneurysma Lokalisation (ACA)</b>	0.953	0.432	4.862	0.027	2.594	1.112- 6.053
<b>Aneurysma Lokalisation (post.)</b>	1.482	0.480	9.519	0.002	4.401	1.717- 11.280
<b>Frühere aSAB</b>	0.688	0.609	1.278	0.258	1.990	0.604- 6.558
<b>Aneurysmagröße</b>	0.000	0.047	0.000	0.994	1.000	0.912- 1.097
<b>Weibliches Geschlecht</b>	-0.196	0.428	0.209	0.648	0.822	0.356- 1.902
<b>Raucherstatus</b>	-0.561	0.354	2.514	0.113	0.571	0.285- 1.142
<b>Multiple Aneurysmen (≥2)</b>	-0.309	0.374	0.681	0.409	0.734	0.353- 1.529
<b>Konstante</b>	2.223	1.073	4.290	0.038	9.238	

Es wurde zusätzlich ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um die Unterschiede in den Häufigkeiten der Aneurysmagröße (<7 mm vs. ≥7 mm) und dem Auftreten einer Ruptur auf Signifikanz zu überprüfen. Die Voraussetzung für den Test war gegeben, da alle erwarteten Häufigkeiten größer als 5 waren. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Aneurysmagröße von <7 mm oder ≥7 mm und dem Auftreten einer Ruptur,  $\chi^2 (1) = 0.58$ ,  $p = 0.447$ . Der Phi-Koeffizient von  $\phi = -0.06$  als Maß für die Stärke des Zusammenhangs ist als gering zu werten. (101)

## 11 Diskussion

### 11.1 Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Da diese Arbeit auf den Ergebnissen einer retrospektiven Studie basiert, wurden die relevanten Daten aus den Patient\*innenakten, Arztbriefen und Interventionsberichten gewonnen. Es musste sich darauf verlassen werden, dass die jeweiligen Informationen korrekt erhoben und dokumentiert wurden. Eine mögliche Limitation für die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse könnte sein, dass die Aneurysmagröße lediglich aus oben genannten Dokumenten herausgelesen wurde und keine Nachmessungen angestellt wurden. Die Messungen wurden zudem von mehreren Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung und verschiedenen Geräten durchgeführt. Eine potenzielle Verzerrung der größenbezogenen Ergebnisse kann dadurch nicht ausgeschlossen werden.

Das Regressionsmodell hatte eine akzeptable Varianzaufklärung. Die unabhängigen Variablen dieses Modells können demnach nur einen Teil der Varianz der abhängigen

Variable „aSAB“ erklären. (102) Der Einfluss eines Risikofaktors auf das Eintreten einer aSAB wurde in diesem Regressionsmodell isoliert betrachtet. Inwieweit mehrere Faktoren in Kombination das Rupturrisiko beeinflussen, müsste gesondert mittels Interaktionstermen, also Termen, welche die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Variablen in einem statistischen Modell abbilden, untersucht werden. (103) Die Ergebnisse repräsentieren ausschließlich Patient\*innen europäischer Herkunft. Um die Anwendbarkeit des PHASES-Scores für Patient\*innen anderer Herkunft zu überprüfen bedarf es eines für diese Populationen repräsentativen Studienkollektivs.

## **11.2 Antworten auf die Forschungsfragen**

### **11.2.1 Aneurysmagröße**

Die Aneurysmen innerhalb der Patient\*innengruppe mit aSAB waren im Mittel 6,8 mm groß. Von allen rupturierten Aneurysmen waren 57,8% unter 7 mm groß und 42,2% größer oder gleich 7 mm. Diese Ergebnisse stützen die These, dass kleine Aneurysmen hinsichtlich ihres Rupturrisikos bisher tendenziell unterschätzt wurden und sie behandlungsbedürftiger sein könnten, als es in bisherigen Empfehlungen zum Management von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen vorgesehen wurde. (10)

Für Aneurysmen unter 7 mm Durchmesser, insbesondere mit Lokalisation an der vorderen Zirkulation, wird häufig eine konservative Verlaufskontrolle empfohlen. (25) Laut PHASES-Score, welcher sich an der Größenschwelle von 7 mm orientiert, steigt erst ab einer Größe von 7 mm das 5-Jahres Rupturrisiko von 0,4% auf 0,7% an. (1) Bei Dinger et al. rupturierten von 1676 beobachteten kleinen intrakraniellen Aneurysmen der vorderen Zirkulation 20,1%. Mit steigender Aneurysmagröße von 1-6 mm stieg die Anzahl der rupturierten Aneurysmen dieser Kohorte stetig an. Im von Dinger et al. publizierten „small intracranial aneurysm of the anterior circulation Score“ (SIAAC) wird daher bereits ab einer Aneurysmagröße von 2 mm für jeden zusätzlichen Millimeter ein weiterer Punkt hinzugerechnet. (3)

Mit einer geringen AUC von 0,567 konnte der PHASES-Score in unserer Studienpopulation für etwa 56,7 % der Fälle korrekt zwischen Ruptur und Nicht-Ruptur unterscheiden. Der Score wich damit nur geringfügig von einer zufälligen Klassifikation ab, und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Bei Aneurysmen  $\geq 7$  mm konnte der PHASES-Score zu 61,6 % der Fälle korrekt klassifizieren, jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Bei Aneurysmen  $< 7$  mm konnte der Score signifikant in 65,3 % der Fälle

korrekt zwischen Ruptur und keiner Ruptur unterscheiden. Der PHASES-Score ist diesen Ergebnissen zufolge in der Lage, rupturgefährdete Aneurysmen  $< 7$  mm zumindest besser als der Zufall zu identifizieren. Der PHASES-Score vergibt jedoch für Aneurysmen unter 7mm keine Punkte. (1) Eine Überarbeitung des Scores mit Punktevergabe für Aneurysmen mit einer Größe von 1-6mm könnte die Klassifikationsleistung zusätzlich verbessern. (75,104)

Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus dieser Arbeit, schlussfolgerten Petersson et al. eine schlechtere Klassifikationsleistung des PHASES-Scores für Aneurysmen  $< 6$  mm (AUC: 0,634) als für Aneurysmen  $\geq 6$  mm (AUC: 0,741). Am schlechtesten schnitt der Score auch in dieser Studie für die Gesamtkohorte mit einer AUC von 0,618 ab. (104)

Der SIAAC präsentierte sich für Aneurysmen  $< 7$  mm der vorderen Zirkulation bei Dinger et al. mit einer AUC von 0,803, was für eine bessere Klassifikationsleistung spricht als die des PHASES-Scores, der in dieser Studie nur eine AUC von 0,743 erreichte. (3)

Größenspezifische Risiko Scores, wie beispielsweise der SIAAC, könnten gegebenenfalls präzisere Risikovorhersagen für die Ruptur sogenannter „kleiner“ und „großer“ Aneurysmen treffen. (3,76) Die Berücksichtigung der Aneurysmalokalisation an der vorderen Zirkulation, in Kombination mit einer Aneurysmagröße von  $< 7$ mm, könnte eine präzisere Vorhersagegenauigkeit erzielen als die getrennte Betrachtung der beiden Faktoren. (3)

### **11.2.2 PHASES-Score**

Die retrospektive Ermittlung des PHASES-Scores für das untersuchte Patient\*innenkollektiv ergab für 58,9% der rupturierten Aneurysmen ein vergleichsweise niedriges 5-Jahres-Risiko von  $\leq 1,3\%$ . Bei nur 41,1% hätte der Score ein 5-Jahres-Risiko von über 1,3% vorhergesagt. Der Score hätte demnach bei über der Hälfte der tatsächlich rupturierten Aneurysmen ein relativ niedriges Rupturrisiko prognostiziert, was auf eine ungenügende Sensitivität hindeutet. Der hohen Fallsterblichkeit von 33-45 % und Morbiditätsraten von bis zu 50% nach einer SAB steht ein vergleichsweise geringeres Mortalitäts- und Rupturrisiko durch einen präventiven Aneurysmaverschluss gegenüber. (48,51,96) Eine hohe Falsch-Negativ-Rate des PHASES-Scores könnte dazu führen, dass potenziell sinnvolle präventive Interventionen bei tatsächlich gefährdeten Patient\*innen nicht durchgeführt werden. (75) Der Score hat mit einer ebenfalls moderaten Spezifität für eine Mehrheit (60,9%), der nicht rupturierten Fälle korrekterweise ein niedriges Rupturrisiko von  $\leq 1,3\%$  vorhergesagt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass 94,4% der

Patient\*innen mit einer aSAB jünger als 70 Jahre alt waren und bei 57,8% die Größe der rupturierten Aneurysmen weniger als 7 mm betrug, weshalb insgesamt eine geringere Punktezahl im Score erreicht wurde.

Mehrere retrospektive Studien überprüften die Vorhersagekraft des PHASES-Scores und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass der Score ein zu geringes Rupturrisiko vorhersagt.

(6,75) In einer Studie über 155 Patient\*innen mit stattgehabter aSAB wurde der PHASES-Score retrospektiv ermittelt. Dabei hatten 70,9% einen PHASES-Score von  $\leq 5$  Punkten mit einem 5-Jahres Risiko für eine aSAB von  $\leq 1,3\%$ . Bei 78,7% der Patient\*innen hätte der PHASES-Score ein 5- Jahres Rupturrisiko von weniger als 2% vorhergesagt. Bei 74,8% war das rupturierte Aneurysma kleiner als 7 mm und die Mehrheit der Patient\*innen (89%) war unter 70 Jahre alt. (6) Dies entspricht den Ergebnissen dieser Studie, in der bei über der Hälfte der rupturierten Aneurysmen das 5-Jahres Risiko auf  $\leq 1,3\%$  geschätzt wurde. In beiden Studien war die Mehrheit der Patient\*innen mit aSAB unter 70 Jahre alt, und die Aneurysmen überwiegend kleiner als 7 mm, was zu einer niedrigeren Punktevergabe und Risikoeinschätzung geführt hat.

Auch Rutledge et al. evaluierten retrospektiv den PHASES-Score an insgesamt 628 Patient\*innen mit aSAB. In 75% der Fälle waren die Aneurysmen  $< 7$ mm. Die mediane PHASES-Score Punktezahl lag bei 5, mit einem assoziierten 5-Jahres Risiko für eine Ruptur von 1,3%. Viele dieser Patient\*innen, insbesondere jene mit „kleinen“ Aneurysmen, wären demnach konservativ behandelt worden, da der Score ein niedriges Risiko vorhergesagt hätte. (75)

Von weiteren 100 Patient\*innen einer Studie mit rupturierten sakkulären Aneurysmen hatten 70% nach retrospektiver Ermittlung des PHASES-Scores ein voraussichtliches 5-Jahres Rupturrisiko von  $< 2\%$ . 85% der Patient\*innen dieser Kohorte waren unter 70 Jahre alt. (105) Verglichen mit den Abwägungen und Entscheidungen eines multidisziplinären Teams, ob eine Intervention bei nicht rupturierten Aneurysmen erforderlich ist oder nicht, konnte der PHASES-Score mit einer Sensitivität von 84%, jedoch mit einer geringeren Spezifität von 51% nur in bedingtem Maße diese Entscheidungen unterstützen. (106)

Das Fehlen weiterer potenziell relevanter Risikofaktoren für eine Ruptur wie Geschlecht, Rauchen, Multiple Aneurysmen, aSAB in der Familienanamnese und Aneurysmawachstum könnte ein weiterer Grund für die begrenzte Aussagekraft des Scores sein. (6)

### 11.2.3 Vergleichbare andere Scoring Systeme

Neben dem PHASES-Score existieren weitere Bewertungssysteme zur Abschätzung des individuellen Rupturrisikos mit dem Ziel Behandlungsempfehlungen für intrakranielle Aneurysmen zu geben.

Dinger et al. untersuchten kleine Aneurysmen < 7 mm der vorderen Zirkulation und publizierten 2022 den SIAAC-Score. Er beinhaltet insgesamt 8 Faktoren, anhand derer das Rupturrisiko eingestuft wird. Für die Faktoren: Arterieller Hypertonus, Alkoholabusus und chronisches Nierenversagen wird jeweils 1 Punkt vergeben. Ab einer Aneurysmagröße von 2 mm wird 1 Punkt vergeben, wobei für jeden zusätzlichen Millimeter ein weiterer Punkt hinzukommt. Für die Lokalisation an der ICA oder MCA werden 0 Punkte, an der distalen ACA 2 Punkte und an der ACoA 5 Punkte vergeben. Die Faktoren Hypothyreose (OR=0,35, p<0,001), Dyslipidämie (OR=0,57, p=0,004) und pAVK (OR=0,61, p=0,023) wurden als mutmaßlich protektive Faktoren in den Score mitaufgenommen, für die Minuspunkte (-2 für Hypothyreose und -1 für pAVK und Dyslipidämie) vergeben werden. Dinger et al. diskutierten die Hypothese, dass in Aneurysmen von atherosklerotisch veränderten Arterien, die wiederum durch Hypercholesterinämie begünstigt werden, eine geringere lokale Scherspannung an der Gefäßwand herrscht, womit die negative Korrelation zwischen Atherosklerose und Aneurysmaruptur erklärt werden könnte. Ferner wurde arterielle Hypotonie bei Patient\*innen mit Hypothyreose als mögliche Erklärung für einen protektiven Effekt einer Schilddrüsenunterfunktion auf die Aneurysmaruptur diskutiert. (3)

Der „unruptured intracranial aneurysm treatment score“ (UIATS) von 2015 umfasst insgesamt 13 Patient\*innen-, Aneurysma-, und Behandlungsspezifische Kategorien mit 29 verschiedenen Merkmalen. Anhand des Scores soll die Entscheidung zwischen radiologischem follow-up oder endovaskulär/chirurgischem Management erleichtert werden, ohne dabei ein absolutes 5-Jahres Risiko für eine Aneurysmaruptur zu liefern. Er unterscheidet sich darüber hinaus vom PHASES-Score, indem er neben patient\*innenspezifischen Faktoren wie familiäre aSAB, autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Nikotin-, Drogen-, Alkoholabusus, klinische Symptomatik und Komorbiditäten auch Morphologie und Wachstum der Aneurysmen sowie behandlungsbezogene Risiken berücksichtigt. (4) Der UIATS erwies sich mit moderater Sensitivität (59%) und Spezifität (54%) ebenfalls als begrenzt aussagekräftig. Eine überarbeitete Version lieferte Juvela 2019 mit lediglich 4 Faktoren, um Aussagen

über das kumulative Rupturrisiko nach 10 und 30 Jahren zu treffen. Diese sind: Alter <40, Rauchen, Aneurysmagröße  $\geq 7$  mm und Aneurysmalokalisation. Die AUC war mit 0,755 für den Score von Juvela besser im Vergleich zur AUC des UIATS von 0,618. (65)

Ein weiterer Score, welcher das absolute 3- und 5-jahres Risiko für das Wachstum von Aneurysmen basierend auf dem individuellen Risikofaktor-Status von Patient\*innen abschätzen soll, ist der ELAPSS Score. Insgesamt wurden aus 10 Kohorten individuelle Patient\*innen-Daten zusammengefasst und 1909 unrupturierte intrakranielle Aneurysmen untersucht, von denen 267 (14%) während eines Follow-ups von 5782 Patient\*innenjahren gewachsen sind. Das Wachstum bezieht sich auf den Vergleich zwischen der ersten und der letzten bildgebenden Untersuchung der Patient\*innen. Wachstum wurde als Größenprogredienz von  $\geq 1,0$  mm oder Änderung der Aneurysmaform definiert. Der ELAPSS Score beinhaltet nahezu dieselben Prädiktoren für ein Aneurysmawachstum wie der PHASES Score für die Aneurysmaruptur. Anders als der PHASES Score vergibt er für das Vorhandensein einer früheren SAB in der Vorgeschichte 0 Punkte. Dies könnte damit erklärt werden, dass Patient\*innen mit stattgehabter aSAB in kürzeren Zeitintervallen nachuntersucht wurden und eher frühzeitig eine präventive Aneurysmabehandlung erhielten, wodurch es unwahrscheinlicher war, dass ein Aneurysmawachstum festgestellt werden konnte. Ähnlich wie der PHASES Score vergibt der ELAPSS Score mehrere Risikopunkte für höheres Lebensalter (> 60 Jahre), japanische und finnische Herkunft, zunehmende Aneurysmagröße und Aneurysmalokalisation an der MCA, PComA und der posterioren Zirkulation. Zusätzlich werden 4 Risikopunkte für eine irreguläre Aneurysmaform im Sinne von Vorwölbungen der Aneurysmawand oder mehreren Lappen bzw. zusätzlichen Blasen vergeben. (5) Der ELAPSS wurde in einer externen Validierungsstudie überprüft. Bei 14 (1,3%) der 1072 untersuchten Patient\*innen mit intrakraniellen Aneurysmen trat eine Aneurysmaruptur auf, von denen bei 10 (71%) vor der Ruptur ein Aneurysmawachstum beobachtet wurde. Die Vorhersagekraft des ELAPSS für das 3- und 5-Jahres Risiko für Aneurysmawachstum wurde in der Studie mit einer c-Statistik von 0,69 und 0,68 als moderat eingestuft. (107) In der ELAPSS- Studie rupturierte bei 18 Patient\*innen (1,2%) im Beobachtungszeitraum ein zuvor diagnostiziertes intrakranielles Aneurysma. Bei 8 dieser Aneurysmen (44%) wurde zuvor ein Aneurysmawachstum beobachtet. (5)

Eine Studie aus den Niederlanden zeigte anhand von 557 Patient\*innen mit 734 nicht rupturierten Aneurysmen, von denen 12% während eines Follow-Ups von 2,7 Jahren

gewachsen waren, dass für jeden Punkt im ermittelten PHASES Score das Risiko für ein Aneurysmawachstum um 32% stieg. Der Faktor „Aneurysma Wachstum“ könnte als Ersatz-Outcome Parameter in zukünftigen Studien verwendet werden, um das Rupturrisiko vorherzusagen. Da die Wachstums Rate höher ist, als die jährliche Rupturrate, bedürfte es weniger Patient\*innenjahre, um anhand ausreichender Fälle die Anwendbarkeit des PHASES-Scores oder anderer Risiko Screening Tools zu überprüfen. (58)

Tabelle 7 zeigt anhand einer 69-jährigen Patientin aus unserer Kohorte, Europäerin, mit einem rupturierten Aneurysma von 6 mm an der ICA, Raucherin mit arteriellem Hypertonus, ohne zuvor stattgehabte aSAB und mutmaßlich ohne weitere Risiko- oder protektiven Faktoren, die Unterschiede in der Risikoklassifikation zwischen den folgenden Scores. (1,3–5)

*Tabelle 7: Vergleich zwischen den Scores (1,3–5)*

Score	Punkte	Risikoabschätzung
<b>PHASES</b>	1	5-Jahres-Rupturrisiko: 0,4%
<b>UIATS</b>	8 vs. 9	8 Punkte für eine Intervention, 9 für eine konservative Verlaufskontrolle
<b>ELAPSS</b>	13	5-Jahres-Wachstumsrisiko: 19,3 %
<b>SIAAC</b>	6	Rupturrisiko: 24,4%

#### **11.2.4 Prädiktoren für eine Aneurysmaruptur**

Mittels binomialer logistischer Regressionsanalyse wurde anhand des Patient\*innenkollektivs die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer aSAB bei Vorhandensein der jeweils betrachteten Risikofaktoren untersucht.

Die Varianzaufklärung des Regressionsmodells mit einem Nagelkerkes  $R^2 = 0,220$  ist gemäß Backhaus et al. als akzeptabel zu werten. (100) 66,7% der tatsächlichen Rupturen konnten von diesem Modell korrekt als solche identifiziert werden. Bei 33,3% der Fälle mit aSAB hätte das Modell die Aneurysmaruptur jedoch nicht vorhergesagt. Etwas besser konnte das Modell mit einer Spezifität von 70,7% die Fälle ohne Ruptur korrekt erkennen. Gegebenenfalls wäre nach diesem Modell allerdings für 29,3% der Fälle die Empfehlung

für eine präventive Aneurysmabehandlung ausgesprochen worden, obwohl diese für die betroffenen Patient\*innen nicht unbedingt erforderlich gewesen wäre.

Nur die im Modell enthaltenen Faktoren „Alter“, „Lokalisation in ACA“ und „posterioren Zirkulation“ waren statistisch signifikant. Mit einem Anstieg des Patient\*innen Alters um 1 Jahr, sank die Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur um 5,2%. Hier sollte darauf hingewiesen werden, dass 93,4% aller Patient\*innen dieser Studie unter 70 Jahre alt waren. Das Modell ist demnach möglicherweise nicht für Patient\*innen über 70 Jahre anwendbar, was eine gesonderte Betrachtung dieser Altersgruppe notwendig macht. Darüber hinaus ist es möglich, dass sich der Einfluss anderer Faktoren wie z.B. Hypertonus oder Geschlecht in Kombination mit höherem Lebensalter anders auf das Rupturrisiko auswirkt als bei jüngeren Patient\*innen. (2,66)

Verglichen mit einem Aneurysma in der ICA, hatte ein Aneurysma in der ACA ein 2,6-fach erhöhtes Risiko und ein Aneurysma der posterioren Zirkulation ein sogar 4,4-fach erhöhtes Risiko für eine Ruptur. Diese Ergebnisse entsprechen der Punktevergabe des PHASES-Scores, welcher bei Aneurysmen der ACA und posterioren Zirkulation von einem höheren Rupturrisiko ausgeht. (1) Es ist zu beachten, dass Aneurysmen an der ACoA im PHASES-Score nicht gesondert betrachtet werden. (1) Von den insgesamt 34,1% der Aneurysmen, die in der retrospektiven Evaluation des PHASES-Scores der ACA zugeordnet wurden, waren 88,7% (n=55) an der ACoA und nur 11,3% (n=7) tatsächlich an der ACA lokalisiert. Eine eigene Kategorie für Aneurysmen an der ACoA im PHASES-Score könnte die Klassifikationsleistung verbessern. (3)

Bei einem Aneurysma in der MCA war die Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur um 37,1% niedriger als bei einem Aneurysma in der ICA, jedoch war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Für Variablen, die statistisch knapp nicht signifikant waren, kann ein statistischer Trend angenommen werden, der bei einer größeren Fallzahl signifikant werden könnte. Somit schien der Faktor „Hypertension“ mit einem knapp über dem Signifikanzniveau liegenden p-Wert von 0,076 in Zusammenhang mit einem 1,93-fach erhöhten Risiko zu stehen.

Personen, die bereits eine frühere aSAB hatten, schienen ein fast doppelt so hohes Risiko für eine Aneurysmaruptur zu haben. Der p-Wert von 0,258 liegt jedoch deutlich über dem Signifikanzniveau, weshalb dieses Ergebnis auch zufallsbedingt sein könnte. In dieser Studie hatten nur 43,75% der Raucher eine Aneurysmaruptur, während 56,25% der Raucher keine Ruptur aufwiesen. Anders als in der gängigen Literatur beschrieben, hatte

der Faktor „Rauchen“ in der gezeigten Analyse einen scheinbar günstigen Effekt auf eine Aneurysmaruptur. (108) Obwohl Rauchen dosisabhängig das Rupturrisiko beeinflusst (61), wurde in dieser Studie lediglich zwischen Rauchern bzw. Ex-Rauchern und Nicht-Rauchern, ungeachtet der Menge und Dauer des Zigarettenkonsums oder einer möglichen Exposition durch Passivrauchen, unterschieden. (109) Eine weitergehende Analyse, die den quantitativen Zigarettenkonsum berücksichtigt, wäre erforderlich, um zu überprüfen, ob eine Erweiterung um diesen Faktor die Performance des PHASES-Scores verbessern würde. (61,62) Außerdem könnte sich die häufig begleitende Arteriosklerose bei Rauchern protektiv auf die Rupturwahrscheinlichkeit ausgewirkt haben. Die arteriosklerotische Verkalkung und erhöhte Gefäßsteifigkeit verringern den Blutfluss und damit die Scherspannung innerhalb der Aneurysmen, was möglicherweise zu einem geringeren Rupturrisiko führt. (3) Auch der Faktor „Weibliches Geschlecht“ schien sich günstig auf das Rupturrisiko auszuwirken. In dieser Studie trat bei 56,8% der Männer und bei 47,6% der Frauen eine Aneurysmaruptur auf. Das durchschnittliche Alter der Frauen mit einer aSAB lag bei  $47,5 \pm 11,9$  (18-80) Jahren, während es bei den Männern bei  $52,7 \pm 7,1$  (41–71 Jahre) lag. Die Tatsache, dass das Risiko für eine aSAB bei Frauen erst ab einem Alter von etwa 55 Jahren ansteigt (9), könnte den protektiven Effekt in dieser Studie erklären. Eine weiterführende Analyse anhand einer Kohorte mit älteren Frauen wäre notwendig, um einen genaueren Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und einem Rupturrisiko für intrakranielle Aneurysmen zu überprüfen.

Ebenso nicht signifikant war der Faktor „Multiple Aneurysmen“, der ebenfalls auf eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur bei Vorhandensein von 2 oder mehr Aneurysmen hindeutete. Auch Greving et al. konnten keinen statistisch signifikanten Einfluss von multiplen Aneurysmen auf das Rupturrisiko feststellen. Sie wählten bei Vorhandensein mehrerer Aneurysmen jenes mit dem größten Durchmesser für die Analyse aus. Kleinere Aneurysmen, die möglicherweise rupturierten, konnten in der Analyse somit nicht miteingefasst werden. Dies könnte zu einer Unterschätzung des Rupturrisikos bei Personen mit multiplen Aneurysmen durch den PHASES Score führen. (1,110) Da multiple Aneurysmen häufiger bei Patient\*innen mit Risikofaktoren wie Hypertonus oder höherem Lebensalter auftreten, könnte es sein, dass der Faktor „multiple Aneurysmen“ nur in Kombination, nicht jedoch als unabhängiger Prädiktor für eine Ruptur relevant ist. (69) Die Aneurysmagröße, als häufig diskutierter Faktor in der Risikobewertung von Aneurysmen (22), hatte in dieser Analyse interessanterweise mit einer Odds Ratio von 1

keinen Einfluss auf die Rupturwahrscheinlichkeit. Dieses Ergebnis war jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant. Ebenso der Chi-Quadrat-Test zwischen der Aneurysmagröße ( $<7$  mm vs.  $\geq 7$  mm) und dem Auftreten einer Ruptur ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Ein möglicher Grund für diese Ergebnisse könnte die in dieser Studie untersuchte geringe Anzahl rupturierter Aneurysmen sein, sodass die Teststärke nicht ausreichte, um einen Zusammenhang zu erkennen. (111) Die Aneurysmagröße wurde anhand des maximalen Durchmessers ermittelt. Weitere morphologische Eigenschaften, wie der Aspect Ratio (Verhältnis der Aneurysmahöhe zur Halsbreite) oder der Size Ratio (Verhältnis der Aneurysmahöhe zum Durchmesser des Ursprungsgefäßes), wurden als Prädiktoren für eine Aneurysmaruptur identifiziert. (112) Die Berücksichtigung dieser Parameter in der Berechnung der Aneurysmagröße, könnte die Detektion von Hochrisikoaneurysmen verbessern. (80) Darüber hinaus könnte die kombinierte Betrachtung der Größe und Lokalisation, wie bei Dinger et al., erforderlich sein, um die Rolle der Aneurysmagröße genauer zu untersuchen. (3)

### **11.3 Schlussfolgerungen**

Die Annahme, dass kleine Aneurysmen ein geringeres Rupturrisiko haben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. (1) Allerdings zeigten sowohl die Regressionsanalyse als auch der Chi-Quadrat-Test in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aneurysmagröße und dem Eintreten einer Aneurysmaruptur.

Die Aneurysmagröße könnte ein relevanter Faktor in der Abschätzung des Rupturrisikos sein, sofern zwischen großen und kleinen Aneurysmen unterschieden wird (76) und weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Aneurysmalokalisation oder weitere morphologische Eigenschaften, in Kombination mit der Aneurysmagröße betrachtet werden. (80) Unterschiedliche Cut-off-Werte der Aneurysmagröße führen in Validierungsstudien zu heterogenen Ergebnissen, was eine Vereinheitlichung der Definitionen „klein“ und „groß“ für zukünftige Studien notwendig macht. (22)

Die retrospektive Ermittlung des PHASES-Scores anhand von Patient\*innen mit aSAB bestätigte die Ergebnisse vorangegangener Studien, die von einer geringen Sensitivität und Spezifität des Scores berichteten. (6,75) Mögliche Gründe dafür könnten einerseits die Grenzwerte für das Alter ( $>70$  Jahre) und die Aneurysmagröße ( $>7$  mm) und andererseits im Score nicht berücksichtigte Faktoren wie das Geschlecht, insbesondere in Kombination mit dem Alter, Rauchen, insbesondere in Bezug auf die Menge, sowie multiple Aneurysmen sein.

In dieser Arbeit konnten keine zusätzlichen, statistisch signifikanten Faktoren identifiziert werden, die nicht bereits im PHASES-Score berücksichtigt sind. Es bleibt fraglich, ob es notwendig ist bestimmte Untergruppen von intrakraniellen Aneurysmen zu identifizieren und einzelne Risikofaktoren für diese Untergruppen unterschiedlich stark zu werten.<sup>ii</sup>

## Literaturverzeichnis

1. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, u. a. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 1. Januar 2014;13(1):59–66.
2. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Dezember 2007;78(12):1365–72.
3. Dinger TF, Peschke J, Chihi M, Gümüs M, Said M, Santos AN, u. a. Small intracranial aneurysms of the anterior circulation: A negligible risk? *Eur J Neurol.* 2023;30(2):389–98.
4. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, u. a. The unruptured intracranial aneurysm treatment score. *Neurology.* 8. September 2015;85(10):881–9.
5. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, u. a. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology.* 25. April 2017;88(17):1600–6.
6. Pagiola I, Mihalea C, Caroff J, Ikka L, Chalumeau V, Iacobucci M, u. a. The PHASES score: To treat or not to treat? Retrospective evaluation of the risk of rupture of intracranial aneurysms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol.* 1. September 2020;47(5):349–52.
7. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, Bourcier R, Desal H, Lindgren A, u. a. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *Eur Stroke J.* September 2022;7(3):V.
8. Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjela H, Kela I, Kakarala CL, u. a. Surgical Clipping Versus Endovascular Coiling in the Management of Intracranial Aneurysms. *Cureus.* 13(12):e20478.
9. Hermann DM, Steiner T, Diener HC, Herausgeber. *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 [zitiert 6. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-43881>
10. Frączek MJ, Krzyżewski RM, Kliś KM, Kwinta BM, Popiela TJ, Stachura K. Unruptured intracranial aneurysms: Why should we focus on small aneurysms? A comprehensive update of recent findings. *Pol J Radiol.* 12. Januar 2024;89:e13–23.
11. Johnsen LH, Herder M, Vangberg T, Kloster R, Ingebrigtsen T, Isaksen JG, u. a. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms: impact of different definitions – the Tromsø Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. August 2022;93(8):902–7.
12. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, u. a. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to

- Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. *JAMA Neurol.* Mai 2019;76(5):588–97.
13. Jersey AM, Foster DM. Cerebral Aneurysm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 27. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507902/>
  14. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 1. Juli 2011;10(7):626–36.
  15. Fréneau M, Baron-Menguy C, Vion AC, Loirand G. Why Are Women Predisposed to Intracranial Aneurysm? *Front Cardiovasc Med.* 10. Februar 2022;9:815668.
  16. Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 29. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>
  17. Gefäßversorgung des Gehirns - Wissen @ AMBOSS [Internet]. [zitiert 12. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/gefassversorgung-des-gehirns>
  18. Arning C, Herausgeber. Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien: Ein Text-Bild-Atlas der methodischen Grundlagen, normalen und pathologischen Befunde [Internet]. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2002 [zitiert 16. Mai 2024]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-001-49>
  19. Gasparotti R, Liserre R. Intracranial aneurysms. *Eur Radiol.* 1. März 2005;15(3):441–7.
  20. Alfano JM, Kolega J, Natarajan SK, Xiang J, Paluch RA, Levy EI, u. a. Intracranial Aneurysms Occur More Frequently at Bifurcation Sites That Typically Experience Higher Hemodynamic Stresses. *Neurosurgery.* September 2013;73(3):497–505.
  21. G T, R C. Intracranial aneurysms: Review of current science and management. *Vasc Med Lond Engl [Internet].* Juni 2018 [zitiert 8. August 2023];23(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848228/>
  22. Merritt WC, Berns HF, Ducruet AF, Becker TA. Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. *Surg Neurol Int.* 6. Oktober 2021;12:506.
  23. Clinical presentation of cerebral aneurysms. *Eur J Radiol.* 1. Oktober 2013;82(10):1618–22.
  24. Unruptured Intracranial Aneurysms — Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *N Engl J Med.* 10. Dezember 1998;339(24):1725–33.
  25. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, u. a. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of

- surgical and endovascular treatment. *Lancet Lond Engl.* 12. Juli 2003;362(9378):103–10.
26. Etminan N, Dörfler A, Steinmetz H. Unruptured Intracranial Aneurysms- Pathogenesis and Individualized Management. *Dtsch Arzteblatt Int.* 3. April 2020;117(14):235–42.
  27. Hackett AM, Koester SW, Rhodenhiser EG, Scherschinski L, Rulney JD, Naik A, u. a. A comprehensive assessment of self-reported symptoms among patients harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Front Surg.* 21. April 2023;10:1148274.
  28. Subarachnoidalblutung - Wissen @ AMBOSS [Internet]. [zitiert 11. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/wissen/subarachnoidalblutung>
  29. Intrazerebrale Blutung - AMBOSS [Internet]. [zitiert 18. März 2025]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/fR0kmf?q=hirnblutung#Ydbe2cb4253e6d54c2320b4315cfcc031>
  30. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, u. a. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 31. März 2017 [zitiert 28. August 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0226>
  31. Kienzler J, Marbacher S, Remonda L, Soleman J, Ai Schlaeppli J, Leupold U, u. a. Outcome after In-Hospital Rebleeding of Rupture of Intracranial Aneurysms. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg.* Mai 2016;77(3):207–21.
  32. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet.* Januar 2007;369(9558):306–18.
  33. Sano H, Satoh A, Murayama Y, Kato Y, Origasa H, Inamasu J, u. a. Modified World Federation of Neurosurgical Societies Subarachnoid Hemorrhage Grading System. *World Neurosurg.* Mai 2015;83(5):801–7.
  34. Behrouz R, Birnbaum LA, Jones PM, Topel CH, Misra V, Rabinstein AA. Focal Neurological Deficit at Onset of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Frequency and Causes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1. November 2016;25(11):2644–7.
  35. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg.* 1. Januar 1968;28(1):14–20.
  36. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES, u. a. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* August 2015;46(8):2368–400.
  37. Neuroradiologie DG für. Angiografie | neuroradiologie.de [Internet]. [zitiert 6. März 2024]. Verfügbar unter: <http://www.dgnr.org/de-DE/80/angiografie>

38. Koppe R, Klotz E, Grass M, Rasche V, Op De Beek J, Moret J. Die 3-D-Rotationsangiographie (3-D-RA) in der Neuroradiologie. *Klin Neuroradiol.* Juni 2003;13(2):55–65.
39. Angiografie - AMBOSS [Internet]. [zitiert 6. März 2024]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/An0RDg#Z6bc91530445d671ea68bedc2b7038f88>
40. Wang H, Li W, He H, Luo L, Chen C, Guo Y. 320-Detector row CT angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms: Comparison with conventional digital subtraction angiography. *Clin Radiol.* Januar 2013;68(1):e15–20.
41. Roth C. Wertigkeit der CT- und MR-Angiographie zur Diagnostik intrakranieller Aneurysmen. *Radiol.* 1. Februar 2011;51(2):106–12.
42. Magnetresonanztomografie - AMBOSS [Internet]. [zitiert 25. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/pN0LXg?q=gadolinium#Z7e9a35d3b90c239e6a3109dbd696ab60>
43. Murph D, Kamer A, Cohen-Gadol A. Imaging Evaluation of SAH and Aneurysm. In: Cohen-Gadol A, Herausgeber. *Neurosurgical Atlas* [Internet]. Neurosurgical Atlas, Inc.; 2017 [zitiert 6. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.neurosurgicalatlas.com/volumes/neuroradiology/cranial-disorders/vascular-disease/imaging-evaluation-of-sah-and-aneurysm>
44. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2017 [zitiert 21. Mai 2024]. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/187300/Aneurysmatische-Subarachnoidalblutung>
45. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, u. a. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. 1. April 2022 [zitiert 11. Januar 2025]; Verfügbar unter: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/137/6/article-p1707.xml>
46. Ikram A, Javaid MA, Ortega-Gutierrez S, Selim M, Kelangi S, Anwar SMH, u. a. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 1. November 2021 [zitiert 11. Januar 2025];30(11). Verfügbar unter: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(21\)00469-9/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(21)00469-9/fulltext)
47. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JDM, Luijckx GJ, u. a. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* August 2015;46(8):2100–6.
48. Ciurea A, Palade C, Voinescu D, Nica D. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm – Literature review. *J Med Life.* 15. Juni 2013;6(2):120–5.
49. Chan AY, Choi EH, Yuki I, Suzuki S, Golshani K, Chen JW, u. a. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Developing treatments. *Brain Hemorrhages.* 1. März 2021;2(1):15–23.

50. Goursaud S, Martinez de Lizarrondo S, Grolleau F, Chagnot A, Agin V, Maubert E, u. a. Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: Is There a Relevant Experimental Model? A Systematic Review of Preclinical Literature. *Front Cardiovasc Med.* 15. November 2021;8:752769.
51. le Roux AA, Wallace MC. Outcome and Cost of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1. April 2010;21(2):235–46.
52. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):171–9.
53. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, u. a. Cerebral Aneurysms: Formation, Progression, and Developmental Chronology. *Transl Stroke Res.* April 2014;5(2):167–73.
54. Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. *Neuromolecular Med.* Dezember 2019;21(4):325–43.
55. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, u. a. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture. *Curr Neurovasc Res.* August 2013;10(3):247–55.
56. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, u. a. Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg.* Oktober 2019;130:277–84.
57. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* Mai 2017;159(5):811–21.
58. Backes D, Vergouwen MDI, Tiel Groenestege AT, Bor ASE, Velthuis BK, Greving JP, u. a. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke.* Mai 2015;46(5):1221–6.
59. Brinjikji W, Zhu YQ, Lanzino G, Cloft HJ, Murad MH, Wang Z, u. a. Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* April 2016;37(4):615–20.
60. van der Kamp LT, Rinkel GJE, Verbaan D, van den Berg R, Vandertop WP, Murayama Y, u. a. Risk of Rupture After Intracranial Aneurysm Growth. *JAMA Neurol.* Oktober 2021;78(10):1–8.
61. Andreasen TH, Bartek J, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* Dezember 2013;44(12):3607–12.

62. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*. April 2013;44(4):984–7.
63. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke*. September 2010;41(9):1969–77.
64. Güresir E, Vatter H, Schuss P, Platz J, Konczalla J, de Rochement RDM, u. a. Natural history of small unruptured anterior circulation aneurysms: a prospective cohort study. *Stroke*. November 2013;44(11):3027–31.
65. Juvela S. Treatment Scoring of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. September 2019;50(9):2344–50.
66. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Greving JP, Algra A. Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Juni 2013;84(6):619–23.
67. Gupta P, Sharma A, Singh J, Tanwar A. A Rare Case Report of Multiple Intracranial Aneurysms with Factor VII Deficiency. *Asian J Neurosurg*. 2018;13(3):814–6.
68. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, u. a. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms. *Stroke*. April 2018;49(4):848–55.
69. Deniwar MA. Management of multiple and unruptured cerebral aneurysms. *Egypt J Neurosurg*. 12. September 2022;37(1):26.
70. Bor ASE, Rinkel GJE, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, u. a. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain J Neurol*. Oktober 2008;131(Pt 10):2662–5.
71. Hu S, Yu N, Li Y, Hao Z, Liu Z, Li MH. A Meta-Analysis of Risk Factors for the Formation of de novo Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 1. Oktober 2019;85(4):454–65.
72. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJE, u. a. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain J Neurol*. Oktober 2005;128(Pt 10):2421–9.
73. Vourla E, Filis A, Cornelius JF, Bostelmann R, Turowski B, Kalakoti P, u. a. Natural History of De Novo Aneurysm Formation in Patients with Treated Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Ten-Year Follow-Up. *World Neurosurg*. 1. Februar 2019;122:e291–5.
74. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol*. Januar 2006;65(1):18–25; discussion 25-27.

75. Rutledge C, Jonzson S, Winkler EA, Raper D, Lawton MT, Abla AA. Small Aneurysms with Low PHASES Scores Account for Most Subarachnoid Hemorrhage Cases. *World Neurosurg.* 1. Juli 2020;139:e580–4.
76. Varble N, Tutino VM, Yu J, Sonig A, Siddiqui AH, Davies JM, u. a. Shared and Distinct Rupture Discriminants of Small and Large Intracranial Aneurysms. *Stroke.* April 2018;49(4):856–64.
77. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, u. a. MORPHOLOGY PARAMETERS FOR INTRACRANIAL ANEURYSM RUPTURE RISK ASSESSMENT. *Neurosurgery.* August 2008;63(2):185–97.
78. Ma D, Tremmel M, Paluch RA, Levy ELI, Meng H, Mocco J. Size ratio for clinical assessment of intracranial aneurysm rupture risk. *Neurol Res.* Juni 2010;32(5):482–6.
79. Rousseau O, Karakachoff M, Gaignard A, Bellanger L, Bijlenga P, Beaufils PCD, u. a. Location of intracranial aneurysms is the main factor associated with rupture in the ICAN population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. Februar 2021;92(2):122–8.
80. Zheng Y, Xu F, Ren J, Xu Q, Liu Y, Tian Y, u. a. Assessment of intracranial aneurysm rupture based on morphology parameters and anatomical locations. *J NeuroInterventional Surg.* Dezember 2016;8(12):1240–6.
81. Abboud T, Rustom J, Bester M, Czorlich P, Vittorazzi E, Pinnschmidt HO, u. a. Morphology of Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg.* März 2017;99:610–7.
82. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *Sci World J.* 2015;2015:954954.
83. Lindgren A, Vergouwen MD, Van Der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, u. a. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Stroke Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 15. August 2018 [zitiert 29. August 2023];2018(8). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003085.pub3>
84. Gramlich S, Wittmann N. Aneurysma-Clipping. *Im OP.* September 2019;09(05):186–91.
85. Tronnier V, Lütke M, Schaffenberg K. Das Hirnaneurysma. *Im OP.* 23. Juni 2016;06(04):153–8.
86. Germany DV für G Heidelberg. Hirnaneurysma: Informationen & Hirnaneurysma-Spezialisten [Internet]. [zitiert 5. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.leading-medicine-guide.com/de/erkrankungen/kreislauf/hirnaneurysma>
87. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* Juli 1991;75(1):8–14.

88. Aneurysmabehandlung [Internet]. [zitiert 7. März 2024]. Verfügbar unter: <https://neuroradiologie.umg.eu/aerzte-zuweiser/therapeutische-verfahren/neurovaskulaere-interventionen/aneurysmabehandlung/>
89. Simgen A, Junk D, Reith W. Flow Diverter: Eine neue Therapiemöglichkeit für intrakranielle Aneurysmen. *Radiol.* Dezember 2012;52(12):1118–24.
90. Simgen A. Einsatz von Flow-Divertern zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Radiol.* April 2020;60(4):303–9.
91. Roumia S. Woven EndoBridge (WEB) als intrasakuläre Methode des Aneurysmaverschlusses. *Radiol.* 1. April 2020;60(4):310–6.
92. Nasr DM, Brown RD. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Curr Cardiol Rep.* 21. Juli 2016;18(9):86.
93. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, u. a. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet.* September 2005;366(9488):809–17.
94. Zhe S, Yachao Z, Xuanmin G, Junchao F, Jinsheng Y, Tao L, u. a. Systematic review of treatment for unruptured intracranial aneurysms: clipping vs coiling. *Turk Neurosurg* [Internet]. 2018 [zitiert 3. Februar 2025]; Verfügbar unter: [http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary\\_en\\_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.23729-18.1](http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.23729-18.1)
95. Nasra M, Maingard JT, Hall J, Mitreski G, Kuan Kok H, Smith PD, u. a. Clipping versus coiling: A critical re-examination of a decades old controversy. *Interv Neuroradiol.* Februar 2024;30(1):86–93.
96. Hammed A, Al-Qiami A, Alomari O, Otmani Z, Hammed S, Sarhan K, u. a. Preventive clipping versus coiling in unruptured intracranial aneurysms: A comprehensive meta-analysis and systematic review to explore safety and efficacy. *Neurol Sci* [Internet]. 30. Januar 2025 [zitiert 3. Februar 2025]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07963-1>
97. Li L, Zhang X, Feng Z, Zhao R, Hong B, Xu Y, u. a. Risk Factors for Intraprocedural Rupture in the Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Single-Center Experience with 1232 Procedures. *World Neurosurg.* März 2019;123:e9–14.
98. Kawabata S, Imamura H, Adachi H, Tani S, Tokunaga S, Funatsu T, u. a. Risk factors for and outcomes of intraprocedural rupture during endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurointerventional Surg.* April 2018;10(4):362–6.
99. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Comparative Effectiveness of Unruptured Cerebral Aneurysm Therapies. *Stroke.* April 2013;44(4):988–94.

100. Hemmerich WA. Binomiale Logistische Regression | StatistikGuru.de [Internet]. [zitiert 18. März 2025]. Verfügbar unter: <https://statistikguru.de/spss/binomiale-logistische-regression/alle-ergebnisse-zusammengefasst.html>
101. Hemmerich WA. Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit: Interpretation der Ergebnisse | StatistikGuru.de [Internet]. [zitiert 2. März 2025]. Verfügbar unter: <https://statistikguru.de/spss/chi-quadrat-test-unabhaengigkeit/interpretation.html>
102. t-Test, Chi-Quadrat, ANOVA, Regression, Korrelation... [Internet]. [zitiert 18. März 2025]. Verfügbar unter: <https://datatab.de/tutorial/lineare-regression>
103. Schunck R, Nisic N. Vorsicht bei Vorschlägen zur Interpretation von Regressionen mit Interaktionsvariablen. *KZfSS Köln Z Für Soziol Sozialpsychologie*. 1. März 2020;72(1):109–19.
104. Pettersson SD, Skrzybkowska P, Pietrzak K, Och A, Siedlecki K, Czapla-Iskrzycka A, u. a. Evaluation of PHASES Score for Predicting Rupture of Intracranial Aneurysms: Significance of Aneurysm Size. *World Neurosurg*. April 2024;184:e178–84.
105. Neyazi B, Sandalcioglu IE, Maslehaty H. Evaluation of the risk of rupture of intracranial aneurysms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to the PHASES score. *Neurosurg Rev*. Juni 2019;42(2):489–92.
106. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, u. a. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm. *Stroke*. August 2017;48(8):2105–12.
107. Sánchez van Kammen M, Greving JP, Kuroda S, Kashiwazaki D, Morita A, Shiokawa Y, u. a. External Validation of the ELAPSS Score for Prediction of Unruptured Intracranial Aneurysm Growth Risk. *J Stroke*. September 2019;21(3):340–6.
108. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Mai 1993;24(5):639–46.
109. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, u. a. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. Dezember 2005;36(12):2773–80.
110. Neyazi B, Swiatek VM, Skalej M, Beuing O, Stein KP, Hattingen J, u. a. Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Ther Adv Neurol Disord*. 14. Dezember 2020;13:1756286420966159.
111. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2010 [zitiert 20. März 2025]. Teststärke (Power). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/teststaerke-power-09096b1c-8bfd-4241-80d3-edc61cfc1ca8>
112. Sanchez S, Hickerson M, Patel RR, Ghazaleh D, Tarchand R, Paranjape GS, u. a. Morphological Characteristics of Ruptured Brain Aneurysms: A Systematic

Literature Review and Meta-Analysis. Stroke Vasc Interv Neurol. März  
2023;3(2):e000707.

# KI-System-Anwendungen

---

## <sup>i</sup> Prompt:

Hintergrund: Der PHASES-Score wurde entwickelt, um das 5-Jahres-Rupturrisiko zufällig detektierter intrakranieller Aneurysmen einzuschätzen und als Entscheidungshilfe für oder gegen eine präventive Behandlung zu dienen. Er wird für seine geringe Sensitivität und für das Fehlen relevanter Risikofaktoren kritisiert. Zur Validierung des PHASES-Scores sind weitere Studien notwendig.

Zielsetzung: Überprüfen der Anwendbarkeit des PHASES-Scores im klinischen Gebrauch und Identifikation weiterer relevanter Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur.

Methoden: Retrospektive Evaluation des PHASES-Scores anhand von 182 Patient\*innen mit und ohne aneurysmatische Subarachnoidalblutung in einer monozentrischen Studie. Überprüfen der Score-Performance mittels ROC-Analyse und Untersuchen zusätzlicher Risikofaktoren mittels binomialer Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Rupturierte Aneurysmen waren im Mittel 6,8 mm groß, und 94,4% der Patient\*innen mit aSAB waren <70 Jahre alt. Von 90 (49,5%) Fällen mit aSAB hatten 53 (58,9%) einen PHASES-Score von  $\leq 5$ , was einem Rupturrisiko von bis zu 1,3 % über 5 Jahre entspricht. Der Score lag für rupturierte Aneurysmen  $\geq 7$  mm im Mittel bei 8,08 und für  $<7$  mm bei 3,69. Die AUC des PHASES-Scores war für Aneurysmen  $< 7$  mm moderat (0,653;  $p = 0,008$ ), während sie für größere Aneurysmen (0,616;  $p = 0,071$ ) und das Gesamtkollektiv (0,567;  $p = 0,12$ ) geringer ausfiel. In der Regressionsanalyse zeigte das Alter einen protektiven Einfluss auf die Rupturwahrscheinlichkeit (OR = 0,948; 95% KI: 0,916- 0,980;  $p=0,002$ ). Aneurysmen in der ACA (OR=2,594; 95% KI: 1,112- 6,053;  $p=0,027$ ) und der posterioren Zirkulation (OR= 4,401; 95% KI: 1,717- 11,280;  $p=0,002$ ) waren mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert. Geschlecht, multiple Aneurysmen und Rauchen hatten keinen signifikanten Einfluss.

Schlussfolgerungen: Der PHASES Score unterschätzte in dieser Studie für den Großteil der Patient\*innen, insbesondere für Aneurysmen  $<7$  mm, das Rupturrisiko. Es bleibt fraglich, ob der PHASES-Score als valides Risikomanagement-Tool im klinischen Gebrauch herangezogen werden sollte. Insbesondere für die Einschätzung des Rupturrisikos kleiner Aneurysmen  $< 7$ mm und die Identifikation weiterer Risikofaktoren sind zusätzliche Analysen und die Weiterentwicklung des Scores erforderlich.

Übersetze dieses Abstract ins Englische in einer wissenschaftlichen Schreibweise.

## ChatGPT:

Background: The PHASES score was developed to estimate the 5-year rupture risk of incidentally detected intracranial aneurysms and to serve as a decision-making tool for or against preventive treatment. It has been criticized for its low sensitivity and the absence of relevant risk factors. Further studies are needed to validate the PHASES score.

Objective: To assess the applicability of the PHASES score in clinical practice and identify additional relevant risk factors for aneurysm rupture.

---

Methods: A retrospective evaluation of the PHASES score was conducted on 182 patients with and without aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) in a monocentric study. The score's performance was assessed using ROC analysis, and additional risk factors were examined using binary logistic regression.

Results: Ruptured aneurysms had an average size of 6.8 mm, and 94.4% of patients with aSAH were <70 years old. Of the 90 (49.5%) cases with aSAH, 53 (58.9%) had a PHASES score of  $\leq 5$ , corresponding to a rupture risk of up to 1.3% over 5 years. The score for ruptured aneurysms was 8.08 for those  $\geq 7$  mm and 3.69 for those <7 mm. The AUC of the PHASES score was moderate for aneurysms <7 mm (0.653;  $p = 0.008$ ), while it was lower for larger aneurysms (0.616;  $p = 0.071$ ) and the overall cohort (0.567;  $p = 0.12$ ).

Regression analysis showed that age had a protective effect on rupture risk (OR = 0.948; 95% CI: 0.916-0.980;  $p = 0.002$ ). Aneurysms in the ACA (OR = 2.594; 95% CI: 1.112-6.053;  $p = 0.027$ ) and the posterior circulation (OR = 4.401; 95% CI: 1.717-11.280;  $p = 0.002$ ) were associated with an increased rupture risk. Gender, multiple aneurysms, and smoking had no significant effect.

Conclusions: The PHASES score underestimated rupture risk for most patients in this study, particularly for aneurysms <7 mm. It remains questionable whether the PHASES score should be used as a reliable risk management tool in clinical practice. Further analysis and refinement of the score are needed, particularly for assessing rupture risk in small aneurysms <7 mm and identifying additional risk factors.

ChatGPT 3.5, OpenAI, 19.03.2025; <https://chatgpt.com>

ii Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- Name und Version des Tools: ChatGPT 3.5
- Anbieter: OpenAI
- Datum der Generierung der Inhalte: 21.08.2024, 11.01.2025, 06.02.2025, 15.02.2025, 16.02.2025, 02.03.2025, 19.03.2025)
- Adresse: <https://chatgpt.com>