

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder
der Universitätsmedizin Greifswald

Thema:

Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen bei Patienten nach Subarachnoidalblutung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades eines
Doktors der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2020

vorgelegt von:
Cornelia Kaske
geb. am: 20.07.1982
in: Berlin

Prodekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	PD Dr. med. Michael. Fritsch (Betreuer)
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Ullrich Meier (Berlin)
Ort, Raum:	Online-Disputation
Tag der Disputation:	14.06.2021

INHALTSVERZEICHNIS

EINFÜHRUNG	6
1.1. Subarachnoidalblutung.....	6
1.2. Intrazerebrale Aneurysmen	6
1.3. Morphologie.....	7
1.4. Pathomechanismus der sakkulären Aneurysmen	8
1.5. Lokalisation.....	9
1.6. <i>De novo</i> - Aneurysmen.....	10
1.7. Manifestation – Klinik	12
1.7.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung	12
1.8. Komplikationen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.....	14
1.8.1. Rezidivblutung	14
1.8.2. Zerebrale Ischämie und Vasospasmen	15
1.8.3. Hydrozephalus	16
1.9. Diagnostik.....	16
1.9.1. CT-Angiographie.....	18
1.9.2.. MR-Angiographie.....	18
1.9.3. Digitale Subtraktionsangiographie	21
1.9.4. Die Angiographie als Screeningmethode	23
1.10. Therapie intrakranieller Aneurysmen	23
1.10.1. Chirurgische Therapie	23
1.10.3. Wahl des Therapieverfahrens	24
1.11. Ziel der Dissertation.....	27
PATIENTEN UND METHODEN	29
2.1. Patientenpopulation.....	29

2.2.	Instrumente.....	32
2.3.	Auswertung der MR-Angiogramme	32
2.4.	Management der detektierten <i>de novo</i> -Aneurysmen.....	33
2.5.	Statistik.....	33
	ERGEBNISSE.....	34
3.1.	Analyse der Risikofaktoren.....	40
3.1.1.	Nikotinkonsum	42
3.1.2.	Positive Familienanamnese	44
3.1.3.	Alkoholkonsum	44
3.1.4.	Multiple Aneurysmen.....	45
3.1.5.	Geschlecht	45
3.1.6.	Arterielle Hypertonie.....	45
	DISKUSSION	46
4.1.	Risikofaktoren.....	50
4.2.	Rupturrisiko – Umgang mit unrupturierten intrazerebralen Aneurysmen	54
4.3.	Gestaltung eines Screenings.....	62
	ZUSAMMENFASSUNG	65
	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
	TABELLENVERZEICHNIS	74
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
	ANHANG.....	76
9.1.	Anschreiben.....	76
9.2.	Fragebogen.....	77
9.3.	Wissenschaftlicher Vortrag auf der 60. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie.....	84
9.4.	Eidesstattliche Erklärung	89
9.5.	Danksagung.....	90

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
ACI	Arteria carotis interna
ACOM	Arteria communicans anterior
BA	Arteria basilaris
CTA	Computertomographie-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MCA	Arteria cerebri media
PCOM	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
SAB	Subarachnoidalblutung
TOF	time of flight
VA	Arteria vertebralis

EINFÜHRUNG

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung ist trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie eines der schwerwiegendsten Krankheitsbilder der Neurochirurgie, verbunden mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate, weshalb ihr trotz ihrer Seltenheit eine besondere Bedeutung zukommt. Im Folgenden werde ich näher auf das Krankheitsbild eingehen.

1.1. Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung zählt zu den hämorrhagischen Schlaganfällen, deren Einteilung nach Lokalisation der Blutung erfolgt. Man unterscheidet intrazerebrale, subdurale, epidurale und Subarachnoidalblutungen. Bei der Subarachnoidalblutung, kurz SAB, handelt es sich um eine Blutung in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum zwischen Arachnoidea und Pia mater. Der Subarachnoidalraum nimmt anatomisch eine besondere Stellung ein, da er das gesamte Gehirn umgibt, die Hirnnerven umschließt und von sämtlichen großen zerebralen Gefäßen durchzogen wird. Die Ausbreitung einer Subarachnoidalblutung verläuft fokal, d.h. lokal begrenzt, oder diffus - das Extravasat kann sich mit dem Liquor vermischen und sich diffus im Subarachnoidalraum entlang der Zisternen und Sulci verteilen. Das Verteilungsmuster der Subarachnoidalblutung in der Computertomographie gibt Aufschlüsse über den möglichen Ursprung eines rupturierten Aneurysmas (Osborn et al., 2019).

Es werden traumatische und nicht-traumatischen Subarachnoidalblutungen unterschieden. Die nicht-traumatische Subarachnoidalblutung tritt spontan auf und wird in den meisten Fällen durch die Ruptur eines intrazerebralen sakkulären Aneurysmas verursacht (80 bis 85%) (Brown & Broderick, 2014; van Gijn et al., 2007). Andere spontane Subarachnoidalblutungen können durch eine breite Vielfalt von Entitäten hervorgerufen sein, z.B. Dissektionen, venöse Blutungen, Vaskulitiden, Amyloidangiopathien oder das reversible Vasokonstriktionssyndrom. In 10 bis 12 % der Fälle bleibt die Genese der Subarachnoidalblutung ungeklärt (Osborn et al., 2019).

1.2. Intrazerebrale Aneurysmen

Als Aneurysmen werden allgemein lokal begrenzte Erweiterungen der arteriellen Gefäßwand bezeichnet, die nach Form und Ätiologie weiter differenziert werden. Ursächlich ist immer eine angeborene oder erworbene Schwäche der Gefäßwand. Im

Fälle eines echten Aneurysmas sind alle Teile der Gefäßwand von der Ausweitung betroffen. Die Schwäche kann durch angeborene Mediafehlbildungen, Arteriosklerose oder entzündliche Prozesse bedingt sein (Riede & Schaefer, 1999/2001).

Falsche Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen resultieren aus einer Ruptur oder Teilruptur der Gefäßwand, wobei sich das Gefäßextravasat durch den Gerinnungsprozess mit dem umliegenden Gewebe zu einem endothelialisierten Hämatom organisiert, welches durch Druck auf das Gefäß die Ruptur tamponiert (Riede & Schaefer, 1999/2001; Stehbins, 1990). Prädilektionsstellen für falsche Aneurysmen sind Extremitätenarterien nach Stichverletzungen oder im Bereich der A. carotis und des Aortenisthmus nach Dezelerationstraumen (Verkehrsunfall, Schleudertrauma) (Riede & Schaefer, 1999/2001). Intrakraniell spielen sie eine eher untergeordnete Rolle.

Intrakranielle Aneurysmen sind typischerweise echte Aneurysmen und entstehen an den Verzweigungen großer arterieller Gefäße des *Circulus arteriosus Willisii* und der A. cerebri media, da hier die hämodynamischen Kräfte am größten sind. Sie werden entsprechend ihrer makroskopischen Erscheinung weiter unterschieden.

1.3. Morphologie

Sakkuläre oder beerenförmige Aneurysmen sind intrakraniell am häufigsten. 90 % der sakkulären Aneurysmen sind in der vorderen Zirkulation des *Circulus arteriosus Willisii* anzutreffen (Meyer et al., 1995; Osborn et al., 2019). Auf die Entstehung und Lokalisation zerebraler sakkulärer Aneurysmen wird im weiteren Text detaillierter eingegangen.

Von sakkulären Aneurysmen morphologisch abzugrenzen sind fusiforme Aneurysmen. Hierbei handelt es sich um diffuse Dilatationen der gesamten Gefäßzirkumferenz einer Arterie mit begrenzter Ausdehnung. Ähnlich dem Aortenaneurysma werden sie meist durch arteriosklerotische Veränderungen verursacht, seltener durch andere Ursachen wie z.B. Traumata, Infektionen oder Tumore. Es ist außerdem eine Assoziation mit genetischen Erkrankungen wie Ehlers-Danlos- oder Marfan-Syndrom bekannt. Fusiforme Aneurysmen sind sehr selten und treten meistens in der hinteren Zirkulation auf (Meyer et al., 1995; Osborn et al., 2019).

Pseudoaneurysmen sind mit ein bis sechs Prozent aller intrakranieller Aneurysmen ebenfalls sehr selten. Sie werden durch spezifische Ereignisse, wie Traumata,

Infektionen, Neoplasien, Drogenabusus oder Operationen, verursacht, und betreffen häufiger extrakranielle als intrakranielle Gefäße. Intrakraniell sind typischerweise mittelgroße Arterien, distal des *Circulus arteriosus Willisii* betroffen (Osborn et al., 2019).

Dissektionen sind intrakraniell eher selten anzutreffen und führen nur selten zu einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. Sie betreffen am ehesten den extrakraniellen Anteil der A. carotis interna oder der A. vertebralis. Sie werden aufgrund von Teilthrombosierungen häufig durch Ischämien symptomatisch (Meyer et al., 1995).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Ektasien. Hierbei handelt es sich um generalisierte Gefäßerweiterungen ohne aneurysmatische Dilatation. Sie treten zumeist in der hinteren Zirkulation auf.

1.4. Pathomechanismus der sakkulären Aneurysmen

Sakkuläre Aneurysmen sind nicht kongenital, sondern erworben. Ursächlich ist meistens das Fehlen zweier wichtiger struktureller Komponenten der arteriellen Gefäßwand: die Lamina elastica interna und die Tunica media. Durch lokale Ausdünnung der Gefäßwand neigt ein Teil der Zirkumferenz des Gefäßes zur Ausdehnung und dementsprechend zur Ruptur. Der Verlust der Gefäßwandschichten kann mehrere Ursachen haben. Zusammenfassend steht das Zusammenspiel persistierender inflammatorischer Veränderungen in Kombination mit exzessiven hämodynamischen Kräften im Vordergrund (Osborn et al., 2019). Ursächlich werden genetische Veränderungen mit Prädisposition zur Aneurysmenentwicklung und –ruptur diskutiert. Beschrieben wird eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung sakkulärer Aneurysmen im Rahmen erblicher Vaskulopathien, wie z.B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom Typ II und IV, fibromuskuläre Dysplasie oder autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung. Es gibt familiäre Häufungen von sakkulären Aneurysmen ohne bekannte vererbte Bindegewebserkrankung innerhalb der Familie. Mit einem vier- bis zehnfach höherem Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung ist eine positive Familienanamnese der stärkste bekannte Risikofaktor für eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung (Osborn et al., 2019).

1.5. Lokalisation

Die Mehrzahl der intrakraniellen Aneurysmen (90 %) gehört dem beerenförmigen Typus an. Davon sind aufgrund des hämodynamischen Stresses 85 % typischerweise an den Bifurkationen der großen arteriellen Gefäße des *Circulus arteriosus Willisii* lokalisiert; 90 % in der vorderen Zirkulation. Es werden folgende Häufigkeitsverteilungen beschrieben: in etwa ein Drittel im Bereich der A. communicans anterior (Acom), ein Drittel im Flussgebiet der A. carotis interna (ACI), dem auch die A. communicans posterior (Pcom) und die A. ophtalmica zugeordnet werden, sowie 20 % im Bereich der A. cerebri media (MCA) (Keedy, 2006; Meyer et al., 1995; Osborn et al., 2019). In der vertebrobasilären Zirkulation entstehen ca. 10 % der sakkulären Aneurysmen, hauptsächlich im Bereich des Basilariskopfes. Die zweithäufigste Lokalisation im hinteren Kreislauf ist die A. posterior inferior cerebelli (PICA) (Osborn et al., 2019).

Multiple Aneurysmen treten in 20 % der Fälle auf (Meyer et al., 1995; Osborn et al., 2019).



ABBILDUNG 1 CIRCULUS ARTERIOSUS WILLISI 3D-Rekonstruktion einer CT-Angiographie mit Blick auf den *Circulus arteriosus Willisii*. Zur Darstellung kommt ein Aneurysma der A. communicans anterior links.

(Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus)

1.6. *De novo* - Aneurysmen

Entgegen der ehemals vorherrschenden Annahme, dass intrazerebrale Aneurysmen ausschließlich kongenital angelegt sind und es sich bei der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung um ein einmaliges Ereignis im Leben eines Menschen handelt, zeigten Studien, dass einige Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung eine erneute Subarachnoidalblutung erleiden, obwohl alle detektierbaren Aneurysmen erfolgreich behandelt wurden (Wermer et al., 2005). In der Mehrzahl der Fälle gehen diese Blutungen von einem Aneurysma aus, das sich an einer anderen Stelle befindet als das zuvor behandelte Aneurysma (Tsutsumi et al., 2001). Solche Aneurysmen, die nachweislich neu entstanden sind, werden „*de novo* - Aneurysmen“ genannt.

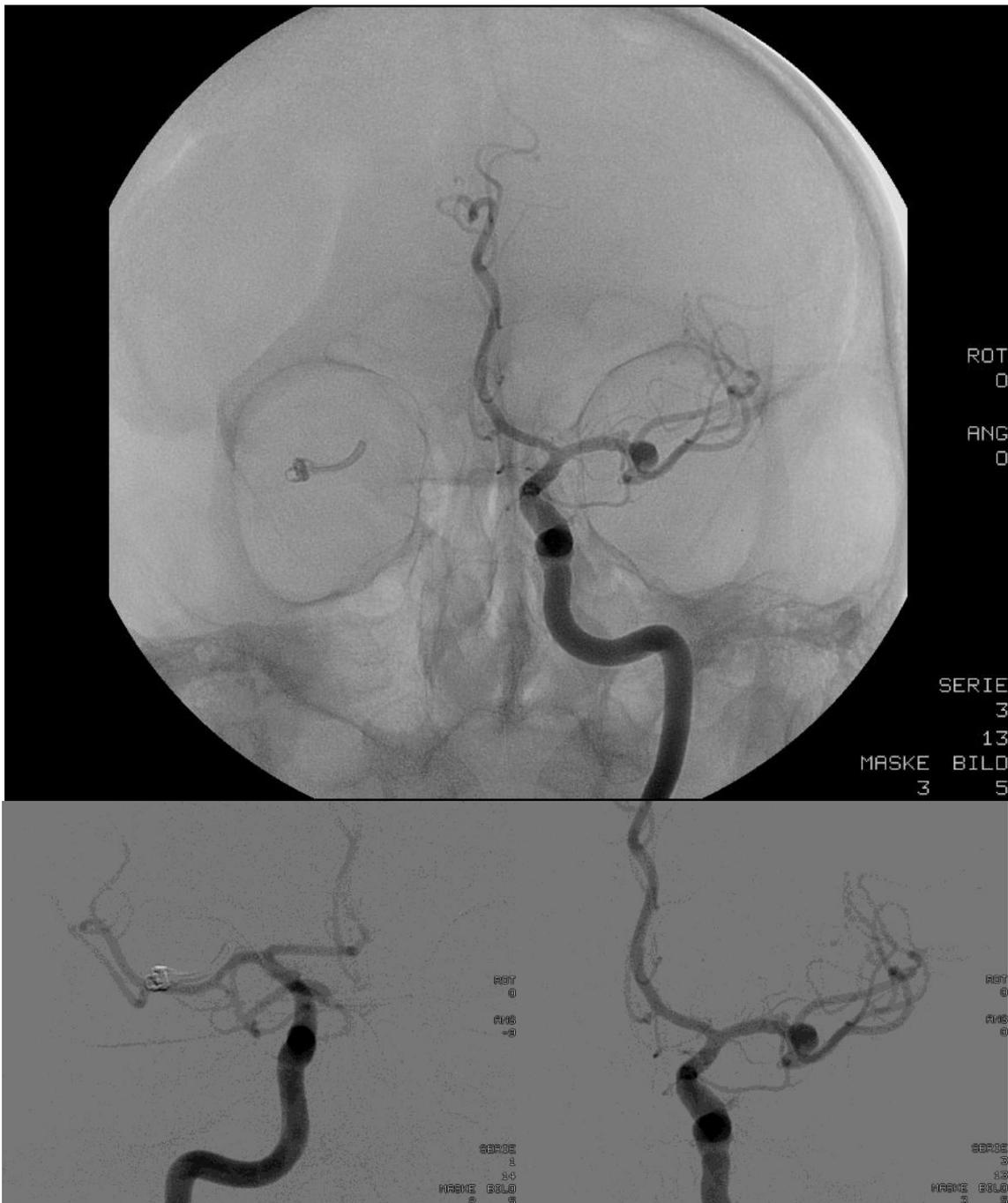


ABBILDUNG 2 DE NOVO ANEURYSMA *de novo*-Aneurysma der A. cerebri media links mit sichtbarem Gefäß-Clip nach Okklusion eines Aneurysmas der A. cerebri media der Gegenseite

(Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsklinik Greifswald)

1.7. Manifestation – Klinik

Die Mehrzahl intrakranieller Aneurysmen bleibt zeitlebens asymptomatisch. Die Zahl asymptomatischer Träger eines unrupturierten - inzidentellen - Aneurysmas innerhalb der Normalbevölkerung liegt bei ungefähr 2,3 % bis 2,8 %. Die Prävalenz steigt mit dem Alter (Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H, 2002; Rinkel, 2008). Die häufigste Manifestation eines intrakraniellen Aneurysmas ist die aneurysmatische Subarachnoidalblutung (Meyer et al., 1995). Kardinalsymptome einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung sind plötzlich auftretende heftige Kopfschmerzen, die als „wie noch nie“ beschrieben werden (75 %). Erbrechen (30 %) und Meningismus (30 %) als Begleitsymptom sind möglich (Osborn et al., 2019). Der Ruptur eines Aneurysmas gehen nur selten weitere Symptome voraus. Es werden Hirnnervenaffektionen, Kopfschmerzen und selten auch transitorisch ischämische Attacken (TIA) bis zu Infarkten durch thrombosierte Aneurysmen beschrieben. Am häufigsten ist die Parese des Hirnnerven III in Folge eines Aneurysmas der A. communicans posterior. Solche Symptome stellen wichtige Warnhinweise dar. Das „*Warning leak*“ ist ein von einem Teil der Patienten wenige Tage bis zwei Wochen vor einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erlebter Warnkopfschmerz, der Folge einer kurzen und leichten Blutung vor der eigentlichen Aneurysmenruptur ist (Meyer et al., 1995; Osborn et al., 2019). Die Rupturrate symptomatischer Aneurysmen ist höher als die asymptomatischer Aneurysmen. In einer Studie mit 5-Jahres-Follow-up starben 26 % der Patienten mit symptomatischem Aneurysma an einer Subarachnoidalblutung im Gegensatz zu 2,6 % mit asymptomatischem Aneurysma (Meyer et al., 1995).

1.7.1. Aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung ist in 90 % Erstmanifestation eines intrakraniellen Aneurysmas. Andere intrakranielle Blutungen, wie beispielsweise intrazerebrale Blutungen oder ventrikuläre Blutungen, sind nach Aneurysmenruptur ebenfalls möglich, jedoch deutlich seltener. Die Prävalenz der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung liegt bei zehn bis zwölf pro 100.000 Menschen pro Jahr. Sie macht drei bis fünf Prozent der akuten Schlaganfälle aus. Die Prävalenz steigt mit dem Alter. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Frauen sind ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Männer (Osborn et al., 2019).

Eine schwere Subarachnoidalblutung führt zu einer schnellen Zustandsverschlechterung mit Beeinträchtigung des Bewusstseins (Meyer et al., 1995). Die Mortalitätsrate nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung liegt trotz Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten bei 35 % innerhalb der ersten drei Monate (Macdonald & Schweizer, 2017). Einer von acht Patienten stirbt noch vor Erreichen des Krankenhauses. Wird die Blutung überlebt, erwartet weitere 30 % der Patienten eine mentale oder motorische Einschränkung (Nieuwkamp et al., 2009; Rooij et al., 2007; van Gijn et al., 2007). Da häufig relativ junge und beruflich aktive Patienten erkranken (Raabe, Seifert et al., 2003), ist die aneurysmatische Subarachnoidalblutung für knapp ein Drittel aller Schlaganfallbedingten potenziell verlorenen Lebensjahre vor dem Erreichen des 65. Lebensjahres verantwortlich (Osborn et al., 2019).

Die Prognose einer Subarachnoidalblutung ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, gemessen an seinem Bewusstseinszustand und dem neurologischen Status. Die klinische Graduierung der Schwere einer Subarachnoidalblutung erfolgt nach unterschiedlichen Gradeinteilungen (Skalen) wie beispielsweise *WFNS*, *Hunt und Hess* oder *Botterell*, wobei keine dieser Einteilungen eine universelle Akzeptanz erlangte (Macdonald & Schweizer, 2017). Am häufigsten werden die Klassifikation nach *Hunt und Hess* und der *WFNS* verwendet (Osborn et al., 2019). Die Graduierungen zeigen eine gute Korrelation mit der Prognose. Eine Gegenüberstellung der Klassifikation finden Sie in Tabelle 1.

Eine Gegenüberstellung mehrerer Studien hat ergeben, dass sich die *Glasgow Coma Scale (GCS)* im klinischen Alltag am ehesten bewährt hat, um die Schwere einer Subarachnoidalblutung einzustufen und den klinischen Verlauf vorherzusagen (Rosen & Macdonald, 2005). Für die *Glasgow Coma Scale* sprechen neben Einfachheit, Reliabilität und Vorhersagekraft des Testes, vor allem die Verbreitung und Kenntnis innerhalb des medizinischen Personals (Osborn et al., 2019).

TABELLE 1: Klassifikation der Subarachnoidalblutung

Grad	<i>Hunt und Hess</i>	<i>WFNS</i>	<i>GCS</i>
0	Unrupturiertes/asymptomatisches Aneurysma	Unrupturiertes Aneurysma	Unrupturiertes Aneurysma
1	Asymptomatisch/minimale Kopfschmerzen	GCS = 15	GCS = 15
2	Moderate/starke Kopfschmerzen + Nackensteifigkeit und/oder Hirnnervenlähmung	GCS = 13-15, keine neurologischen Defizite	GCS = 12-14
3	Schläfrigkeit, Verwirrtheit, milde neurologische Defizite	GCS = 13-15, fokale neurologisches Defizit	GCS = 9-11
4	Stupor, moderate/schwere Hemiparese, frühe Dezerebrierung	GCS = 7-12	GCS = 6-8
5	Dezerebrierung, tiefes Koma, moribund	GCS = 3-6	GCS = 3-5

WFNS World Federation of Neurosurgical Societies; *GCS* Glasgow Coma Scale (Osborn et al., 2019)

1.8. Komplikationen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung

1.8.1. Rezidivblutung

Die größte unmittelbare Gefahr nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist das Auftreten einer Rezidivblutung, weshalb ein rascher Verschluss des Aneurysmas (Aneurysmaausschaltung) erstes Behandlungsziel ist (van Gijn et al., 2007). In den ersten 24 Stunden nach der initialen Subarachnoidalblutung ist das Risiko einer Rezidivblutung am höchsten (Meyer et al., 1995). In 8 – 23 % der Fälle kommt es innerhalb der ersten 72 Stunden zu einer Nachblutung, von denen 50 – 90 % innerhalb der ersten sechs Stunden auftreten (Macdonald & Schweizer, 2017). Die Mortalitätsrate einer Rezidivruptur beträgt 20 – 60 % (Macdonald & Schweizer, 2017). Etwa 20 % der Patienten, die eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung überlebt haben, erleiden

ohne therapeutische Okklusion des rupturierten Aneurysmas eine Rezidivblutung innerhalb der ersten zwei Wochen nach initialer Blutung. Ohne kausale Therapie verstirbt die Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten (Meyer et al., 1995).

In den Leitlinien wird empfohlen, die Aneurysmaausschaltung so schnell wie möglich und spätestens innerhalb der ersten 72 Stunden durchzuführen (Steinmetz, 2012).

1.8.2. Zerebrale Ischämie und Vasospasmen

Die zerebrale Ischämie ist die Hauptursache für die schlechte Prognose der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (Macdonald & Schweizer, 2017). Es wird die akute beziehungsweise frühe Ischämie von der späten beziehungsweise verzögerten Ischämie unterschieden. Frühe Ischämien treten unmittelbar nach der Aneurysmenruptur auf und weisen eine Korrelation mit einem schlechten Verlauf und einer hohen Sterblichkeitsrate auf. Bereits nach drei Tagen lassen sich ischämische Veränderungen in der Bildgebung nachweisen (Osborn et al., 2019). Etwa zwei Drittel der Patienten entwickeln nach einem Zeitfenster von vier bis zehn Tagen Vasospasmen und eine späte Ischämie. Davon werden etwa 20 bis 30 % symptomatisch. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Subarachnoidalblutung und der Schwere der späten Ischämie (Meyer et al., 1995).

Das Risiko einer zerebralen Ischämie kann durch Verabreichung von Calciumantagonisten und durch Stabilisierung des Blutflusses beeinflusst werden (Macdonald & Schweizer, 2017). Die bisher einzige Primärprophylaxe, für die signifikant eine Wirksamkeit belegt werden konnte, ist die orale Verabreichung des Calciumantagonisten Nimodipin in einer Dosierung von 60 mg alle vier Stunden. Ist die orale Gabe nicht möglich, wird die intravenöse Zufuhr empfohlen, obwohl hierzu die Studienlage fehlt (Steinmetz, 2012; Velat et al., 2011). Andere Calciumantagonisten werden nicht empfohlen (Velat et al., 2011). Hämodynamisch ist eine Normovolämie anzustreben. Eine Hyponatriämie ist dabei zu vermeiden, da sich deren Therapie negativ auf das neurologische Ergebnis auswirken kann (Macdonald & Schweizer, 2017). Die Triple-H Therapie (Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution) kann als hämodynamisch-augmentierendes Verfahren in der Therapie einer verzögerten Ischämie Anwendung finden, bleibt jedoch eine Einzelfallentscheidung (Macdonald & Schweizer, 2017). Eine Wirksamkeit konnte hierfür weder in der Primärprophylaxe noch in der Therapie der verzögerten Ischämie bestätigt werden beziehungsweise kann

sogar negative Effekte haben. Als Folge der Volumenbelastung werden Lungenödeme, Myokardischämien, Nierenschädigungen oder Folgeschäden durch eine Hyponatriämie beschrieben (Lee et al., 2006; Rinkel et al., 2004). Weitere Therapieansätze zur Behandlung der verzögerten Ischämie sind Forschungsgegenstand, werden jedoch von der deutschen Gesellschaft für Neurologie explizit nicht empfohlen, da sich bisher in Studien keine Wirksamkeit belegen ließ (Steinmetz, 2012). Hier wären zu nennen die Therapie mit dem Endothelin-Antagonisten Clazosentan, Magnesiumsulfat, Kortikosteroiden, Statinen oder Antifibrinolytika sowie eine Thrombozytenaggregationshemmung. Der Einsatz endovaskulärer Verfahren kann erwogen werden. Hier stehen die transluminale Ballondilatation für proximale Gefäßabschnitte und die intraarterielle medikamentöse Therapie mit Calciumantagonisten oder Papaverin für distale Gefäßabschnitte zur Verfügung. Die Wirksamkeit der intraarteriellen medikamentösen Therapie ist zeitlich begrenzt (Steinmetz, 2012).

1.8.3. Hydrozephalus

Eine weitere mögliche Komplikation der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist ein Hydrozephalus, der in 20 % der Fälle beschrieben wird (Macdonald & Schweizer, 2017). Ist der Austausch von Liquor zwischen den inneren und äußeren Liquorräumen gestört, kommt es zu einem Hydrozephalus internus. Die Therapie erfolgt durch eine externe Liquorableitung. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu einer spontanen Remission (Macdonald & Schweizer, 2017).

In der späten Phase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung führt narbiges Verkleben des liquorresorbierenden Venenplexus der Pacchionischen Granulationen an der Arachnoidea-Dura-Grenze zu einer generalisierten Zunahme der Liquorflüssigkeit und zu einem Normaldruckhydrozephalus (Riede & Schaefer, 1999/2001). Die Therapie des symptomatischen chronischen Hydrozephalus erfolgt über eine permanente ventrikuloperitoneale Shuntanlage (Steinmetz, 2012).

1.9. Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung erfolgt neben einer orientierenden neurologischen Untersuchung in erster Linie die sofortige Durchführung einer Nativ-Computertomographie des Kopfes. Die Blutung stellt sich als hyperdenses Areal in der

Nativ-Computertomographie dar. Das Ausmaß und die Lokalisation des Schwerpunktes der Blutung geben Hinweise auf die Ursache beziehungsweise den Sitz eines Aneurysmas. Aneurysmatische Subarachnoidalblutungen finden sich typischerweise im Bereich der basalen Zisternen und Sulci, der Sylvischen Fissur oder im Interhemisphärenspalt.

Beispiele für eine typische Lokalisation einer Subarachnoidalblutung in Abhängigkeit vom rupturiertem Aneurysma zeigt Tabelle 2.

TABELLE 2: Beispiele für typische Lokalisationen der Subarachnoidalblutung nach Aneurysmaruptur

Rupturiertes Aneurysma	Typische Lokalisation der SAB
Acom	nach superior in den Interhemisphärenspalt
MCA	Sylvische Fissur
ACI bzw. Pcom	supraselläre Zisterne
Vertebrobasiläre Arterie	IV. Ventrikel, präpontine Zisterne, Foramen magnum

Acom A. communicans anterior; *MCA* A. cerebri media; *Pcom* A. cerebri posterior; *ACI* A. carotis interna; *SAB* Subarachnoidalblutung

Die Sensitivität moderner Geräte (mindestens 16 Zeilen) beträgt nach derzeitiger Studienlage praktisch 100 % im Nachweis einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung innerhalb von sechs Stunden nach Aneurysmenruptur (Macdonald & Schweizer, 2017).



ABBILDUNG 3 NATIV-CT Subarachnoidalblutung aus einem rupturierten Aneurysma der A. communicans anterior links

(Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus)

1.9.1. CT-Angiographie

Die CT-Angiographie dient insbesondere der Gefäßdarstellung zum Nachweis des rupturierten Aneurysmas. Mit Hilfe der Spiraltechnik nach Kontrastmittelbolusapplikation können bis zu 2 mm große Aneurysmen dreidimensional dargestellt werden. Die Sensitivität der CT-Angiographie beträgt 95 % sofern das Aneurysma mindestens 2 mm groß ist (Osborn et al., 2019).

1.9.2.. MR-Angiographie

Die MR-Angiographie ist zur Diagnostik einer akuten Subarachnoidalblutung eher ungeeignet. In der T1-Wichtung stellt sich die Blutung isointens dar. Der Liquor in den Zisternen erscheint dann inhomogen - „schmutzig“. In der T2-Wichtung stellt sich die

Blutung hyperintens zum Hirnparenchym dar und ist ebenfalls schwer abgrenzbar. In der FLAIR-Sequenz ist ein hyperintenser Liquor in den Zisternen und Sulci zwar typisch für eine Subarachnoidalblutung, der Befund ist allerdings unspezifisch und lässt weitere Differentialdiagnosen, wie beispielsweise eine Hyperoxigenierung, Neoplasien oder eine Meningitis, zu (Osborn et al., 2019).

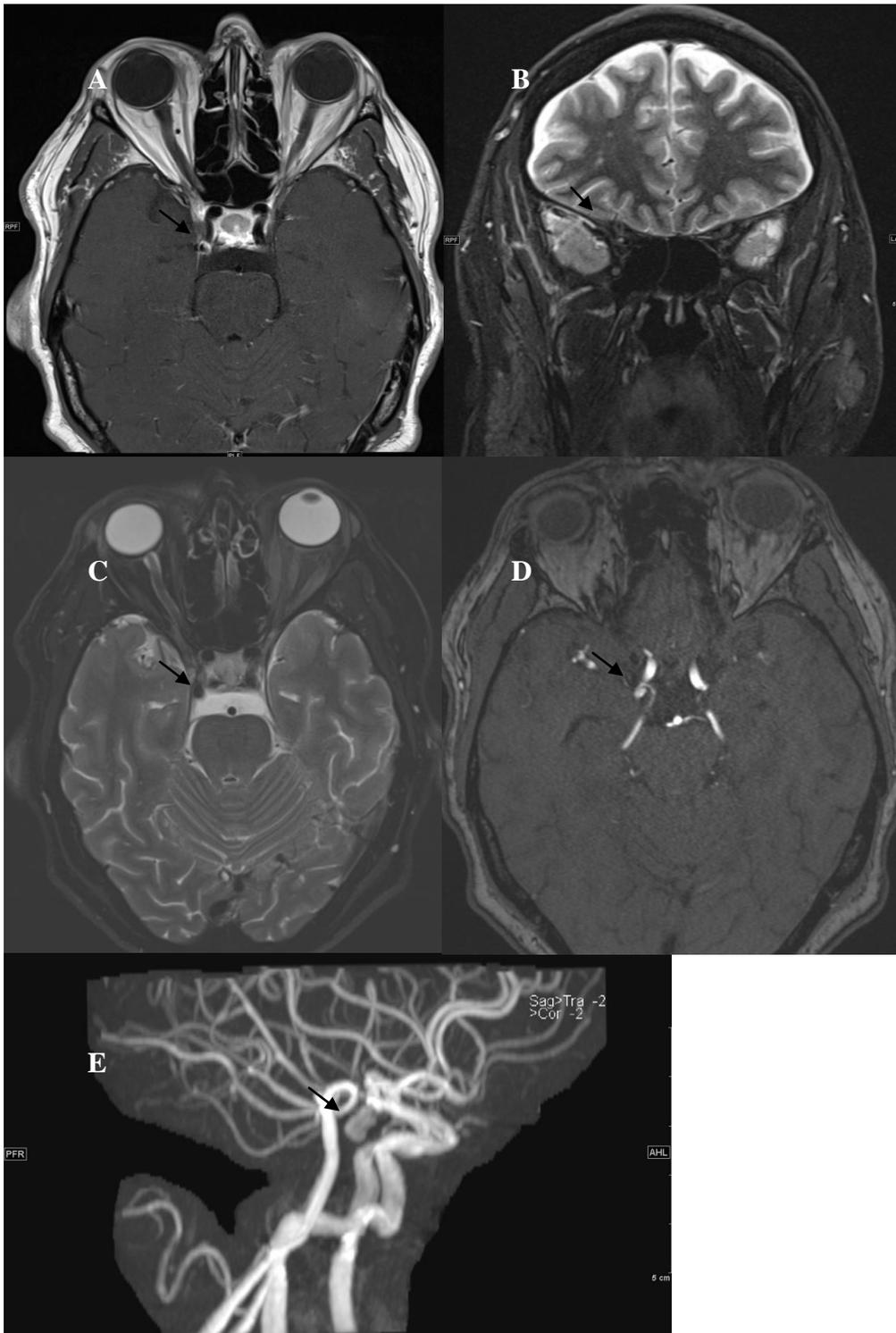


ABBILDUNG 4 MAGNETRESONANZTOMOGRAMM MR-Angiogramme eines 58-jährigen Patienten mit Okulomotoriusparese rechts bei Aneurysma der A. communicans posterior rechts. **Bild A** T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe, **Bild B und C** T2-Wichtung mit Fettsuppression, **Bild D** TOF, **Bild E** TOF mit 3D-Rekonstruktion.

(Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus)

Ihre Bedeutung findet die MR-Angiographie in der Darstellung des Aneurysmas selbst. Die MR-Angiographie ist aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung die Methode der Wahl in der Nachsorge und als Follow-up-Untersuchung für unrupturierte Aneurysmen. Die Sensitivität der MR-Angiographie beträgt 90 % bei mehr als 2 mm großen Aneurysmen (Osborn et al., 2019).

1.9.3. Digitale Subtraktionsangiographie

Die intraarterielle Angiographie ist der Goldstandard in der Aneurysmendiagnostik, insbesondere, wenn eine endovaskuläre Therapie in Erwägung gezogen wird. Über einen femoralen arteriellen Zugang werden über einen Katheter die intrakraniellen Gefäße sondiert und mit Kontrastmittel dargestellt. Durch Subtraktion der Bilder mit und ohne Kontrastmittel kommen die Gefäße getrennt vom restlichen Hirnparenchym zur Darstellung. Die digitale Subtraktionsangiographie dient der Detektion und Beurteilung der Morphologie eines Aneurysmas. 3D-Rotationsangiographien einschließlich Oberflächenrekonstruktionen ermöglichen es, genaue Beziehungen zwischen dem Aneurysma und dem Trägergefäß einschließlich der abgehenden Gefäße darzustellen (Osborn et al., 2019).

Nachteile der digitalen Subtraktionsangiographie sind die Invasivität, sowie Kosten- und Zeitaufwand. Die Komplikationsrate wird mit 3,2 % angegeben (Macdonald & Schweizer, 2017).

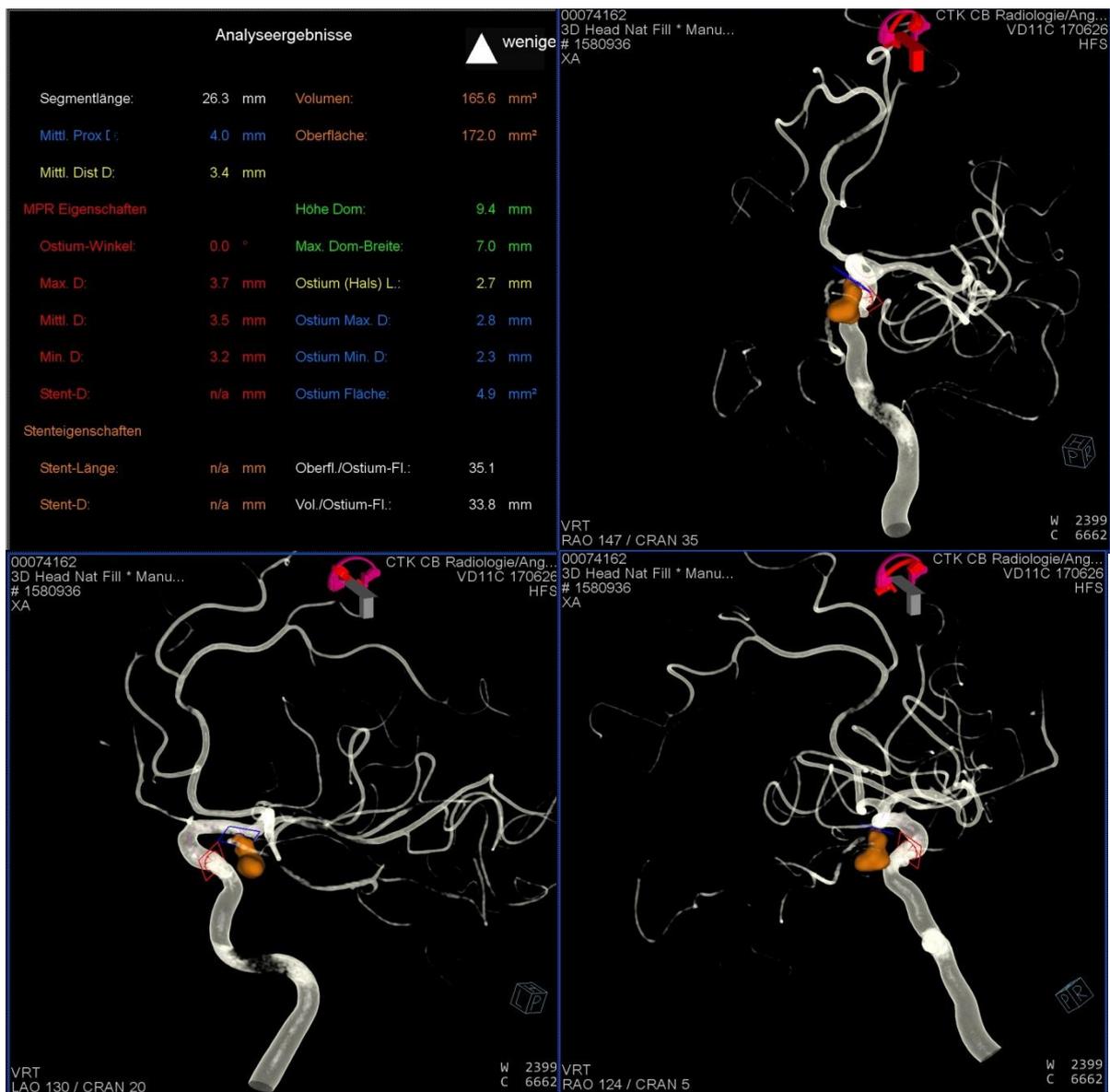


ABBILDUNG 5 DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE Aneurysma der A. communicans posterior mit 3D-Rekonstruktion aus unterschiedlichen Perspektiven

(Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie des Carl-Thiem-Klinikum Cottbus)

Bei multiplen Aneurysmen ist der Kontrastmittelaustritt beweisend für die Ruptur des gesuchten Aneurysmas. Die Beobachtung gelingt allerdings nur sehr selten. In den meisten Fällen orientiert sich die Zuordnung am Verteilungsmuster der Blutung. Weitere angiographische Hinweise wie Lobulierungen, apikale Ausziehungen oder ein

fokales perianeurysmatisches Hämatom können bei der weiteren Eingrenzung helfen (Osborn et al., 2019).

1.9.4. Die Angiographie als Screeningmethode

Während frühere Studien als bildgebendes Verfahren vor allem die digitale Subtraktionsangiographie verwendet haben, wurde diese als Screeningmethode zunehmend durch die CT-Angiographie und MR-Angiographie abgelöst. Die digitale Subtraktionsangiographie hat zwar eine sehr hohe Sensitivität, bürgt allerdings als invasive Methode mehr Risiken. Die Untersuchungstechniken von CT-Angiographie und MR-Angiographie haben sich verfeinert. Dank neuester Entwicklungen in der Bildgebung ist das CT (*dual source technique*) der digitalen Subtraktionsangiographie ebenbürtig, so dass diese Untersuchung eine akzeptable Alternative darstellt (Fahrendorf et al., 2011; van der Schaaf et al., 2005). Aufgrund der geringen Nebenwirkungen hat sich die MR-Angiographie als Goldstandard in Follow-up und Screening durchgesetzt.

1.10. Therapie intrakranieller Aneurysmen

Erstes Therapieziel nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist die Aneurysmaausschaltung um einer Rezidivblutung zuvorzukommen. Therapeutisch stehen sich mittlerweile zwei ebenbürtige Verfahren gegenüber. Die chirurgische und die endovaskuläre Therapie.

1.10.1. Chirurgische Therapie

Der direkte neurochirurgische Zugang dient dem Verschluss des Aneurysmas durch Kompression des Aneurysmenhalses mit einem Gefäß-Clip („Clipping“). In seltenen Fällen kann das Aneurysma auch mit Muskel- oder Fettgewebe umlagert („Wrapping“) oder reseziert („Ligatur“) werden. Es wird eine frühe Aneurysmenoperation angestrebt, obwohl sie aufgrund der Hirnschwellung und des frischen Blutes im Subarachnoidalraum technisch schwieriger ist. In den AWMF-Leitlinien wird eine Aneurysmaausschaltung innerhalb der ersten 72 Stunden empfohlen (Steinmetz, 2012). Die schlechteste Prognose haben Patienten, die zwischen dem siebten und zehnten Tag nach der Aneurysmenruptur operiert werden. Ursächlich ist vermutlich die zeitliche Überlappung mit dem Auftreten von Gefäßspasmen (Poeck & Hacke, 2001). Dem Clipping wird ein Vorteil in der Therapie der A. cerebri media, fusiformer Aneurysmen,

von Riesenaneurysmen und breitbasigen Aneurysmen, sowie in der Therapie jüngerer Patienten zugesprochen (D'Souza, 2015).

1.10.2. Endovaskuläre Therapie

Beim Coiling werden über einen dünnen intraarteriellen Katheter Platinspiralen („Coils“) in das Aneurysma eingebracht. Sie füllen das Aneurysma aus und lösen dort eine Thrombosierung aus, die zum Verschluss des Aneurysmas führt. Dem Coiling wird ein Vorteil in der Behandlung von Aneurysmen der hinteren Zirkulation, sowie der Therapie älterer und komorbider Patienten zugesprochen (D'Souza, 2015).

Im Falle eines unrupturierten Aneurysmas kann auch eine konservative Therapie erwogen werden. Therapierisiken müssen gegen den natürlichen Verlauf abgewogen werden.

1.10.3. Wahl des Therapieverfahrens

Die Wahl des Therapieverfahrens ist umstritten. Es wurden vier prospektive Studien für rupturierte intrakranielle Aneurysmen publiziert, in denen die Überlegenheit von Coiling oder Clipping untersucht wurde: Li et. Al, die Finnische Studie, ISAT und BRAT (Koivisto et al., 2000; Li et al., 2012; Molyneux, 2002; Spetzler et al., 2015).

Die 2002 im Lancet veröffentlichte ISAT-Studie (Molyneux, 2002) ist die größte Multicenter-Studie unter Einschluss von 2143 von initial 9559 vorselektierten Patienten in der UK und Europa (76,7 % in der UK). Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen, die anatomisch für beide Therapieverfahren in Betracht kamen, erhielten randomisiert entweder eine neurochirurgische oder endovaskuläre Therapie. Endpunkt der Studie waren Tod oder ein Score von 3 – 6 in der modified Rankin Scale. Ein Jahr nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und Therapie zeigte sich im neurologischen Outcome eine Überlegenheit der endovaskulären gegenüber der chirurgischen Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 7,4 % (23,5 % für das Coiling vs. 30 % für das Clipping). Der Effekt hielt mindestens sieben Jahre an. Vor Erreichen des 40. Lebensjahres ließ sich weder ein Vorteil für die eine noch für die andere Therapiemethode belegen. Aus den Ergebnissen der Studie wurde geschlussfolgert, dass älteren Patienten, bei denen technisch beide Verfahren in Frage kommen, aufgrund des höheren periprozeduralen Risikos der endovaskulären Therapie der Verzug zu gewähren ist (Mocco & Hopkins, 2008; Molyneux, 2002).

Die Studie von Li et al. und die finnische Studie sind zwei vergleichsweise kleine Studien. In der bereits 2000 veröffentlichten Studie aus Finnland (Koivisto et al., 2000) fand sich im neurologischen Outcome eine absolute Risikoreduktion von 10,2% (76,9 % für das Coiling vs. 66,7 % für das Clipping) zugunsten der endovaskulären Therapie. In der 2012 aus China veröffentlichten Studie von Li et al. (Li et al., 2012) wurden signifikant niedrigere Inzidenzen für symptomatische Vasospasmen und zerebrale Infarkte beschrieben ohne jedoch im klinischen Outcome einen signifikanten Unterschied im Vergleich beider Therapiemöglichkeiten aufzuweisen.

Im Jahr 2015 wurden die vorläufigen Ergebnisse aus dem 1- und 3-Jahres-Follow-up der noch laufenden BRAT-Studie aus den USA publiziert (Spetzler et al., 2015). Kernaussage dieser Studie war eine nicht-signifikante absolute Risikoreduktion von 5,8 % zugunsten der endovaskulären Therapie. Während die Ergebnisse im neurologischen Outcome für Aneurysmen der vorderen Zirkulation für beide Therapieformen vergleichbar waren, zeigte sich insbesondere für Aneurysmen der hinteren Zirkulation nach Operation ein 5-fach schlechteres Outcome im Sinne eines Scores von 3-6 in der modified Rankin Scale im Vergleich zur Embolisation. Einer der Hauptkritikpunkte der BRAT-Studie war die Möglichkeit eines sekundären „cross-overs“ von einem zum anderen Therapiearm.

Die Empfehlungen der AMWF-Leitlinien „Subarachnoidalblutung“ (Steinmetz, 2012) stützen sich hinsichtlich des zu wählenden Therapieverfahrens rupturierter Aneurysmen größtenteils auf die Ergebnisse der ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial), obwohl diese Studie in Fachkreisen kontrovers diskutiert wurde. Hauptkritikpunkt liegt im Selektions-Bias. Mit dem Ziel nur Patienten in der Studie einzuschließen, die für beide Therapieverfahren in Frage kamen, wurden nur 22,4 % aller Patienten mit intrakraniell rupturierten Aneurysma in die Studie aufgenommen. Die Mehrzahl der Aneurysmen (97 %) war im Bereich der vorderen Zirkulation lokalisiert. Aneurysmen der hinteren Zirkulation (3 %) und der A. cerebri media (15 %) waren unterrepräsentiert, ebenso größere Aneurysmen – 92 % der Aneurysmen waren kleiner als 10 mm. Die Mehrzahl der Patienten war in einem relativ guten neurologischen Zustand (WFNS-Grad I-II). Patienten, die älter als 70 Jahre waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Somit ist der Vorteil der endovaskulären Therapie gegenüber dem Clipping nur auf eine kleine Gruppe von Patienten mit rupturierten intrakraniellen Aneurysmen übertragbar: Patienten unter 70 Jahren mit kleinen Aneurysmen der

vorderen Zirkulation mit gutem neurologischen Status. Unklar bleibt die Therapieempfehlung für folgende Kriterien: größere Aneurysmen > 10 mm, Aneurysmen der hinteren Zirkulation, WFNS-Grad III-IV. Weitere Kritikpunkte der ISAT-Studie galten der Häufigkeit eines schlechten chirurgischen Outcomes von > 30 % im Vergleich zu anderen prospektiven Studien, der Subjektivität des gewählten Outcome-Scores (modified Rankin Scale) sowie einer irreführenden Analyse der Nachblutungen (Raabe, Schmiedek et al., 2003; Sade & Mohr, 2004). Obwohl in Einzelfällen die Durchführung der randomisierten Therapieform ausblieb, wurden Morbidität und Mortalität der jeweiligen Therapieform zugeordnet, wodurch das Outcome zugunsten des endovaskulären Armes verschoben wurde (Gruber & Knosp, 2016).

Trotz der Defizite der vorliegenden Studien, lässt sich keine Studie aufweisen, in der das endovaskuläre Verfahren gegenüber dem chirurgischen Verfahren in Bezug auf Morbidität oder Mortalität unterlegen gewesen wäre. Diesem „tendenziellen klinischen Vorteil“ ist die Langzeitstabilität des Aneurysmenverschlusses gegenüberzustellen (White et al., 2011). Obwohl in der ISAT-Studie ein signifikanter Unterschied in den Nachblutungsraten zwischen beiden Therapieverfahren zugunsten des Clipping vorliegt, waren Nachblutungen nach einem Jahr nach Therapie insgesamt sehr selten (10/8447 Patientenjahre nach endovaskulärer Therapie vs. 3/8177 Patientenjahre nach Clipping) (Gruber & Knosp, 2016; Molyneux et al., 2009). Niedrigere Verschlussraten sind mit einem höheren Rerupturrisiko assoziiert (Johnston et al., 2008). Es ist davon auszugehen, dass entsprechend der Weiterentwicklung neuroradiologischer Verfahren und unter Verwendung moderner Coils höhere Verschlussraten erreicht werden können als zum Zeitpunkt der Datenerhebung der ISAT-Studie 1994-2002 (Molyneux, 2002; Spetzler et al., 2015; White et al., 2011).

Laut AWMF-Leitlinien gilt die Empfehlung, *„dass Patienten mit einer Subarachnoidalblutung in einem neurovaskulärem Zentrum, d.h. unter Beteiligung erfahrener vaskulärer Neurochirurgen und interventioneller Neuroradiologen, behandelt werden sollen, und dass – falls dieser interdisziplinäre Dialog beide Verfahren als geeignet erscheinen lässt – dem Patienten aufgrund besserer klinischer Langzeitergebnisse die Behandlungsoption Coiling angeboten werden soll.“* (Steinmetz, 2012).

1.11. Ziel der Dissertation

Aufgrund der hohen Mortalität und schlechten Prognose der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist der Wunsch nach einer primärprophylaktischen Therapie naheliegend. Warnende Frühsymptome fehlen meist. Nur in einem Screening mit gezielten Kontrolluntersuchungen mit MR- oder CT-Angiographie könnten intrazerebrale Aneurysmen detektiert und eine primärprophylaktische Behandlung erwogen werden, bevor es zur erneuten Ruptur eines Aneurysmas kommt. Bezogen auf die gesamte Population ist ein Screening zu kostenintensiv und birgt zu viele Risiken, um es flächendeckend durchführen zu können. In einer Risiko-Nutzen-Analyse von Wermer et al. (Wermer et al., 2008) konnten durch ein Screening zwar die rekurrenten Subarachnoidalblutungen reduziert und die Lebenserwartung erhöht werden, der Effekt war allerdings nicht groß genug, um die Kosten und die Komplikationen durch das Screening und der daraus resultierenden Therapie aufzuwiegen. Es gilt somit, diejenigen Patienten herauszukristallisieren, die ein erhöhtes Risiko einer Subarachnoidalblutung tragen. Bisher wird ein Screening nur bei Patienten mit positiver Familienanamnese und polyzystischer Nierenerkrankung empfohlen (Steinmetz, 2012). Es wird vermutet, dass auch weitere Subgruppen von einem gezielten Screening profitieren können. Laut Studienlage ist das Risiko eine aneurysmatische Blutung zu erleiden für Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Für Patienten, die bereits aufgrund einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden, liegt das Risiko einer rekurrenten Blutung innerhalb der ersten zehn Jahre zwischen 1,4 bis 3,2 %, innerhalb der ersten 20 Jahre bei 12,4 % (Tsutsumi et al., 2001). In einer finnischen Studie von Wermer et al. ergab sich ein 22-fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten zehn Jahre nach initialer Subarachnoidalblutung in Gegenüberstellung zu einer vergleichbaren Patientengruppe gleichen Alters und Geschlechts (Wermer et al., 2005). In der Mehrzahl der Fälle gehen diese Blutungen von einem *de novo*-Aneurysma aus. Laut Wermer et al. war eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer rekurrenten Blutung mit Nikotinkonsum und dem Vorhandensein multipler Aneurysmen zum Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses assoziiert (Wermer et al., 2005). Es werden weitere Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung von *de novo*-Aneurysmen diskutiert, unter anderem arterielle Hypertonie in der Eigenanamnese (Juvela et al., 2013; Rahmah et al., 2011; Tonn et al., 1999), weibliches Geschlecht (Juvela et al., 2001; Juvela, 2002) und

starker Alkoholkonsum (Juvela et al., 1993). Die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen und Risikofaktoren für ihr Entstehen gelten weiterhin als unzureichend untersucht. Es wurde bisher keine Studie veröffentlicht, die allgemeingültige Aussagen über entsprechende Risikogruppen und klare Empfehlungen zu Screeninguntersuchungen geben konnte. Es bleibt somit weiterhin die Frage unbeantwortet, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für eine erneute Subarachnoidalblutung tragen und von gezielten Nachuntersuchungen profitieren können.

Die Fragestellung dieser Arbeit wird wie folgt formuliert:

1. Wie hoch ist die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Greifswald?
2. Gibt es Risikofaktoren, die die Entstehung von *de novo*-Aneurysmen begünstigen?
3. Gibt es Risikokonstellationen, die eine Hochrisikogruppe definieren?
4. Basierend auf den erhobenen Daten soll eine Zweckmäßigkeit einer Screeninguntersuchung für Patienten nach Subarachnoidalblutung erörtert und diskutiert werden.

PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patientenpopulation

Im Zeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2000 wurde eine Gesamtzahl von 372 Patienten mit rupturierten oder unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen neurochirurgisch oder endovaskulär in unserer Klinik behandelt. Davon hatten 325 Patienten ein rupturiertes Aneurysma und 30 Patienten ein unrupturiertes Aneurysma. Bei 17 Patienten ging aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor, ob es sich um ein rupturiertes oder unrupturiertes Aneurysma handelte. Die detaillierten Patientencharakteristiken sind in Tabelle 3 aufgeführt.

TABELLE 3: Patientencharakteristika von 372 Patienten mit 430 Aneurysmen im Behandlungszeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2000

Charakteristika	Zahlen
N	372
Verstorben	147
Geschlecht	
Männlich	152
Weiblich	220
Alter	Altersdurchschnitt 46,1 Jahre (16 – 93 Jahre)
Behandlungsgrund	
Non-SAH (unrupturiert)	30
SAH	325
Unbekannt	17
Anzahl der Aneurysmen	430
Einzel	324
Multipel	47
1	324
2	39
3	6
4	1
6	1
Aneurysmenlokalisierung	
Acom	161
MCA	115
Pcom	95
PC	11
PICA	4
BA	13
VA	5
Behandlungsart	
Clip	349
Coiling	3
Wrapping	17
Ligatur	3
Bypass	4

Acom A. communicans anterior; *MCA* A. cerebri media; *Pcom* A. cerebri posterior; *PICA* A. cerebelli inferior posterior; *PC* A. pericallosa; *BA* A. basilaris; *VA* A. vertebralis

Die Gesamtmortalität in der Patientengruppe mit rupturierten Aneurysmen betrug 45,2 %: 63 Patienten verstarben noch im Krankenhaus an den Folgen der Aneurysmenruptur beziehungsweise trotz oder nach Therapie des Aneurysmas, 84 Patienten verstarben während des Follow-up-Intervalls. Patienten mit einer aneurysmatischen Blutung, die noch vor Erreichen des Krankenhauses verstarben beziehungsweise keine kurative Therapie eines Aneurysmas in unserer Klinik unterliefen, sind in unserer Auflistung nicht eingeschlossen und uns auch nicht bekannt. Unter den verbliebenen 225 Patienten konnten 27 Patienten nicht ausfindig gemacht werden, da uns ihre Kontaktdaten nicht zur Verfügung standen. Insgesamt konnten wir 198 Patienten kontaktieren. Diese Patienten wurden über ein persönliches formelles Schreiben dazu eingeladen, sich an einer Follow-up-Untersuchung zu beteiligen. Die Untersuchung bestand aus 3 Teilen: der Erhebung der allgemeinen Anamnese über das Follow-up-Intervall und dem aktuellen Gesundheitszustand, einer neurologischen Untersuchung, sowie einer zerebralen Bildgebung in Form einer MR-Angiographie.

Informationen, die aus dem Patientengespräch sowie den medizinischen Akten entnommen werden konnten, beinhalteten demographische Faktoren (Alter, Geschlecht), eine allgemeine Anamnese zu Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie), Daten zum Konsumverhalten von Alkohol und Nikotin, sowie die Erhebung der Familienanamnese bezüglich aneurysmatischer Subarachnoidalblutungen. Jeder Fall eines rupturierten oder unrupturierten inzidentiellen Aneurysmas eines Verwandten ersten Grades wurde als positive Familienanamnese gewertet. Die Einstufung einer arteriellen Hypertonie erfolgte, wenn der Patient aufgrund einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie seit mindestens sechs Monaten medikamentös behandelt wurde. Es wurde eine Kategorisierung der Raucher in (aktuelle) Raucher, ehemalige Raucher und Nichtraucher vorgenommen. Die Quantität des Nikotinkonsums wurde in *packyears* und Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag dokumentiert. Die Trinkgewohnheiten wurden nach der Trinkhäufigkeit in starken Alkoholkonsum (täglich), mäßigem Alkoholkonsum (mindestens zweimal wöchentlich), gelegentlicher Alkoholkonsum (mindestens zweimal monatlich), unregelmäßiger Alkoholkonsum (mindestens einmal in einem halben Jahr), sowie gar keinen Alkoholkonsum unterteilt.

2.2. Instrumente

Die MR-Angiographie wurde an einem 3T MR-System (Magnetom Verio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) durchgeführt, das eine 32-Kanal-Kopfspule benutzt.

Das Image-Protokoll der 3D-TOF-MR-Angiographie lautete: FOV, 200 mm; TR/TE, 22/3.4 ms; flip angle, 18°; axiale Ebene; Auflösung 0,5 x 0,5 x 0,5 mm; Erfassungszeit 5:48 Minuten. Für die CE-MR-Angiographie wurde Gadobutrol 1 mmol/ml (Gadovist®, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) in einer Dosierung von 0,1 ml/kg Körpergewicht über eine Kontrastmittelinjektorspritze verabreicht. Die Flussrate betrug 0,1 ml/sec, gefolgt von einem Bolus Kochsalzlösung von 20 ml mit einer Flussrate von 2 ml/sec. Sobald die Kontrastierung der proximalen rechten Arteria carotis communis zur Darstellung kam, wurde mithilfe eines halbautomatischen Kontrastmittelinjektors der Scan gestartet.

Das Image-Protokoll der CE-MR-Angiographie lautete: FOW, 200 mm, TR/TE, 3,29/1,25 ms; flip angle, 25°; koronale Ebene; Voxelgröße 0,4 x 0,4 x 0,4 mm; Anzahl der Aufnahmen: 1; Erfassungszeit 0:24 Sekunden. Die Nachbearbeitung der Bilder erfolgte mit *Vendors Workstation* einschließlich einer multidimensionalen Dünnschicht-MIP-Rekonstruktion (Schichtdicke 5 mm, 2 mm überlappend). Weitere Rekonstruktionen zur Aufarbeitung der Demonstration für die behandelnden Ärzte erfolgten im Ermessen des Neuroradiologen.

2.3. Auswertung der MR-Angiogramme

Die MR-Angiogramme wurden von zwei Fachärzten für Radiologie mit der Subspezialisierung Neuroradiologie befundet. Diskrepanzen wurden gemeinschaftlich ausgewertet. Aneurysmenfunde wurden einschließlich der Größe und Lokalisation erfasst und nach Zustand des Aneurysmas klassifiziert in durch die stattgehabte Behandlung vollständig verschlossene Aneurysmen, Aneurysmenreste und *de novo*-Aneurysmen.

Bei allen Patienten, bei denen im MR-Angiogramm ein *de novo*-Aneurysma vermutet wurde, wurde zur Verifizierung und Planung des weiteren Vorgehens eine digitale Subtraktionsangiographie angeschlossen. Die Angiographien wurden jeweils an einer biplanen Angiographieeinheit (*Integris IV, Philips, Niederlande*) durchgeführt. Über

einen transfemorale Zugang erfolgte die selektive Katheterisierung der A. carotis interna und der A. vertebralis. Die Angiographie-Bilder wurden in vier orthogonale Ebenen unterteilt. Mit einer 3D-Rotationsangiographie konnten Rekonstruktionen erstellt werden, um das weitere therapeutische Vorgehen planen zu können.

Von den Patienten, bei denen ein *de novo*-Aneurysma gefunden wurde, wurden frühere Angiogramme vom initialen Krankenhausaufenthalt zum Vergleich herangezogen, um auszuschließen, dass es sich bei dem *de novo*-Aneurysma nicht um ein Aneurysma handelt, welches in der Voruntersuchung übersehen wurde. Das gelang in drei von fünf Fällen. In zwei Fällen standen uns keine früheren Angiogramme zum Vergleich zur Verfügung.

Das weitere Vorgehen im Falle eines detektierten *de novo*-Aneurysmas oder eines Aneurysmenrestes wurde anschließend in einem interdisziplinären neurovaskulären Team diskutiert.

2.4. Management der detektierten *de novo*-Aneurysmen

Bei Patienten mit Aneurysmen, die größer als 7 mm waren, wurde eine mikrochirurgische oder endovaskuläre Behandlung empfohlen. Den Patienten mit Aneurysmen, die kleiner als 7 mm waren, wurden Follow-up-Untersuchungen mittels MR-Angiographie - bei Kontraindikationen mittels CT-Angiographie - nach sechs Monaten angeboten.

2.5. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von SPSS Version 17.0. Mit dem Fokus auf die zu untersuchenden Risikofaktoren (Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Rauchen, übermäßiger Konsum von Alkohol und multiple Aneurysmen) wurden beide Patientengruppen miteinander verglichen – die 6 Patienten mit *de novo*-Aneurysmenbildung mit den 81 verbliebenen Patienten ohne Detektion eines *de novo*-Aneurysmas. Das relative Risiko wurde zur Quantifizierung des erhöhten Risikos für das Merkmal „Ausbildung eines *de novo*-Aneurysmas“ in Abhängigkeit von den jeweiligen zu untersuchenden Risikofaktoren untersucht. Die Überprüfung der Unabhängigkeit der einzelnen Merkmale untereinander erfolgte mittels *exact fisher test* und *cox regression*.

ERGEBNISSE

Zwischen Januar 1981 und Dezember 2000 wurde eine Gesamtzahl von 372 Patienten mit insgesamt 430 intrazerebralen Aneurysmen in der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald behandelt. Von den 198 Patienten, die zur Follow-up-Untersuchung eingeladen wurden, nahmen 87 Patienten (44 %) an dieser Studie teil und stimmten einer Bildgebung durch MR-Angiographie zu. Aufgrund körperlicher oder mentaler Einschränkungen, Krankheit oder aus Angst lehnten 54 Patienten die Untersuchung ab. In dieser Gruppe kam es zu keinem Ereignis einer erneuten Subarachnoidalblutung. Diese Information konnte über ein kurzes telefonisches Gespräch mit jedem Patienten beziehungsweise Angehörigen ermittelt werden. Von weiteren 57 Patienten wurde keinerlei Rückmeldung auf unsere Studieneinladung erhalten, weder postalisch noch telefonisch. Diese Patienten gingen für das Follow-up gänzlich verloren.

Somit wurden 87 Patienten, darunter 29 Männer und 58 Frauen mit insgesamt 102 Aneurysmen mittels MR-Angiographie nachuntersucht. Die Zeitspanne vom Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses bis zum Follow-up-Termin reichte von 7,7 Jahren bis 27,7 Jahren. Der Mittelwert betrug 15,5 Jahre mit einer Gesamtzahl von insgesamt 1349 Follow-up-Jahren aller nachuntersuchten Patienten. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der initialen Therapie reichte von 22,0 bis 62,4 Jahren mit einem Mittelwert von 42,0 Jahren. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung reichte von 37,4 bis 83,2 Jahren.

Von 102 initial therapierten Aneurysmen waren 77 rupturiert und 25 unrupturiert. Die rupturierten Aneurysmen zeigten eine Verteilung von 51 (66 %) weiblichen zu 26 (34 %) männlichen Patienten. Die Altersspanne reichte bei den weiblichen Patienten von 37,6 bis 83,2 Jahren mit einem Mittelwert von 58 Jahren. Bei den männlichen Patienten reichte die Altersspanne von 40,8 bis 78,5 Jahren mit einem Mittelwert von 57,2 Jahren.

Detaillierte Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 aufgeführt.

TABELLE 4: Patientencharakteristika der 87 Studienteilnehmer

Charakteristika	Zahlen (N = 87)
Alter	Mittelwert 57,7 Jahre (37 bis 83 Jahre)
Geschlecht	
Männlich	29
Weiblich	58
Aneurysmenruptur	
Non-SAB (unrupturiert)	10
SAB	77
Anzahl der Aneurysmen	87
Einzel	75
Multipel	12
Follow-up-Intervall	Mittelwert 15,5 Jahre (7,7 bis 27,7 Jahre)
Nikotin	
Nicht-Raucher	33
Ex-Raucher	27
Raucher	26
Unbekannt	1
<i>pack years</i>	Mittelwert 16,7 (2 bis 50)
Alkohol	
Kein Alkoholkonsum	18
Selten (mindestens einmal halbjährlich)	33
Gering (mindestens zweimal monatlich)	18
Moderat (mindestens zweimal wöchentlich)	8
Stark (täglich)	9
Unbekannt	1
Arterielle Hypertonie	
Negativ	23
Positiv	62
Unbekannt	2
Familienanamnese für intrazerebrale Aneurysmen	
Negativ	77
Positiv	5
Unbekannt	5

In Tabelle 5 erfolgt die Gegenüberstellung der Patienten in Abhängigkeit davon, ob sie im Rahmen der initialen Therapie eine Subarachnoidalblutung erlitten.

TABELLE 5: Patientencharakteristika in Abhängigkeit einer Aneurysmenruptur

Charakteristika	SAB (N = 77)	Non-SAB (N = 10)
Alter	Mittelwert 57,7 Jahre (37,6 bis 83,2 Jahre)	Mittelwert 55,8 Jahre (37,4 bis 67,9 Jahre)
Geschlecht		
Männlich	26 (34 %)	3 (30%)
Weiblich	51 (66 %)	7 (70 %)
Anzahl der Aneurysmen	92	10
Einzel	65 (84 %)	10 (100 %)
Multipel	12 (16 %)	0
Follow-up-Intervall	Mittelwert 15,7 Jahre (7,7 bis 27,7 Jahre)	Mittelwert 14,2 Jahre (9,1 bis 23,3 Jahre)
Nikotin		
Nicht-Raucher	28 (36 %)	5 (50 %)
Ex-Raucher	25 (32 %)	2 (20 %)
Raucher	23 (30 %)	3 (30 %)
Unbekannt	1 (1 %)	0
<i>pack years</i>	Mittelwert 23,2 (0 bis 58)	Mittelwert 19,0 (0 bis 28)
Alkohol		
Kein Alkoholkonsum	14 (18 %)	4 (40 %)
Selten (mindestens einmal halbjährlich)	29 (38 %)	4 (40 %)
Gering (mindestens zweimal monatlich)	18 (23 %)	0
Moderat (mindestens zweimal wöchentlich)	8 (10 %)	0
Stark (täglich)	7 (9 %)	2 (20 %)
Unbekannt	1 (1 %)	0
Arterielle Hypertonie		
Negativ	20 (26 %)	3 (30 %)
Positiv	55 (71 %)	7 (70 %)
Unbekannt	2 (3 %)	0
Familienanamnese für intrazerebrale Aneurysmen		
Negativ	67 (87 %)	10 (100 %)
Positiv	5 (6 %)	0
Unbekannt	5 (6 %)	0

Von den 87 Patienten, die in der Studie eingeschlossen werden konnten, wiesen fünf (5,7 %) Patienten in der MR-Angiographie sechs (6,9 %) *de novo*-Aneurysmen auf. Morphologisch unterteilten sich die detektierten Aneurysmen in fünf typische sakkuläre Aneurysmen und ein fusiformes Aneurysma. Die sechs detektierten Aneurysmen befanden sich nachweislich an anderen Stellen als die zuvor behandelten Aneurysmen. Die Lokalisation der *de novo*-Aneurysmen im *Circulus arteriosus Willisi* war wie folgt. In der vorderen Zirkulation konnten vier Aneurysmen detektiert werden: vier sakkuläre Aneurysmen an der Bifurkation der A. cerebri media (MCA). Darunter befand sich eine Patientin mit insgesamt zwei Aneurysmen, jeweils ein Aneurysma an den Bifurkationen der MCA beidseits. In der hinteren Zirkulation konnten zwei Aneurysmen nachgewiesen werden: ein sakkuläres Aneurysma an der A. basilaris und eine fusiforme Erweiterung der A. basilaris. Die Größe der detektierten Aneurysmen variierte zwischen 6 bis 12 mm im Durchmesser.

TABELLE 6: Lokalisation der als *de novo*-Aneurysma detektierten Befunde

Vordere Zirkulation		Hintere Zirkulation	
MCA	6 (75 %)	BA	2 (25 %)

MCA A. cerebri media; *BA* A. basilaris

Bei zwei der fünf Patienten, in denen ein *de novo*-Aneurysma detektiert wurde, lagen keine Voraufnahmen zum Vergleich vor. Somit konnte nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem neu detektierten Aneurysma nicht um ein kleines Aneurysma handelte, welches während des ersten Krankenhausaufenthaltes übersehen wurde.

Innerhalb der Gruppe aller nachuntersuchten Patienten erlitt zudem eine Patientin während des Follow-up-Intervalls fünf Jahre nach dem ersten Ereignis eine rezurrenente aneurysmatische Subarachnoidalblutung aus einem *de novo*-Aneurysma. In der Angiographie kamen zwei Aneurysmen der A. cerebri media rechts zur Darstellung. Im Vergleich mit Voraufnahmen zum Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses waren diese eindeutig als *de novo*-Aneurysmen eingestuft worden. Mit Hinblick auf das Ziel dieser

Studie *de novo*-Aneurysmen zu detektieren, wurde auch diese Patientin in dieser Studie eingeschlossen und als positiver Befund bewertet. Risikofaktoren dieser Patientin waren ihr weibliches Geschlecht und aktueller Nikotinkonsum.

Darüber hinaus wurden bei zwei Patienten Aneurysmareste gesichtet: Ein 12 mm großes Aneurysmarezidiv an der Stelle eines ursprünglich geclippten Aneurysmas; ein 6 mm großes Aneurysma an der Stelle eines ursprünglich gewrappten Aneurysmas, das sich im Vergleich zu Voraufnahmen allerdings unverändert in der Größe darstellte. Da es sich hierbei nicht um *de novo*-Aneurysmen handelte, wurden diese Funde nicht als positiv im Sinne der Fragestellung gewertet.

Aus den Daten ergibt sich somit eine kumulative Inzidenz für die Neubildung von Aneurysmen von 9,2 % (8 Aneurysmen in 6 von 87 Patienten). Bei einer Follow-up-Periode von insgesamt 1349 Follow-up-Jahren innerhalb der zu beobachtenden Patientenpopulation ergibt sich ausgehend von einem idealisierten linearen Entstehungsprozess eines Aneurysmas eine Inzidenz von 0,59 % *de novo*-Aneurysmen pro Jahr.

In der Patientenpopulation mit nachgewiesenem *de novo*-Aneurysma betrug die Zeitspanne vom Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses bis zum Follow-up-Termin zwischen 14,7 und 23,0 Jahren mit einem Mittelwert von 17,5 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich verhielt sich 5:1. Das Patientenalter der weiblichen Patienten betrug zwischen 47 und 73 Jahren mit einem Mittelwert von 55,8 Jahren. Der einzige männliche Patient war 60 Jahre alt. In der Anamnese konnte abgesehen von der einen Patientin kein weiteres Vorkommnis einer Subarachnoidalblutung seit dem initialen Blutungsereignis erhoben werden.

Die Risikofaktoren verteilten sich innerhalb dieser Patientengruppe mit *de novo*-Aneurysmenbildung wie folgt (Tabelle 7):

TABELLE 7: Patientencharakteristika der Patienten mit *de novo*-Aneurysmenbildung

Patient	1	2	3	4	5	6
Geschlecht	m	w	w	w	w	w
Alter	60	47	47	73	56	51
FUI	14,7	20,9	19,3	16,3	23	15,5
Ruptur	SAB	SAB	SAB	SAB	SAB	SAB
N An	s	m	s	s	s	s
Lokalisation	L MCA	L Pcom	L MCA R MCA R MCA	R MCA	R MCA	Acom
Therapie	Clip	Clip	Clip	Clip	Clip	Clip
<i>De-novo</i>	R MCA	R MCA L MCA	Fusiforme Erweiterung der BA	BA	L MCA R MCA	R MCA
Arterielle Hypertonie	pos.	pos.	pos.	pos.	pos.	neg.
Familien- Anamnese	pos.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Nikotin	Raucher	Raucher	Raucher	Raucher	Raucher	Ex- Raucher
Packyears	47	15	25	20	22	28
Alkohol	moderat	selten	stark	selten	kein Alkohol	kein Alkohol

Geschlecht *m* männlich, *w* weiblich; *A* Alter in Jahren; *FUI* Follow-up-Intervall in Jahren; *Ruptur* Ruptur des initial behandelten Aneurysmas; *N An* Vorhandensein multipler Aneurysmen *m* multipel *s* singular; *Lokalisation* Lokalisation des initial behandelten Aneurysmas; *Therapie* gewähltes Therapieverfahren; *de novo* Detektierte *de novo*-Aneurysmen einschließlich der Lokalisation *R* rechts *L* links; *arterielle Hypertonie* + positiv - negativ; *Familienanamnese* + positiv - negativ; *packyears* in Jahren

3.1. Analyse der Risikofaktoren

Betrachtet man die zu untersuchenden Merkmale, so waren alle mit Ausnahme des Alkoholkonsums mit einem leicht bis stark erhöhten relativem Risiko für eine Aneurysmenneubildung verbunden. Der stärkste und einzige signifikante Risikofaktor war „aktuelles Rauchen“. Bei allen weiteren Merkmalen konnte aufgrund der geringen Studiengröße weder im Konfidenzintervall noch im *exact fisher test* eine Unabhängigkeit nachgewiesen werden. Nichtsdestotrotz lassen die Zahlen ein erhöhtes Risiko für Patienten mit den Merkmalen „positive Familienanamnese“ oder „weibliches Geschlecht“ vermuten. Die Korrelation mit dem Vorhandensein multipler Aneurysmen, Alkoholkonsum und arterieller Hypertonie fiel entgegen unserer Erwartungen gering aus. Es konnte zudem kein erhöhtes Risiko für jüngere Patienten (Patienten < 50 Jahre) nachgewiesen werden. Auf die einzelnen Merkmale wird im Folgenden weiter eingegangen. Eine detaillierte Auflistung der Verteilung der Merkmale und der Risikoanalyse zeigen Tabellen 8 und 9.

TABELLE 8: Patientencharakteristika: Gegenüberstellung in Abhängigkeit des Untersuchungsbefundes (*de novo*-Aneurysma)

Charakteristika	<i>de novo</i> (N = 6)	negatives Screening (N = 81)
Alter	Mittelwert 56,4 Jahre (46,8 bis 73,0 Jahre)	Mittelwert 67.5 Jahre (34,7 bis 83,2 Jahre)
Geschlecht		
Männlich	1 (17 %)	28 (35 %)
Weiblich	5 (83 %)	53 (65 %)
Anzahl der Aneurysmen	8	94
Einzel	5 (83 %)	70 (86 %)
Multipel	1 (17 %)	11 (14 %)
Aneurysmaruptur		
Non-SAB (unrupturiert)	0	10 (12 %)
SAB	6 (100 %)	71 (88 %)
Follow-up-Intervall	Mittelwert 18,3 Jahre (14,7 bis 23,0 Jahren)	Mittelwert 15,3 Jahre (7,7 bis 27,7 Jahre)
Nikotin		
Nicht-Raucher	0	33 (41 %)
Ex-Raucher	1 (17 %)	26 (32 %)
Raucher	5 (83 %)	21 (26 %)
Unbekannt	0	1 (1 %)
<i>packyears</i>	Mittelwert 26,0 (15 bis 47)	Mittelwert 24,0 (2 bis 58)
Alkohol		
Kein Alkoholkonsum	2 (33 %)	16 (20 %)
Selten	2 (33 %)	31 (38 %)
Gering	0	18 (22 %)
Moderat	1 (17 %)	7 (9 %)
Stark	1 (17 %)	8 (10 %)
Unbekannt	0	1 (1 %)
Arterielle Hypertonie		
Negativ	1 (17 %)	22 (27 %)
Positiv	5 (83 %)	57 (70 %)
Unbekannt	0	2 (2 %)
Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose	Mittelwert 14,2 Jahre (1,0 bis 34,0 Jahre)	Mittelwert 11,8 Jahre (0,5 bis 42,0 Jahre)
Familienanamnese für intrazerebrale Aneurysmen		
Negativ	5 (83 %)	72 (89 %)
Positiv	1 (17 %)	4 (5 %)
Unbekannt	0	5 (6 %)

TABELLE 9: Gegenüberstellung der zu untersuchenden Merkmale für eine *de novo*-Aneurysmenbildung

	Patienten mit <i>de novo</i> - Aneurysma	Patienten ohne <i>de novo</i> - Aneurysma	Relatives Risiko	95%-Konfidenz- Intervall	Signifikanz
Geschlecht	5 (83%)	53 (65%)	2,5	0,3061; 20,4213	0,3925
Hypertonie	5 (83%)	57 (70%)	1,8548	0,2287; 15,0423	0,5629
pos. FA	1 (17%)	4 (5%)	3,08	0,4394; 21,5885	0,2575
Nikotin					
(A)	5 (83%)	21 (26%)	13,8519	0,8007; 239,6318	0,0131
(B)	5 (83%)	21 (26 %)	3,6429	0,1543; 85,9796	0,4228
(C)	1 (17%)	26 (32%)	5,1923	0,6497; 41,4966	0,2472
(D)	5 (83%)	21 (26%)	11,53	1,4170; 939591	0,0223
Alkohol	2 (33%)	15 (19%)	1,5	0,3010; 7,4758	0,6208
Multipel	1 (20%)	11 (14%)	1,25	0,1595; 9,7955	0,3925

Geschlecht weibliches Geschlecht; *Hypertonie* arterielle Hypertonie; *pos. FA* positive Familienanamnese; *Nikotin* Nikotinkonsum (A) Raucher vs. Nicht-Raucher; (B) Raucher vs. Ex-Raucher; (C) Ex-Raucher vs. Nicht-Raucher; (D) Raucher vs. Ex-Raucher/Nicht-Raucher; *Alkohol* starker/täglicher Alkoholkonsum; *multipel* multiple Aneurysmen

3.1.1. Nikotinkonsum

Das stärkste und einzige unabhängige Merkmal war „aktuelles Rauchen“. Fünf der sechs Patienten (83 %) mit *de novo*-Aneurysma waren Raucher; ein Patient hatte 16 Jahre vor Durchführung der Follow-up-Untersuchung mit dem Rauchen aufgehört. Im Vergleich dazu fanden sich unter den Patienten ohne *de novo*-Aneurysma nur 26 % Raucher (21 von 81 Patienten).

Die unten stehende Grafik zeigt die Häufigkeitsverteilung im Rauchverhalten bei dem zu untersuchenden Patientenkollektiv.

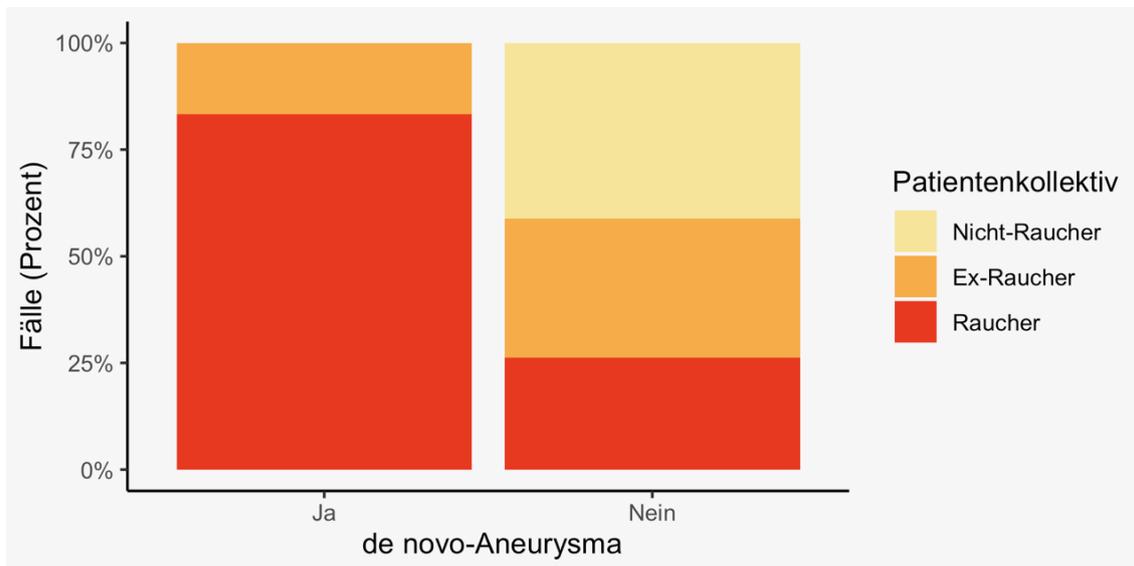


ABBILDUNG 6 NIKOTINKONSUM Häufigkeitsverteilung für das Merkmal Nikotinkonsum in unserer Studienpopulation in Prozent (%)

In der Gegenüberstellung der erhobenen Daten zeigte sich ein 14-fach erhöhtes Risiko für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern (relatives Risiko „aktuelles Rauchen“ vs. „Nichtrauchen“: RR = 13,85; KI: 0,8007; 239,6318; p = 0,013). Im Zusammenschluss von Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern ergab sich ein zwölfmal erhöhtes Risiko für aktuelle Raucher (relatives Risiko „aktuelles Rauchen“ vs. „Nichtrauchen/ehemaliges Rauchen“: RR = 11,53; KI: 1,4170;93,9591; p = 0,0223). Das Risiko für Raucher im Vergleich zu ehemaligen Rauchern war vierfach erhöht (relatives Risiko „aktuelles Rauchen“ vs. „Ehemaliges Rauchen“: RR = 3,6429; KI: 0,1543;85,9796; p > 0,05). Patienten, die den Nikotinkonsum innerhalb des Follow-up-Intervalls beendet hatten, schienen von dem Verzicht zu profitieren.

Die Unabhängigkeit des Merkmals „aktuelles Rauchen“ konnte auch im *exact fisher test* nachgewiesen werden (p = 0,009). Eine Korrelation zwischen der Anzahl der *packyears* und der Aneurysmanebildung zeichnete sich erst ab einem Nikotinkonsum von mehr als 40 *packyears* ab und scheint von geringerer Bedeutung zu sein.

3.1.2. Positive Familienanamnese

Von den sechs Patienten mit *de novo*-Aneurysmen hatte ein Patient (17 %) eine positive Familienanamnese für aneurysmatische Subarachnoidalblutungen. Unter den Patienten ohne *de novo*-Aneurysmenbildung fanden sich vier Patienten (5 %) mit einer positiven Familiengeschichte (relatives Risiko RR = 3,08, KI: 0,4394; 21,5885; $p > 0,05$).

3.1.3. Alkoholkonsum

Der Alkoholkonsum wurde nach dem zeitlichen Trinkverhalten eingeteilt: nie (gar kein Alkoholkonsum), seltener Alkoholkonsum (mindestens einmal in einem halben Jahr), geringer Alkoholkonsum (mindestens zweimal monatlich), moderater Alkoholkonsum (mindestens zweimal wöchentlich), starker Alkoholkonsum (täglich). Eine Unterteilung nach der tatsächlichen Trinkmenge wurde nicht vorgenommen. Unter den Patienten mit *de novo*-Aneurysmen hatten vier ihr Trinkverhalten ausgehend vom Zeitpunkt der initialen Subarachnoidalblutung im Vergleich zur Screeninguntersuchung beibehalten: ein Patient mit moderatem Alkoholkonsum, ein Patient mit starkem Alkoholkonsum, zwei Patienten mit seltenem Alkoholkonsum. Ein Patient hatte ausgehend von einem regelmäßigen Konsum von einem Bier täglich nach dem initialen Blutungsereignis den Alkoholkonsum vollständig eingestellt.

Unter der Studienpopulation ohne *de novo*-Aneurysma fanden sich insgesamt acht Patienten mit starkem Alkoholkonsum (10 %), sieben Patienten mit moderatem Alkoholkonsum (9 %), 18 mit geringem Alkoholkonsum (22 %), 31 Patienten mit seltenem Alkoholkonsum (38 %) und 16 Patienten ohne Alkoholkonsum (20 %). Im Vergleich zum initialen Blutungsereignis hatte die Mehrzahl der Patienten (70%) laut Angaben ihr Trinkverhalten beibehalten. Acht Patienten hatten den Konsum erhöht, 16 Patienten hatten den Konsum reduziert.

Aufgrund der geringen Studiengröße haben wir das moderate mit dem starken Trinkverhalten, sowie das seltene Trinkverhalten mit dem Alkoholverzicht in der Auswertung in Gruppen zusammengeführt. Es ergab sich ein gering erhöhtes Risiko für Patienten mit einem moderaten oder starken Alkoholkonsum ein *de novo*-Aneurysma auszubilden (Relatives Risiko, RR = 1,5; KI: 0,3010; 7,4758; $p > 0,05$).

3.1.4. Multiple Aneurysmen

In der von uns untersuchten Population fanden sich zum Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses insgesamt zwölf Patienten mit multiplen Aneurysmen bei einer Gesamtzahl von 27 intrazerebralen Aneurysmen. Das Verhältnis von Patienten mit multiplen Aneurysmen war im Vergleich zwischen solchen mit und ohne *de novo*-Aneurysmenbildung ausgeglichen (relatives Risiko RR = 1,25; KI: 0,1595; 9,7955; $p > 0,05$). Einer der sechs Patienten (17 %) mit *de novo*-Aneurysmenbildung hatte multiple Aneurysmen in der Eigenanamnese. Unter den Patienten ohne Detektion eines *de novo*-Aneurysmas waren es 14 % (elf Patienten).

3.1.5. Geschlecht

Die Mehrzahl der Patienten in unserer Studie waren weiblich (68 %). Unter den insgesamt 59 weiblichen Individuen bildeten fünf (8 %) ein *de novo*-Aneurysma aus, unter den insgesamt 28 männlichen Individuen nur ein Patient (4 %). Im Umkehrschluss fanden sich unter den Patienten mit Detektion eines *de novo*-Aneurysmas fünf weibliche (83 %) und ein männlicher Patient (17 %). Unter den restlichen Studienteilnehmern waren 53 weiblich (65%) und 28 männlich (35%). Das Risiko ein *de novo*-Aneurysma auszubilden war für das weibliche Geschlecht 2,5-fach erhöht (relatives Risiko RR = 2,5; KI: 0,3061; 20,4213; $p > 0,05$).

3.1.6. Arterielle Hypertonie

Bei einem Durchschnittsalter von 57,5 Jahren liegt der Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie in unserer Studienpopulation bei insgesamt 71 % (62 von 87 Patienten). Alle Patienten, die ein *de novo*-Aneurysma bildeten, litten mit einer Ausnahme an einer arteriellen Hypertonie. Unter den restlichen Studienteilnehmern gaben 70 % an, an einer arteriellen Hypertonie erkrankt zu sein. Die Risikosteigerung für Patienten mit arterieller Hypertonie betrug 1,9 (relatives Risiko RR = 1,85; KI: 0,2287; 5,0423; $p > 0,05$).

DISKUSSION

Die Ruptur eines intrazerebralen Aneurysmas galt lang als ein *once in a life time event*. Spätestens seit den 70er Jahren ist bekannt, dass intrazerebrale Aneurysmen nicht kongenital angelegt sind, sondern im Laufe eines Lebens entstehen können, und das auch mehrfach. Diese Entdeckung legte die Grundlage für weitere Forschungen in Bezug auf die Inzidenz von Aneurysmen und deren Entstehungsursache. Aufgrund des erhöhten Risikos einer erneuten Subarachnoidalblutung nach Aneurysmenruptur gerieten *de novo*-Aneurysmen besonders in den Fokus der Wissenschaft.

Bruneau et al. haben 2011 intrazerebrale Aneurysmen erstmals als Symptom einer chronisch vaskulären Systemerkrankung bezeichnet (Bruneau et al., 2011). Etwa ein Drittel der in ihrer Studie mittels digitaler Subtraktionsangiographie untersuchten Patienten wiesen nach einem mittleren Follow-up-Intervall von 18,0 Jahren (10,0 – 26,5 Jahre) neu detektierte Aneurysmen auf. In die Studie eingeschlossen waren 20 Patienten, die vor mehr als 10 Jahren aufgrund eines rupturierten Aneurysmas mittels Clipping behandelt wurden. Bei sechs dieser Patienten (30 %) fanden sich in der digitalen Subtraktionsangiographie insgesamt 15 neu entdeckte Aneurysmen. Diese Studie unterstreicht, dass Aneurysmen kein *once in a life time event* sind.

Die aus Bruneaus Daten resultierende jährliche Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen ist mit 4,15 % die bisher höchste im Vergleich der aktuellen Literatur. Die jährliche Inzidenz von 4,15% ist allerdings kritisch zu bewerten, da allein ein Patient sieben Aneurysmen beherbergte. Sie wurde entsprechend der Anzahl von Patienten mit Aneurysmen bezogen auf die Follow-up-Jahre auf 1,67 % angepasst. Die Patientenkohorte war mit 20 Patienten sehr klein und wies einen hohen Anteil an Patienten mit multiplen Aneurysmen bei Erstereignis auf. Hier liegt möglicherweise ein Bias vor. Es konnte zudem kein Vergleich mit Voraufnahmen durchgeführt werden. Einige der detektierten Aneurysmen könnten demzufolge bereits zum Zeitpunkt des Erstereignisses als additive Aneurysmen vorhanden gewesen sein, und könnten nicht als „*de novo*“ gewertet werden. Markant war die hohe Anzahl an Patienten (66,6%), bei denen multiple Aneurysmen detektiert wurden. Das Vorhandensein multipler Aneurysmen zum Zeitpunkt des ersten Blutungsereignisses fand sich als einziger signifikanter Risikofaktor für die Bildung von *de novo*-Aneurysmen in dieser Studie. Trotz der möglichen Limitierungen der Studie von Bruneau et al., unterstreicht sie doch

die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen insbesondere von Risikogruppen (Bruneau et al., 2011).

In unserer Studie wurden mittels MR-Angiographie acht neue Aneurysmen in sechs von 87 Patienten (9,2 %) entdeckt. Unter der Annahme, dass alle Aneurysmen seit der letzten Subarachnoidalblutung tatsächlich neu gebildete Aneurysmen waren, wurden acht *de novo*-Aneurysmen in 1349 Follow-up-Jahren detektiert. Ausgehend von einem linearen Risiko über die Zeit, in der sich ein *de novo*-Aneurysma ausbildet, ergibt sich hieraus eine jährliche Inzidenz von 0,59 %.

Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,59 % liegt das vorliegende Studienergebnis eher im unteren Bereich der in der Literatur aufgelisteten Inzidenzen für *de novo*-Aneurysmen. Diesem Ergebnis liegen möglicherweise folgende Limitierungen zugrunde. Aufgrund des langen Follow-up-Intervalls sind viele Patienten der vorliegenden Studie verloren gegangen. Im Detail mussten von den ursprünglich 372 Patienten, die in Greifswald aufgrund eines intrazerebralen Aneurysmas in Behandlung waren, 222 Patienten ausgeschlossen werden: 84 Patienten (22,6 %) aufgrund eines Todes unbekannter Ursache innerhalb des Follow-up-Intervalls, 27 Patienten (7,3 %), die nicht auffindig gemacht werden konnten, und 111 Patienten (29,8 %), die eine Teilnahme an der Studie ablehnten beziehungsweise nicht auf unsere Einladung reagierten. 63 Patienten (17%) verstarben noch im Krankenhaus an den Folgen des ersten Aneurysmas. Es lagen weder zu den während der Follow-up-Periode Verstorbenen noch den Patienten, die nicht auffindbar waren, detaillierte Informationen zur Patientenanamnese vor. Auch Informationen zu zerebralen Bildgebungen innerhalb des Follow-up-Intervalls fehlten. Das durchschnittliche Alter der innerhalb der Follow-up-Periode Verstorbenen betrug 59,2 Jahre. Die durchschnittliche Lebenserwartung der zwischen 1950 bis 1970 in Deutschland Geborenen betrug 68,5 bis 73,4 Jahre für Frauen und 64,6 bis 67,2 Jahre für Männer (vdek, 2019). Eine erneute aneurysmatische Blutung ist als Todesursache nicht sicher auszuschließen. Die in dieser Arbeit berechnete Inzidenz ist möglicherweise zu gering geschätzt.

TABELLE 10: Zusammenstellung von Studien, die die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen untersucht haben.

Autor	Jahr	N Pat	N An	Inzidenz	FUI	Verfahren
Wang et al.	2015	185	9	1,14	irregulär	CTA,MRA,DAS
Serrone et al.	2016	192	4	0,64	11,5	CTA,MRA,DAS
Zali et al.	2014	119	5	0,97	7,3	CTA
Sprengers et al.	2008	65	13	0,3	5,1	MRA
Ferns et al.	2010	50		0,15?	5	MRA
Bruneau et al.	2011	20	6	1,67	18	DSA
Rinkel et al.	2014	458				
Akyuz et al.	2004	136		0,38	3,9	DSA
David et al.	1999	102	6	1,8	4,4	DSA
Sprengers et al.	2009	65		0,31	5,1	MSA
van der Schaaf et al.	2005	495		0,67	8,1	CTA, DSA
Wermer et al.	2005	610	14	0,65	8,9	CTA,DSA,MRA
Juvela et al.	1993	31		2,2	9	DSA
Tsutsumi et al.	2001	112	9	0,89	9,3	DSA
Edner et al.	2007	40		1,02	19,75	CTA
Juvela et al.	2001	89		1,06	20,1	DSA
Lai et al.	2014	1366	33		4,5	DSA
Unsere Studie	2020	87	8	0,59	15,5	MRA

Jahr Publikationsjahr; *N Pat* Anzahl der Studienteilnehmer; *N An* Anzahl der detektierten *de novo*-Aneurysmen; *Inzidenz* jährliche Inzidenz; *FUI* Follow-up-Intervall in Jahren; *Verfahren* Screeningmethode

Eine weitere Limitierung unserer Studie ist die fehlende Vergleichbarkeit mit Voraufnahmen. Bei zwei der sechs Patienten, in denen ein *de novo*-Aneurysma detektiert wurde, lagen keine Voraufnahmen zum Vergleich vor. Somit kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass es sich bei den neu detektierten Aneurysmen nicht um ein kleines Aneurysma handelte, welches während des ersten Krankenhausaufenthaltes übersehen wurde.

Laut Studienlage ist auch das Risiko eine aneurysmatische Blutung zu erleiden für Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung deutlich höher als in der Normalbevölkerung (Tsutsumi et al., 2001). Für Patienten, die bereits aufgrund einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung behandelt wurden, liegt das Risiko einer rekurrenten Blutung innerhalb der ersten zehn Jahre zwischen 1,4 bis 3,2 %, innerhalb der ersten 20 Jahre bei 12,4 % (Tsutsumi et al., 2001). In einer finnischen Studie von Wermer et al. (2005) ergab sich ein 22-fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten zehn Jahre nach initialer Subarachnoidalblutung in Gegenüberstellung zu einer vergleichbaren Patientengruppe gleichen Alters und Geschlechts (Wermer et al., 2005). In der Mehrzahl der Fälle gingen diese Blutungen von einem *de novo*-Aneurysma aus.

Basierend auf den Daten der vorliegenden Studie und denen anderer Studien ist zweifelsohne davon auszugehen, dass ein regelmäßiges Screening von Patienten mit Zustand nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung die Detektion von asymptomatischen *de novo*-Aneurysmen erhöhen wird. Dennoch nimmt die Zahl an Studien zu, die sich gegen eine bildgebende Routineüberwachung für alle Patienten mit Zustand nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung aussprechen (Ferns et al., 2011; Wermer et al., 2008). Regelmäßige Langzeit-Follow-up-Untersuchungen sind kostenintensiv und belastend für Patienten (Serrone et al., 2016). Um ein Screening zu rechtfertigen muss der Nutzen den Aufwand überwiegen. Es braucht den Beweis, dass die Behandlung der *de novo*-Aneurysmen eine Verbesserung des Outcomes herbeiführt.

Hierzu müssen mehrere Fragen beantwortet werden:

1. Wenn nicht alle Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer Blutung von einem Screening profitieren, gelingt es eine Hochrisikogruppe zu identifizieren, die von einem Screening mehr profitiert als Patienten mit einem geringeren Re-SAB-Risiko?
2. Können die Risiken, die mit dem Screening und der Behandlung eines unrupturierten Aneurysmas verbunden sind, gegen den natürlichen Verlauf - also mit dem natürlichen Rupturrisiko eines intrakraniellen Aneurysmas – abgewogen werden?
3. Wie soll das Screening gestaltet werden, um möglichst kosteneffektiv so viele Patienten wie möglich mit *de novo*-Aneurysmen zu detektieren, bevor es zu einer erneuten aneurysmatischen Blutung kommt?

Diese Fragen werden nachfolgend diskutiert.

4.1. Risikofaktoren

Bisher wird ein regelmäßiges Screening zur Detektion unrupturierter Aneurysmen nur für Patienten mit positiver Familienanamnese, als positiv definiert mit mindestens zwei Aneurysmen bei Verwandten ersten Grades, und für Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung empfohlen (Brown & Broderick, 2014; Rinkel, 2008; Steinmetz, 2012). Da Aneurysmen selten vor dem 20. Lebensjahr vorkommen, wird das Screening normalerweise ab diesem Alter begonnen. Nach einem negativen Befund, muss über ein Folgescreening separat diskutiert werden (Rinkel, 2008).

Es gibt weitere Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen assoziiert werden: Vorhandensein multipler Aneurysmen (Bruneau et al., 2011), arterielle Hypertonie in der Eigenanamnese (Juvela et al., 2013; Rahmah et al., 2011; Tonn et al., 1999), Rauchen (Juvela et al., 1993; Juvela, 2002; Lai et al., 2014), positive Familienanamnese (Bor et al., 2014; Rinkel et al., 1998; Ronkainen et al., 1998; Wermer et al., 2003), weibliches Geschlecht (Juvela et al., 2001; Juvela, 2002; Rinkel, 2008) und starker Alkoholkonsum (Juvela et al., 1993). In dieser Studienpopulation wurden diese Risikofaktoren erhoben und analysiert. Es zeigten folgende Merkmale eine Korrelation mit der Neubildung von intrakraniellen Aneurysmen: Stärkster und einziger signifikanter Risikofaktor in unserer Studie war der Nikotinkonsum. Einige weitere der untersuchten Merkmale zeigten im relativen Risiko zwar ein erhöhtes Risiko, unsere Studienpopulation war jedoch zu klein um eine Signifikanz nachweisen zu können. Nichtsdestotrotz lässt sich zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer positiven Familiengeschichte und für das weibliche Geschlecht vermuten.

Nikotinkonsum

Rauchen war stärkster und alleiniger signifikanter Risikofaktor in unserer Studie. Es zeigte sich ein um ein 14-fach erhöhtes Risiko für aktuelle Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern (relatives Risiko „aktuelles Rauchen“ vs. „Nicht-Rauchen“: RR = 13,85; KI: 0,8007; 239,6318; p = 0,013). Auch Patienten, die während des Follow-up-Intervalls den Nikotinkonsum eingestellt haben, wiesen ein deutlich geringeres Risiko für eine Aneurysmaneubildung auf als Raucher (Relatives Risiko „aktuelles Rauchen“ vs. „Ehemaliges Rauchen“: RR = 4,48; KI: 0,573;40,232; p > 0,05). Schlussfolgernd lässt sich auch nach Diagnose eines unrupturierten Aneurysmas das Rupturrisiko durch Einstellen des Nikotinkonsums positiv beeinflussen. Laut Juvela et al. ist Rauchen der

am besten modifizierbare Risikofaktor für eine Subarachnoidalblutung. Ursächlich werden hierbei die durch Rauchen beeinflusste Bildung von Aneurysmen und das Aneurysmenwachstum diskutiert (Juvela et al., 2001; Juvela et al., 2013). Die Mehrzahl der untersuchten Patienten (76 %) war zum Zeitpunkt der ersten Blutung aktiv rauchend. Fast die Hälfte der Patienten (46%) stellte nach dem ersten Blutungsereignis den Nikotinkonsum ein. In Nordamerika und Europa war die Prävalenz von Rauchern unter Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung zwischen 45% und 75% einzuordnen, während sich in der Normalbevölkerung nur 20% bis 35% aktive Raucher fanden (Juvela et al., 2013). Das erhöhte Risiko für eine Subarachnoidalblutung und für *de novo*-Aneurysmenbildung unter aktiven Rauchern wurde bereits in einigen Studien beschrieben (Juvela et al., 2001; Juvela, 2002). Der pathophysiologische Mechanismus, der für das erhöhte Risiko verantwortlich ist, ist jedoch bisher nicht ausreichend verstanden (Tulamo & Niemelä, 2014).

Rauchen ist somit der vermutlich am besten modulierbare Risikofaktor für eine Aneurysmenneubildung. Allen Patienten mit Zustand nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist deshalb dringend die Einstellung des Nikotinkonsums anzuraten.

Positive Familienanamnese

Der Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für aneurysmatische Subarachnoidalblutungen und der Entwicklung intrakranieller Aneurysmen ist in Studien gut untersucht. Individuen, die zwei oder mehr Verwandte ersten Grades mit aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen in deren Krankengeschichte haben, tragen im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht nur ein erhöhtes Risiko in ihrem Leben ein intrakranielles Aneurysma auszubilden, sondern auch eine Ruptur eines solchen Aneurysmas zu erleiden (Bor et al., 2014; Rinkel et al., 1998). Patienten aus sogenannten SAB-Familien wird deshalb frühzeitig ein Screening auf unrupturierte intrakranielle Aneurysmen empfohlen. Auf Screeningmodalitäten wurde im vorhergehenden Text Abschnitt 4.1. bereits eingegangen. Nach einem negativen Befund, muss über ein Folgescreening separat diskutiert werden. Die *Number needed to screen* bei Patienten mit nur einem Verwandten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung liegt bei 300. Deshalb wird in diesen Fällen von einem Screening abgeraten. Ausnahmen können bei dem Auftreten einer

Subarachnoidalblutung im sehr jungen Alter (unter 40 Jahre) oder bei sehr ängstlichen Patienten diskutiert werden (Rinkel, 2008). Erwähnenswert ist eine Studie von Bor et al. aus dem Jahr 2014. Hier wurden in einer Langzeitstudie bei Individuen aus Familien mit familiärer Aneurysmenerkrankung im Abstand weniger Jahre wiederholt Screeninguntersuchungen mittels MR-Angiographie beziehungsweise im Fall von Kontraindikationen mittels CT-Angiographie über einen Zeitraum von zehn Jahren durchgeführt. Es konnte trotz zehnjähriger Follow-up-Periode und zwei vorhergehenden negativen Screenings nach jedem Screeningdurchlauf eine Inzidenz für die Bildung von *de novo*-Aneurysmen von mehr als fünf Prozent nachgewiesen werden. Ein negatives Screening schließt somit das lebenslange Risiko einer Aneurysmaneubildung nicht aus (Bor et al., 2014). Bor et al. empfehlen daher für Individuen aus Familien mit positiver Familienanamnese serielle Langzeitscreeninguntersuchungen auch bei vorhergehenden negativen Screeningergebnissen, verweisen aber gleichzeitig darauf, dass auch ein Screening keinen sicheren Schutz vor einer spontanen aneurysmatischen Blutung bietet. Ein Patient erlitt in oben genannter Studie trotz regelmäßiger MR-Angiographien eine Subarachnoidalblutung während des Screeningintervalls.

Alkoholkonsum

In unserer Studienpopulation ließ sich ein gering erhöhtes Risiko für Patienten mit einem moderatem oder starken Alkoholkonsum nachweisen (Relatives Risiko, RR = 1,5; KI: 0,3010; 7,4758; $p > 0,05$). In der Gruppe der Patienten mit *de novo*-Aneurysmen hatten zwei einen moderaten bis starken Alkoholkonsum angegeben, der im Methodenteil als ein alkoholischer Konsum von mindestens zweimal wöchentlich eingestuft wurde. Exzessiver Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung. Ein Zusammenhang mit der Bildung von intrakraniellen Aneurysmen wurde ebenfalls vermutet. Clark et al. studierten mehrere Reviews zu Risikofaktoren für die Bildung intrakranieller Aneurysmen, und kamen zu dem Schluss, dass zwar ein Zusammenhang zwischen einem exzessiven Alkoholkonsum und der Ruptur eines Aneurysmas besteht, jedoch kein Zusammenhang zur Neubildung von Aneurysmen selbst (Clarke, 2008). Juvela et al. untersuchten den Einfluss des Alkoholkonsums auf den Eintritt von Subarachnoidalblutungen (Juvela et al., 1993). Sie nahmen dabei eine detaillierte Einteilung nach Zeitpunkt und Quantität des Alkoholkonsums vor. Der Konsum von Alkohol innerhalb von 24 Stunden vor der Ruptur des Aneurysmas war signifikanter Risikofaktor bei Männern und bei Frauen.

Alkoholkonsum innerhalb der Woche vor Ruptur des Aneurysmas stellte sich als signifikanter Risikofaktor ausschließlich bei Männern heraus, die innerhalb der Woche über 300 g Alkohol zu sich genommen hatten (ausgehend von einem Getränk mit einem Gehalt von 40g).

Arterielle Hypertonie

Wir erhoben ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für Patienten, für die eine arterielle Hypertonie diagnostiziert wurde, im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine arterielle Hypertonie vorbeschrieben war (Relatives Risiko RR = 1,8548; KI: 0,2287; 5,0423; $p > 0,05$). Hier besteht eine Limitierung unserer Studie. Zum Einen wurden überproportional viele der nachuntersuchten Patienten (73 %) als solche Patienten mit arterieller Hypertonie eingestuft. Hier liegt möglicherweise ein Bias vor. Zum Anderen müssen wir hier einen Fehler im Studiendesign einräumen. Die Definition der arteriellen Hypertonie ist in Studien häufig inadäquat (Juvela et al., 2013). Dies trifft auch auf unsere Studie zu. In unserer Datenerhebung wurde lediglich aufgeführt, ob die Patienten aufgrund einer arteriellen Hypertonie medikamentös in Behandlung standen. Eine weitere Unterteilung nach Wirksamkeit einer antihypertensiven Therapie und dem Vorhandensein einer unbehandelten arteriellen Hypertonie wurde nicht vorgenommen.

Die geringe Risikosteigerung bei Patienten mit arterieller Hypertonie hatten wir nicht erwartet. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist in mehreren Studien als Risikofaktor mit Empfehlung zum Screening aufgeführt worden. Es wird vermutet, dass insbesondere junge Patienten mit einer arteriellen Hypertonie zu einer verstärkten Bildung von *de novo*-Aneurysmen neigen (Juvela et al., 2013; Kheireddin et al., 2015; Rahmah et al., 2011; Tonn et al., 1999).

Weibliches Geschlecht

Sowohl die Prävalenz als auch das Rupturrisiko ist laut Literaturrecherche für Frauen im Vergleich zu Männern erhöht (Rinkel, 2008). Diese Tatsache korreliert mit der höheren Inzidenz von Subarachnoidalblutungen unter Frauen (Rinkel et al., 1998). Die jährliche Inzidenz von Subarachnoidalblutungen bei Frauen wird ungefähr 1,6-mal höher gegenüber Männern eingeschätzt (Clarke, 2008; Linn et al., 1996). Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen scheint bei Frauen mit dem Alter zu steigen (Rinkel, 2008). Juvela et al. fanden heraus, dass die Dominanz von Frauen erst ab der 5. Lebensdekade

zum Tragen kommt (Juvela et al., 2001). Als Erklärung werden der Verlust des inhibitorischen Effektes des Östrogens und der sinkende Kollagengehalt nach der Menopause diskutiert. Das relative Risiko zur Ausbildung eines *de novo*-Aneurysmas in unserer Studienpopulation war für Frauen 2,5-fach im Vergleich zu Männern erhöht (Relatives Risiko RR = 2,5; KI: 0,3061; 20,4213; $p > 0,05$). Das Ergebnis war nicht signifikant. Bei den Studienteilnehmern lag eine deutliche Überrepräsentation an Frauen vor (68 %). Hier liegt möglicherweise ein Bias vor. Das durchschnittliche Alter unter den weiblichen Patienten mit *de novo*-Aneurysmenbildung lag bei 57,75 Jahren bei Diagnosestellung, im Vergleich zu 64,5 Jahren bei den weiblichen Patienten ohne *de novo*-Aneurysmenbildung. Die Annahme, dass die Dominanz unter Frauen in Korrelation mit dem Alter zunimmt, lässt sich aus unseren Zahlen nicht ableiten.

Zusammenfassend illustriert unsere Studie sehr gut, dass Singlecenterstudien aufgrund der kleinen Studienpopulationen häufig nicht ausreichen, um eine aussagekräftige Analyse von Risikofaktoren für intrazerebrale Aneurysmen vornehmen zu können. Weitere Studien, insbesondere Multicenterstudien, werden benötigt, um zu klären, ob auch weibliche Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer Blutung und weiteren Risikofaktoren wie Nikotinkonsum oder arterieller Hypertonie, insbesondere im jungen Alter von einem Screening und einer primärprophylaktischen Therapie profitieren. Noch wichtiger ist jedoch die Modulation beeinflussbarer Risikofaktoren, wie z.B. die Behandlung einer bestehenden arteriellen Hypertonie, sowie die Einstellung des Nikotinkonsums.

4.2. Rupturrisiko – Umgang mit unrupturierten intrazerebralen Aneurysmen

Aufgrund der schlechten Prognose einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung ist der Wunsch nach einer präventiven Behandlung unrupturierter Aneurysmen wünschenswert und naheliegend (Ronkainen et al., 1198). Doch auch die primärprophylaktische Behandlung bürgt ihre Risiken. Das Therapierisiko muss gegen den möglichen Spontanverlauf abgewogen werden (Greving et al., 2014).

Das Therapierisiko unrupturierter Aneurysmen ist dank zahlreicher Studien aus den letzten Jahren gut untersucht. Die Behandlungsmöglichkeiten haben sich weiter verbessert, insbesondere die erst in den 90er Jahren eingeführte endovaskuläre Therapie hat sich im Klinikalltag etabliert. Die gängigen therapeutischen Verfahren gelten als weitestgehend ebenbürtig (Mocco & Hopkins, 2008). Die neurochirurgische Therapie

hat eine höhere perioperative Komplikationsrate als die endovaskuläre Therapie (Brinjikji et al., 2011; The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998). Das Rupturrisiko ist jedoch nach dem Coiling mit einem jährlichen Rupturrisiko von 0,2 % im Vergleich zum Clipping erhöht (Mocco & Hopkins, 2008; Molyneux, 2002; Naggara et al., 2010). Das Therapierisiko und die Wahl des Behandlungsverfahrens sind weitestgehend von der Größe und Lage des Aneurysmas sowie vom Alter und Vorerkrankungen des Patienten abhängig.

Die ISUIA fand eine kombinierte Morbiditäts- und Mortalitätsrate von 9,3 % für gecoilte Aneurysmen beziehungsweise 13,7 % für geclippte Aneurysmen nach 30 Tagen und 9,8 % beziehungsweise 12,6 % nach einem Jahr (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998). In einer weiteren Studie, in der beide therapeutischen Verfahren retrospektiv und nicht-randomisiert bei einer Gesamtzahl von 64043 unrupturierten inzidentellen Aneurysmen miteinander verglichen wurden (Aneurysmenclipping 53 %, Aneurysmencoiling 47 %), betrug die perioperative Mortalität 0,6 % für gecoilte Aneurysmen und 1,2 % für geclippte Aneurysmen, die Morbidität 4,9 % beziehungsweise 14 %. Die Autoren empfehlen für Patienten mit unrupturiertem Aneurysma, bei denen beide Verfahren möglich wären, Coiling als Verfahren der ersten Wahl (Brinjikji et al., 2011; The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998).

Der Spontanverlauf beziehungsweise das Rupturrisiko eines intrazerebralen Aneurysmas ist deutlich schwerer vorherzusagen. Die durchschnittliche jährliche Rupturrate wird auf ca. 1 % geschätzt (Zali et al., 2014), die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 0,5 und 1,3 % (Murayama et al., 2016; Rinkel, 2008; Serrone et al., 2016; The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998). Mögliche Ursachen für die Schwankungen werden im weiteren Text näher diskutiert.

Das Rupturrisiko ist von zahlreichen Variablen abhängig. Die wichtigsten Parameter, die die Ruptur eines Aneurysmas beeinflussen sind seine Lage, Größe und die Frage nach einer bereits überlebten aneurysmatischen Blutung. In Abhängigkeit dieser Variablen muss das Rupturrisiko weiter differenziert werden.

Bei Patienten ohne Subarachnoidalblutung wird die Rupturrate auf 0,5 bis 1,5 % geschätzt, im Vergleich zu 0,5 bis 2,4 % bei Patienten mit Zustand nach

Subarachnoidalblutung. Das Rupturrisiko ist zudem höher für Aneurysmen des hinteren Kreislaufs des *Circulus arteriosus Willisii* (Greving et al., 2014; Murayama et al., 2016).

Das Rupturrisiko steigt mit der Größe des Aneurysmas (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998). Das höchste Rupturrisiko haben sogenannte Riesenaneurysmen. Für Riesenaneurysmen > 25 mm werden Rupturraten bis zu 76 % beschrieben (Morita et al., 2012). Die kritische Grenze, ab der das Rupturrisiko eines Aneurysmas signifikant steigt, und eine Behandlung gerechtfertigt wäre, ist dabei umstritten (Murayama et al., 2016). Entsprechend neuester Studien steigt das Rupturrisiko signifikant ab einer Aneurysmengröße von 7 mm (Morita et al., 2012; Serrone et al., 2016).

Das Größenwachstum scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle zu spielen. Wir gehen heute davon aus, dass das Aneurysmenwachstum nicht als linearer Prozess verstanden werden kann, sondern in Episoden mit unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit verläuft. Es wird vermutet, dass Wachstumsphasen mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert sind (Inoue et al., 2012; Serrone et al., 2016). Die Studienlage zu Wachstumsraten und Wachstumsmuster und den zugrundeliegenden Ursachen dafür ist allerdings inkonsistent (Serrone et al., 2016). Inoue et al. erhoben ein jährliches Rupturrisiko von 18,5 % pro Patientenjahr nach Wachstum eines Aneurysmas (Inoue et al., 2012).

Zusätzlich müssen morphologische Kriterien mit herangezogen werden. Mit einem höheren Rupturrisiko werden neben einer hohen *Aspect-Ratio*, d.h. ein großes Aneurysma im Verhältnis zur Breite des Aneurysmenhalses, eine unregelmäßige Aneurysmenoberfläche, eine kleine Mutterarterie und kleine versorgende Gefäße assoziiert (Lall et al., 2009).

Neben Größe, Lage und Frage nach einer früheren Blutung aus einem anderen intrakraniellen Aneurysma werden außerdem weitere Faktoren mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert (Murayama et al., 2016; The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998), hierzu gehören u.a.: Nikotinkonsum (Juvela et al., 2013; Rahmah et al., 2011), junges Alter (Juvela et al., 2013), weibliches Geschlecht (Juvela et al., 2013), arterielle Hypertonie (Tonn et al., 1999) und multiple Aneurysmen (Bruneau et al., 2011). Die einzelnen Risikofaktoren konnten allerdings nicht in allen Studien bestätigt werden.

Die am meisten zitierte Studie zum Rupturrisiko von intrakraniellen Aneurysmen ist die 1998 veröffentlichte ISUIA (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998). Sie untersuchte die 5-Jahresrupturwahrscheinlichkeit von unrupturierten Aneurysmen in Abhängigkeit von patientenbezogenen und aneurysmenbezogenen Charakteristika. Es wurden die Daten von insgesamt 1449 Patienten aus den USA, Kanada und Europa mit einer Gesamtzahl von 1301 unrupturierten Aneurysmen zusammengefasst und gemeinsam analysiert. Aus den Daten der ISUIA II geht für Patienten ohne vorhergehende Subarachnoidalblutung in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Aneurysmas ein kumulatives Rupturrisiko über fünf Jahre von 0, 2,6 %, 14,5 % und 40 % für Aneurysmen der vorderen Zirkulation mit Größen von < 7, 7 bis 12, 13 bis 24 mm und Aneurysmen größer als 24 mm hervor, im Vergleich zu 2,5 %, 14,5 %, 18,4 % und 50 % für Aneurysmen der hinteren Zirkulation mit der gleichen Größeneinteilung. Die A. communicans posterior wurde in dieser Studie dem hinteren Kreislauf zugeordnet (Lall et al., 2009; Wiebers et al., 2003). Bei Patienten mit vorhergehender Subarachnoidalblutung im Vergleich zu Patienten ohne Subarachnoidalblutung in der Eigenanamnese lag das Rupturrisiko für Aneurysmen, die kleiner als 10 mm waren, deutlich höher (11-fach erhöht in der ISUIA I) (The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators, 1998).

Mit einem kumulativen jährlichen Rupturrisiko von 0,5 % brachte die ISUIA deutlich kleinere Zahlen als angenommen und in anderen Studien mit kleineren Studienpopulationen angegeben wurde (Juvola et al., 2008). Aufgrund der hohen Patientenzahl, die in die Studie eingeschlossen werden konnte, stützt sich trotzdem ein Großteil der aktuellen Therapieempfehlungen auf die Resultate der ISUIA, obwohl sie in Studienkreisen kontrovers diskutiert wurde.

Tabelle 11 zeigt eine Gegenüberstellung der in der Literatur aufgeführten Rupturraten.

TABELLE 11: Review zum Rupturrisiko von unrupturierten Aneurysmen

Studie	Publ	Land	N Pat	Alter	N An	RR	N SAB	FUI
ISUIA	1998	US, CAN, EU	1449	52,7	1301	0,5	32	8,3
Murayama et al.	2016	Japan	1556	65	1960	0,76	56	10
Rinkel et al.	1998	9 Studien				0,7	75	
Wermer et al.	2007	19 Studien	4705	55,6	6556	0,6-1,3	224	5,6
UCAS	2012	Japan	5720	62,5	6697	0,95	111	3
Juvela et al.	2008	Finnland	142		181	1,3	33	19,7

Publikation Erscheinungsjahr der Studie; *N Pat* Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten; *N An* Gesamtzahl der in der Studie beobachteten Aneurysmen; *RR* kumulatives jährliches Rupturrisiko in %; *N SAB* Anzahl der Subarachnoidalblutungen im Follow-up-Intervall; *FUI* Mittelwert des Follow-up-Intervalls in Jahren

Ursächlich für die niedrigen Zahlen der ISUIA wurde unter anderem das zu kurz gewählte Follow-up-Intervall diskutiert. Trotz der nur 5-jährigen Kontrollphase wurde, ausgehend von einem linearen Prozess, ein Rupturrisiko für das gesamte verbleibende Leben abgeleitet. Außerdem liegt in der Studie möglicherweise ein Selektionsbias vor. Einige Patienten wurden während der laufenden Studie behandelt und gingen für die Studie und deren Ergebnisse verloren (Greving et al., 2014). Mit der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und Zunahme von präventiven Eingriffen, um einer Ruptur von Hochrisikoaneurysmen zuvorzukommen, wird es immer schwieriger werden, das „wahre“ Rupturrisiko intrazerebraler Aneurysmen zu untersuchen. Aneurysmen, die in Follow-up-Studien als rupturgefährdet eingestuft werden, werden in den meisten Fällen aus nachvollziehbaren ethischen Gründen auch therapiert, und fallen somit aus der Studie heraus. Das Rupturrisiko wird demzufolge systematisch als zu gering eingeschätzt. Den wahren Spontanverlauf eines intrazerebralen Aneurysmas zu untersuchen ist heutzutage somit unmöglich (Greving et al., 2014). Die Studie, die letztendlich einem „wahren Spontanverlauf“ möglicherweise am Nahesten kommt, ist die 2008 veröffentlichte Studie von Juvela et al (Greving et al., 2014; Juvela et al.,

2008). Die Daten der Studie wurden zu einem Zeitpunkt erhoben als intrazerebrale Aneurysmen noch nicht operativ oder endovaskulär behandelt wurden. Damit könnte das höhere jährliche Rupturrisiko von 1,3 % aus dieser Studie erklärt sein (Juvela et al., 2013). Es wird jedoch auch vermutet, dass in Finnland ein ethnologisch höheres Rupturrisiko vorliegt (Wermer et al., 2007).

Erwähnenswert und diskutabel ist das aus der ISUIA hervorgehende niedrige Rupturrisiko für Aneurysmen mit einer Größe von < 7 mm, das bei Patienten ohne Subarachnoidalblutung mit 0 und bei Patienten mit Zustand nach Subarachnoidalblutung mit 0 - 0,1 % angegeben wurde. Im Vergleich dazu war ein Großteil der rupturierten Aneurysmen der 2008 aus Finnland veröffentlichten Studie von Juvela et al kleiner als 7 mm (Juvela et al., 2008; Lall et al., 2009). Obwohl größere Aneurysmen mit einem erhöhtem Rupturrisiko assoziiert sind, können auch kleine Aneurysmen verheerende Folgen mit hoher Morbidität und Mortalität haben, wohingegen große Aneurysmen stabil bleiben (Juvela, 2002; Lall et al., 2009; Murayama et al., 2016). Die Mehrzahl aller rupturierten Aneurysmen ist kleiner als 7 mm, ein substantieller Anteil sogar kleiner als 5 mm (Etminan et al., 2014; Lall et al., 2009; Rinkel, 2008). Murayama et al haben eine jährliche Rupturrate von unrupturierten Aneurysmen < 5 mm von 0,3 % beschrieben. In einer prospektiven Studie aus Japan (SUAVE) wurden explizit nur Patienten mit Aneurysmen < 5 mm über einen Zeitraum von vier Jahren untersucht. Das kumulative Rupturrisiko wurde mit einer jährlichen Rupturrate von 0,54 % angegeben (0,34 %/Jahr für singuläre Aneurysmen, 0,95 %/Jahr für multiple Aneurysmen) (Sonobe et al., 2010).

Die UCAS (Unruptured Cerebral Aneurysms Study of Japan) ist eine weitere große Studie. In dieser prospektiv angelegten Studie wurden aus 283 japanischen Institutionen insgesamt 5720 Patienten mit 6697 unrupturierten Aneurysmen eingeschlossen und über einen Zeitraum von Januar 2001 bis April 2004 beobachtet. Die Ergebnisse ähneln denen der ISUIA. Das kumulative jährliche Rupturrisiko wurde mit 0,95 % angegeben. Das Rupturrisiko stieg signifikant ab einer Aneurysmengröße > 7 mm. Das Rupturrisiko war abhängig von Größe, Lokalisation und Morphologie der Aneurysmen. Es konnte kein Zusammenhang mit den aus anderen Studien bekannten Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Vorhandensein multipler Aneurysmen oder eine vorhergehende Subarachnoidalblutung) hergestellt werden. In Anlehnung an die Ergebnisse von Murayama und der SUAVE fand sich jedoch ein deutlich höheres

Risiko für kleinere Aneurysmen im Vergleich zur ISUIA (Rupturrisiko für Aneurysmen < 5 mm 0,36 %/Jahr) (Morita et al., 2012).

Die Größe, Lage und Morphologie eines Aneurysmas beeinflussen maßgebend das Rupturrisiko eines intrazerebralen Aneurysmas, sie reichen aber vermutlich nicht aus, um als einzige Parameter das Rupturrisiko eines Aneurysmas zu beschreiben. Obwohl sich die Therapieempfehlungen von unrupturierten Aneurysmen in der Vergangenheit hauptsächlich auf die beiden Risikofaktoren Größe und Lage eines Aneurysmas gestützt haben, sind die beiden Faktoren für die Therapieentscheidung nicht zwingend hilfreich, denn beide Faktoren sind nicht nur mit einem erhöhten Rupturrisiko, sondern auch mit einer erhöhten Komplikationsrate in der primärprophylaktischen Therapie assoziiert (Rinkel, 2008). Rinkel vermutet vielmehr den diskriminierenden Faktor im Patientenalter. Das Patientenalter scheint eine inverse Korrelation zum Rupturrisiko zu besitzen. Während sich ein erhöhtes Rupturrisiko für junge Patienten abzeichnet, scheint das Blutungsrisiko im Langzeit-Follow-up zu sinken (Juvela et al., 2013). Der Vorteil einer primärprophylaktischen Therapie ist somit für junge Patienten am größten, die Lebenserwartung am längsten und das mit der Therapie assoziierte Komplikationsrisiko am geringsten (Rinkel, 2008).

Zusammenfassend sind die unbekanntenen Variablen zu zahlreich und die Studienlage zu inkohärent, um das tatsächliche Rupturrisiko von intrakraniellen Aneurysmen zu bemessen. Der Spontanverlauf, Größenwachstum sowie patienten- und aneurysmenbezogene Charakteristika sind immer noch unzureichend untersucht. Fakt ist, dass aufgrund der verbesserten Bildgebung und ihrem routinemäßigen Einsatz in der Diagnostik, immer häufiger intrakranielle Aneurysmen als Zufallsbefund detektiert werden. Untersucher und Behandler stehen damit mehr als denn je vor der Frage, wie mit solchen unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen umzugehen ist.

In der Multidisciplinary Consensus-Studie und der PHASES-Score-Studie wurde der Versuch unternommen, anhand einzelner Parameter, das Risiko und die Risiko-Nutzen-Analyse einer primärprophylaktischen Therapie für Patienten abzuschätzen (Etmnan et al., 2014; Greving et al., 2014).

Zur Ermittlung des PHASES-Scores wurde ein Review mehrerer Studien zum Rupturrisiko von inzidentellen Aneurysmen durchgeführt. Zielstellung war die Zusammenstellung eines Vorhersage-Scores zur Ermittlung des 5-Jahres-Rupturrisikos

eines Aneurysmas auf der Basis einzelner patienten- und aneurysmenbezogenen Merkmale. Letztendlich wurden sechs Prädiktoren als „Vorhersage-relevant“ eingestuft: Patientenalter, arterielle Hypertonie, Zustand nach aneurysmatischer Blutung, Aneurysmengröße, Lokalisation und geographische Lage. Die Anfangsbuchstaben der Prädiktoren ergeben die Abkürzung „PHASES“: *population, hypertension, age, size of aneurysm, earlier sah, site of aneurysm*. Erstaunlicherweise hatten aus anderen Studien bekannte, mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziierte Merkmale keine Relevanz für den PHASES-Score. Erklärend wurden hier Limitierungen der Studie eingeräumt. Da es sich um ein Review und nicht um selbst erhobene Daten handelte, fehlten einige Informationen z.B. zum Raucherstatus, dem Verlauf einer arteriellen Hypertonie, sowie Aspekte aus der Eigenanamnese wie das Vorhandensein multipler Aneurysmen oder einer positiven Familienanamnese. Demzufolge fehlten Informationen um entsprechende Risikofaktoren aussagekräftig in den Score einfließen lassen zu können, was nicht bedeutet, dass sie nicht auch eine Relevanz für das Rupturrisiko besitzen. Sie wurden nur nicht erfasst (Greving et al., 2014).

Der Multiconsensus hingegen stellt eine Empfehlung auf Basis mehrerer Expertenmeinungen dar. Die Prädiktoren wurden in sechs Gruppen zusammengefasst: 1) Lebensalter und Lebenserwartung des Patienten, einschließlich der Komorbiditäten, 2) Patientencharakteristika, die die Ruptur oder die Bildung eines Aneurysmas beeinflussen, 3) Aneurysmencharakteristika (Größe, Lokalisation, Form), 4) Aneurysmenwachstum bzw. *de novo*-Bildung während des Follow-up, 5) aneurysmenassoziierte klinische Symptome, 6) das Therapierisiko des Patienten. Zusammenfassend stellte sich heraus, dass die Faktoren, die eine Therapieempfehlung beeinflussen sehr zahlreich sind. Die Unsicherheiten unterstreichen die Notwendigkeit eines noch besseren Verständnisses der Pathophysiologie von Aneurysmen (Etminan et al., 2014).

Jede Beratung und jede Therapieentscheidung eines unrupturierten Aneurysmas bleiben trotz aller bisher ermittelten Fakten und Annäherungen weiterhin eine Einzelfallentscheidung und sollten spezialisierten Zentren und Expertenteams vorbehalten bleiben (Greving et al., 2014).

4.3. Gestaltung eines Screenings

Neben der Detektion von Hochrisikopatienten, ist der optimale Zeitpunkt für den Erfolg eines Screenings entscheidend. Wann soll das Screening begonnen werden? In welchen Intervallen soll es durchgeführt werden? Über welchen Zeitraum soll ein Screening erfolgen? Und welchen Einfluss hat die Screeningfrequenz auf die Lebensqualität des Patienten?

Frühzeitige Kontrolluntersuchungen sind sinnvoll, um den Erfolg der Therapie des initial rupturierten Aneurysmas zu beurteilen. Um die Lage des Clips zu überprüfen und eine Rekanalisation oder eine erneute Größenzunahme des behandelten Aneurysmas auszuschließen. In unserer Klinik erfolgen therapieüberprüfende Follow-up-Untersuchungen nach einem Jahr, nach zwei Jahren und nach fünf Jahren. Bei gecoilten Patienten zusätzlich nach einem halben Jahr. Klare Empfehlungen gibt es hierzu in den Leitlinien nicht.

In der Literatur findet man verschiedene Empfehlungen zu einem bestmöglichen Screeningbeginn zur Detektion von *de novo*-Aneurysmen. Die meisten Studien sprechen sich für ein Screening ab vier Jahren nach aneurysmatischer Blutung aus (Bruneau et al., 2011; Yoneoka et al., 2004). Neueste Studien tendieren dazu Aneurysmen früher und enghemmaschiger zu kontrollieren (Inoue et al., 2012; Serrone et al., 2016; Wang et al., 2015). In der Literatur existierende Empfehlungen basieren häufig auf dem Zeitpunkt des Auftretens einer rekurrenden Subarachnoidalblutung. Der eigentliche Zeitpunkt einer *de novo*-Aneurysmenbildung ist aber schwer zu ermessen (Ferns et al., 2011). Follow-up-Studien haben in den meisten Fällen nur eine einzige Bildgebung nach einem sehr variablen Zeitraum nach der initial therapierten aneurysmatischen Blutung durchgeführt. Der Zeitpunkt der Detektion von *de novo*-Aneurysmen in Follow-up-Studien und das Follow-up-Intervall können deshalb nicht mit der Bestehensphase des Aneurysmas gleichgesetzt werden (Ferns et al., 2011). Es bleibt die Frage, wann sich *de novo*-Aneurysmen ausbilden. Um diese Frage zu beantworten, erfordert es Studien mit sehr kurzen Screeningintervallen über einen längeren Zeitraum. Es gibt nur wenige Studien, mit einem derartig angelegten Studienprotokoll.

In einer retrospektiven Studie von Wang et al wurden 185 Patienten in regelmäßigen Intervallen mittels CT-Angiographie, digitaler Subtraktionsangiographie oder MR-

Angiographie zur Bildung von *de novo*-Aneurysmen untersucht. Über eine mittlere Follow-up-Zeit von 3,3 Jahren (8,4 Monate – 18,3 Jahre) nach behandelter aneurysmatischer Subarachnoidalblutung erfolgten 4 +/- 2 Bildgebungen im Follow-up-Intervall, mit mindestens einer Untersuchung innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach initialer Therapie und nachfolgenden Untersuchungen alle ein bis drei Jahre. Die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen von 1,14 % ist vergleichbar mit der aktuellen Studienlage. Auffallend in dieser Studie war eine unimodale Häufigkeitsverteilung für die Entstehung von *de novo*-Aneurysmen mit einem Gipfel zwischen null und zwei Jahren nach Behandlung. Es fand sich eine Korrelation zwischen einer frühen Aneurysmenneubildung und fortgeführtem Nikotinkonsum (Wang et al., 2015).

Die frühe und schnelle Entwicklung von *de novo*-Aneurysmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung ist ein etabliertes Phänomen, weshalb Kontrolluntersuchungen innerhalb des ersten Jahres nach Therapie anzuraten sind (Wang et al., 2015). In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Serrone et al. zum Rupturrisiko von unrupturierten Aneurysmen, haben die Autoren herausgefunden, dass eine unerwartet hohe Anzahl an Aneurysmen (4,3 %) innerhalb der ersten sechs Monate des Überwachungsprotokolls gewachsen ist (Serrone et al., 2016). Unter der Annahme, dass unrupturierte Aneurysmen ein non-lineares Wachstum aufweisen mit episodischen Wachstumsphasen, die mit einem erhöhten SAB-Risiko assoziiert sind (Brown & Broderick, 2014; Serrone et al., 2016), und dass wachsende Aneurysmen als instabil angesehen werden müssen (Inoue et al., 2012; Serrone et al., 2016), geben Serrone et al. ebenfalls die Empfehlung für regelmäßige frühzeitige Verlaufskontrollen von unrupturierten Aneurysmen. Inoue et al. kommen zu einer ähnlichen Schlussfolgerung. In einer retrospektiven Studie zum jährlichen Rupturrisiko wachsender Aneurysmen sagen Inoue et al. die Wahrscheinlichkeit voraus, in welchem Verlaufsintervall möglichst viele wachsende Aneurysmen detektiert werden können, bevor sie rupturieren: 81,5% vor Aneurysmenruptur, wenn Patienten in einem Intervall von zwölf Monaten untersucht werden; 90,3 % wenn Patienten alle sechs Monate untersucht werden. Das ermittelte jährliche Rupturrisiko nach Wachstum eines Aneurysmas betrug 18,5 % pro Patientenjahr. Es wird außerdem auf die Bedeutung der Auflösung der Bildgebung hingewiesen, um frühzeitig Veränderungen am Aneurysma darstellen zu können (Inoue et al., 2012; Serrone et al., 2016).

In den ersten beiden Jahren nach erfolgreich therapierter Subarachnoidalblutung werden bereits routinemäßig engmaschige Follow-up-Bildgebungen durchgeführt, um den direkten Therapieerfolg der Behandlung zu überprüfen. Laut Studienlage erscheint es sinnvoll engmaschige Untersuchungen fortzuführen, um neugebildete Aneurysmen frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls eine primärprophylaktische Therapie einleiten zu können. Mit zunehmendem Alter scheint die Rechtfertigung für ein engmaschiges Screening geringer, da das Rupturrisiko mit höherem Alter abnimmt, Therapiekomplicationen steigen und der Therapieerfolg insgesamt geringer wird (Juvela et al., 2013).

ZUSAMMENFASSUNG

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt eines der schwerwiegendsten neurochirurgischen Krankheitsbilder dar. Die Mortalität beträgt 35 % innerhalb der ersten drei Monate nach Ereignis. Zudem erleiden Patienten, die bereits eine aneurysmatische SAB überlebt haben, 22-mal häufiger eine erneute Blutung. Die Inzidenz und die patientenbezogenen Risikofaktoren von *de novo*-Aneurysmen sind nicht ausreichend untersucht, um Hochrisikogruppen zu definieren, die von einem gezielten Screening profitieren. Im Rahmen dieser Studie wurden daher die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen und patientenbezogene Risikofaktoren im Einzugsgebiet des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald untersucht.

Es wurden MR-Angiographien und eine neurologische Untersuchung durchgeführt, sowie ein Fragebogen zu Risikofaktoren erhoben.

Von den 379 von 1981 bis 2000 im Klinikum Greifswald behandelten Patienten nahmen 87 Patienten an unserer Studie teil. Die Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen betrug nach einer durchschnittlichen Follow-up-Periode von 15,5 Jahren 9,2 %. Die jährliche Inzidenz von 0,59 % liegt im unteren Bereich der in der Literatur publizierten Inzidenzen. Der Nikotinkonsum wies als einziger signifikanter Parameter eine erhöhtes Risiko für eine Bildung von *de novo*-Aneurysmen auf. Zudem lässt sich ein erhöhtes Risiko für Patienten des weiblichen Geschlechts und mit einer positiven Familienanamnese vermuten. Entgegen unserer Erwartungen wurde ein nur gering erhöhtes Risiko für Patienten mit arterieller Hypertonie erhoben.

Basierend auf unseren Daten sollte ein Screening den Hochrisikopatienten vorbehalten bleiben, gleichwohl deren Definition schwierig bleibt. Da bezüglich der Zweckmäßigkeit von Screeninguntersuchungen auch das Therapierisiko und das Rupturrisiko Berücksichtigung finden müssen, haben insbesondere junge Patienten aufgrund der inversen Korrelation von Rupturrisiko und Patientenalter den größten Nutzen. Noch wichtiger ist jedoch die Modulation beeinflussbarer Risikofaktoren, wie z.B. die Behandlung einer bestehenden arteriellen Hypertonie, und das Einstellen eines Nikotinkonsums. Es bedarf weiterer Multicenterstudien zum Spontanverlauf von *de novo*-Aneurysmen mit langen und engmaschigen Nachuntersuchungen. Auch der ökonomische Aspekt muss unter geändertem Screeningmodus und frühzeitigem Intervenieren bei jungen Patienten mit kleineren Aneurysmen neu überprüft werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Bor, A. S. E., Rinkel, G. J. E., van Norden, J. & Wermer, M. J. H. (2014). Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *The Lancet Neurology*, 13(4), 385–392.
- Brinjikji, W., Rabinstein, A. A., Nasr, D. M., Lanzino, G., Kallmes, D. F. & Cloft, H. J. (2011). Better Outcomes with Treatment by Coiling Relative to Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysms in the United States, 2001–2008. *American Journal of Neuroradiology*, 32(6), 1071–1075.
- Brown, R. D. & Broderick, J. P. (2014). Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology*, 13(4), 393–404.
- Bruneau, M., Rynkowski, M., Smida-Rynkowska, K., Brotchi, J., Witte, O. de & Lubicz, B. (2011). Long-term follow-up survey reveals a high yield, up to 30% of patients presenting newly detected aneurysms more than 10 years after ruptured intracranial aneurysms clipping. *Neurosurgical Review*, 34(4), 485–496.
- Clarke, M. (2008). Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 50(8), 653–664.
- D'Souza, S. (2015). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgical Anaesthesiology*(27), 222–240.
- Etminan, N., Beseoglu, K., Barrow, D. L., Bederson, J., Brown, R. D., Connolly, E. S., Derdeyn, C. P., Hänggi, D., Hasan, D., Juvela, S., Kasuya, H., Kirkpatrick, P. J., Knuckey, N., Koivisto, T., Lanzino, G., Lawton, M. T., LeRoux, P., McDougall, C. G., Mee, E., Macdonald, R. L. (2014). Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group. *Stroke*, 45(5), 1523–1530.
- Fahrendorf, D. M., Goericke, S. L., Oezkan, N., Breyer, T., Hussain, S., Sandalcioglu, E. I., Sure, U., Forsting, M. & Gizewski, E. R. (2011). The value of dual-energy

- CTA for control of surgically clipped aneurysms. *European Radiology*, 21(10), 2193–2201.
- Ferns, S. P., Sprengers, M. E. S., van Rooij, W. J. J., van den Berg, R., Velthuis, B. K., Kort, G. A. P. de, Sluzewski, M., van Zwam, W. H., Rinkel, G. J. E. & Majoie, C. B. L. M. (2011). De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature. *Stroke*, 42(2), 313–318.
- Greving, J. P., Wermer, M. J. H., Brown, R. D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J. C., Nakayama, T., Rinkel, G. J. E. & Algra, A. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *The Lancet Neurology*, 13(1), 59–66.
- Gruber, A. & Knosp, E. (2016). Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen: Behandlungsoptionen und derzeitige Studienlage. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*(17), 90–100.
- Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H (2002). Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography when does cerebral aneurysm develop? *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*, 105–112.
- Inoue, T., Shimizu, H., Fujimura, M., Saito, A. & Tominaga, T. (2012). Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography. *Journal of Neurosurgery*(117), 20–25.
- The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998). Unruptured Intracranial Aneurysms — Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *The New England Journal Of Medicine*(339), 1725–1733.
- Johnston, S. C., Dowd, C. F., Higashida, R. T., Lawton, M. T., Duckwiler, G. R. & Gress, D. R. (2008). Predictors of Rehemorrhage After Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*(39), 120–125.
- Juvela, S. (2002). Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochirurgica*(82), 27–30.

- Juvela, S., Hillbom, M., Numminen, H. & Koskinen, P. (1993). Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*(24), 639–646.
- Juvela, S., Porras, M. & Poussa, K. (2008). Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *Journal of Neurosurgery*, 108(5), 1052–1060.
- Juvela, S., Poussa, K., Lehto, H. & Porras, M. (2013). Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*, 44(9), 2414–2421.
- Juvela, S., Poussa, K. & Porras, M. (2001). Factors Affecting Formation and Growth of. *Stroke*(32), 485–491.
- Keedy, A. (2006). An overview of intracranial aneurysms. *McGill Journal of Medicine : MJM*, 9(2), 141–146.
- Kheireddin, A. S., Filatov, Y.M., Belousova, O. B., Eliava, S. S., Sazonov, I. A., Kaftanov, A. N. & Maryashev, S. A. (2015). De novo cerebral aneurysms. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*(79), S. 75–81.
- Koivisto, T., Vanninen, R., Hurskainen, H., Saari, T., Hernesniemi, J. & Vapalathi, M. (2000). Outcomes of Early Endovascular Versus Surgical Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms: A Prospective Randomized Study. *Stroke*(31), 2369–2377.
- Lai, L. T., Morgan, M. K. & Patel, N. J. (2014). Smoking increases the risk of de novo intracranial aneurysms. *World Neurosurgery*(82), 195–201.
- Lall, R. R., Eddleman, C. S., Bendok, N. R. & Batjer, H. H. (2009). Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of. *Neurosurgery Focus*(26), 1–7.
- Lee, K. H., Lukovits, T. & Friedman, J. A. (2006). "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*(04), 68–76.
- Li, Z.-Q., Wang, Q.-H. & Chen, G. e. a. (2012). Outcomes of Endovascular Coiling versus Surgical Clipping in the Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms. *Journal of International Medical Research*(40), 2145–2151.

- Linn, F.H.H., Rinkel, G.J.E., Algra, A. & van Gijn, J. (1996). Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis. *Stroke*(27), 625–629.
- Macdonald, R. L. & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 389(10069), 655–666.
- Meyer, F. B., Morita, A., Puumala, M. R. & Nichols, D. A. (1995). Medical and Surgical Management of Intracranial Aneurysms. *Mayo Clinic Proceedings*, 70(2), 153–172.
- Mocco, J. & Hopkins, L. N. (2008). International Subarachnoid Aneurysm Trial analysis2. *Journal of Neurosurgery*(108), 437–442.
- Molyneux, A. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet*, 360(9342), 1267–1274.
- Molyneux, A., Kerr, R. S., Birks, J. & et al. (2009). Risk of recurrent subarachnoid hemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet*(8), 427–433.
- Morita, A., Kirino, T., Hashi, K., Aoki, N., Fukuhara, S., Hashimoto, N., Nakayama, T., Sakai, M., Teramoto, A., Tominari, S. & Yoshimoto, T. (2012). The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *The New England Journal Of Medicine*, 366(26), 2474–2482.
- Murayama, Y., Takao, H., Ishibashi, T., Saguchi, T., Ebara, M., Yuki, I., Arakawa, H., Irie, K., Urashima, M. & Molyneux, A. J. (2016). Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*(47), 365–371.
- Naggara, O. N., White, P. M., Guilbert, F., Roy, D., Weill, A. & Raymond, J. (2010). Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*, 256(3), 887–897.
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H. H., Rooij, N. K. de & Rinkel, G. J. E. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over

- time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(7), 635–642.
- Osborn, A. G., Hedlund, G. L. & Salzman, K. L. (2019). *Osborn's Brain: Bildgebung, Pathologie und Anatomie* (2. Auflage). Urban & Fischer/Elsevier, 113-138.
- Poeck, K. & Hacke, W. (2001). *Neurologie* (11. Auflage). Springer, 275-278.
- Raabe, A., Schmiedek, P. & Seifert, V. (2003). German Society of Neurosurgery Section on Vascular Neurosurgery: Position Statement on the ISAT. *Georg Thieme Verlag Stuttgart New York*(64), 99–103.
- Raabe, A., Seifert, V., Schmiedek, P., Steinmetz, H., Bertalanffy, H., Steiger, H.-J., Stolke, D. & Forsting, M. (2003). Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen. *Deutsches Ärzteblatt*, 100(5), A256-A262.
- Rahmah, N. N., Horiuchi, T., Kusano, Y., Sasaki, T. & Hongo, K. (2011). De novo aneurysm: case reports and literature review. *Neurosurgery*(69), 761–766.
- Riede, U.-N. R. & Schaefer, H.-E. (1999/2001). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. imitierte Sonderausgabe (4. Auflage). Thieme, 447-454.
- Rinkel, G. J. E. (2008). Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neuroradiology*, 35(2), 99–103.
- Rinkel, G. J. E., Feigin, V. L., Algra, A. & van Gijn, J. (2004). Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database*(4).
- Rinkel, G. J. E., Djibuti, M., Algra, A. & van Gijn, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms a systematic review. *Stroke*(29), 251–256.
- Ronkainen, A., Miettinen, H., Karkola, K., Papinaho, S., Vanninen, R., Puranen, M. & Hernsesniemi, J. (1998). Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*(29), 359–362.
- Rooij, N. K. de, Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on

- region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(12), 1365–1372.
- Rosen, D. S. & Macdonald, R. L. (2005). Subarachnoid Hemorrhage Grading Scales: A Systematic Review. *Neurocritical Care*(2), 110–118.
- Sade, B. & Mohr, G. (2004). Critical appraisal of the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT). *Neurology India*(52), 32–35.
- Serrone, J. C., Tackla, R. D., Gozal, Y. M., Hanseman, D. J., Gogela, S. L., Vuong, S. M., Kosty, J. A., Steiner, C. A., Krueger, B. M., Grossman, A. W. & Ringer, A. J. (2016). Aneurysm growth and de novo aneurysms during aneurysm surveillance. *Journal of Neurosurgery*, 125(6), 1374–1382.
- Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. & Kikuchi, H. (2010). Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke*, 41(9), 1969–1977.
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G. & et al. (2015). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of Neurosurgery*(123), 609–617.
- Stehbens, W. E. (1990). Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms. *Neurological Research*, 12(1), 29–34.
- Steinmetz, H. (2012). Leitlinie Subarachnoidalblutungen (SAB). *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF), Registernummer 030/07, 1-4*.
- Tonn, J., Hoffmann, O., Hofmann, E., Schlake, H. P., Sörensen, N. & Roosen, K. (1999). "De novo" formation of intracranial aneurysms: who is at risk? *Neuroradiology*(41), 674–679.
- Tsutsumi, K., Ueki, K., Morita, A., Usui, M. & Kirino, T. (2001). Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms results of long-term follow-up angiography. *Stroke*, 32, 1191–1194.
- Tulamo, R. & Niemelä, M. (2014). Smoking and cerebral aneurysms--potential pathobiologic mechanisms. *World Neurosurgery*, 82(1-2), e79-80.

- van der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Wermer, M. J. H., Majoie, C., Witkamp, T., Kort, G. de, Freling, N. J. & Rinkel, G. J. E. (2005). New detected aneurysms on follow-up screening in patients with previously clipped intracranial aneurysms: comparison with DSA or CTA at the time of SAH. *Stroke*, 36(8), 1753–1758.
- van Gijn, J., Kerr, R. S. & Rinkel, G. J. E. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 369(9558), 306–318.
- vdek. (2019). *Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren von 1950 bis 2060 (in Jahren)*. zitiert nach statista (2019).
- Velat, G. J., Kimball, M. M., Mocco, J. d. & Hoh, B. L. (2011). Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses in the Literature. *World Neurosurgery*(76), 446–454.
- Wang, J. Y., Smith, R., Ye, X., Yang, W., Caplan, J. M., Radvany, M. G., Colby, G. P., Coon, A. L., Tamargo, R. J. & Huang, J. (2015). Serial Imaging Surveillance for Patients With a History of Intracranial Aneurysm: Risk of De Novo Aneurysm Formation. *Neurosurgery*, 77(1), 32-42; discussion 42-3.
- Wermer, M. J. H., Greebe, P., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. (2005). Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 36(11), 2394–2399.
- Wermer, M. J. H., Koffijberg, H. & van der Schaaf, Irene C (2008). Effectiveness and costs of screening for aneurysms every 5 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 70(22), 2053–2062.
- Wermer, M. J. H., Rinkel, G. J. E. & van Gijn, J. (2003). Repeated screening for intracranial aneurysms in familial subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 34(12), 2788–2791.
- Wermer, M. J. H., van der Schaaf, I. C., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. (2007). Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*, 38(4), 1404–1410.
- White, P. M., Lewis, S. C., Gholkar, A., Sellar, R. J., Nahser, H., Cognard, C. & et al. (2011). Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular

treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *The Lancet*(377), 1655–1662.

Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Huston, J., Meissner, I., Brown, R. D., Piepgras, D. G., Forbes, G. S., Thielen, K., Nichols, D., O'Fallon, W. M., Peacock, J., Jaeger, L., Kassell, N. F., Kongable-Beckman, G. L. & Torner, J. C. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*(362), 103–110.

Yoneoka, Y., Takeda, N., Akira, I., Ibuchi, Y., Kumagai, T., Sugai, T., Takeda, K.-I. & Ueda, K. (2004). Ruptured de novo intracranial aneurysms. *Acta Neurochirurgica*, 146(9), 979-81; discussion 981.

Zali, A., Khoshnood, R. J. & Zarghi, A. (2014). De novo aneurysms in long-term follow-up computed tomographic angiography of patients with clipped intracranial aneurysms. *World Neurosurgery*, 82(5), 722–725.

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: Klassifikation der Subarachnoidalblutung.....	14
TABELLE 2: Beispiele für typische Lokalisationen der Subarachnoidalblutung nach Aneurysmaruptur	17
TABELLE 3: Patientencharakteristika von 372 Patienten mit 430 Aneurysmen im Behandlungszeitraum von Januar 1981 bis Dezember 2000.....	30
TABELLE 4: Patientencharakteristika der 87 Studienteilnehmer	35
TABELLE 5: Patientencharakteristika in Abhängigkeit einer Aneurysmenruptur.....	36
TABELLE 6: Lokalisation der als <i>de novo</i> -Aneurysma detektierten Befunde	37
TABELLE 7: Patientencharakteristika der Patienten mit <i>de novo</i> -Aneurysmenbildung	39
TABELLE 8: Patientencharakteristika: Gegenüberstellung in Abhängigkeit des Untersuchungsbefundes (<i>de novo</i> -Aneurysma).....	41
TABELLE 9: Gegenüberstellung der zu untersuchenden Merkmale für eine <i>de novo</i> -Aneurysmenbildung	42
TABELLE 10: Zusammenstellung von Studien, die die Inzidenz von <i>de novo</i> -Aneurysmen untersucht haben.	48
TABELLE 11: Review zum Rupturrisiko von unrupturierten Aneurysmen.....	58

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 CIRCULUS ARTERIOSUS WILLISI 3D-Rekonstruktion einer CT-Angiographie mit Blick auf den *Circulus arteriosus Willisi*..... 10

ABBILDUNG 2 DE NOVO ANEURYSMA *de novo*-Aneurysma der A. cerebri media links mit sichtbarem Gefäß-Clip nach Okklusion eines Aneurysmas der A. cerebri media der Gegenseite..... 11

ABBILDUNG 3 NATIV-CT Subarachnoidalblutung aus einem rupturierten Aneurysma der A. communicans anterior links..... 18

ABBILDUNG 4 MAGNETRESONANZTOMOGRAMM MR-Angiogramme eines 58-jährigen Patienten mit Okulomotoriusparese rechts bei Aneurysma der A. communicans posterior rechts. Bild A T1-Wichtung nach Kontrastmittelgabe, Bild B und C T2-Wichtung mit Fettsuppression, Bild D TOF, Bild E TOF mit 3D-Rekonstruktion. 20

ABBILDUNG 5 DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE Aneurysma der A. communicans posterior mit 3D-Rekonstruktion aus unterschiedlichen Perspektiven ... 22

ABBILDUNG 6 NIKOTINKONSUM Häufigkeitsverteilung für das Merkmal Nikotinkonsum in unserer Studienpopulation in Prozent (%)..... 43

ANHANG

9.1. Anschreiben

Aneurysma-Studie

Sehr geehrte Frau/sehr geehrter Herr ,

Sie wurden in unserer Klinik wegen eines Aneurysmas (einer Gefäßaussackung) an den Hirnarterien behandelt.

In den letzten Jahren hat sich in der neurochirurgischen wissenschaftlichen Literatur wiederholt ein Hinweis darauf gefunden, dass nach erfolgreicher Behandlung eines vorhandenen Aneurysmas im Laufe der Zeit an gleicher oder anderer Stelle neue Aneurysmen entstehen können. Diese müssen nicht durch Symptome auffallen, sondern können sich für Sie unbemerkt entwickelt haben. Potenziell sind diese Aneurysmen lebensbedrohlich.

Daher möchten wir im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie untersuchen, inwieweit sich bei Patienten mit einem bereits behandelten Aneurysma im Langzeitverlauf neue Aneurysmen entwickeln können.

Wir bitten Sie herzlich, uns dabei zu unterstützen. Im Rahmen eines ambulanten Wiedervorstellungstermins in unserer Poliklinik würden wir Sie klinisch-neurologisch untersuchen und eine bildgebende Nachuntersuchung (MR-Angiografie), die nicht strahlenbelastend ist, veranlassen und durchführen. Sie werden vom Ergebnis dieser Untersuchung unterrichtet. Sollte sich kein Hinweis auf ein neues Aneurysma bei Ihnen finden, werden wir Ihnen dieses mitteilen. Sollte der Fall eintreten, dass wir ein neues Aneurysma finden, werden wir Sie in Bezug auf das weitere Vorgehen beraten.

Bitte vereinbaren Sie telefonisch einen Termin in unserer Sprechstunde bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Fritsch oder der Doktorandin, Frau Cornelia Kaske, unter der Telefon-Nr. 03834 – 86 6161.

Für Rückfragen Ihrerseits oder von Seiten Ihres behandelnden Arztes stehen wir jederzeit zur Verfügung. Ein Über- oder Einweisungsschein ist für diese klinische Untersuchung nicht erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder
Direktor

PD Dr. M. Fritsch
Stellv. Direktor

Cornelia Kaske
Doktorandin

9.2. Fragebogen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie haben sich bereit erklärt an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Diese Studie untersucht, inwieweit sich bei Patienten mit einem bereits behandelten Aneurysma im Langzeitverlauf neue Aneurysmen entwickeln können, da sich in der neurochirurgischen wissenschaftlichen Literatur wiederholt ein Hinweis darauf gefunden hat, dass nach erfolgreicher Behandlung eines vorhandenen Aneurysmas im Laufe der Zeit an gleicher oder anderer Stelle neue Aneurysmen entstehen können. Es wird zudem vermutet, dass hierbei bestimmte Risikofaktoren die Bildung von Aneurysmen begünstigen können, so unter anderem ein erhöhter Blutdruck, das Rauchen, Alkoholkonsum, das weibliche Geschlecht oder eine positive Familienanamnese.

Wir wollen mit dieser Studie deshalb nicht nur das Wiederauftreten von Aneurysmen untersuchen, sondern auch das Vorhandensein solcher Risikofaktoren im Bezug auf die Patientin, die im Klinikum Greifswald behandelt wurden.

Wir bitten Sie daher, die Fragen möglichst genau und gründlich zu beantworten.

Zusätzlich benötigen wir, eine komplett-neurologische Untersuchung, die von Ihren Hausarzt oder Neurologen durchzuführen ist. Es liegt in Ihrer Entscheidung, welcher der beiden Ärzte die neurologische Untersuchung bei Ihnen durchführen soll.

Diesbezüglich ist zusätzlich ein Schreiben an den untersuchenden Arzt beigefügt.

Wir bedanken uns für Ihr Engagement.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder
Direktor

PD Dr. M. Fritsch
Stellv. Direktor

Cornelia Kaske
Doktorandin

Fragebogen zur Aneurysma-Studie

Name:

Geburtsdatum:

Adresse:

Telefonnummer:

Hausarzt:

Neurologe:

1. Hatten Sie im Rahmen der Aneurysma-Erkrankung eine Anschlussheilbehandlung/Reha?

ja nein

2. Hatten Sie nach der Operation neurologische Defizite/Ausfallerscheinungen, die Sie vor der Operation noch nicht hatten?

ja nein

Wenn ja, welche

- Lähmungserscheinungen: ja nein

Wenn ja, wo _____

- Taubheitsgefühl: ja nein

Wenn ja, wo _____

- Sprachstörungen: ja nein

- Sonstiges:

Fragen zum Zeitpunkt der Operation

Die Fragen, die im Folgenden gestellt werden, beziehen sich auf den Zeitraum vor der Hirnblutung und vor dem operativen Eingriff zur Behandlung des Hirnarterien-Aneurysmas. Da diese Periode schon sehr lange zurück liegt, bitten wir Sie um möglichst genaue/ungefähre Angaben.

3. Hatten Sie erhöhten Blutdruck, der mit Medikamenten behandelt werden musste?

ja nein

Wenn ja, seit wann bzw. wie lang? _____

4. Hatten Sie geraucht? (bitte Zutreffendes ankreuzen)

Nie geraucht aktueller Raucher aufgehört zu rauchen

Falls Sie geraucht haben sollten,

a) wie viele Zigaretten haben Sie durchschnittlich pro Tag konsumiert?

b) seit wie vielen Jahren rauchen Sie bzw. wie viele Jahre haben Sie geraucht?

5. Wie regelmäßig hatten Sie durchschnittlich Alkohol konsumiert?

a) **Häufigkeit:** 1x/halbes Jahr 1x/Monat 2x/Monat 1x/Woche
 2-3x/Woche täglich

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

b) **Menge:** _____

Fragen zum heutigen Zeitpunkt

Die Fragen, die im Folgenden gestellt werden, beziehen sich auf die aktuellen Umstände bzw. den Zeitraum nach dem operativen Eingriff zur Behandlung des Hirnarterien-Aneurysmas

6. Sind Sie nach der operativen Versorgung des Aneurysmas noch mal an einem Aneurysma behandelt worden?

ja nein

Wenn ja, wann? _____

wo (in welcher Einrichtung)? _____

7. Hatten Sie nach der operativen Versorgung des Aneurysmas weitere operative Eingriffe im Bereich des Nervensystems (Hirnblutung, Bandscheibenvorfall, Shuntimplantation)?

ja nein

Wenn ja, was? _____

8. Hatten Sie nach der operativen Versorgung des Aneurysmas noch mal ein solches akutes Kopfschmerzereignis?

ja nein

Wenn ja, wann? _____

Wurde eine weitere Diagnostik eingeleitet? ja nein

Wo sind Sie behandelt worden?

9. Gibt es jemanden in Ihrer Familie (Geschwister, Eltern, Großeltern, Kinder, Tante, Onkel, etc.), der auch an einem Aneurysma der Hirngefäße behandelt wurde bzw. ein Aneurysma der Hirngefäße hatte/hat?

ja nein

Wenn ja, wer? _____

10. Haben Sie heute noch Beschwerden, die mit der Aneurysma-Erkrankung in Zusammenhang zu bringen sind?

ja nein

Wenn ja, welche?

- Lähmungserscheinungen ja nein

Wenn ja, wo _____

- Taubheitsgefühl ja nein

Wenn ja, wo _____

- Sprachstörungen ja nein

- Epilepsie ja nein

- Kopfschmerzen ja nein

- Gedächtnisstörungen ja nein

- Konzentrationsstörungen ja nein

- Orientierungsstörung ja nein

- Gleichgewichtsstörung ja nein

- Schwindel ja nein

- Depression ja nein

- Aggression ja nein

- Angst ja nein

- Schlafstörungen ja nein

- Müdigkeit ja nein

- Augenflimmern ja nein

- Geräuschempfindlichkeit ja nein

- Lichtempfindlichkeit ja nein

- Psychomotorische Verlangsamung ja nein

- Sonstiges _____

11. Können Sie alle Dinge des alltäglichen Lebens selbstständig durchführen ohne auf fremde Hilfe angewiesen zu sein?

ja nein

12. Haben Sie Beschwerden, die neu aufgetreten sind? (z.Bsp. starke Kopfschmerzen, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Doppelbilder)

ja nein

Wenn ja, welche _____

Seit wann haben Sie die Beschwerden? _____

13. Welchen Berufsstand haben Sie bzw. hatten Sie die Jahre nach dem operativen Eingriff?

- **Voll erwerbsfähig** ja nein
- **Mit Schwerbehindertenbeschädigung** (aufgrund der Aneurysmaerkrankung)
 - ja nein
- **EU-Rentner** aufgrund der Aneurysmaerkrankung ? ja nein
 - aufgrund einer anderen Erkrankung? ja nein

(welche: _____)

- **Rentner** ja nein

14. Haben Sie erhöhten Blutdruck, der mit Medikamenten behandelt werden musste?

ja nein

Wenn ja, seit wann bzw. wie lang? _____

15. Sind Sie Raucher? (bitte Zutreffendes ankreuzen)

- Nie geraucht aktueller Raucher aufgehört zu rauchen

Falls Sie rauchen oder geraucht haben,

a) wie viele Zigaretten konsumieren Sie durchschnittlich pro Tag? _____

b) seit wie vielen Jahren rauchen Sie? _____

16. Wie regelmäßig konsumieren Sie durchschnittlich Alkohol?

- a) **Häufigkeit:** 1x/halbes Jahr 1x/Monat 2x/Monat 1x/Woche
 2-3x/Woche täglich

(bitte Zutreffendes ankreuzen)

b) **Menge:** _____

9.3. Wissenschaftlicher Vortrag auf der 60. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie



60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie
 Joint Meeting mit den Benelux-Ländern und Bulgarien
60th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery
 Joint Meeting with the Benelux and Bulgaria
 Münster, 24. – 27. Mai 2009



www.dgnc.de/2009

Herrn
 PD Dr. Michael J. Fritsch
 Ernst-Moritz-Arndt-Universität
 Klinik für Neurochirurgie
 Sauerbruchstr.
 17475 Greifswald

19. März 2009

Bestätigung Vortrag

Inzidenz der Neubildung von asymptomatischen Aneurysmen bei Patienten nach erfolgreicher Behandlung eines intrakraniellen Aneurysmas
Incidence of aneurysm de novo formation in patients treated for SAH

Sehr geehrter Herr Fritsch,

im Namen der Programmkommission der DGNC danke ich Ihnen nochmals sehr herzlich für die Einreichung Ihres o. g. Abstracts. In der Zwischenzeit wurde das wissenschaftliche Programm der Tagung zusammengestellt. Ihr Beitrag ist wie folgt vorgesehen:

Vortragsnummer: DI.05-06
 Datum: Dienstag, den 26. Mai 2009
 Sitzung: DI.05 Subarachnoidalblutung III
 Ort: Roter Saal
 Beginn: ca. 11:50 Uhr

Die **Redezeit beträgt 7 Minuten**. Hinzu kommt eine **Diskussionszeit von 3 Minuten pro Beitrag**. Aus Rücksicht auf nachfolgende Redner und den gesamten Programmablauf bitte ich Sie, diese Zeiten unbedingt einzuhalten.

Überprüfen Sie bitte die Schreibweise des deutschen und des englischen Titels, da diese Angaben direkt in das Programm übernommen werden. Korrekturen richten Sie bitte unter Angabe der Vortragsnummer bis zum **1. April 2009 nur per Email** an dgnc2009@porstmann-kongresse.de.

Tagungspräsident
 Prof. Dr. med. Henning Jänemann
 Direktor der Klinik für Poliklinik
 für Neurochirurgie
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Ludwigs-Str. 23
 48129 Münster
 T +49 251 8104141
 F +49 251 8104145
 E neurochirurgie@uni-muenster.de

Tagungspräsident
 Dr. med. Johanna Wöhrer
 T +49 251 83474 72
 F +49 251 81041 79
 E woehrer@uni-muenster.de

Tagungsort
 Münstererschule
 Alexander-Weg 32
 48155 Münster

Organisierer
 Porstmann Kongresse GmbH (PKO)
 Alte Jubilatestraße 77
 10179 Berlin
 T +49 30 28649940
 F +49 30 28649911
 E dgnc2009@porstmann-kongresse.de
 www.porstmann-kongresse.de

Abstract zum Vortrag (deutsch)

Inzidenz von *de novo*-Aneurysmen nach erfolgreicher Versorgung eines Aneurysmas

Cornelia Kaske, Dr. med. M. Kirsch, Dr. med. S. Langner, Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder, PD Dr. M. Fritsch

Zielsetzung:

Es hat sich erwiesen, dass intrakranielle Aneurysmen im Laufe des Lebens entstehen können. Somit haben auch Patienten mit erfolgreich behandeltem Aneurysma das Risiko, ein erneutes Aneurysma zu bilden und folglich eine Subarachnoidalblutung (SAB) zu erleiden (1). Wir untersuchen die Inzidenz, sowie Risikofaktoren für eine Neubildung intrakranieller Aneurysmen bei Patienten mit bereits versorgtem Aneurysma. Zielsetzung ist es Richtlinien bezüglich der langfristigen Kontrollbedürftigkeit von Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer SAB zu definieren.

Material und Methoden:

In den Jahren von 1981 bis 2000 erhielten im Universitätsklinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald 379 Patienten eine mikrochirurgische bzw. endovaskuläre Versorgung eines Aneurysmas. Wir schlossen die Patienten in die Studie ein, die nicht verstorben waren und deren Anschrift zu ermitteln war.

Die Nachuntersuchung besteht aus Anamnese, neurologischer Untersuchung und einer MR-Angiographie zur Darstellung der Hirngefäße; bei Kontraindikationen wird eine CT-Angiographie durchgeführt.

Ergebnisse: (Stand der Datenlage bis zum Erhebungszeitpunkt: 31.10.08)

Von 379 Patienten wurden 218 Patienten kontaktiert.

Bisher wurden 53 Patienten (im Alter von 37 bis 83 Jahren) mit 772 Follow-up-Jahren (mittlere Follow-up-Zeit von 14,6 Jahren) nachuntersucht. Die MR- und CT-Angiographie sicherten 3 Fälle einer aneurysmatischen Neubildung: ein Aneurysma an gleicher Lokalisation wie das geclippte Aneurysma, zwei an neuer Lokalisation. Ein Patient hat eine fusiforme Erweiterung der A. basilaris. Weitere Subarachnoidalblutungen in der Zwischenanamnese wurden bisher nicht angegeben.

Bisher zeigt sich eine Inzidenz für die Neubildung von Aneurysmen von 3,77%. Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese, Alkohol und Rauchen.

Schlussfolgerung:

Die Inzidenz für die Neubildung von Aneurysmen ist bei Patienten mit bereits erfolgreicher Aneurysmaversorgung signifikant erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Daraus lässt sich eine langfristige Kontrollbedürftigkeit solcher Patienten ableiten.

Um validere Aussagen treffen zu können, ist es vorgesehen eine möglichst hohe Teilnehmerzahl zu erreichen. Voraussichtliches Ende der Datenerhebung ist der 31.12.08.

Literatur:

(1) Marieke J. H. Wermer, MD; Paut Greebe, RN; Ale Algra, MD et. al: Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms; Stroke. 2005; 36: 2394 – 2399

Abstract (englisch)

Incidence of de novo aneurysms after successful occlusion of intracranial aneurysm

Cornelia Kaske, Dr. med. M. Kirsch, Dr. med. S. Langner, Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder, PD Dr. M. Fritsch

Object:

Because intracranial aneurysm can develop during life-time, patients with successfully occluded intracranial aneurysm are at risk to develop a de novo aneurysm and to suffer a life-threatening subarachnoid hemorrhage (SAH).

The incidence of recurrent SAH after successful occlusion of intracranial aneurysm is 3.2% (1). The definitive incidence of de novo aneurysm is probably even much higher, but previously not well explored. Our objective is to investigate the incidence of de novo aneurysm in patients with successfully occluded aneurysm and the importance of risk factors.

Methods:

379 patients with intracranial aneurysm underwent micro-surgical or endovascular treatment at the hospital of the Ernst-Moritz-Arndt-University of Greifswald from 1981 to 2000. We invited those patients for a follow-up, who haven't died (mortality rate: 36.7%) and whose actual address could be found.

The follow-up examination consists of an interview to determine possible risk factors and a recurrence of SAH in interim medical history, a neurological investigation and a MR-angiography. In case of contraindication for MRT (e.g. intra-corporal magnetic tissue) CT-angiography is used.

Results:

Of 379 patients 218 were contacted.

53 patients (37 to 83 years old) with 772 follow-up years (mean follow-up time 14.6 years) were examined so far. In these patients MR- and CT-angiography confirmed 3 cases of de novo aneurysms: one in the location of the previously clipped aneurysm and

two in a new location. One patient has a fusiform dilatation of the basilar artery. No recurrence of SAH in the interim medical history was registered.

The cumulative incidence of de novo aneurysm is 5,66%. Risk factors are a positive family history, alcohol and smoking.

Conclusion:

The incidence of de novo aneurysm in patients with successful occlusion of aneurysm is significantly increased in comparison to normal population. It seems to be reasonable to use long-term MR- or CT-angiographic follow-up to identify patients at risk for recurrent SAH.

To present more valid information, we want to review as much patients as possible. Expected end of data collection is the 21/01/08.

Literature:

(1) Marieke J. H. Wermer, MD; Paut Greebe, RN; Ale Algra, MD et. al: Incidence of recurrent subarachnoid hemorrhage after clipping for ruptured intracranial aneurysms; Stroke. 2005; 36: 2394 – 2399

9.4. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Cottbus, den

Cornelia Kaske

9.5. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir bei der Umsetzung meiner Doktorarbeit geholfen haben.

Mein Dank gilt insbesondere Prof. Dr. med. H. W. S. Schroeder und PD Dr. med. Michael Fritsch für die Überlassung des sehr interessanten Themas, die Unterstützung, intensive Betreuung und konstruktive Kritik während der Datenerhebung und Fertigstellung dieser Arbeit, sowie des wissenschaftlichen Vortrages im Rahmen der 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Münster.

Mein herzlicher Dank gebührt auch Dr. med. S. Langner und Dr. med. M. Kirsch für die Hilfestellung bei der Datenerhebung, die qualifizierte Durchführung und Auswertung der MRTs und ihre konstruktive Kritik ebenfalls bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich habe mich sehr gut und kompetent betreut gefühlt.

Des Weiteren gilt ein großer Dank den Mitarbeiterinnen der neurochirurgischen Poliklinik, die mich im Rahmen der Datenerhebung jederzeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Einwohnermeldeämter, ohne die die Datenerhebung nicht zustande gekommen wäre.

Ebenso danke ich allen Probanden und Probandinnen, die der freundlichen Aufforderung zur Nachuntersuchung nachgekommen sind, den Fragebogen ausgefüllt haben und die Untersuchungen haben durchführen lassen.

Im Speziellen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglicht, und mich immer unermüdlich unterstützt und motiviert haben.

Mein Dank gilt außerdem meinem Partner, der mir jederzeit konstruktiv und beratend zur Seite stand, sowie meinen Kindern, die mir die nötige Kraft und Inspiration gegeben haben.

Nicht zu vergessen, möchte ich mich bei all meinen Freunden und Freundinnen für die Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit, ihre Unterstützung und Zuwendung bedanken.