

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie der  
Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-  
Universität Magdeburg

Direktor: Prof. Dr. med. I. E. Sandalcioglu

Evaluation des Rupturrisikos von multiplen intrakraniellen Aneurysmen:

Erarbeitung eines praktikablen Regressionsmodells anhand semiautomatischer,  
morphologischer Analysen und Blutflusssimulationen individueller  
3D-Gefäßrekonstruktionen

## **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von ..... Vanessa M. Swiatek

aus ..... Gehrden

Magdeburg ..... 2022

## **Bibliographische Beschreibung:**

Swiatek, Vanessa M.:

Evaluation des Rupturrisikos von multiplen intrakraniellen Aneurysmen: Erarbeitung eines praktikablen Regressionsmodells anhand semiautomatischer, morphologischer Analysen und Blutflusssimulationen individueller 3D-Gefäßrekonstruktionen - 2022. 48 Bl., 7 Abb., 9 Tab., Anl. 1

## **Kurzreferat:**

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst den aktuellen Stand der Forschung bezüglich der klinischen Einschätzung des Rupturrisikos von multiplen intrakraniellen Aneurysmen. Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Vorhersagekraft des PHASES Scores für eine Aneurysmaruptur bei Patienten mit multiplen intrakraniellen Aneurysmen (MIA) und die Erarbeitung eines praktikablen prädiktiven Modells zur Einschätzung des Rupturrisikos. In dieser Arbeit wurden 38 Patienten mit insgesamt 87 MIA mittels einer 3D-Rekonstruktion des Gefäßbaumes und einer anschließenden semiautomatischen, morphologischen Analyse sowie mittels Computational Fluid Dynamics auf ihre morphologischen und hämodynamischen Eigenschaften untersucht. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde mithilfe einer dreiphasigen, statistischen Analyse ein Regressionsmodell erstellt, um die am besten geeigneten Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für eine Ruptur von MIA zu identifizieren. Darüber hinaus wurde die Vorhersagekraft des PHASES Scores für eine Aneurysmaruptur im hier untersuchten Patientenkollektiv mittels Receiver Operating Characteristic evaluiert.

## **Schlüsselwörter**

Intrakranielle Aneurysmen, Multiple Intrakranielle Aneurysmen, Rupturrisiko, PHASES Score, Morphologie, Hämodynamik

# Inhaltsverzeichnis

<b>DISSERTATION</b> .....	<b>1</b>
<b>1 EINFÜHRUNG</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1 DEFINITION INTRAKRANIELLER ANEURYSMEN .....	- 1 -
1.2 DIE SUBARACHNOIDALBLUTUNG.....	- 2 -
1.3 EPIDEMIOLOGIE VON INTRAKRANIELLEN ANEURYSMEN.....	- 2 -
1.4 DETEKTION VON INTRAKRANIELLEN ANEURYSMEN.....	- 3 -
1.5 PRÄVENTIVE BEHANDLUNG .....	- 3 -
1.6 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE ANEURYSMARUPTUR.....	- 4 -
1.7 SCORING UND REGRESSIONSMODELLE IM MANAGEMENT INZIDENTELLER INTRAKRANIELLER ANEURYSMEN.....	- 7 -
1.8 MULTIPLE INTRAKRANIELLE ANEURYSMEN .....	- 11 -
1.9 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....	- 13 -
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>- 14 -</b>
2.1 MATERIAL.....	- 14 -
2.2 METHODEN.....	- 16 -
2.2.1 <i>Rekonstruktion des 3D-Surface Mesh (Segmentierung)</i> .....	- 16 -
2.2.2 <i>Morphologische Analyse</i> .....	- 19 -
2.2.3 <i>Computational Fluid Dynamics</i> .....	- 22 -
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	- 26 -
2.3.1 <i>Evaluation des PHASES Scores</i> .....	- 26 -
2.3.2 <i>Regressionsmodell</i> .....	- 26 -
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 28 -</b>
3.1 PHASES SCORE.....	- 28 -
3.2 REGRESSIONSMODELL .....	- 29 -
<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>- 33 -</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>- 40 -</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>- 42 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria Cerebri Anterior
ACI	Arteria Carotis Interna
ACOM	Arteria Communicans Anterior
AR	Aspect Ratio
AUC	Area Under the Curve
CFD	Computational Fluid Dynamics
CTA	Computertomographische Angiographie
DALY	Disability-adjusted Life Years
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EI	Ellipticity Index
IA	Intrakranielles Aneurysma
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
MIA	Multiple Intrakranielle Aneurysmen
MCA	Arteria Cerebri Media
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modified Rankin Scale
NSI	Non-sphericity Index
OSI	Oscillatory Shear Index
PCA	Arteria Cerebri Posterior
PCOM	Arteria Communicans Posterior
ROC	Receiver Operating Characteristic
RIA	Rupturiertes Intrakranielles Aneurysma
RRT	Relative Residence Time
SAB	Subarachnoidalblutung
SCA	Arteria Cerebelli Superior
SR	Size Ratio
SUAVe Study	Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study
UI	Undulation Index

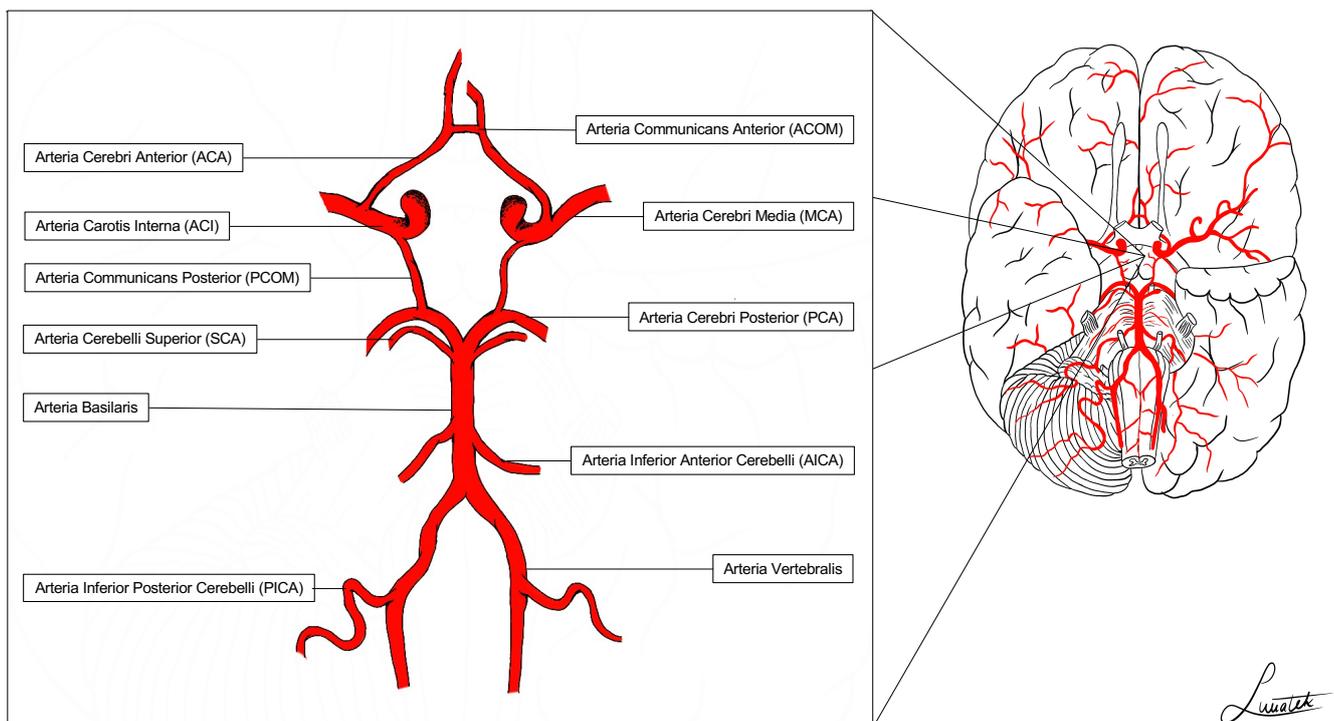
UIA	Unrupturiertes Intrakranielles Aneurysma
UIATS	Unruptured Intracranial Aneurysms Treatment Score
WSS	Wall Shear Stress
3D-RA	3D-Rotationsangiographie

# 1 Einführung

## 1.1 Definition intrakranieller Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen (IA) sind pathologische Aussackungen der hauptversorgenden Gehirnarterien (1). Das Gehirn wird durch die beiden Arteriae Carotis Internae und die beiden Arteriae Vertebrales mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Diese Arterien und ihre Abgänge bilden an der Hirnbasis einen arteriellen Gefäßring, den sogenannten Circulus Arteriosus Cerebri (Circulus Willisii) (2). (**Abbildung 1**) Innerhalb dieses Circulus Arteriosus Cerebri sind IA zu etwa 85% in der vorderen und zu etwa 15% in der hinteren Zirkulation lokalisiert (3); zu den häufigsten Lokalisationen gehören dabei die Arteria Carotis Interna (ACI), die Arteria Communicans Anterior (ACOM) und die Arteria Cerebri Media (MCA) (4–6). IA können innerhalb des Gefäßsystems sowohl an gerade verlaufenden Gefäßabschnitten („Sidewall Aneurysm“), als auch an Gefäßaufzweigungen („Endwall Aneurysm“) vorkommen (7).

Die größte Gefahr, die von IA ausgeht, ist die Aneurysmaruptur, welche mit einer Subarachnoidalblutung einhergeht. Die Subarachnoidalblutung ist bei Patienten mit einer hohen Mortalität und einer hohen Rate an bleibenden gesundheitlichen Einschränkungen verbunden (8). Somit stellt eine Aneurysmaruptur ein einschneidendes Ereignis im Leben betroffener Patienten und ihres Umfelds dar.



**Abbildung 1:** Anatomie des Circulus Arteriosus Cerebri (Eigene Zeichnung)

## **1.2 Die Subarachnoidalblutung**

Obwohl IA häufig viele Jahre lang asymptomatisch sein können, bergen sie die Gefahr einer Aneurysmaruptur (9). Die Ruptur eines IA ist die häufigste Ursache der akuten Subarachnoidalblutung (SAB) (10). Die geschätzte Inzidenz der SAB liegt bei 6,7/100.000 Personen/Jahr. Somit erleiden weltweit pro Jahr circa 500.000 Patienten eine SAB (11). Die SAB hat trotz modernster intensivmedizinischer Versorgung weiterhin eine 30-Tage-Mortalität von etwa 42%, von denen 10-25% bereits vor dem Eintreffen im Krankenhaus versterben (12–14). Hierbei ist das klinische Outcome des Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, da die SAB nicht nur das Gehirn, sondern auch viele andere Organsysteme negativ beeinträchtigt (8, 15). Insgesamt erkranken vergleichsweise junge Patienten (Altersgipfel: 50.-60. Lebensjahr) an einer SAB (14). Neben der hohen Mortalität ist auch das funktionelle Outcome der überlebenden Patienten deutlich beeinträchtigt. Bis zu 50% von ihnen leiden an bleibenden Beeinträchtigungen und sind langfristig im Alltag auf Hilfe angewiesen (14, 16–18). Konsekutiv bedeutet dies für die Patienten häufig den Verlust ihrer Erwerbsfähigkeit und vieler produktiver Lebensjahre (14, 19). Darüber hinaus ist die Behandlung der SAB und ihrer Folgen für das Gesundheitssystem mit hohen Kosten verbunden (19). Zusammenfassend bleibt die SAB für Betroffene und ihre Umwelt ein fatales Ereignis und die Anzahl der disability-adjusted life years (DALYs) von SAB Patienten vergleichbar mit der des ischämischen Schlaganfalls (20, 21).

In der Literatur werden rupturierte intrakraniellen Aneurysmen (RIA) von sogenannten unrupturierten bzw. inzidentellen IA unterschieden (UIA). RIA werden dabei als instabile Gefäßmalformationen betrachtet, die sich aufgrund einer Dysbalance zwischen Schädigung und Reparatur der Aneurysmwand im Verlauf anders verhalten als inzidentelle IA (1, 22, 23). Inzidentelle IA hingegen können über viele Jahre stabil und somit asymptomatisch bleiben (9); es besteht sogar die Hypothese, dass einige inzidentelle IA nicht rupturieren (24). Diese Diskrepanz zwischen den angenommenen Spontanverläufen von IA gewinnt zunehmend an Bedeutung. Grund dafür ist vor allem die steigende Verfügbarkeit und Qualität nicht-invasiver neuroradiologischer Darstellungen der intrakraniellen Gefäße (4, 25), die in einer höheren Detektionsrate von UIA resultiert (26) und somit eine sichere Einschätzung des Rupturrisikos erforderlich macht.

## **1.3 Epidemiologie von intrakraniellen Aneurysmen**

Der natürliche Verlauf von IA ist aktuell Gegenstand zahlreicher Studien. In einer standardisierten Population ohne Komorbiditäten, ausgeglichener Geschlechtsverteilung und einem mittleren Alter von 50 Jahren kommen IA mit einer Prävalenz von etwa 3,2% vor (27).

Eine gängige Hypothese bezüglich des natürlichen Verlaufs von IA postuliert, dass IA keine kongenitalen Läsionen sind. Sie entwickeln sich demnach erst im Laufe des Lebens des Patienten und können dabei unterschiedlichen Verläufen folgen. IA stehen während ihrer Entwicklung unter zahlreichen, individuell Einflüssen (wie z.B. hämodynamischem Stress, vaskulären Risikofaktoren und genetischen Prädispositionen), die eine Auswirkung auf den Spontanverlauf haben können (1). So können sowohl das Wachstumsverhalten, als auch der zeitliche Verlauf der Entwicklung individuell unterschiedlich sein und variieren. Einige IA weisen ein Wachstum auf und rupturieren in Folge dessen; andere rupturieren ohne ein vorheriges Wachstum; wieder andere zeigen ein Wachstum, rupturieren jedoch nicht (1). Als Risikofaktoren für die Entstehung von IA wurden bereits ein Alter über 30 Jahre, weibliches Geschlecht, das Vorliegen einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung und eine familiäre Prädisposition bezüglich des Vorliegens von IA identifiziert (27). Eine familiäre Prädisposition ist dabei allgemeingültig definiert als die erst- bis drittgradige Verwandtschaft mit mindestens zwei an IA leidenden Individuen (28). Bei etwa 20% der Patienten mit IA können multiple intrakranielle Aneurysmen (MIA), definiert als mehr als ein IA, nachgewiesen werden (29).

#### **1.4 Detektion von intrakraniellen Aneurysmen**

Die steigende Verfügbarkeit und Qualität der nicht-invasiven neuroradiologischen Bildmodalitäten zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße (4, 25) resultiert immer häufiger in der zufallsbefundlichen Detektion von UIA (26). Die Diagnose eines IA führt in der Regel zu einer Vorstellung der betroffenen Patienten in einer neurochirurgischen Klinik. Ziel dieser Vorstellung ist es, das individuelle Risiko des Patienten für eine Aneurysmaruptur zuverlässig zu ermitteln und dieses in Bezug zum individuellen Risiko für das Erleiden eines gesundheitlichen Schadens durch periprozedurale Komplikationen zu setzen, damit gemeinsam mit dem Patienten ein Konzept für die weitere Versorgung erarbeitet werden kann. Hierbei gibt es zwei mögliche Strategien, die in Betracht gezogen werden können: die zeitnahe präventive Ausschaltung des Aneurysmas oder die abwartende Haltung mit regelmäßiger bildmorphologischer Kontrolle. Das Ziel der Patientenversorgung sollte dabei nicht alleine die Prävention einer SAB sein (1). Vielmehr sollte bei der Abwägung dieser beiden Risiken gegeneinander nicht nur die Vorbeugung einer SAB, sondern auch die Ermöglichung einer guten Lebensqualität für den Patienten angestrebt werden (1).

#### **1.5 Präventive Behandlung**

Bei der Beratung von Patienten mit inzidentellen, unrupturierten IA spielt neben der Einschätzung des individuellen Rupturrisikos das Interventionsrisiko der präventiven

Behandlung eine bedeutsame Rolle. Das Komplikationsrisiko der präventiven Behandlung ist hierbei abhängig von der Art der gewählten medizinischen Intervention. Die folgenden Daten zu den Behandlungsrisiken beziehen sich explizit auf die Behandlung inzidenteller IA; die Behandlung RIA geht insgesamt mit einer höheren Morbidität und Mortalität einher (30, 31). Zum einen besteht die Möglichkeit einer endovaskulären Ausschaltung des inzidentellen IA. Nach einer derartigen Intervention erleiden etwa 4,8% der Patienten eine Komplikation, die zu einer Verschlechterung des gesundheitlichen Zustands oder zum Tode führt (32). In 86,1% der Fälle kann eine vollständige oder nahezu vollständige Okklusion des IA erreicht werden (32). Eine Rekanalisation des IA in den Kontrolluntersuchungen tritt in etwa 24,4% der Fälle auf (32). Die andere Vorgehensweise zur Ausschaltung eines IA ist das mikrochirurgische Clipping. Nach einem präventiven mikrochirurgischen Clipping kommt es in etwa 6,7% der Fälle zu einer postoperativen Verschlechterung des Zustandes des Patienten, den Tod des Patienten eingeschlossen (33). Eine vollständige Okklusion kann in 91,8% der Fälle erreicht werden, eine nahezu vollständige Okklusion in 97,1% aller Fälle (33). Insgesamt scheint auf der Basis dieser Ergebnisse demnach keine der beiden Methoden der anderen eindeutig überlegen zu sein, was aktuelle Studienergebnisse konsistent bestätigen (34).

## **1.6 Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur**

Die sichere Einschätzung des individuellen Rupturrisikos eines inzidentellen IA stellt im klinischen Alltag weiterhin eine Herausforderung dar. Aus diesem Grund wurde der Versuch unternommen, die Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur besser zu definieren. Im Zusammenhang mit diesem Bestreben wurden zahlreiche mögliche patientenassoziierte und aneurysmaassoziierte Risikofaktoren untersucht.

Zu Beginn der Erforschung des Rupturrisikos von IA standen patientenassoziierte Risikofaktoren im Vordergrund. Durch zahlreiche Studien konnte eine Vielzahl von modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Risikofaktoren identifiziert werden. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur zählen starker Alkoholabusus von mehr als 150 Gramm Alkohol pro Woche und der inhalative Nikotinabusus (35); allerdings wurde auch eine alleinige positive Anamnese bezüglich inhalativem Nikotinabusus als Risikofaktor identifiziert (36). Die nicht-modifizierbaren Risikofaktoren sind die Lokalisation des IA (9, 24, 37–39), das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus bzw. die Einnahme von Anihypertensiva, eine vorangegangene SAB aus einem anderen IA (36), das Vorliegen von MIA (40), eine ethnische Herkunft aus Japan oder Finnland (36) und eine familiäre Prädisposition bezüglich IA (41).

Neben der Erforschung von klinischen Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur adressierten viele Studien die morphologischen Eigenschaften von IA und deren Einfluss auf das Rupturrisiko. Hierbei werden definierte zwei- und dreidimensionale Parameter anhand der Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bzw. dreidimensionalen Rotationsangiographie (3D-RA) (42, 43) des Patienten analysiert. Die Parameter können im Allgemeinen in Größen- und Formparameter unterteilt werden und bilden unterschiedliche geometrische Eigenschaften des IA ab (44, 45). Folgende morphologische Parameter konnten in bereits publizierten Studien als signifikante Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur identifiziert werden: die Größe des IA (9, 24, 37, 46), eine höhere Size Ratio (SR) (47–51), eine höhere Aspect Ratio (AR) (37, 52, 53) und eine irreguläre Form des IA (39, 54, 55) bzw. Formparameter wie Undulation Index (UI), Ellipticity Index (EI) und Non-sphericity Index (NSI) (44, 48). Darüber hinaus stellt das Aneurysmawachstum einen bedeutsamen Risikofaktor für eine Aneurysmaruptur dar (54). Wachsende IA zeigen insgesamt ein erhöhtes Risiko für eine Ruptur im Vergleich zu nicht-wachsende IA (56), wobei das tatsächliche Rupturrisiko dieser IA unter Zuhilfenahme weitere Parameter geschätzt werden kann (57). Deshalb ist es wichtig, die Ergebnisse morphologischer Analysen im Verlauf miteinander zu vergleichen, um ein Aneurysmawachstum und die damit einhergehende Veränderung der Morphologie zuverlässig zu detektieren.

In den letzten Jahrzehnten hat sich zusätzlich zur Analyse von morphologischen Parametern die Analyse von hämodynamischen Charakteristika von IA in der Erforschung des Rupturrisikos von IA etabliert. Diese Analyse erfolgt in den meisten Fällen mit Hilfe von Computational Fluid Dynamics (CFD), einer Methode zur Simulation von Flüssen innerhalb eines Modells. Die Grundlage für diese Simulation bildet ein Modell, welches das Aneurysma und die angrenzenden Gefäße darstellt. Die Basis für die Segmentierung eines solchen Modells bietet das individuelle neuroradiologische Bildmaterial des Patienten (58, 59). Für die Durchführung der Simulation innerhalb dieses Modells ist die Implementierung verschiedener Randbedingungen notwendig (60). Als Ergebnis der Simulation erhält man definierte hämodynamische Parameter, die die Flussbedingungen innerhalb des Modells abbilden (48, 61–63). Die Reabilität der Ergebnisse bei der Anwendung dieser Methode ist stark davon abhängig, inwiefern das Modell und die implementierten Randbedingungen die Verhältnisse in-vivo abbilden (64). Insgesamt werden die Erkenntnisse durchgeführter Studien zum Einfluss der Hämodynamik auf die Rupturwahrscheinlichkeit von IA kontrovers diskutiert (63). Während einige Autoren geringen Wall Shear Stress (WSS) in Kombination mit einem hohen Oscillatory Shear Index (OSI) in rupturierten IA nachweisen konnten (48), zeigten die Ergebnisse anderer Autoren einen hohen WSS in Kombination mit einem konzentrierten Einstrom in RIA (62). Die genaue Ursache für diese inkonsistenten Ergebnisse in unterschiedlichen Studien ist weiterhin unklar. Mögliche Ursachen dieser inkonsistenten Ergebnisse wären einerseits die

Untersuchung von Kohorten mit kleiner Fallzahl und andererseits methodische Fehler bzw. unterschiedliche Methodik der zu vergleichenden Studien. Da jedoch auch die einheitliche Untersuchung von großen Kohorten nicht zur Klärung der Kontroverse bezüglich des Einfluss von geringem und hohem WSS auf das Rupturrisiko von IA beitragen konnten, sollte der Einfluss von CFD Parametern auf das molekulare Remodeling und das individuelle Outcome von Aneurysmen als eine Möglichkeit für eine Erklärung der zunächst konträr erscheinenden Ergebnisse in Betracht gezogen werden (63).

Insgesamt konnte sich zunächst keiner der zahlreichen Risikofaktoren für sich allein genommen für die Beratung von Patienten mit IA in der klinischen Praxis etablieren. Deshalb war die Veröffentlichung der groß angelegten „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms“ (ISUIA) ein bedeutendes Ereignis in der Forschung zum Rupturrisiko von IA. Sie konnte die Größe und die Lokalisation eines IA als unabhängige prädiktive Faktoren einer Ruptur ermitteln (24). Auf der Basis ihrer Ergebnisse wurden später die 5-Jahres-Rupturrisiken von IA in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation errechnet. IA der hinteren Zirkulation und der Arteria Communicans Posterior (PCOM) zeigten insgesamt eine stärkere Tendenz zur Ruptur als IA in der vorderen Zirkulation (9). Für Patienten ohne stattgehabte SAB und kleinem IA (Durchmesser: <7mm) in der vorderen Zirkulation wurde ein kumulatives 5-Jahres-Rupturrisiko von 0% ermittelt, während große Aneurysmen (Durchmesser: 13-24mm) der gleichen Lokalisation einem 5-Jahres-Rupturrisiko von 14,5% und sogenannte Giant-Aneurysmen (Durchmesser: ≥25mm) einem 5-Jahres-Rupturrisiko von 40% unterliegen (9). **(Tabelle 1)** Es folgte eine kontroverse Diskussion darüber, inwiefern auf der Basis von nur zwei Faktoren Schlussfolgerungen für die Patientenberatung gezogen werden sollten. Der Eindruck der behandelnden Neurochirurgen war, dass kleine IA ein höheres Rupturrisiko haben müssten, als errechnet. Diese Zweifel an den Ergebnissen der ISUIA wurden durch Studienergebnisse gestützt, die einen Anteil kleiner IA mit einem Durchmesser von <5mm von 13% an der Gesamtkohorte der rupturierten IA zeigen konnten (65). Zusätzlich wurde beobachtet, dass ein Anteil von 70% bzw. 85% der SABs von kleinen Aneurysmen mit einem Durchmesser von <7mm bzw. <10mm verursacht wurden (66, 67). In Folge dieser Ergebnisse wurde die „Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study“ (SUAVe Study) in Japan durchgeführt. Sie konnte im prospektiven Studiendesign eine Jahresrupturrate von 0,54% für kleine IA mit einem Durchmesser <5mm zeigen und somit die Vermutung einer Unterschätzung des Rupturrisikos kleiner IA durch die ISUIA unterstützen (40).

**Tabelle 1:** Kumulative 5-Jahres-Rupturraten nach Größe und Lokalisation des unrupturierten Aneurysmas nach Wiebers et al. (9) (ACA = Arteria Cerebri Anterior; ACI = Arteria Carotis Interna; MCA = Arteria Cerebri Media; PCOM = Arteria Communicans posterior; SAB = Subarachnoidalblutung)

	<7mm		7-12mm	13-24mm	≥25mm
	Ohne SAB	Mit SAB			
kavernöser Abschnitt ACI	0%	0%	0%	3,0%	6,4%
ACA/MCA/ACI	0%	1,5%	2,6%	14,5%	40%
Hintere Zirkulation/PCOM	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

## 1.7 Scoring und Regressionsmodelle im Management inzidenteller intrakranieller Aneurysmen

Eine Kalkulation des individuellen Rupturrisikos von inzidentellen IA auf der Basis einzelner Faktoren stellte sich als verkürzter und unzureichender Ansatz heraus. Als Reaktion wurde der Versuch unternommen, den komplexen Vorgang der Risikokalkulation auf Basis multipler Faktoren anhand eines Scoring-Systems durchzuführen. Diese Scores sollen dabei im klinischen Alltag praktikabel sein und deswegen auf leicht zugänglichen patienten- und aneurysmaspezifischen Risikofaktoren beruhen (36).

Für die Beratung von Patienten mit IA wurden in den letzten Jahren zahlreiche Scores entwickelt, die unterschiedliche Fragestellungen adressieren. Der „Unruptured Intracranial Aneurysms Treatment Score“ (UIATS) soll eine Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage geben, ob ein inzidentelles IA behandelt oder verlaufskontrolliert werden sollte. Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine Delphi-Befragung durchgeführt; diese stellt eine Gruppenmoderationstechnik dar, bei der in einem mehrstufigen iterativen Prozess mehrere Expertenmeinungen in einen Gruppenkonsens umgewandelt werden (68). Am Delphi-Konsensus, der die Basis für den UIATS bildete, waren insgesamt 69 zerebrovaskulären Spezialisten beteiligt. Die Daten aus den ersten vier Runden des siebenstufigen Delphi-Konsensverfahrens stammten aus webbasierten Umfragen. Sie identifizierten und bewerteten die wichtigsten Merkmale, die zur Beurteilung und zum Management von UIAs verwendet werden, welche zur Entwicklung und anschließenden Validierung des UIATS-Modells verwendet wurden (69). Das finale UIATS-Modell berücksichtigte bei der Kalkulation der Punktzahl drei verschiedene Kategorien von Einflussfaktoren: patientenbezogene, aneurysmabezogene und therapieassoziierte Faktoren (17). Kritik wird am UITAS aufgrund seiner hohen Komplexität, dem Mangel an zugrundeliegenden prospektiven Studien und seiner unzureichenden Validierung geübt (70).

Der „New Treatment Score“ wurde im Zuge einer Untersuchung der Validität des UITAS entwickelt und adressiert ebenfalls die Frage, ob ein Aneurysma behandelt oder verlaufs kontrolliert werden sollte. In die hierbei durchgeführte Cox-Regression wurden neben der Lokalisation des IA und dem Geschlecht des Patienten alle Faktoren eingeschlossen, die im UIATS kalkuliert werden. Es wurden folgende Variablen als prädiktive Faktoren für eine Aneurysmaruptur identifiziert: Alter des Patienten <40 Jahre, Durchmesser des IA  $\geq 7$ mm, aktueller Nikotinabusus und die Lokalisation des IA an der Bifurkation der ACI, an der ACOM oder an der PCOM. Im resultierenden Modell kann eine Punktzahl von 0-12 Punkten mit unterschiedlicher Gewichtung der vier Faktoren erreicht werden. Der beste Cut-Off-Wert konnte mit dem zweiten Regressionsmodell bei einem Score von 5 und einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 79% erreicht werden. Die Area Under the Curve (AUC) dieses Modells beträgt 0,76. Demnach sollten Patienten mit einer Punktzahl von 5-12 Punkten behandelt und Patienten mit einer Punktzahl von <5 individuell evaluiert werden (70), jedoch ist dieser Score bislang nicht extern validiert.

Der ELAPSS Score ist ein Score zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit eines Aneurysmawachstums, um im klinischen Alltag eine Entscheidung bezüglich der Durchführung und des Zeitpunkts einer Follow-Up Bildgebung treffen zu können (71). Obwohl der ELAPSS Score aufgrund des untersuchten primären Endpunkts „Aneurysmawachstum“ von anderen Rupturrisiko Scoringsystemen abgegrenzt werden muss, ist er dennoch von besonderer klinische Relevanz, da das Aneurysmawachstum während des Follow-Up als ein unabhängiger Prädiktor für eine Erhöhung des Rupturrisikos von IA gilt (57). In die dem ELAPSS Score zugrundeliegende statistische Analyse gingen Datensätze von Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahre, mindestens einem unrupturierten IA und einem neuroradiologischem Follow-Up (Magnetresonanzangiographie (MRA), Computertomographische Angiographie (CTA), DSA) von mindestens 6 Monaten ein. Die multivariate Regressionanalyse ergab folgende sechs Prädiktoren eines Aneurysmawachstums, deren Anfangsbuchstaben im Englischen das Akronym „ELAPSS“ ergeben: eine stattgehabte SAB aus einem anderen IA (E = Earlier Bleeding), die Lokalisation des Aneurysma (L = Location), das Alter des Patienten (A = Age), die ethnische Herkunft des Patienten (P = Population), die Größe des Aneurysmas (S = Size) und die Form des Aneurysmas (S = Shape) (71). Eine externe Validierung konnte eine gute Vorhersage des Aneurysmawachstums durch den ELAPSS Score bestätigen (72).

Mit der eigentlichen Fragestellung, wie hoch das Risiko für eine Aneurysmaruptur ist, beschäftigten sich bislang nur der PHASES Score (36). Der PHASES Score ist der älteste und gleichzeitig der etablierteste Score in der Einschätzung des Rupturrisikos von IA. Er stellt einen Versuch dar, durch andere Studien bereits etablierte Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur

zu bewerten und zusammenzufassen. Basierend auf einer sechs prospektive Studien umfassenden Metaanalyse der prädiktiven Faktoren für eine Aneurysmaruptur bei 8.382 Patienten mit 10.272 IA über einen Zeitraum von 29.166 Patientenjahren wurde ein Score mit 6 unabhängigen Risikofaktoren definiert (9, 39, 40, 73–75). Einschlusskriterien für die Berücksichtigung der Studien in der Metaanalyse waren: Einschluss von mindestens 50 Patienten und Untersuchung des natürlichen Verlaufs von IA bzw. der Risikofaktoren für eine Aneurysmaruptur. (**Tabelle 2**) Das Ziel dieser Analyse sollte sein, diejenigen Faktoren zu identifizieren, welche die genauesten Prädiktoren der Rupturwahrscheinlichkeit von inzidentellen IA darstellen. Darüber hinaus sollte die errechnete Punktzahl im PHASES Score einem korrespondierenden kumulativen 5-Jahres-Rupturrisiko zugeordnet werden können.

**Tabelle 2:** Auflistung der 6 eingeschlossenen prospektiven Studien, modifiziert nach Greving et al. (36) (IA = Intrakranielle Aneurysmen; mRS = Modified Rankin Scale)

	Land der Studiendurchführung	Rekrutierungszeitraum	Einschlusskriterien	Anzahl der eingeschlossenen Patienten
<b>ISUIA (9)</b>	USA, Kanada, Europa	1991-1998	Sakkuläre IA $\geq 2$ mm, mRS $< 3$	1.691
<b>Juvela et al (75)</b>	Finnland	1956-1978	Nicht-fusiforme, Nicht-mykotische IA	142
<b>SUAVe Studie (40)</b>	Japan	2000-2004	Sakkuläre IA $\leq 5$ mm, mRS $< 3$	374
<b>Ishibashi et al (74)</b>	Japan	2003-2006	Sakkuläre IA	419
<b>Wermer et al (73)</b>	Niederlande	2002-2004	Nicht-fusiforme IA $\leq 5$ mm	93
<b>UCAS (39)</b>	Japan	2001-2004	Sakkuläre IA $\geq 3$ mm, mRS $< 3$	5.720

Die dahingehende Analyse der sechs Studien ergab, dass folgende sechs Risikofaktoren, deren Anfangsbuchstaben im Englischen das Akronym „PHASES“ ergeben, die genaueste Prognose der Rupturwahrscheinlichkeit erlauben: die ethnische Herkunft des Patienten (P = Population), das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (H = Hypertension), das Alter des Patienten (A = Age), die Größe des Aneurysmas (S = Size), eine stattgehabte SAB aus einem anderen IA (E = Earlier Bleeding) und die Lokalisation des Aneurysmas (S = Site). (**Tabelle 3**) Bei der Kalkulation des PHASES Scores kann eine Punktzahl von 0-22 erreicht werden. Nach der Kalkulation der Punktzahl mit Hilfe des PHASES Scores kann das dazugehörige 5-Jahres-Rupturrisiko im prognostischen Modell der Studie abgelesen werden. Insgesamt besteht jedoch nach einigen externen Validierungen des PHASES Scores der Verdacht, dass vor allem das Rupturrisiko von SAB Patienten durch den PHASES Score unterschätzt wird. Eine

Studie unserer Arbeitsgruppe konnte in einem Patientenkollektiv von 100 SAB Patienten für 65 dieser Patienten (65%) einen PHASES Score von  $\leq 5$  mit einem assoziierten 5-Jahres-Rupturrisiko von 1,3% ermitteln (76). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Studien mit ähnlicher Studienkonzeption (77, 78). Jedoch besteht berechtigte Kritik an der methodischen Durchführung dieser Studien, da sie aufgrund der ausschließlichen Untersuchung von Patienten mit stattgehabter aneurysmatischer SAB einer Selektionsbias unterliegen. Jedoch konnten Bijlenga et al. bei 16% der Patienten mit RIA einen PHASES Score von  $\leq 5$  Punkten nachweisen und untermauerten somit den aufgezeigten Trend (79). Obwohl die zuvor erläuterten Studienergebnisse für eine Unterschätzung des Rupturrisikos von IA durch den PHASES Score bei Hochrisiko-Patienten sprechen, ist er dennoch aktuell aufgrund der Praktikabilität der Score mit dem höchsten Einfluss auf die klinische Beratung von Patienten mit IA.

**Tabelle 3:** Kalkulation des PHASES Scores

<b>PHASES Score Kategorie</b>	<b>Punkte</b>
<b>(P) Population/Population</b>	
Nordamerikanisch, europäisch (nicht finnisch)	0
Japanisch	3
Finnisch	5
<b>(H) Hypertension/Hypertonie</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>(A) Age/Alter</b>	
Alter <70 Jahre	0
Alter $\geq 70$ Jahre	1
<b>(S) Size/Größe des Aneurysmas</b>	
<7,0mm	0
7,0-9,9mm	3
10,0-19,9mm	6
$\geq 20,0$ mm	10
<b>(E) Earlier Bleeding/Frühere aneurysmatische Subarachnoidalblutung</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>(S) Site/Lokalisation des Aneurysmas</b>	
Arteria Carotis Interna	0
Arteria Cerebri Media	2
Andere Lokalisationen	4

Aufgrund der Limitationen des PHASES Scores werden immer wieder neue Herangehensweisen für die Einschätzung des Rupturrisikos von IA entwickelt. Eine davon ist die Erarbeitung von prädiktiven Modellen auf der Basis von morphologischen und hämodynamischen Parametern. Aktuell existieren zwei Modelle, die beide gemischte Kollektive von singulären IA und multiplen IA untersuchen. Das erste derartige Modell wurde von Xiang et al. entwickelt (48). Es wurde initial auf der Basis der Datensätze von 106 amerikanischen Patienten mit insgesamt 119 IA konzipiert. Im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse von 6 morphologischen und 7 hämodynamischen Faktoren zeigten sich folgende drei Faktoren in einem kombiniert morphologisch-hämodynamischen Modell als signifikante Prädiktoren einer Aneurysmaruptur: die SR, der WSS und der OSI. Der Score zeigte eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 84% (80). Darüber hinaus konnte eine AUC von 0,84 erreicht werden (80). Eine interne Validierung an weiteren IA aus der Datenbank der Arbeitsgruppe zeigte eine gute Stabilität des Modells. Mit der steigenden Fallzahl konnte die Regressionsanalyse zusätzlich verbessert werden, da sich in dieser Kohorte der geringe, aber signifikante Einfluss des morphologischen Parameters Undulation Index (UI) auf die Rupturwahrscheinlichkeit von IA zeigte (81).

Der zweite Score wurde von Detmer et al. entwickelt und bezieht neben morphologischen und hämodynamischen Parametern auch klinische Parameter mit ein. Die Grundlage für dieses Modell bildeten Daten von 1.631 Aneurysmen in 1.061 Patienten, von denen 329 Patienten MIA beherbergten. Die Daten wurden in Amerika, Japan und Kolumbien erhoben. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe einer logistischen Regression. In das finale Modell wurden insgesamt 26 Parameter (13 morphologische, 11 hämodynamische, zwei klinische) mit einbezogen. Die errechnete AUC des Modells war 0,86. Bei einem optimalen Cut-Off-Wert von 0,32 lag die Sensitivität bei 62% und die Spezifität bei 89% (82).

Regressionsanalysen auf der Grundlage von morphologischen und hämodynamischen Parametern bieten einen vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung von zukünftigen prädiktiven Modellen. Darüber hinaus sind sie in der Lage, Subgruppen von IA genauer zu beleuchten und durch Vergleiche verschiedener prädiktiver Modelle einen Hinweis auf mögliche Unterschiede zwischen IA aufzuzeigen. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, eine Subgruppenanalyse von MIA mit dieser Methodik durchzuführen.

## **1.8 Multiple intrakranielle Aneurysmen**

In den letzten Jahrzehnten gewann die Hypothese, dass IA analog zu Krebserkrankungen als eine heterogene Erkrankung angesehen werden sollten, zunehmend an Bedeutung (83).

Einige Subgruppen von IA, wie zum Beispiel die sogenannten „Giant-Aneurysmen“, wurden unter dieser Prämisse bereits genauer in Subgruppenanalysen studiert (84).

Eine weitere bedeutsame Subgruppe von IA sind Patienten mit MIA. Sie machen einen Anteil von etwa 20% aller Patienten mit IA aus (29). Weltweit kann in bestimmten geographischen Regionen bzw. in bestimmten ethnischen Gruppen ein erhöhtes Aufkommen von MIA beobachtet werden (29, 85–88). Die Entstehung von MIA steht im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, inhalativem Nikotinabusus und einem höheren Body Mass Index (29, 46, 88–90). Darüber hinaus neigen Frauen und ältere Patienten häufiger zur Entwicklung von MIA (29, 88–90). Es ist außerdem ein stärkerer Zusammenhang von MIA und einer familiären Disposition für die Formation von IA festzustellen (4, 91). MIA haben im Vergleich zu singulären IA ein erhöhtes Risiko für ein Aneurysmawachstum und für die Entwicklung von de-novo IA (29), allerdings wird die Frage nach einem höheren Rupturrisiko von MIA aktuell noch kontrovers diskutiert (75, 92–94). Obwohl ein höheres Rupturrisiko von MIA aktuell nicht eindeutig belegt ist (29, 92, 94), ist es in der klinischen Praxis üblich, Patienten mit MIA öfter einer Behandlung zu unterziehen als Patienten mit singulären IA (95).

Der einzige Score, dessen Konzeption auch die Beurteilung des Rupturrisikos von Patienten mit MIA erlaubt, ist der PHASES Score. Die Kalkulation des PHASES Scores für Patienten mit MIA schreibt dabei den Einbezug des größten IA und die Außerachtlassung der verbleibenden IA vor. Dies könnte aus den folgenden Gründen zu Ungenauigkeiten in der Vorhersage des Rupturrisikos führen: zum einen wird durch diese Selektion impliziert, dass das größte IA automatisch das höchste Rupturrisiko aller IA haben muss. Diese Betrachtungsweise lässt dabei außer Acht, dass zahlreiche Studien eine Vielzahl von kleinen IA als Blutungsursache identifizieren und somit die Ergebnisse der in den PHASES Score eingeflossenen Studien zum Teil relativieren konnten (40, 96). Darüber hinaus ist das kumulative, individuelle Rupturrisiko von Patienten mit MIA nicht nur eine Aufsummierung des Risikos über die Jahre, sondern auch eine Summe der Rupturrisiken, die von den einzelnen IA ausgehen. Bei der patientenbezogenen Kalkulation des PHASES Scores unter Einbezug eines einzigen IA, werden bei diesen Patienten folglich die verbleibenden IA und somit auch ihr Rupturrisiko aus der Kalkulation ausgeschlossen. Das individuelle Rupturrisiko dieser Patienten könnte demnach systematisch unterschätzt werden.

## 1.9 Fragestellung und Zielsetzung

Die hier durchgeführte Studie wird in zwei Schritte mit unterschiedlichen Zielsetzungen unterteilt:

- (1) Evaluation der Vorhersagekraft des PHASES Scores für eine Aneurysmaruptur bei Patienten mit MIA
- (2) Erarbeitung eines handhabbaren prädiktiven Modells zur Einschätzung des Rupturrisikos von Patienten mit MIA

Der erste Teil der Studie wird sich mit der Reliabilität der Vorhersage einer Aneurysmaruptur durch die Anwendung des PHASES Scores im speziellen Patientenkollektiv von Patienten mit MIA auseinandersetzen. Die Einschätzung des prädiktiven Wertes des PHASES Scores in unserem Patientenkollektiv dient demnach einerseits der Ermittlung eines Vergleichswertes für die spätere Einschätzung des prädiktiven Wertes unseres Modells, andererseits der Überprüfung der Hypothese, ob der PHASES Score bei Patienten mit MIA das Rupturrisiko von Hochrisiko-Patienten systematisch unterschätzt.

Der zweite Teil der Studie beschäftigt sich mit der Erarbeitung eines prädiktiven Modells für die Einschätzung des Rupturrisikos von MIA auf der Grundlage von morphologischen und hämodynamischen Parametern, da diese Art von prädiktiven Modellen in vorherigen Studien bereits vielversprechende Erfolge zeigen konnten (48, 80, 82). Darüber hinaus soll überprüft werden, ob die vergleichende Untersuchung von RIA und UIA innerhalb des gleichen Patienten einen Vorteil in der Prädiktion der Aneurysmaruptur bringt.

Diese Vorgehensweise birgt in Analogie zu Zwillingstudien das Potential, den Einfluss von genetischen und molekularbiologischen Faktoren auf die Prädiktion der Aneurysmaruptur zu negieren und somit den Fokus stärker auf morphologische und hämodynamische Unterschiede zwischen rupturierten und unrupturierten MIA zu legen. Darüber hinaus besteht zunehmend berechtigte Kritik an der Vielzahl von morphologischen und hämodynamischen Parametern, die sich zum Teil gegenseitig beeinflussen bzw. bedingen und somit inhärente Korrelationen aufweisen könnten. Eine weitere Frage der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Effektstärke der einzelnen morphologischen und hämodynamischen Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die Aneurysmaruptur. Es wird die Hypothese untersucht, ob bestimmte Parameter, auch im Hinblick auf die Praktikabilität, aus dem Regressionsmodell ausgeschlossen werden können. Das Ziel des zweiten Teils dieser Studie ist demnach, auf der Basis von morphologischen und hämodynamischen Parametern ein praktikables und zuverlässiges Regressionsmodell für Patienten mit MIA zu erarbeiten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

Für die Durchführung dieser bizenrischen Studie wurden retrospektiv Daten von insgesamt 470 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 01/2014 bis 10/2018 in der Neurochirurgischen Abteilung des KRH Klinikum Nordstadt Hannover oder der Universitätsklinik für Neurochirurgie, OVGU Magdeburg vorstellig wurden. Die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse von Patientendaten sowie die angewandte Methodik wurden durch die Ethikkommissionen der Medizinischen Hochschule Hannover und der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität genehmigt (Nummer der Ethikvota: NOVA 2506-2014; RENOVA 94/20). Die Bearbeitung der bildmorphologischen Datensätze erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Forschungscampus STIMULATE, OVGU Magdeburg. Für die folgende Studie wurden Patienten mit MIA eingeschlossen, von denen mindestens ein IA rupturiert war. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren darüber hinaus die sichere Identifizierung des rupturierten IA und das Vorhandensein vollständiger klinischer und bildmorphologischer Datensätze. Die Einschlusskriterien sind im folgenden stichpunktartig aufgeführt:

- (a) Nachweis von MIA
- (b) Vorausgegangene aneurysmatische SAB aus einem IA
- (c) Chirurgische und/oder radiologische Detektion des rupturierten IA
- (d) Vorhandensein vollständiger klinischer und bildmorphologischer Datensätze

Insgesamt wurden 38 Patienten mit insgesamt 87 IA in die vorliegende Studie eingeschlossen. Hierbei hatten 29 Patienten zwei IA, sieben Patienten drei IA und zwei Patienten vier IA. Die Geschlechterverteilung unseres Patientenkollektivs zeigte 76% Frauen und 24% Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 57,5 Jahre; 89% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Aneurysmaruptur jünger als 70 Jahre alt, während 11% älter als 70 Jahre alt waren. Eine finnische oder japanische Herkunft als prädisponierender Faktor für eine SAB fand sich unserem Kollektiv in keinem der Fälle. Bei der Erfassung der relevanten Nebendiagnosen wurde in 63% der Patienten eine arterielle Hypertonie, in 16% ein Diabetes mellitus Typ 2, in 5% eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und in 3% eine vorhergegangene zerebrale Ischämie nachgewiesen. Darüber hinaus zeigte sich in 21% der Patienten ein Nikotinabusus und in 0% der Patienten ein Alkoholabusus. **(Tabelle 4)**

**Tabelle 4:** Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika

Patienten Charakteristika	N	Prozentangabe
Männlich	9	24%
Weiblich	29	76%
Alter <70 Jahre	33	89%
Alter ≥70 Jahre	5	11%
Hypertonie	24	63%
Diabetes mellitus Typ 2	6	16%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2	5%
Zerebrale Ischämie	1	3%
Nikotinabusus	8	21%
Alkoholabusus	0	0%

Anzahl an intrakraniellen Aneurysmen	N	Prozentangabe
2 IA	29	76%
3 IA	7	18%
4 IA	2	5%

87 IA wurden in dieser Studie analysiert, von denen 38 (44%) rupturiert und 49 (56%) unrupturiert waren. Insgesamt waren die meisten IA in der vorderen Zirkulation lokalisiert. Die Lokalisationen innerhalb des Circulus Arteriosus verteilten sich in absteigender Häufigkeit wie folgt: MCA (35%), ACOM (17%), ACI (15%), PCOM (13%), Arteria basilaris (10%), ACA (3%) und PCA (2%); die verbliebenen 4 der Aneurysmen waren an der SCA, Arteria Choroidea Anterior und der Arteria Pericallosa lokalisiert. **(Tabelle 5)** Es befand sich kein IA an der Arteria Vertebralis, der Arteria Cerebelli Posterior Inferior oder der Arteria Cerebelli Anterior Inferior. Sowohl die meisten rupturierten, als auch die meisten unrupturierten Aneurysmen, waren an der MCA lokalisiert.

**Tabelle 5:** Tabellarische Darstellung der Charakteristika der untersuchten IA

<b>Rupturstatus</b>	<b>N</b>	<b>Prozentangabe</b>
Unrupturiert	49	56%
Rupturiert	38	44%

#### **Lokalisation der intrakraniellen Aneurysmen**

Arteria Cerebri Anterior	3	3%
Arteria Communicans Anterior	15	17%
Arteria Carotis Interna	13	15%
Arteria Cerebri Media	30	35%
Arteria Communicans Posterior	11	13%
Arteria Basilaris	9	10%
Arteria Cerebri Posterior	2	2%
Andere	4	5%

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Rekonstruktion des 3D-Surface Mesh (Segmentierung)**

Die Rekonstruktion des Surface Mesh des IA und der zerebralen Gefäße aus 3D-Datensätzen medizinischer Bildgebungen liefert die Grundlage für die anschließende Rekonstruktion einer Neck Curve zur semiautomatischen Extraktion morphologischer Parameter und die Anwendung von CFD. Für die Rekonstruktion verwendbare Bildmodalitäten sind die MRA, die Time-of-flight-Magnetresonanztomographie, die CTA und die 3D-RA. Die 3D-RA ist aufgrund der hohen Auflösung und Kontrastierung und des geringen Störeinflusses des umliegenden Gewebes der Goldstandard bei der Untersuchung und Visualisierung zerebraler Aneurysmen. Jedoch unterscheiden sich die auf Basis einer CTA oder MRA gewonnenen Ergebnisse nicht von denen, die durch eine Rotationsangiographie-basierte Untersuchung gewonnen werden, weshalb diese Bildmodalitäten zur morphologischen und flusss dynamischen Analyse ebenfalls herangezogen werden können (58, 97). Für die Qualität des Surface Mesh spielt neben der verwendeten Bildmodalität auch die Voxelgröße des zugrundeliegenden Datensatzes eine Rolle. Die Verwendung von Datensätzen mit großen Voxelgrößen kann sowohl in der Morphologie, als auch in der Flusss dynamik zu veränderten Messergebnissen führen (98). Der

standardmäßige Umfang der in dieser Studie verwendeten Datensätze beträgt ca. 256\*256\*220 bis zu 512\*512\*256 Voxel.

Die Segmentierung kann in drei Arbeitsschritte unterteilt werden (**Abbildung 2**):

- (1) Initiale Segmentierung und Initiales Surface Mesh
- (2) Korrektur von Artefakten
- (3) Generierung von Ein- und Ausflüssen

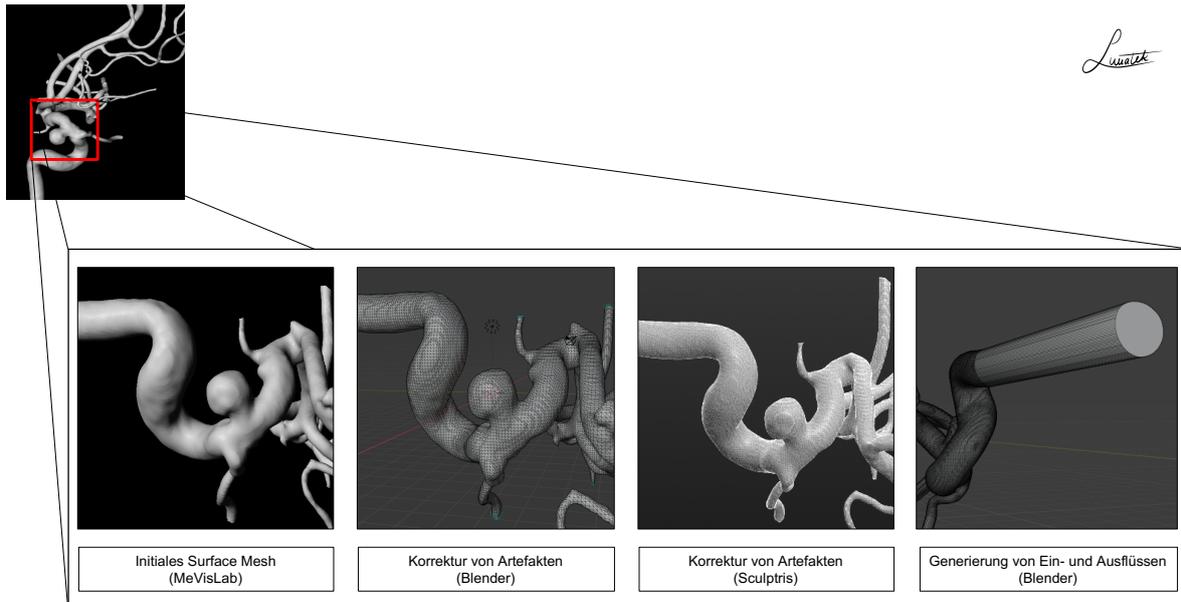
Der erste Schritt der Segmentierung erfolgt im Programm MeVisLab 2.6.2 (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland, [www.mevislab.de](http://www.mevislab.de)) mithilfe des Programms „MERCIA“ und beginnt mit der räumlichen Darstellung des Datensatzes der Schnittbildgebung mittels „Volume Rendering“ (59). Es entsteht eine primitive binäre Maske der zerebralen Gefäße, die anschließend durch die Einstellung von Grenzwerten für die Graustufen der Voxel dreidimensional dargestellt wird. Bei der Fensterung müssen kleine Abzweigungen des Trägergefäßes nicht zwingend erhalten werden, da sie sowohl keinen Einfluss auf die morphologische Analyse, als auch auf den Strömungsverlauf, und somit auf die hämodynamische Analyse haben (58). Die binäre Maske wird nun durch die Anwendung von „Marching Cubes“, einem Algorithmus zur Extraktion von 3D-Isoflächen, in ein innerhalb der nächsten Arbeitsschritte leichter handzuhabendes, polygonales Oberflächenmodell überführt. Durch ein „Laplacian Smoothing“ erfolgt bereits an dieser Stelle eine grobe Glättung des Surface Mesh.

Bei der manuellen Korrektur von Artefakten im zweiten Schritt sind vor allem zwei Arten von Artefakten von Bedeutung: Unebenheiten innerhalb des Mesh bzw. Pseudostenosen und Verschmelzungsartefakte der Gefäße. Für die Korrektur von Unebenheiten und Pseudostenosen wird das Programm Sculptris 1.02 (Pixologic, <http://pixologic.com/sculptris/>) verwendet. Durch die Definition einer „Region of Interest“ wird diese geglättet und die Dreiecke des Surface Mesh werden miteinander fusioniert, sodass die Unebenheiten ausgeglichen werden können. Die Bearbeitung der Verschmelzungsartefakte erfolgt in Blender 2.74 (Blender Foundation, Amsterdam, the Netherlands, <https://www.blender.org/>). Ein Closed-Cube Mesh wird hierbei über den Bereich der Verschmelzung gelegt. Durch die Subtraktion der beiden Mesh mittels eines „Booleschen Operator“ voneinander kann die Verschmelzung ohne Generierung von Löchern innerhalb des Surface Mesh der zerebralen Gefäße beseitigt werden. Die dabei entstehenden planaren Flächen werden durch Sculptris 1.02 (Pixologic, <http://pixologic.com/sculptris/>) geglättet. Bei der manuellen Korrektur von Artefakten ist zu beachten, dass sie einerseits eine Integration von Expertise möglich macht, andererseits aber

auch zu einer Verfälschung der Geometrie führen kann, weshalb eine Evaluation der Korrektur anhand der angiographischen Datensätze nötig ist (58).

Der dritte Schritt der Segmentierung erfolgt in Blender 2.74 (Blender Foundation, Amsterdam, the Netherlands, <https://www.blender.org/>). Die Enden der Gefäße werden durch Platzierung eines senkrecht auf der Mittellinie stehenden Würfels zurechtgeschnitten und verschlossen. Um eine Einflusströmung zu generieren, die auf einer ausreichenden Strecke einen laminaren Fluss erzeugt, werden die Endstücke der abgeschnittenen Gefäße extrudiert, um den Einfluss von Randbedingungen vor Eintritt der Strömung in den geometrisch relevanten Bereich zu verringern.

Bei der Anwendung des oben beschriebenen Workflows zur Rekonstruktion eines Oberflächenmodells ist jedoch zu beachten, dass es zahlreiche konkurrierende Segmentierungsansätze gibt, die in ihren Ergebnissen zum Teil stark variieren und somit die morphologische und hämodynamische Analyse erheblich beeinflussen können (98). Vor allem in Hinblick auf die Aussagekraft der hämodynamischen Parameter ist aber eine möglichst geringe Abweichung der Geometrie von in-vivo herrschenden Verhältnissen und somit eine qualitativ hochwertige Segmentierung für eine valide Analyse entscheidend, da diese besonders leicht beeinflussbar sind (97). Zu diesem Zeitpunkt existiert jedoch für die Segmentierung radiologischer Datensätzen zerebrovaskulärer Erkrankungen kein Goldstandard bezüglich der Segmentierungsstrategie. Diesbezüglich bietet der oben beschriebene semiautomatische Ansatz durch die Möglichkeit der manuellen Bearbeitung des Surface Mesh unter Abgleich der Ergebnisse mit dem zugrundeliegenden radiologischen Datensatz eine Möglichkeit, valide geometrische Darstellungen der Gefäßarchitektur mit einem geringstmöglichen Aufwand zu erzeugen.



**Abbildung 2:** Visualisierung Workflow

## 2.2.2 Morphologische Analyse

Die morphologische Analyse zerebraler Aneurysmen anhand definierter Parameter spielt in der Einschätzung des Rupturrisikos seit vielen Jahren eine entscheidende Rolle. Mit der 3D-RA als neuen Goldstandard in der Detektion zerebraler Aneurysmen eröffnen sich darüber hinaus neue Möglichkeiten und Herausforderungen in der Beschreibung und Quantifizierung dieser (99). Andererseits erhöht die Komplexität des dreidimensionalen Modells den Schwierigkeitsgrad und den Zeitaufwand der manuellen Messung der morphologischen Parameter, weshalb in Studien zunehmend automatische bzw. semiautomatische Verfahren eingesetzt werden (99).

Die Extraktion der 21 definierten morphologischen Parameter (**Tabelle 6**) erfolgte in unserer Studie durch eine semiautomatische Rekonstruktion des Aneurysma-Halses innerhalb des Surface Mesh des Aneurysmas. Die Rekonstruktion erfolgt in vier Arbeitsschritten, von denen die Schritte zwei bis vier automatisch durch das Framework durchgeführt werden. Das Framework ist in MATLAB (MathWorks, Natick, USA) eingebettet (100).

- (1) Markierung des Aneurysmas
- (2) Extraktion des Dompunktes und der Basispunkte  $B_1$  und  $B_2$
- (3) Extraktion von  $P_1$  und  $P_2$
- (4) Extraktion von  $P_3$  und  $P_4$

Die Markierung des Aneurysmas erfolgt durch einen Mausklick, der im optimalen Fall in der Nähe des Aneurysma-Doms platziert werden sollte. Der ausgewählte Punkt wird als  $D_{\text{Start}}$  registriert und markiert.

Im zweiten Schritt erfolgt zunächst die Extraktion des Dompunktes. Der Startpunkt  $D_{\text{Start}}$  wird über Vektoren mit der Mittellinie des Trägergefäßes verbunden. Die verbindenden Vektoren dürfen dabei das Surface Mesh nicht schneiden.  $D_{\text{Start}}$  wird schließlich solange verschoben, bis kein benachbarter Punkt auf dem Surface Mesh des Aneurysmas eine größere Distanz zur Mittellinie hat. Dieser Punkt wird als Dompunkt  $D$  bezeichnet. Anschließend wird die Menge der Punkte auf der Mittellinie, die nach der Extraktion des Dompunktes mit ihrem Vektor das Surface Mesh nicht schneiden, als Menge  $S_B$  definiert. Für die Ermittlung der Basispunkte  $B_1$  und  $B_2$  werden zunächst die drei Punkte  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_3$  aus der Menge  $S_B$  ermittelt.  $T_1$  und  $T_2$  sind die beiden am weitesten voneinander entfernten Punkte,  $T_3$  ist von beiden Punkten maximal weit entfernt. Abhängig von der Lage dieser drei Punkte zueinander erfolgt nun die Definition von  $B_1$  und  $B_2$ . Bilden sie ein Dreieck, so sind  $B_1$  und  $B_2$  die zwei Punkte mit dem kleinsten Abstand zu  $D$ . Liegen sie auf einer Linie, sind  $B_1$  und  $B_2$  die zwei Punkte mit dem größten Abstand zueinander.

Im dritten Schritt wird für die Bestimmung des Punktes  $P_1$  der Abstand zwischen dem Surface Mesh und dem Vektor  $\overrightarrow{B_1D}$  parallel zum Vektor  $\overrightarrow{B_1B_2}$  gemessen. In einer Distanzkarte wird der Punkt des minimalen Abstandes bestimmt. Um bei der Analyse nur Punkte im Bereich des Aneurysma-Halses einzuschließen, wird der betrachtete Bereich durch empirisch definierte Werte eingegrenzt, die der Benutzer beliebig modulieren kann. Die Extraktion von  $P_2$  erfolgt analog ausgehend vom Basispunkt  $B_2$ .

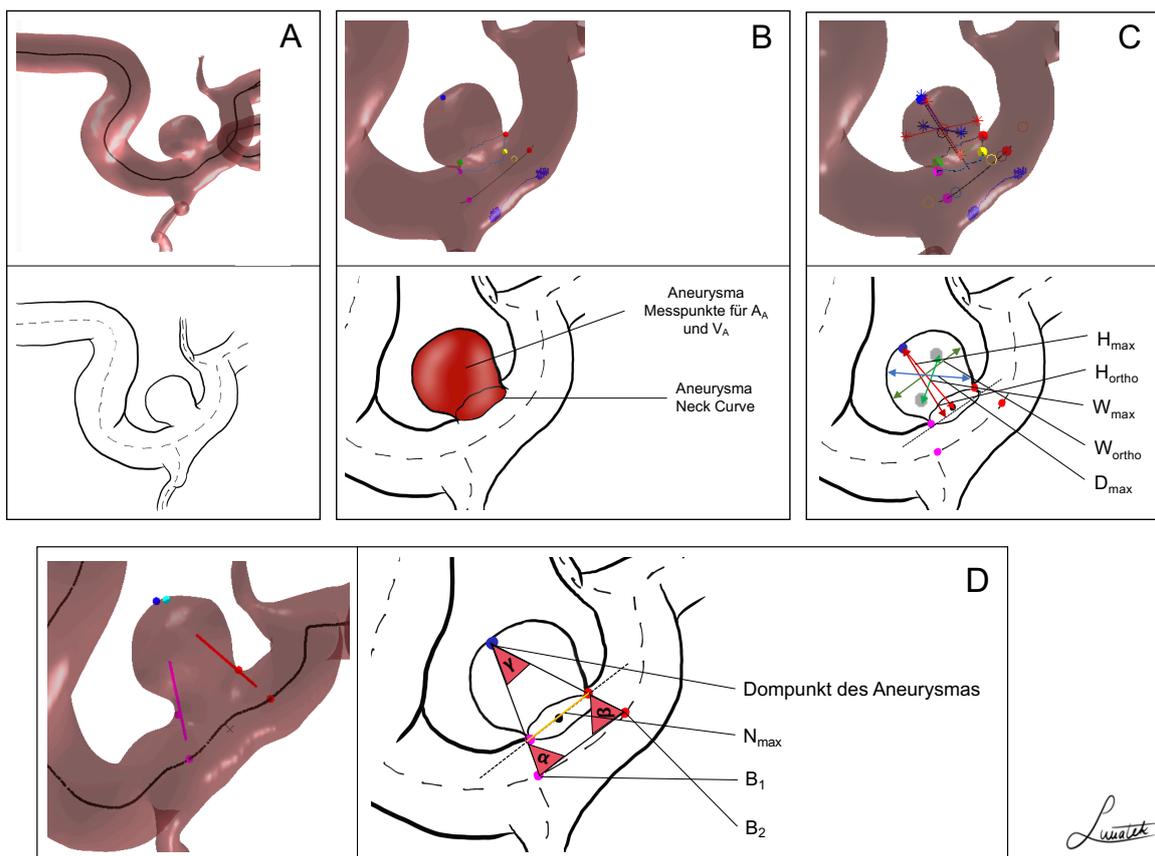
Die Mittellinie des Trägergefäßes ist durch den Aneurysma-Sack verzerrt. Um diese Verzerrung auszugleichen, werden Punkte auf der Mittellinie herangezogen, die nicht zwischen  $B_1$  und  $B_2$  liegen, um eine Spline Kurve zwischen diesen beiden Punkten zu konstruieren und so eine korrigierte Mittellinie zu erhalten.

Im vierten Schritt wird ein Punkt  $M$  auf der neuen Mittellinie definiert, der genau zwischen  $P_1$  und  $P_2$  liegt. Von diesem Punkt aus wird ein Normalvektor zu den Vektoren  $\overrightarrow{MP_1}$  und  $\overrightarrow{MP_2}$  konstruiert und der Punkt am Ende dieses Vektors als  $P_{3\text{initial}}$  bezeichnet. Der Punkt auf dem Surface Mesh mit der kleinsten Distanz zu  $P_{3\text{initial}}$  wird als  $P_3$  bezeichnet.  $P_3$  wird anschließend so lange entlang des Surface Mesh verschoben, bis er die geringste mögliche Distanz zu  $P_1$  und  $P_2$  hat. Für die Extraktion von  $P_4$  wird der Vektor  $\overrightarrow{MP_3}$   $220^\circ$  um die Achse  $\overrightarrow{B_2B_1}$  rotiert. Das restliche Verfahren gestaltet sich analog zur Extraktion von  $P_3$ . Um zu vermeiden, dass

die Neck Curve unter dem Trägergefäß liegt, werden im letzten Schritt Punkte definiert, die nicht in die Auswahl für die Neck Points miteingehen. Das Ergebnis dieser vier Schritte ist die semiautomatisch rekonstruierte Neck Curve.

Das Ostium liegt dabei nicht in einer Ebene, sondern ist abhängig von den Punkten  $P_1 - P_4$  gewölbt. Um einen Vergleich mit Studien zu ermöglichen, welche Ebenen nutzen um den Aneurysma-Hals zu definieren, wird die Neck Curve daher zusätzlich auf eine Ebene, die Ostium Plane, projiziert, die durch eine Hauptkomponentenanalyse des Mittelpunktes der Neck Curve definiert wird.

Vorteile dieser semiautomatischen Methode gegenüber der manuellen Messung sind die bessere Berücksichtigung der Dreidimensionalität des Modells und die höhere Objektivität der Messung. Darüber hinaus bietet die Automatisierung des Prozesses die Möglichkeit der Verarbeitung größerer Datenmengen in kürzerer Zeit.



**Abbildung 3:** Veranschaulichung der Extrahierung der morphologischen Parameter in MatLab (A). Die semiautomatisch ermittelte Neck Curve trennt das Aneurysma vom Mesh des Trägergefäßes, und Fläche  $A_A$  und Volumen  $V_A$  des Aneurysmasacks werden extrahiert (B). Veranschaulichung der morphologischen Parameter  $H_{max}$ ,  $W_{max}$ ,  $H_{ortho}$ ,  $W_{ortho}$  und  $D_{max}$  (C). Die winkelbezogenen Parameter berücksichtigen die Verkippung des Aneurysmas. Selbst wenn das Seitenverhältnis identisch ist, unterscheiden sich  $\gamma$  und  $\Delta\alpha\beta$  (D)

**Tabelle 6:** Auflistung der 21 extrahierten morphologischen Parameter

Parameter	Definition
Hmax	Maximale Höhe des Aneurysmas
Wmax	Maximale Breite des Aneurysmas senkrecht zu Hmax
Dmax	Maximaler Durchmesser des Aneurysmas
Hortho	Höhe des Aneurysmas; gemessen vertikal zum Aneurysmahals
Wortho	Maximale Breite des Aneurysmas senkrecht zu Hortho
Nmax	Maximaler Durchmesser des Aneurysmahalses
Navg	Durchschnittlicher Durchmesser des Aneurysmahalses
AR 1	Aspect Ratio 1 (Hortho / Nmax)
AR 2	Aspect Ratio 2 (Hortho / Navg)
EI	Ellipticity Index $(1 - 18^{1/3}) V_{CH}^{2/3} / A_{CH}$
NSI	Non-sphericity Index $(1 - 18^{1/3}) V^{2/3} / A_A$
UI	Undulation Index $(1 - V / V_{CH})$
A <sub>A</sub>	Oberfläche des Aneurysmas
Ostium Area 1	Oberfläche des Aneurysmaostiums
Ostium Area 2	Oberfläche des Aneurysmaostiums; die Halskurve auf eine Ebene projiziert
V <sub>A</sub>	Volumen des Aneurysmas
V <sub>CH</sub>	Volumen der konvexen Hülle des Aneurysmas
A <sub>CH</sub>	Oberfläche der konvexen Hülle des Aneurysmas
Alpha	Winkel am Punkt B1, der den Winkel von der Basislinie bis zum Dompunkt beschreibt
Beta	Winkel am Punkt B2, der den Winkel von der Basislinie zum Dompunkt beschreibt
Gamma	Winkel am Aneurysmadom in Abhängigkeit von den Basispunkten

### 2.2.3 Computational Fluid Dynamics

Die numerische Strömungsmechanik (engl. Computational Fluid Dynamics - (CFD)) ist eine Methode für die Simulation von Flüssen innerhalb eines Modells und ermöglicht beispielsweise bei neurovaskulärer Anwendung die Extraktion hämodynamischer Parameter. Die Grundlage für das verwendete Modell bildet dabei ein trianguliertes Oberflächennetz des zu untersuchenden Aneurysmas und der zerebralen Gefäße des betroffenen Strömungsgebiets.

Für die räumliche Diskretisierung des Oberflächennetzes wird im Anschluss ein Volumengitter mit Hilfe von STAR CCM+ 12.02 (Siemens PLM Software Inc., Plano, TX, USA) erstellt. Dabei werden vorrangig Polyeder- und Prismenelemente verwendet, wobei auch andere Elementtypen Anwendung finden können (z.B. Hexaeder). Diese sind für die Darstellung komplexer geometrischer Verhältnisse besonders geeignet (101).

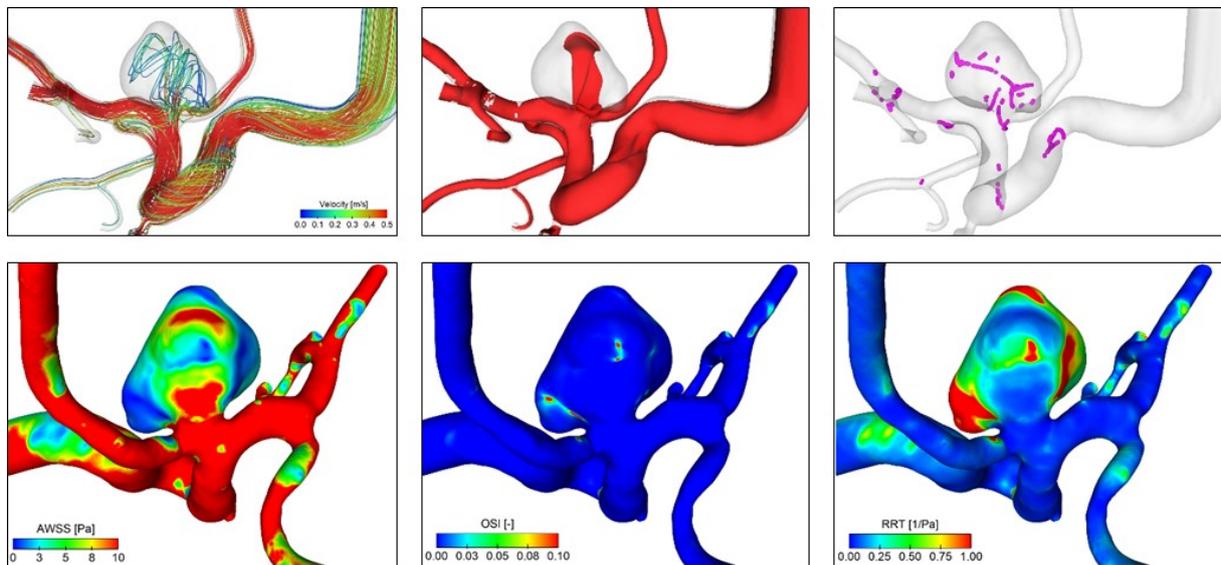
Darüber hinaus sind vor der Simulation folgende Rahmenbedingungen zu definieren:

- 1) Flussraten am Simulationseinlass
- 2) Druckverteilung an den Ausflussöffnungen
- 3) Eigenschaften der Gefäßwand
- 4) Materialeigenschaften des zu betrachtenden Fluids (Blut)

Da die spezifischen hämodynamischen Informationen der Patienten nicht vorhanden sind, muss stattdessen auf Daten einer repräsentativen Messung der Flussrate über einen kardialen Zyklus mittels Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographie an einem gesunden Patienten zurückgegriffen werden. Dies ist methodisch möglich, da sich mit unterschiedlichen Flussbedingungen zwar die absoluten Werte der hämodynamischen Parameter ändern, die statistische Signifikanz beim Vergleich der Durchschnittswerte von RIA und UIA jedoch aufgrund von Normierungen erhalten bleibt (62). Die Definition der Ein- und Ausflussöffnungen erfolgt anhand der anatomischen Kenntnisse über die Strömungsrichtung des Blutes innerhalb des Circulus Willisii. Aufgrund der fehlenden Information über den Druck an den Ausflussöffnungen wird dieser entweder als Null definiert (Zero-pressure Conditions) oder es finden, wie in der für diese Studie durchgeführten Simulation, bevorzugt Outflow-Splitting-Modelle Anwendung (102). Das Outflow-Splitting-Modell war in dieser Studie flächenbasiert, orientierte sich also an den Anteilen der einzelnen Ausflussöffnungen an der gesamten Austrittsfläche. Darüber hinaus fehlen zuverlässige Informationen über die Beschaffenheit der Gefäßwand und der lokalen Dicke, weshalb sie als rigide definiert wird. Zusätzlich werden Haftbedingungen in das Modell implementiert.

Die Simulation der Flüsse mittels CFD erfolgt schließlich ebenfalls in STAR CCM+ 12.02 (Siemens PLM Software Inc., Plano, TX, USA). Hierbei wird angenommen, dass sich Blut innerhalb des betrachteten Gefäßbereichs wie eine Newtonsche Flüssigkeit mit linear viskosem Fließverhalten verhält, da die Agglomeration der Erythrozyten aufgrund der Gefäßdurchmesser ausbleibt und der Fåhræus-Lindqvist-Effekt erst in Gefäßabschnitten mit kleineren Durchmessern zum Tragen kommt (58). Die Zeitabstände der Messungen ( $\Delta t$ ) für die Simulation werden auf eine Millisekunde festgesetzt. Für jeden Patienten erfolgt die Simulation dreier kardialer Zyklen, von denen die ersten beiden zur Initialisierung dienen und ausschließlich der letzte in die Auswertung eingeht. Die Simulation liefert schließlich die in **Tabelle 7** aufgeführten hämodynamischen Parameter. Die Simulation der Strömung ist maßgeblich von der Segmentierung und von den definierten Randbedingungen abhängig. Je besser die Geometrie des Modells der Realität entspricht und die implementierten Bedingungen mit den Verhältnissen in-vivo übereinstimmen, desto valider ist das Ergebnis der

hämodynamischen Analyse. Im Allgemeinen sollte deshalb in Zukunft die Anwendung patientenspezifischer Charakteristika innerhalb der Simulation angestrebt werden (103).



**Abbildung 4:** Beispielhafte Darstellung relevanter hämodynamischer Parameter - Obere Reihe (Flussvisualisierung) von links nach rechts: Zyklengemittelte Stromlinien zur Farbcodierung der Geschwindigkeitsgröße; Mittlere Iso-Oberflächengeschwindigkeit zur Hervorhebung auftretender Strömungsstrukturen; Wirbelkernlinien zur Darstellung komplexer Strömung und des Vorhandenseins interagierender Wirbel; Untere Reihe (hämodynamische Oberflächenkräfte) von links nach rechts: Zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress (AWSS); Oscillatory Shear Index (OSI); Relative Residence Time (RRT) (104)

**Tabelle 7:** Auflistung der 28 extrahierten hämodynamischen Parameter

Parameter	Definition
A_inflow	Fläche des Aneurysma-Ostiums, an der ein Einstrom stattfindet
A_inflow_mean	Mittlere Fläche des Aneurysma-Ostiums, an der ein Einstrom stattfindet
NeckFlowRate	Flussrate, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in das Aneurysma eintritt
MeanNeckInflowRate	Flussrate, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in das Aneurysma eintritt, gemittelt über einen Herzzyklus
Q_vessel	Flussrate im Trägergefäß
Q_vessel mean	Mittlere Flussrate im Trägergefäß
F_aneurysm	Totale Scherspannung im Bereich des Aneurysmas
F_high	Totale Scherspannung des Aneurysma-Bereichs unter hohem Wall Shear Stress
F_low	Totale Scherspannung des Aneurysma-Bereichs unter niedrigem Wall Shear Stress
Aneurysm_AWSS_mean	Mittlere zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress im Bereich des Aneurysmas
Aneurysm_AWSS_max	Maximale zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress im Bereich des Aneurysmas
A_high	Bereich des Aneurysmas unter hohem Wall Shear Stress
A_low	Bereich des Aneurysmas unter niedrigem Wall Shear Stress
MeanAWSS_vessel	Mittlere zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress im Bereich des Trägergefäßes
VarianceAWSS_vessel	Varianz der zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress im Bereich des Trägergefäßes
sdAWSS_vessel	Standardabweichung der zeitlich-gemittelter Wall Shear Stress im Bereich des Trägergefäßes
AWSS_vessel_high	Anormal hohe durchschnittlicher Wall Shear Stress auf das Trägergefäßes
AWSS_vessel_low	Anormal niedriger durchschnittlicher Wall Shear Stress auf das Trägergefäßes
Aneurysm_OSI_mean	Mittlerer Richtungswechsel des Wall Shear Stress während des Herzzyklus innerhalb des Aneurysmas
Aneurysm_OSI_max	Maximaler Richtungswechsel des Wall Shear Stress während des Herzzyklus innerhalb des Aneurysmas
Aneurysm_RRT_mean	Mittlere Verweildauer von Blutpartikeln an der Aneurysmawand; quantifiziert den Zustand des gestörten Blutflusses
Aneurysm_RRT_max	Maximale Verweildauer von Blutpartikeln an der Aneurysmawand; quantifiziert den Zustand des gestörten Blutflusses
ICI	Inflow Concentration Index; Anteil des Einstroms in das Aneurysma am Gesamtstrom des Trägergefäßes pro Anteil der Öffnungsfläche in der ein Einfluss stattfindet
ICI_mean	Mean Inflow Concentration Index; Mittlerer Anteil des Einstroms in das Aneurysma am Gesamtstrom des Trägergefäßes pro Anteil der Öffnungsfläche in der ein Einfluss stattfindet
SCI	Shear Concentration Index; Maß der Konzentration der Wall Shear Stress-Verteilung
HSI	High Shear Index; Relativer Betrag der herrschenden Scherspannung in Bereichen unter hohem Wall Shear Stress
LSI	Low Shear Index; Relativer Betrag der herrschenden Scherspannung in Bereichen unter niedrigem Wall Shear Stress
LSA	Low Shear Stress Area Percentage; Fläche des Aneurysmas, die einem niedrigen Wall Shear Stress ausgesetzt ist

Hämodynamische Parameter

## **2.3 Statistische Auswertung**

### **2.3.1 Evaluation des PHASES Scores**

Im ersten Schritt untersuchten wir die Verteilung des PHASES Scores und der korrespondierenden 5-Jahres-Rupturrisiken für unsere Kohorte von 38 Patienten mit MIA und stattgehabter SAB.

Für die Kalkulation des PHASES Scores erfolgte die Selektion des größten IA für jeden der 38 Patienten, unabhängig davon, ob es tatsächlich Ursache der stattgehabten SAB war. Anschließend wurde der PHASES Score anhand vorhandener klinischer und morphologischer Daten aus der Datenbank für das größte IA jedes Patienten kalkuliert. Die weitere statistische Analyse erfolgt in IBM SPSS Statistics Version 26 mittels Receiver Operating Characteristic (ROC), einer statistischen Methode zur Untersuchung der Validität von medizinischen Untersuchungsmethoden. Sie untersucht die Trennschärfe des Tests unter Zuhilfenahme eines Klassifikators. Die Trennschärfe des Tests ist gegeben, wenn sich die entstehende ROC-Kurve signifikant von einer Diagonalen zwischen der linken unteren und der rechten oberen Ecke des Diagramms unterscheidet. Für die Klassifikation wurde die Ruptur des IA als zu untersuchende Erkrankung, also als positives Ergebnis, und keine Ruptur des IA als negatives Ergebnis angesehen. Die Patientendaten bezüglich des kalkulierten PHASES Scores und des Rupturstatus des IA wurden in SPSS überführt. Mit Hilfe des Tools „ROC-Kurve“ wurde die ROC-Kurve konstruiert und zusätzlich die AUC sowie die korrespondierenden Werte für die Sensitivität und Spezifität des Tests ermittelt. Die Qualität einer ROC-Kurve wird anhand der AUC angegeben. Die AUC bewegt sich in einem Bereich von 0-1, wobei 0,5 einer zufälligen Verteilung ohne Entscheidungskraft entspricht und somit den geringsten Aussagewert hat. Je näher die AUC am Wert 1 liegt, desto besser ist die Klassifizierungsfähigkeit des Klassifikators.

### **2.3.2 Regressionsmodell**

Zur Bestimmung der am besten geeigneten Parameter auf der Grundlage ihrer Vorhersagekraft für eine Aneurysmaruptur führten wir drei Phasen der statistischen Auswertung mit der R-Version 3.5.3 durch.

In der ersten Phase der statistischen Analyse haben wir die morphologischen und hämodynamischen Parameter im Hinblick auf die Unterschiede zwischen RIA und UIA genauer analysiert. Da jeder Patient unserer Studie ein RIA und mindestens ein UIA

beherbergte, testeten wir die mögliche Überlegenheit eines Mehrebenenmodells im Vergleich zur hierarchischen logistischen Regressionsanalyse. Im Falle einer Überlegenheit des Mehrebenenmodells, in dem ein Vergleich von IA innerhalb eines Patienten möglich ist, wurde dieses für die statistische Analyse verwendet. Andernfalls wurde die Abweichung von der Normalverteilung auf der Grundlage einer Histogrammanalyse in Kombination mit Schiefe- und Kurtosiswerten, geteilt durch zwei Standardfehler, getestet. Da signifikante Werte in großen Stichproben schon bei kleinen Abweichungen von der Normalverteilung entstehen, entschieden wir uns für einen Schwellenwert von 3,5. Wenn die Variablen diesen Schwellenwert überschritten, wurden sie mittels Logarithmisierung transformiert. Parameter mit mehreren gleichen (Null-)Werten wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test analysiert, während die übrigen Parameter mit dem parametrischen Welch-Test ausgewertet wurden. Der zugrunde liegende Datensatz wurde hinsichtlich Ausreißern und Plausibilität der Werte gescreent. Anschließend wurden neun Parameter von sechs IA aufgrund von Ausreißern (Mittelwert (M) 4 Standardabweichung (SD)) in den Daten von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Drei IA zeigten eine sehr komplexe Morphologie, weshalb die Rekonstruktion des Aneurysmahalses und die Durchführung der morphologischen und hämodynamischen Analysen nicht möglich war. Diese drei IA wurden aufgrund dessen in dieser Phase aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Für die zweite Phase wurde die Korrelationsanalyse zwischen signifikanten Parametern aus Phase 1 ausgewertet, um unabhängige prädiktive Parameter zu identifizieren, die nicht miteinander korrelieren. Wir verwendeten in dieser Phase die parametrische Pearson-Produkt-Moment-Korrelation für normalverteilte Parameter und die nichtparametrische Spearman-Rangkorrelation für nicht normalverteilte Parameter.

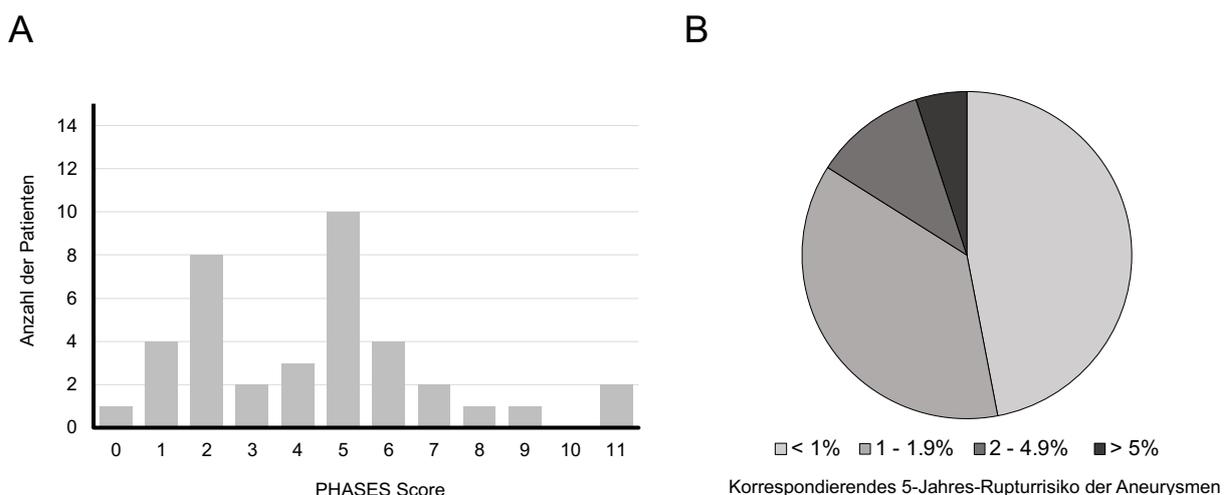
In Phase 3 wurde eine hierarchische logistische Regressionsanalyse auf der Grundlage der Gruppen von Parametern mit niedrigen Korrelationen durchgeführt. Die Parameter wurden dem Modell in der Reihenfolge ihrer Wichtigkeit (gemessen an ihrer in Phase 1 ermittelten Effektstärke) hinzugefügt. Für die logistischen Regressionsanalysen mussten vier IAs ausgeschlossen werden, da nicht alle Parameterwerte in allen Variablen vorhanden waren. Der Grund hierfür waren Probleme bei der Parameterextraktion aufgrund bestimmter komplexer, höchst unregelmäßiger Aneurysmenmorphologien.

### 3 Ergebnisse

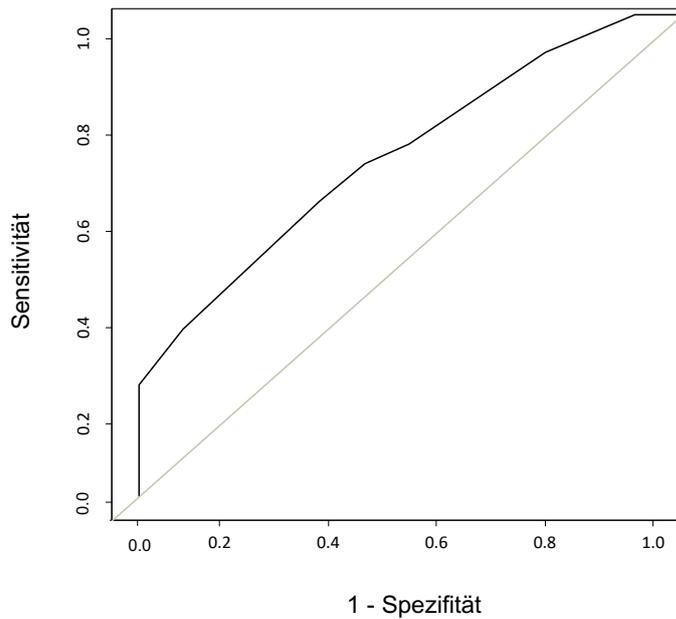
#### 3.1 PHASES Score

Die Analyse der Verteilung des PHASES Scores zeigte, dass 84% der Patienten einen PHASES Score von 0-6 Punkten mit einem geschätzten 5-Jahres-Rupturrisiko von <2% hatten. Wir beobachteten die folgende Verteilung des entsprechenden 5-Jahres-Rupturrisikos in unserer Patientenkohorte von Patienten mit MIA und stattgehabter SAB: 47% aller Patienten hatten ein 5-Jahres-Rupturrisiko von <1%, 37% aller Patienten hatten ein 5-Jahres-Rupturrisiko von 1-1,9%, 11% aller Patienten hatten ein 5-Jahres-Rupturrisiko von 2-4,9% und 5% aller Patienten hatten ein 5-Jahres-Rupturrisiko von >5%. **(Abbildung 5)** Eine Kalkulation des durchschnittlichen 5-Jahres-Rupturrisikos, das eine Anwendung des PHASES Scores auf unser Patientenkollektiv im klinischen Setting ergeben hätte, ergab ein mittleres 5-Jahres-Rupturrisiko von 1,47% (Range: 0,4-7,2%).

Die AUC des PHASES Scores für die Vorhersage einer Aneurysmaruptur betrug 0,71. Eine optimale Sensitivität und Spezifität konnten bei einem Cut-Off-Wert von 3,5 erreicht werden, der mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 58% assoziiert war. **(Abbildung 6)** Die in der statistischen Auswertung verwendeten IA waren in 66,66% ursächlich für die SAB des Patienten, in 33,33% wurde die SAB nicht durch das analysierte, größte IA verursacht.



**Abbildung 5:** (A) Verteilung der PHASES Score - Werte und (B) korrespondierendes geschätztes 5-Jahres-Rupturrisiko für Aneurysmen bei Patienten mit MIA



**Abbildung 6:** AUC des PHASES Scores für die Vorhersage einer Aneurysmaruptur bei Patienten mit MIA und stattgehabter SAB

### 3.2 Regressionsmodell

Signifikante Unterschiede zwischen RIA und UIA wurden bei 13 von 21 morphologischen Parametern gefunden. Die Ergebnisse zeigen jedoch insgesamt nur mittlere Effektstärken der einzelnen Parameter ( $0,30 \leq r \leq 0,50$ ). Die Analyse der hämodynamischen Parameter ergab für 3 von 28 Parametern Unterschiede zwischen RIA und UIA. Allerdings zeigte nur eine Variable einen mittleren Effekt (Aneurysm\_RRT\_max); die verbliebenen Variablen zeigten geringe Effekte. **(Tabelle 8)**

**Tabelle 8:** Präsentation der Teststatistik der Phase 1. Die Parameter werden auf der Grundlage des verwendeten statistischen Tests angezeigt. Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) sind für den Welch t-Test bei zwei Stichproben und das Mehrstufenmodell aufgeführt; Median und Bereich sind für den Wilcoxon-Rangsummentest aufgeführt. Die Abweichung von der Normalverteilung wurde auf der Grundlage einer Histogrammanalyse in Kombination mit Schiefe- und Kurtosiswerten, geteilt durch zwei Standardfehler, getestet. Wenn die Variablen einen Schwellenwert von 3,5 überschreiten, wurden sie mittels Logarithmisierung transformiert - siehe Parameterspalte

	Parameter	Test	Rupturierte IA		Unrupturierte IA		Ergebnisse			
<b>Morphologische Parameter</b>	AneurysmArea (log(x+1))	Welch-Test	35	4.13 ± 0.84	49	3.59 ± 0.73	67.32	3.08	< .01	.35
	Volume (log(x+1))	Welch-Test	35	3.84 ± 1.17	49	3.14 ± 1.00	65.97	2.89	< .01	.33
	OstiumArea1	Welch-Test	35	10.55 ± 7.23	49	9.19 ± 5.24	58.50	0.95	.35	.12
	OstiumArea2	Welch-Test	35	9.47 ± 6.08	49	8.42 ± 4.72	61.51	0.86	.39	.11
	Dmax	Welch-Test	35	6.95 ± 2.75	49	5.31 ± 1.98	58.29	3.01	< .01	.37
	Hmax	Welch-Test	35	5.45 ± 2.28	49	3.88 ± 1.78	61.65	3.40	< .01	.40
	Wmax (log(x+1))	Welch-Test	35	1.75 ± 0.33	49	1.58 ± 0.25	60.82	2.61	.01	.32
	Hortho	Welch-Test	35	4.74 ± 2.12	49	3.39 ± 1.66	61.79	3.15	< .01	.37
	Wortho	Welch-Test	35	5.77 ± 2.55	49	4.51 ± 1.57	52.18	2.59	.01	.34
	Nmax	Welch-Test	35	3.90 ± 1.39	49	3.75 ± 1.08	61.44	0.53	.60	.07
	Navg	Welch-Test	35	3.38 ± 1.11	49	3.22 ± 0.88	62.72	0.71	.48	.09
	AspectRatio1	Welch-Test	35	1.28 ± 0.54	49	0.92 ± 0.38	57.01	3.37	< .01	.41
	AspectRatio2	Welch-Test	34	1.41 ± 0.53	49	1.07 ± 0.42	60.28	3.13	< .01	.37
	CHVol (log(x+1))	Welch-Test	35	3.99 ± 1.16	49	3.27 ± 0.99	66.02	2.96	< .01	.34
	CHSurface (log(x+1))	Welch-Test	35	4.31 ± 0.77	49	3.83 ± 0.67	67.16	2.98	< .01	.34
	EI	Mehrebenenmodell	35	0.27 ± 0.03	49	0.28 ± 0.03	45.00	-0.65	.52	.10
	NSI	Welch-Test	35	0.21 ± 0.07	49	0.15 ± 0.06	69.38	3.81	< .01	.42
	UI	Welch-Test	35	0.14 ± 0.08	49	0.13 ± 0.07	67.72	0.40	.69	.05
	alpha	Welch-Test	35	80.51 ± 24.44	49	76.85 ± 18.22	59.70	0.75	.46	.10
	beta	Welch-Test	35	62.68 ± 20.23	49	56.39 ± 17.14	65.61	1.50	.14	.18
	gamma	Welch-Test	35	36.52 ± 20.78	49	46.76 ± 17.14	64.31	-2.39	.02	.29
<b>Hämodynamische Parameter</b>	Aneurysm_OSI_max	Welch-Test	34	0.38 ± 0.09	49	0.36 ± 0.12	79.72	0.97	.34	.11
	Aneurysm_RRT_max (log(x+1))	Welch-Test	33	2.94 ± 1.50	48	2.05 ± 1.18	58.00	2.88	< .01	.35
	Aneurysm_OSI_mean (log(x*1,000+1))	Mehrebenenmodell	34	2.01 ± 1.22	49	1.97 ± 1.08	44.00	0.55	0.58	.08
	Aneurysm_RRT_mean (log(x*100+1))	Welch-Test	32	3.57 ± 1.08	48	3.09 ± 0.88	57.28	2.09	.04	.27
	NeckFlowRate	Welch-Test	34	8.92e-7 ± 7.12e-7	49	9.40e-7 ± 7.55e-7	73.76	-0.30	.77	.03
	meanAWSS_vessel	Mehrebenenmodell	34	22.89 ± 11.45	48	22.65 ± 13.67	43.00	0.12	.90	.02
	varianceAWSS_vessel (log(x+1))	Mehrebenenmodell	34	5.35 ± 1.16	48	5.40 ± 1.18	43.00	-0.46	.65	.07
	sdAWSS_vessel	Mehrebenenmodell	34	16.76 ± 8.80	48	17.52 ± 10.42	43.00	-0.61	.55	.09
	AWSS_vessel_high	Mehrebenenmodell	34	39.65 ± 19.71	48	40.17 ± 23.43	43.00	-0.35	.72	.05
	AWSS_vessel_low	Welch-Test	34	6.13 ± 5.35	49	4.67 ± 6.76	79.55	1.09	.28	.12
	A_low	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	2.31e-5 (0 - 2.46e-4)	49	4.07e-6 (0 - 1.19e-4)	600	.03	.24	
	A_high	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	7.99e-7 (0 - 1.41e-5)	49	8.78e-7 (0 - 2.81e-5)	883	.64	.05	
	F_aneurysm (log(x*10,000+1))	Welch-Test	34	1.61 ± 0.76	49	1.62 ± 0.77	71.65	-0.08	.94	.01
	F_low	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	4.34e-5 (0 - 5.69e-4)	49	1.45e-5 (0 - 4.20e-4)	643	.08	.19	
	F_high	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	3.15e-5 (0 - 1.60e-3)	49	4.77e-5 (0 - 1.09e-3)	888	.61	.06	
	Q_vessel	Welch-Test	34	2.95e-6 ± 1.48e-6	49	3.11e-6 ± 1.48e-6	71.17	-0.48	.63	.06
	A_ostium (log(x*100,000+1))	Welch-Test	34	0.65 ± 0.29	49	0.63 ± 0.29	71.80	0.32	.75	.04
	A_inflow	Welch-Test	34	4.02e-6 ± 2.58e-6	49	3.92e-6 ± 2.36e-6	66.99	0.18	.86	.02
	ICI	Welch-Test	34	0.89 ± 0.66	48	0.75 ± 0.52	59.88	1.08	.28	.14
	Q_vessel_mean	Welch-Test	34	3.67e-6 ± 1.84e-6	49	3.87e-6 ± 1.84e-6	71.14	-0.48	.63	.06
	MeanNeckinflowRate	Welch-Test	34	1.12e-6 ± 8.80e-7	49	1.17e-6 ± 9.12e-7	72.74	-0.24	.81	.03
	A_inflow_mean (log(x*100,000+1))	Welch-Test	34	0.32 ± 0.15	49	0.31 ± 0.15	70.26	0.20	.84	.02
	ICI_mean	Welch-Test	34	0.91 ± 0.66	48	0.76 ± 0.49	57.94	1.14	.26	.15
	SCI	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	4.63 (0 - 48.94)	49	3.41 (0 - 29.92)	728	.33	.11	
	LSI	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	0.11 (0 - 0.71)	49	0 (0 - 0.80)	644	.08	.19	
	HSI	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	1.11e-3 (0 - 1.42e-1)	49	3.12e-3 (0 - 3.77e-1)	901	.53	.07	
LSA	Wilcoxon-Vorzeichen-Rank-Test	34	52.31 (0 - 99.78)	49	13.27 (0 - 97.68)	642	.08	.19		
	markiert signifikante Parameter		N	mean ± sd median (range)	N	mean ± sd median (range)	df	t / W	p	r

In der zweiten Phase untersuchten wir die Korrelation zwischen den 16 signifikanten Parametern. Es konnte gezeigt werden, dass die morphologischen Parameter insgesamt alle stark miteinander korrelieren; Ausnahmen hierfür bildeten gamma ( $0.05 < r < 0.30$ ), Wortho und AR 1. Korrelationen zwischen hämodynamischen Parametern zeigten mittelstarke und starke Zusammenhänge. Im Hinblick auf die Korrelation zwischen morphologischen und hämodynamischen Parametern zeigen Aneurysm\_RRT\_max, Aneurysm\_RRT\_mean und A\_low die niedrigsten Korrelationen. **(Tabelle 9)**

**Tabelle 9:** Darstellung der Korrelationen zwischen morphologischen und hämodynamischen Parametern. Parametrisches Pearson-Produkt-Moment-Korrelation wurde für normalverteilte Parameter und nicht-parametrische Spearman-Rangkorrelation für nicht-normalverteilte Parameter verwendet

	AneurysmArea (log(x+1))	Volume (log(x+1))	Dmax	Hmax	Wmax (log(x+1))	Hortho	Wortho	AspectRatio1	AspectRatio2	CHVol (log(x+1))	CHSurface (log(x+1))	NSI	gamma	Aneurysm_RRT_max (log(x+1))	Aneurysm_RRT_mean (log(x*100+1))	A_low*
AneurysmArea (log(x+1))	r = 1.00 p < .01 df = 82	r = .93 p < .01 df = 82	r = .94 p < .01 df = 82	r = .95 p < .01 df = 82	r = .91 p < .01 df = 82	r = .88 p < .01 df = 82	r = .60 p < .01 df = 82	r = .66 p < .01 df = 81	r = 1.00 p < .01 df = 82	r = .99 p < .01 df = 82	r = .67 p < .01 df = 82	r = -.57 p < .01 df = 82	r = .38 p < .01 df = 79	r = .24 p < .01 df = 78	p = .29 p < .01 n = 81	
Volume (log(x+1))		r = .93 p < .01 df = 82	r = .93 p < .01 df = 82	r = .96 p < .01 df = 82	r = .91 p < .01 df = 82	r = .89 p < .01 df = 82	r = .57 p < .01 df = 82	r = .63 p < .01 df = 81	r = 1.00 p < .01 df = 82	r = .99 p < .01 df = 82	r = .60 p < .01 df = 82	r = -.53 p < .01 df = 82	r = .37 p < .01 df = 79	r = .23 p < .01 df = 78	p = .28 p < .01 n = 81	
Dmax			r = .95 p < .01 df = 82	r = .89 p < .01 df = 82	r = .88 p < .01 df = 82	r = .93 p < .01 df = 82	r = .48 p < .01 df = 82	r = .56 p < .01 df = 81	r = .94 p < .01 df = 82	r = .95 p < .01 df = 82	r = .64 p < .01 df = 82	r = -.47 p < .01 df = 82	r = .40 p < .01 df = 79	r = .28 p < .01 df = 78	p = .24 p < .01 n = 81	
Hmax				r = .87 p < .01 df = 82	r = .96 p < .01 df = 82	r = .83 p < .01 df = 82	r = .69 p < .01 df = 81	r = .75 p < .01 df = 82	r = .93 p < .01 df = 82	r = .93 p < .01 df = 82	r = .72 p < .01 df = 82	r = -.62 p < .01 df = 82	r = .38 p < .01 df = 79	r = .25 p < .01 df = 78	p = .31 p < .01 n = 81	
Wmax (log(x+1))					r = .87 p < .01 df = 82	r = .91 p < .01 df = 82	r = .48 p < .01 df = 82	r = .54 p < .01 df = 81	r = .96 p < .01 df = 82	r = .96 p < .01 df = 82	r = .53 p < .01 df = 82	r = -.40 p < .01 df = 82	r = .40 p < .01 df = 79	r = .23 p < .01 df = 78	p = .24 p < .01 n = 81	
Hortho						r = .75 p < .01 df = 82	r = .73 p < .01 df = 82	r = .79 p < .01 df = 81	r = .91 p < .01 df = 82	r = .90 p < .01 df = 82	r = .66 p < .01 df = 82	r = -.60 p < .01 df = 82	r = .34 p < .01 df = 79	r = .17 p < .01 df = 78	p = .34 p < .01 n = 81	
Wortho							r = .31 p < .01 df = 82	r = .38 p < .01 df = 81	r = .90 p < .01 df = 82	r = .90 p < .01 df = 82	r = .49 p < .01 df = 82	r = -.32 p < .01 df = 82	r = .40 p < .01 df = 79	r = .28 p < .01 df = 78	p = .19 p < .01 n = 81	
AspectRatio1								r = .99 p < .01 df = 81	r = .56 p < .01 df = 82	r = .55 p < .01 df = 82	r = .71 p < .01 df = 82	r = -.79 p < .01 df = 82	r = .26 p < .01 df = 79	r = .16 p < .01 df = 78	p = .41 p < .01 n = 81	
AspectRatio2									r = .62 p < .01 df = 81	r = .61 p < .01 df = 81	r = .74 p < .01 df = 81	r = -.79 p < .01 df = 82	r = .27 p < .01 df = 79	r = .16 p < .01 df = 78	p = .39 p < .01 n = 81	
CHVol (log(x+1))										r = 1.00 p < .01 df = 82	r = .63 p < .01 df = 82	r = -.52 p < .01 df = 82	r = .38 p < .01 df = 79	r = .23 p < .01 df = 78	p = .27 p < .01 n = 81	
CHSurface (log(x+1))											r = .64 p < .01 df = 82	r = -.51 p < .01 df = 82	r = .38 p < .01 df = 79	r = .23 p < .01 df = 78	p = .26 p < .01 n = 81	
NSI												r = -.75 p < .01 df = 82	r = .39 p < .01 df = 79	r = .30 p < .01 df = 78	p = .42 p < .01 n = 81	
gamma														r = -.23 p < .01 df = 79	r = -.14 p < .01 df = 78	p = .35 p < .01 n = 81
Aneurysm_RRT_max (log(x+1))															r = .78 p < .01 df = 78	p = .30 p < .01 n = 81
Aneurysm_RRT_mean (log(x*100+1))																p = .39 p < .01 n = 80
A_low																

\* Spearman-Rangkorrelation

Auf der Basis dieser Ergebnisse konnten drei Kombinationen von jeweils vier Parametern mit einer geringen Korrelation zueinander identifiziert werden:

- **Modell A:** AR 1, Aneurysm\_RRT\_max, Wortho, A\_low
- **Modell B:** AR 1, Wortho, Aneurysm\_RRT\_mean, A\_low
- **Modell C:** Wortho, Gamma, Aneurysm\_RRT\_mean, A\_low

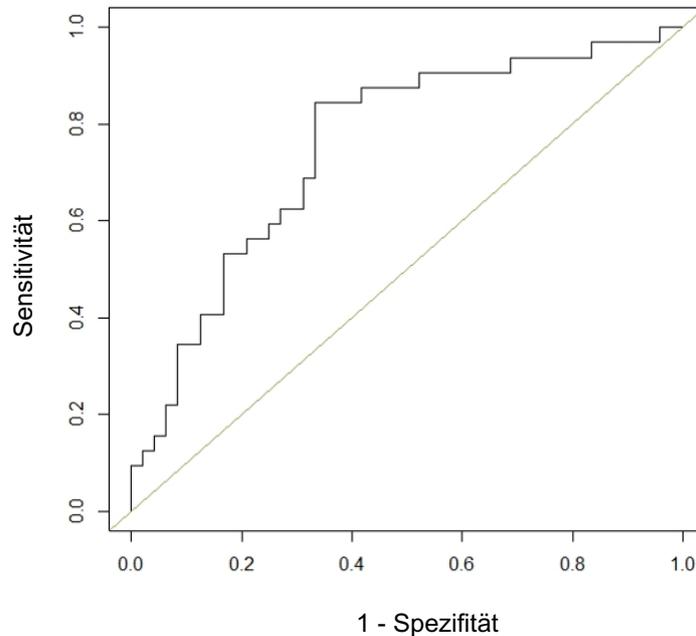
In der dritten Phase wurden die drei Modelle berechnet und die eingeschlossenen Parameter bezüglich ihrer Fähigkeit die Übereinstimmung des Modells zu verbessern überprüft.

Für Modell A zeigte der Einbezug von AR 1 und Aneurysm\_RRT\_max eine signifikante Verbesserung des Modells. Dies konnte für Wortho und A\_low nicht nachgewiesen werden, weshalb das Modell schließlich aus zwei Parametern bestand.

⇒ **Modell A:** AR 1, Aneurysm\_RRT\_max

Für Modell B konnte nur der Einbezug von AR 1 das Modell verbessern, jedoch nicht der zusätzliche Einbezug von Wortho. Demnach würde das Modell nur die AR 1 einbeziehen. Da Modell A bereits zeigen konnte, dass der Einbezug von Aneurysm\_RRT\_max eine signifikante Verbesserung des Modells bewirkt, wurde das Modell B verworfen. Für Modell C konnte nicht einmal der Einbezug von Wortho, dem Parameter mit der höchsten Effektstärke, eine signifikante Verbesserung des Modells in Bezug auf die Vorhersage des Rupturstatus bewirken. Aus diesem Grund, wurde auch Modell C verworfen.

Für die weitere Analyse wurde demnach das Modell A verwendet. Beide Parameter tragen in signifikantem Maße zur Vorhersage des Rupturstatus eines IA bei ( $p=0,01$  für die AR 1,  $p=0,04$  für Aneurysm\_RRT\_max) und machen zusammen 13% der Varianz für den Rupturstatus aus ( $R^2 = 0,13$ ). Die AUC des finalen Modells betrug 0,75. (**Abbildung 7**)



**Abbildung 7:** Präsentation der AUC (0,75) des endgültigen Modells. AR 1 und Aneurysm\_RRT\_max waren die einzigen Parameter, die die Vorhersagequalität der Modelle hinsichtlich des Rupturstatus des Aneurysmas verbesserten. Sie machen 13% der Varianz des Aneurysma-Rupturstatus aus

#### 4 Diskussion

In den letzten Jahren haben sich bereits einige Autoren von einer Betrachtung der IA als homogene Erkrankung abgewandt. Sie betrachten IA als heterogene Erkrankung, die in verschiedene Subgruppen unterteilt werden kann (29, 83, 84, 105, 106). Ein herausstechendes Beispiel für diese Betrachtungsweise bietet das Register für sogenannte „Giant-Aneurysmen“, das die Grundlage für eine multizentrische Erforschung dieser definierten Subgruppe von IA bildet (84). Mit einem Anteil von etwa 20% aller an IA leidenden Patienten stellen MIA eine große Subgruppen dar (29). Aufgrund der Bedeutsamkeit dieser Subgruppe im klinischen Alltag (17, 95, 107), wurden Patienten mit MIA bereits in einigen Studien hinsichtlich ihrer morphologischen und hämodynamischen Charakteristika untersucht (60, 108, 109). Obwohl diese Subgruppenanalysen MIA als eine wichtige Subgruppe von IA herausstellten, wurde bislang die Notwendigkeit eines speziellen prädiktiven Modells für diese Subgruppe von Patienten nicht evaluiert. Daher stellt der PHASES Score, ungeachtet seiner Limitationen, auch für diese Subgruppe von Patienten mit IA aktuell den im klinischen und wissenschaftlichen Alltag etabliertesten Score dar.

Der PHASES Score ist der etablierteste Score für die Einschätzung des Rupturrisikos von IA. Begründet ist dies vor allem dadurch, dass die Kalkulation des Scores im klinischen Alltag unkompliziert anhand schnell ermittelbarer Parameter stattfinden kann. Darüber hinaus können alle Patienten mit sakkulären IA anhand des PHASES Scores bezüglich ihres individuellen Risikos für eine Aneurysmaruptur evaluiert werden; hierbei ergibt sich ein konkretes, in Prozent ausgedrücktes, 5-Jahres-Rupturrisiko des Patienten. Für einen Vergleich unseres Modells mit dem PHASES Score wurde die Trennschärfe des PHASES Scores retrospektiv in unserem Patientenkollektiv untersucht. Hierbei wurde, wie in der Publikation von Greving et al. vorgeschlagen, jeweils das größte Aneurysma des Patienten einbezogen. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass 84% der Patienten ein geschätztes 5-Jahres-Rupturrisiko von <2% hatten, obwohl sie alle eine SAB erlitten haben. Weiterhin konnten wir für die Anwendung des PHASES Scores auf Patienten mit MIA eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 58% bei einer AUC von 0,71 errechnen. Es lässt sich schlussfolgern, dass die meisten der hier untersuchten Patienten bei einer elektiven Vorstellung in der Klinik und einer Einschätzung des Rupturrisikos durch den PHASES Score eher in das Kollektiv der Patienten mit einem niedrigem Rupturrisiko eingeteilt worden wären. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Analyse wissen wir jedoch, dass sie alle im Verlauf eine SAB erlitten hätten und das Rupturrisiko somit unterschätzt worden wäre.

Diese Ungenauigkeit des PHASES Scores könnte unter anderem die Folge der Annahme sein, dass das größte IA das höchste Rupturrisiko birgt. Der hohe Stellenwert, der der Größe des IA durch den PHASES Score beigemessen wird, zeigt sich unter anderem in der starken Gewichtung bei der Kalkulation der Punktzahl. So ist in der Kategorie „Size“ das Erreichen von 10 Punkten möglich, während die maximalen Punktzahlen in den anderen Kategorien fünf Punkte, vier Punkte oder einen Punkt betragen (36). In Übereinstimmung mit früher publizierten Ergebnissen bezüglich singulärer IA (76–78) zeigte die Analyse unserer Patientenkohorte eine hohe Anzahl rupturierter MIA mit einem Durchmesser von <7,0 mm (29 von 38 rupturierten IA; 76%). Eine weitere Erklärung für die Ungenauigkeit des PHASES Scores bei der Einschätzung des Rupturrisikos von Patienten mit MIA könnte sein, dass der PHASES Score auf diese Patienten im Vergleich zu Patienten mit singulärer IA aufgrund der unzureichenden Berücksichtigung des kumulativen Rupturrisikos mehrerer IA insgesamt weniger anwendbar ist. Zwar berücksichtigt der PHASES Score eine frühere aneurysmatische SAB als Risikofaktor für eine weitere Aneurysmaruptur, unklar bleibt jedoch in welchem Maße dem tatsächlichen kumulativen Risiko genügend Einfluss auf die Einschätzung des Rupturrisikos der weiteren IA zugesprochen wird.

Zu Beginn der Erarbeitung des prädiktiven Modells stand die Überlegung, inwiefern man sich hierbei die Lokalisation von MIA innerhalb des gleichen Patienten zu Nutzen machen kann. Der Einfluss von patientenspezifischen, durch Genetik und die Umwelt bedingten, Einflüssen auf das Rupturrisiko von IA ist eingehend untersucht und durch zahlreiche Studien belegt (36, 70). Eine vergleichende Untersuchung von MIA innerhalb des gleichen Patienten könnte eine Möglichkeit bieten, den Einfluss dieser Faktoren zu minimieren und so aneurysmaspezifische Risikofaktoren (z.B. morphologische und hämodynamische Charakteristika) eingehender zu untersuchen. Aus diesem Grund testeten wir für alle untersuchten Parameter, ob die statistische Untersuchung mittels eines Mehrebenenmodells einen Vorteil für das prädiktive Modell bieten würde. Überraschenderweise war das nur in sechs der 49 untersuchten Parameter der Fall. Demnach lässt sich schlussfolgern, dass patientenspezifischen Risikofaktoren nur auf wenige morphologische und hämodynamische Parameter einen Einfluss ausüben. Dies steht im Kontrast zum hohen Stellenwert, der patientenspezifischen Parametern bisher bei der Einschätzung des Rupturrisikos von IA beigemessen wird.

Die statistische Analyse gliederte sich insgesamt in drei Phasen, von denen die erste und die zweite Phase die Grundlage für die Regressionsanalyse in der dritten Phase bildeten. Die erste Phase diente der Identifizierung von morphologischen und hämodynamischen Parametern, die sich signifikant zwischen rupturierten und unrupturierten MIA unterschieden. Hierfür wurden 49 Parameter von insgesamt 81 etablierten Parametern analysiert (110). Die vorliegende Arbeit untersuchte somit im Vergleich zu vorherigen Studien die höchste Anzahl an morphologischen und hämodynamischen Parametern (48, 82). Bei der Auswahl der Parameter für die weiteren Phasen der statistischen Analysen wurde nicht nur die statistische Signifikanz der Parameter, sondern auch die ermittelten Effektstärken berücksichtigt. Der Grund dafür ist, dass die Effektstärken von Parametern im Gegensatz zum Signifikanzniveau weniger durch die Größe der Stichprobe beeinflusst werden, sodass der wirkliche Einfluss eines Parameters auf die Prädiktion einer Aneurysmaruptur besser quantifiziert werden kann (111). Die Ergebnisse der ersten Phase ergaben, dass nur 17 der untersuchten 49 Parameter statistische Signifikanzen erreichen konnten. Demnach unterscheiden sich die meisten Parameter nicht signifikant zwischen rupturierten und unrupturierten MIA. Darüber hinaus zeigten die Parameter mit Signifikanz nur maximal mittelstarke Effektstärken für die Prädiktion einer Ruptur. Die Effektstärken der Parameter können allerdings nicht mit vorherigen Studien verglichen werden, da sie nicht standardmäßig zusätzlich zu den Signifikanzniveaus der untersuchten Parameter angegeben werden (44, 48, 82, 108, 109).

Um den tatsächlichen Einfluss der untersuchten morphologischen und hämodynamischen Parameter auf die Prädiktion einer Aneurysmaruptur weiter zu untersuchen, wurden die 17 signifikanten Parameter aus Phase 1 in der Phase 2 der statistischen Auswertung auf

inhärente Korrelationen getestet. Die Definitionen der morphologischen Parameter lassen darauf schließen, dass viele von ihnen einen Aspekt der Aneurysmagröße quantifizieren (44, 45) und somit die Wahrscheinlichkeit für Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern groß ist. Darüber hinaus hängen hämodynamische Charakteristika von IA maßgeblich von der Morphologie des IA ab (48, 112). Einige Studien haben bereits vereinzelt Korrelationen zwischen morphologischen und hämodynamischen Parametern gezeigt (45, 48, 113), allerdings wurde dieser Aspekt bislang noch nicht ausführlich beleuchtet. Unsere Ergebnisse zeigten, dass morphologische und hämodynamische Parameter untereinander starke Korrelationen aufweisen. Viele der Parameter sind in hohem Maße abhängig von der Aneurysmagröße, was ein möglicher Grund dafür sein könnte, dass ihre Kombination nicht zu einer Verbesserung des prädiktiven Modells beigetragen hat. Aus diesem Grund wurden diejenigen Parameter mit den schwächsten Korrelationen für die weitere statistische Analyse ausgewählt. Obwohl die sechs ausgewählten Parameter (Wortho, AR 1, gamma, Aneurysm\_RRT\_max, Aneurysm\_RRT\_mean, A\_low) insgesamt die schwächsten Korrelationen mit allen anderen Parametern aufwiesen, zeigten sie trotzdem in den meisten statistischen Tests mittelhohe bis hohe Korrelationskoeffizienten.

In Phase 3 der statistischen Analyse wurde eine hierarchische Regressionsanalyse der drei aufgestellten Modelle, die auf verschiedenen Kombinationen der in Phase 2 identifizierten sechs Parameter bestanden, durchgeführt. Hierbei konnte die beste Prädiktion einer Aneurysmaruptur durch die Kombination der AR 1 und der Aneurysm\_RRT\_max erreicht werden. Diese zwei Parameter erreichten eine AUC von 0,75 und waren gemeinsam für 13% der Varianz des Rupturstatus verantwortlich.

Die AR ist ein etablierter morphologischer Parameter, der im Allgemeinen eine starke Evidenz für eine Erhöhung des Rupturrisikos von IA aufweist (37, 52, 53, 55). Auch in morphologischen Untersuchungen von MIA konnte die AR als signifikanter Risikofaktor für eine Aneurysmaruptur identifiziert werden (60, 108, 109). Der zweite prädiktive Parameter unseres Modells ist die Aneurysm\_RRT\_max, die eine Kombination aus den Parametern WSS und OSI darstellt (48). Die Relative Residence Time (RRT) beschreibt die Verweildauer von Blutpartikeln an der Gefäß- bzw. Aneurysmawand und quantifiziert damit den Zustand des gestörten Blutflusses (61, 114). Nur wenige Studien zu hämodynamischen Charakteristika von IA erheben die RRT. Es konnte jedoch in einer vorherigen Studie ein signifikanter Unterschied der RRT zwischen rupturierten und unrupturierten MIA gezeigt werden (60).

Beim Vergleich der hier erarbeiteten prädiktiven Modells für die Subgruppe von Patienten mit MIA mit den zwei bestehenden prädiktiven Modellen für Patienten mit IA (48, 82) fällt auf, dass sie sich alle bezüglich der herausgearbeiteten prädiktiven Parameter mit der besten

Vorhersagekraft einer Aneurysmaruptur unterscheiden. Im direkten Vergleich unseres Modells mit dem prädiktiven Modell von Xiang et al. fällt auf, dass beide prädiktive Modelle am Ende der statistischen Analyse nur eine kleine Anzahl von Parametern als signifikant prädiktiv eingeschätzt haben (AR 1 und Aneurysm\_RRT\_max bzw. SR, WSS und OSI). Kein Parameter konnte in beiden Modellen signifikanten Einfluss auf die Prädiktion einer Aneurysmaruptur nehmen (48). Das prädiktive Modell von Detmer et al. schließt sowohl Parameter unseres Modells (AR), als auch Parameter des Modells von Xiang et al. (WSS, OSI) ein. Insgesamt konnte es im Vergleich zu den anderen beiden Modellen für die größte Anzahl von 26 Parametern einen Einfluss auf die Prädiktion einer Aneurysmaruptur zeigen (82).

Eine mögliche Erklärung für die deutliche Diskrepanz bezüglich der Identifizierung derjenigen Parameter mit der größten Effektstärke auf die Prädiktion einer Aneurysmaruptur könnte die unterschiedliche Trennschärfe und somit Performance der prädiktiven Modelle sein. Die Modelle von Xiang et al. und Detmer et al. erreichten im direkten Vergleich mit unserem Modell eine deutlich höhere AUC (0,89 bzw. 0,86 verglichen mit 0,75) (48, 82). Hierfür könnte die Untersuchung einer geringen Stichprobe von 87 IA im Vergleich zu 119 IA (Detmer et al.) bzw. 1.631 IA (Xiang et al.) eine mögliche Erklärung bieten. Zur Klärung der Frage, ob die kleine Stichprobe ursächlich für die unterlegene Trennschärfe ist, könnte eine Wiederholung dieser statistischen Analyse auf der Grundlage eines größeren Patientenkollektivs beitragen.

Unabhängig von der Trennschärfe des Modells kann es jedoch auch andere Erklärungen für die diskrepanten Ergebnisse geben. Daher sollte der direkte Vergleich der drei Modelle durch eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse und der Studienkonzeption ergänzt werden. Ein erster Aspekt, der genauer beleuchtet werden sollte, sind die unterschiedlichen geographischen Regionen, die in den drei Studien untersucht wurden. Die untersuchten Patientenkollektive stammten in der Studie von Xiang et al. aus Amerika bzw. Buffalo (Milliard Fillmore Gates Hospital), in der Studie von Detmer et al. aus Japan, Amerika und Kolumbien und in der hier vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten aus Deutschland eingeschlossen. Wie bereits in einigen Studien gezeigt werden konnte, unterliegt die Epidemiologie von IA zum Teil erheblichen Schwankungen in Abhängigkeit der regionalen und ethnischen Herkunft des untersuchten Patientenkollektivs (85–87). Darüber hinaus variiert die Inzidenz der SAB in verschiedenen geographischen Regionen deutlich (115). Zu den Ländern mit einer erhöhten Inzidenz der SAB gehöre vor allem Finnland und Japan mit einer Inzidenz von 19,7 bzw. 22,7 pro 100.000 Personenjahren im Vergleich zu einer durchschnittlichen Inzidenz von 9,1 pro 100.000 Personenjahren (115). In Süd- und Zentralamerika hingegen scheint im Vergleich dazu eine signifikant geringere Inzidenz der SAB (4,2 pro 100.000 Personenjahre) zu bestehen (115). Die Ursache für diese regionalen Unterschiede sind bislang nicht ausreichend geklärt. Jedoch wird vermutet, dass ein Zusammenspiel aus umweltbedingten Faktoren und genetischen Charakteristika hierbei eine Rolle spielt (115).

Auch für die Häufigkeit des Auftretens von MIA gibt es Hinweise auf regionale Schwankungen (29, 86, 87). Was jedoch unter der Prämisse, dass MIA sich grundsätzlich von singulären IA unterscheiden und vermehrt durch den Einfluss inhärenter genetischer Faktoren entstehen, um einiges interessanter scheint ist der Hinweis auf eine erhöhte Prävalenz von MIA innerhalb bestimmter ethnischer Gruppen innerhalb der gleichen geographischen Region. So konnten Marks et al. durch einen Vergleich von Maori und europäischen Neuseeländern zeigen, dass die europäischen Neuseeländer einen höheren Anteil an MIA aufwiesen, obwohl sie in der gleichen geographischen Region lebten (85). McDowell et al. konnten ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von MIA für afroamerikanische Patienten nachweisen (88).

Zur weiteren Beantwortung der Frage, ob MIA als eine eigene Entität angesehen werden und somit innerhalb des Assessment des Rupturrisikos gesondert betrachtet werden sollten oder ob die Unterschiede in den prädiktiven Faktoren auf einer anderen Ursache beruhen, erscheint die vergleichende Untersuchung von singulären IA bzw. von MIA von Patienten aus anderen geographischen Regionen sinnvoll. Hierbei sollte beachtet werden, dass für beide Kollektive die gleiche Methodik angewandt werden muss, um den möglichen Einfluss methodischer Unterschiede auf die Ergebnisse auszuschließen.

Grundsätzlich ist jedoch zu beachten, dass die Unterschiede zwischen den in dieser Arbeit präsentierten Ergebnissen und den bereits in den vorangegangenen Abschnitten der Diskussion thematisierten Studien von Xiang et al. und Detmer et al. auch durch die voneinander abweichende Methodik bedingt sein könnten. Aufgrund von unterschiedlichen Ansätzen in der Segmentierung von Gefäßmodellen kann es bei der Erarbeitung eines 3D-Modells durch verschiedene Arbeitsgruppen zu zum Teil deutlichen Abweichungen in der Geometrie der Modelle kommen (116). Abweichungen der Geometrie des 3D-Modells von den in-vivo Verhältnissen haben einen Einfluss auf die anschließend durchgeführten Messungen, insbesondere der morphologischen Parameter. Somit könnte es unter Umständen zu unterschiedlichen, möglicherweise verfälschten Ergebnissen kommen (58, 116). Derzeit gibt es keinen Konsens bezüglich einer einheitlichen Methodik zur Segmentierung von dreidimensionalen Gefäßmodellen (59, 116). Demnach kann in Bezug auf die den Arbeiten zugrundeliegende Methodik der Segmentierung keine vergleichende Analyse vorgenommen werden. Darüber hinaus birgt auch die CFD durch die Notwendigkeit der Implementierung von Rahmenbedingungen das Potential, zu unterschiedlichen Analyseergebnissen zu gelangen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der implementierten Bedingungen für die Simulation zu einer signifikanten Veränderung der hämodynamischen Parameter führt (101). Die beschriebenen Rahmenbedingungen, unter denen die Simulationen in den hier diskutierten Studien durchgeführt wurden, scheinen jedoch zum größten Teil miteinander überein zu stimmen, was nachweislich zur Erzeugung vergleichbarer Ergebnisse führt (103). Alle Studien betrachteten Blut als Newtonsche Flüssigkeit und die Gefäßwände als rigide. Es

wurden in allen Studien repräsentative Einflussraten aus Phasenkontrast-Magnetresonanzangiographien bzw. Einflussraten aus vorherigen Publikationen genutzt (117). Die Outflow-Splitting-Modelle für die Ermittlung der Druckverteilung an den Ausflussöffnungen waren unterschiedlich, berücksichtigen jedoch alle die individuellen Charakteristika der Ausflussöffnungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der hier vorliegenden Arbeit eine geringgradige Überlegenheit des erarbeiteten Regressionsmodells mit einer AUC von 0,75 gegenüber dem PHASES Score mit einer AUC von 0,71 gezeigt werden konnte. Trotz zahlreicher Vorteile des PHASES Scores, die vor allem in der schnellen und unkomplizierten Kalkulation, dem Einschluss aller Patienten mit sakkulären IA und der Ermittlung eines konkreten 5-Jahres-Rupturrisiko des Patienten liegen, konnte diese Arbeit Limitationen der Vorhersagekraft des PHASES Scores bei der Anwendung auf MIA zeigen. Mögliche Ursachen hierfür könnten zum einen der hohe Stellenwert der Aneurysmagröße im PHASES Score und die unzureichende Berücksichtigung des kumulativen Rupturrisikos durch MIA sein.

Dem gegenübergestellt besteht der Vorteil der Erarbeitung spezifischer Regressionsmodelle darin, dass eine bessere Berücksichtigung von Subgruppen innerhalb der Patienten mit IA stattfinden kann, sodass eine Individualisierung der Behandlung dieser Patienten unterstützt wird. Dieser Prozess kann unter der Berücksichtigung regionaler epidemiologischer Unterschiede in der Struktur der Patientenkohorten mit IA durch den Vergleich verschiedener Kohorten zusätzlich vorangetrieben werden. Obwohl die Erarbeitung spezifischer Regressionsmodelle die aufwendige Bestimmung zahlreicher Parameter und sorgfältige statistische Aufarbeitung dieser notwendig macht, kann die Anzahl der Parameter auf ein praktikables Maß reduziert und aus der Statistik bedeutende Information über die Zusammenhänge zwischen den zahlreichen etablierten Parametern geschlossen werden.

Für das genauere Verständnis des natürlichen Verlaufs von singulären IA und MIA sollte jedoch zusätzlich der Einfluss der Morphologie und der Hämodynamik auf die molekularen Prozesse innerhalb des IA zukünftig genauer erforscht werden. Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen, dass insbesondere inflammatorische Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Degeneration der Wandstruktur und der Ruptur von IA spielen (118–121). Einige dieser inflammatorischen Prozesse werden von der Hämodynamik innerhalb des Gefäßsystems und des IA beeinflusst (122). Die Mechanismen, die zu diesem Zusammenhang führen, sind jedoch weiterhin unklar und daher Gegenstand zahlreicher aktueller Forschungsansätze. Eine hierbei häufig angewandte Methodik ist die Durchführung von magnetresonanztomographischen Darstellungen der Gefäß- und Aneurysmawand zur Detektion von Infiltrationen der Aneurysmawand durch Zellen des Immunsystems als Hinweis auf eine mögliche Instabilität des IAs (123, 124). Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einzelnen hämodynamischen Parametern und der Kontrastmittelaufnahme von IA zeigen (125, 126).

Larsen et al. führten zudem erstmals eine zusätzliche histologische Aufarbeitung der untersuchten IA durch und wiesen somit für fokale Kontrastmittelaufnahme des IAs sowohl eine Assoziation mit verschiedenen hämodynamischen Parametern als auch mit histologischen Markern der Degeneration und Inflammation nach (127). Ein weiterer vielversprechender Ansatz in der Erforschung inflammatorischer Prozesse in IA ist die Untersuchung von intraaneurysmatisch entnommenen Blutproben auf eine erhöhte Konzentration von verschiedenen Zytokinen und Chemokinen (128, 129). Diese neue Methodik könnte dazu führen, dass zukünftig keine Notwendigkeit für die Entnahme einer histologischen Probe besteht, um inflammatorische Prozesse zu untersuchen, und somit der Forschung ein breiteres Patientenkollektiv zugänglich machen. Darüber hinaus birgt die Entnahme von intraaneurysmatischen Blutproben und ihr Vergleich mit peripher entnommenen arteriellen und/oder venösen Blutproben die Chance der Etablierung neuer, in der Erforschung von IA noch nicht etablierten Methoden, wie z.B. Anwendung von Proteom- und Proteinanalytik der Blutproben mittels gel- und chromatographiebasierten Trenntechniken und/oder nachfolgender Massenspektrometrie.

## **5 Zusammenfassung**

Das Ziel dieser Arbeit war die Erarbeitung eines handhabbaren prädiktiven Modells zur Einschätzung des Rupturrisikos von Patienten mit MIA und dessen Vergleich mit der Vorhersagekraft für eine Aneurysmaruptur des etablierten PHASES Score.

In dieser Arbeit wurden 38 Patienten mit insgesamt 87 MIA mittels einer 3D-Rekonstruktion des Gefäßbaumes und einer anschließenden semiautomatischen, morphologischen Analyse sowie mittels CFD in Hinblick auf ihre morphologischen und hämodynamischen Eigenschaften untersucht. Es wurde zunächst die Vorhersagekraft für eine Aneurysmaruptur mit Hilfe des wissenschaftlich und klinisch etablierten PHASES Scores im hier untersuchten Patientenkollektiv mittels ROC evaluiert. Anschließend wurde basierend auf den Ergebnissen der morphologischen und hämodynamischen Analyse der IA durch eine dreiphasige statistische Analyse ein Regressionsmodell erstellt, um die am besten geeigneten Parameter hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für eine Ruptur von MIA zu identifizieren.

Die Analyse der Verteilung des PHASES Scores zeigte, dass 84% der Patienten trotz nachgewiesener SAB einen PHASES Score von 0-6 Punkten mit einem geschätzten 5-Jahres-Rupturrisiko von <2% hatten. Die Berechnung der Vorhersagekraft des PHASES Scores für eine Aneurysmaruptur mittels ROC ergab eine AUC von 0,71. Eine optimale Sensitivität und Spezifität konnten bei einem Cut-Off-Wert von 3,5 erreicht werden, der mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 58% assoziiert war. Die Erarbeitung des Regressionsmodells

in der oben beschriebenden dreiphasigen statistischen ergab ein finales Regressionsmodell, in dem die Parameter AR 1 und Aneurysm\_RRT\_max als unabhängige prädiktive Faktoren identifiziert wurden (AUC: 0,75). Hierbei tragen beide Parameter in signifikantem Maße zur Vorhersage des Rupturstatus bei (AR 1:  $p = 0,01$ , Aneurysm\_RRT\_max:  $p = 0,04$ ) und machen zusammen 13% der Varianz für den Rupturstatus aus ( $R^2 = 0,13$ ).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine geringgradige Überlegenheit des erarbeiteten Regressionsmodells gegenüber dem PHASES Score gezeigt werden. Trotz zahlreicher Vorteile des PHASES Scores (unkomplizierte, schnelle Kalkulation; Einschluss aller Patienten mit IA; Definition eines konkreten 5-Jahres-Rupturrisiko), zeigt dieser nur eine limitierte Vorhersagekraft in der hier analysierten Kohorte von MIA. Obwohl das hier erarbeitete Regressionsmodell dem PHASES Score nur leicht überlegen war, bieten Regressionsmodelle grundsätzlich die Möglichkeit der Entwicklung zuverlässiger prädiktiver Modelle, was durch die in vergleichbaren Arbeiten von Xiang et al. und Detmer et al. erzielte hohe AUC gezeigt wird. Darüber hinaus können Regressionsmodelle zukünftig zur Entwicklung individualisierter Behandlungsstrategien durch die Betrachtung und den Vergleich von unterschiedlichen Subgruppen beitragen. Die Anzahl der notwendigen Parameter kann effektiv reduziert werden; das Modell wird somit praktikabler und Zusammenhänge zwischen den zahlreichen etablierten Parametern können genauer herausgearbeitet werden. Für das genauere Verständnis des natürlichen Verlaufs von IA muss jedoch die Wechselwirkung zwischen hämodynamischen Charakteristika und molekularem Remodeling, z.B. durch inflammatorische Prozesse, innerhalb des IA detaillierter betrachtet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Etminan N., G.J. Rinkel: Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management.: *Nat. Rev. Neurol.* 12. 699–713 (2016)
2. Graf von Keyserlingk D.: Neuroanatomie. In: P. Berlit (ed.): *Klinische Neurologie.* pp. 26–29. Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg 2006.
3. Kassell N.F. et al.: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.: *J. Neurosurg.* 73. 18–36 (1990)
4. Brown R.D., J.P. Broderick: Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening.: *Lancet Neurol.* 13. 393–404 (2014)
5. Huttunen T. et al.: Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients.: *Neurosurgery* 66. 631–638; discussion 638 (2010)
6. Suzuki J., T. Yoshimoto: Distribution of Cerebral Aneurysms. In: H. W. Pia et al. (eds.): *Cerebral Aneurysms.* pp. 127–133. Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg 1979.
7. Hassan T. et al.: A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture.: *J. Neurosurg.* 103. 662–680 (2005)
8. D’Souza S.: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.: *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 27. 222–240 (2015)
9. Wiebers D.O. et al.: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.: *Lancet Lond. Engl.* 362. 103–110 (2003)
10. Petridis A.K. et al.: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.: *Dtsch. Arzteblatt Int.* 114. 226–236 (2017)
11. Hughes J.D. et al.: Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms.: *World Neurosurg.* 115. 430-447.e7 (2018)
12. Ingall T. et al.: A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study.: *Stroke* 31. 1054–1061 (2000)
13. van Gijn J. et al.: Subarachnoid haemorrhage.: *Lancet Lond. Engl.* 369. 306–318 (2007)
14. Nieuwkamp D.J. et al.: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis.: *Lancet Neurol.* 8. 635–642 (2009)
15. Kundra S. et al.: Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.: *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 30. 328–337 (2014)
16. Hop J.W. et al.: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.: *Stroke* 28. 660–664 (1997)
17. Etminan N. et al.: The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus.: *Neurology* 85. 881–889 (2015)
18. Alleyne C.H.: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: have outcomes really improved?: *Neurology* 74. 1486–1487 (2010)
19. Rivero-Arias O. et al.: Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom.: *Cost Eff. Resour. Alloc. CE* 8. 6 (2010)
20. Passier P.E.C.A. et al.: Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.: *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 20. 324–329 (2011)

21. Johnston S.C. et al.: The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage.: *Neurology* 50. 1413–1418 (1998)
22. Meng H. et al.: High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis.: *Am. J. Neuroradiol.* 35. 1254–1262 (2014)
23. Etminan N., G.J.E. Rinkel: Cerebral aneurysms: Cerebral aneurysm guidelines—more guidance needed.: *Nat. Rev. Neurol.* 11. 490–491 (2015)
24. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention.: *N. Engl. J. Med.* 339. 1725–1733 (1998)
25. Gabriel R.A. et al.: Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population.: *Stroke* 41. 21–26 (2010)
26. Rinkel G.J.E.: Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice.: *Lancet Neurol.* 4. 122–128 (2005)
27. Vlak M.H. et al.: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis.: *Lancet Neurol.* 10. 626–636 (2011)
28. Bederson J.B. et al.: Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association.: *Circulation* 102. 2300–2308 (2000)
29. Jabbarli R. et al.: Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis.: *Stroke* 49. 848–855 (2018)
30. Molyneux A. et al.: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.: *Lancet Lond. Engl.* 360. 1267–1274 (2002)
31. McDougall C.G. et al.: The Barrow Ruptured Aneurysm Trial.: *J. Neurosurg.* 116. 135–144 (2012)
32. Naggara O.N. et al.: Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy.: *Radiology* 256. 887–897 (2010)
33. Kotowski M. et al.: Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84. 42–48 (2013)
34. Caveney A.F. et al.: Neuropsychological Changes in Patients Undergoing Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms.: *Neurosurgery* 84. 581–587 (2019)
35. Feigin V.L. et al.: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies.: *Stroke* 36. 2773–2780 (2005)
36. Greving J.P. et al.: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies.: *Lancet Neurol.* 13. 59–66 (2014)
37. Weir B. et al.: The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms.: *J. Neurosurg.* 99. 447–451 (2003)
38. Carter B.S. et al.: Epidemiology of the size distribution of intracranial bifurcation aneurysms: smaller size of distal aneurysms and increasing size of unruptured aneurysms with age.: *Neurosurgery* 58. 217–223; discussion 217–223 (2006)
39. UCAS Japan Investigators et al.: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort.: *N. Engl. J. Med.* 366. 2474–2482 (2012)

40. Sonobe M. et al.: Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan.: *Stroke* 41. 1969–1977 (2010)
41. Broderick J.P. et al.: Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms.: *Stroke* 40. 1952–1957 (2009)
42. van Rooij W.J. et al.: 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 29. 976–979 (2008)
43. Wong S.C. et al.: Benefits of 3D rotational DSA compared with 2D DSA in the evaluation of intracranial aneurysm.: *Acad. Radiol.* 19. 701–707 (2012)
44. Raghavan M.L. et al.: Quantified aneurysm shape and rupture risk.: *J. Neurosurg.* 102. 355–362 (2005)
45. Dhar S. et al.: Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment.: *Neurosurgery* 63. 185–196; discussion 196-197 (2008)
46. Juvela S.: Risk factors for multiple intracranial aneurysms.: *Stroke* 31. 392–397 (2000)
47. Rahman M. et al.: Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study.: *Stroke* 41. 916–920 (2010)
48. Xiang J. et al.: Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture.: *Stroke* 42. 144–152 (2011)
49. Kashiwazaki D. et al.: Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms.: *Stroke* 44. 2169–2173 (2013)
50. Tykocki T. et al.: Morphometric predictors of posterior circulation aneurysms risk rupture.: *Neurol. Res.* 36. 733–738 (2014)
51. Mocco J. et al.: Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis.: *Neurosurgery* 82. 491–496 (2018)
52. Ujiie H. et al.: Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm?: *Neurosurgery* 48. 495–502; discussion 502-503 (2001)
53. Amenta P.S. et al.: Analysis of nonmodifiable risk factors for intracranial aneurysm rupture in a large, retrospective cohort.: *Neurosurgery* 70. 693–699; discussion 699-701 (2012)
54. Backes D. et al.: PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth.: *Stroke* 46. 1221–1226 (2015)
55. Kleinloog R. et al.: Risk Factors for Intracranial Aneurysm Rupture: A Systematic Review.: *Neurosurgery* 82. 431–440 (2018)
56. Backes D. et al.: PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth.: *Stroke* 46. 1221–1226 (2015)
57. van der Kamp L.T. et al.: Risk of Rupture After Intracranial Aneurysm Growth.: *JAMA Neurol.* 78. 1228–1235 (2021)
58. Cezbral J.R. et al.: Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity.: *IEEE Trans. Med. Imaging* 24. 457–467 (2005)
59. Saalfeld S. et al.: Reconstruction of 3D Surface Meshes for Blood Flow Simulations of Intracranial Aneurysms. Bremen, Germany 2015.
60. Berg P., O. Beuing: Multiple intracranial aneurysms: a direct hemodynamic comparison between ruptured and unruptured vessel malformations.: *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 13. 83–93 (2018)
61. Lee S.-W. et al.: Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation.: *J. Biomech. Eng.* 131. 061013 (2009)

62. Cebal J.R. et al.: Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32. 145–151 (2011)
63. Xiang J. et al.: CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 35. 1849–1857 (2014)
64. Berg P. et al.: A review on the reliability of hemodynamic modeling in intracranial aneurysms: why computational fluid dynamics alone cannot solve the equation.: *Neurosurg. Focus* 47. E15 (2019)
65. Kassell N.F., J.C. Torner: Size of intracranial aneurysms.: *Neurosurgery* 12. 291–297 (1983)
66. Forget T.R. et al.: A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms.: *Neurosurgery* 49. 1322–1325; discussion 1325-1326 (2001)
67. Juvela S. et al.: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture.: *J. Neurosurg.* 108. 1052–1060 (2008)
68. Hasson F. et al.: Research guidelines for the Delphi survey technique.: *J. Adv. Nurs.* 32. 1008–1015 (2000)
69. Etminan N. et al.: Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group.: *Stroke* 45. 1523–1530 (2014)
70. Juvela S.: Treatment Scoring of Unruptured Intracranial Aneurysms.: *Stroke* 50. 2344–2350 (2019)
71. Backes D. et al.: ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms.: *Neurology* 88. 1600–1606 (2017)
72. Sánchez van Kammen M. et al.: External Validation of the ELAPSS Score for Prediction of Unruptured Intracranial Aneurysm Growth Risk.: *J. Stroke* 21. 340–346 (2019)
73. Wermer M.J.H. et al.: Yield of short-term follow-up CT/MR angiography for small aneurysms detected at screening.: *Stroke* 37. 414–418 (2006)
74. Ishibashi T. et al.: Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors.: *Stroke* 40. 313–316 (2009)
75. Juvela S. et al.: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study.: *Stroke* 44. 2414–2421 (2013)
76. Neyazi B. et al.: Evaluation of the risk of rupture of intracranial aneurysms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to the PHASES score.: *Neurosurg. Rev.* 42. 489–492 (2019)
77. Hilditch C.A. et al.: Application of PHASES and ELAPSS scores to ruptured cerebral aneurysms: how many would have been conservatively managed?: *J. Neurosurg. Sci.* (2018)
78. Pagiola I. et al.: The PHASES score: To treat or not to treat? Retrospective evaluation of the risk of rupture of intracranial aneurysms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.: *J. Neuroradiol. J. Neuroradiol.* (2019)
79. Bijlenga P. et al.: PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study.: *Stroke* 48. 2105–2112 (2017)
80. Xiang J. et al.: Rupture Resemblance Score (RRS): toward risk stratification of unruptured intracranial aneurysms using hemodynamic-morphological discriminants.: *J. Neurointerventional Surg.* 7. 490–495 (2015)
81. Xiang J. et al.: Hemodynamic-morphological discriminant models for intracranial aneurysm rupture remain stable with increasing sample size.: *J. Neurointerventional Surg.* 8. 104–110 (2016)

82. Detmer F.J. et al.: Development and internal validation of an aneurysm rupture probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics.: *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 13. 1767–1779 (2018)
83. Strother C.M., J. Jiang: Intracranial aneurysms, cancer, x-rays, and computational fluid dynamics.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33. 991–992 (2012)
84. Dengler J. et al.: The rationale and design of the Giant Intracranial Aneurysm Registry: a retrospective and prospective study.: *Int. J. Stroke Off. J. Int. Stroke Soc.* 6. 266–270 (2011)
85. Marks P.V. et al.: Racial differences between Maori and European New Zealanders in aneurysmal subarachnoid haemorrhage.: *Br. J. Neurosurg.* 7. 175–181 (1993)
86. Mahindu A. et al.: Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney.: *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 15. 617–621 (2008)
87. van Munster C.E.P. et al.: Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005.: *Stroke* 39. 3166–3171 (2008)
88. McDowell M.M. et al.: Demographic and clinical predictors of multiple intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage.: *J. Neurosurg.* 128. 961–968 (2018)
89. Ostergaard J.R., E. Høg: Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hypertension and gender.: *J. Neurosurg.* 63. 49–55 (1985)
90. Qureshi A.I. et al.: Risk factors for multiple intracranial aneurysms.: *Neurosurgery* 43. 22–26; discussion 26-27 (1998)
91. Rinkel G.J. et al.: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review.: *Stroke* 29. 251–256 (1998)
92. Yasui N. et al.: Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms.: *Neurosurgery* 40. 1155–1159; discussion 1159-1160 (1997)
93. Burns J.D. et al.: Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors.: *Stroke* 40. 406–411 (2009)
94. Matsumoto K. et al.: Incidence of growth and rupture of unruptured intracranial aneurysms followed by serial MRA.: *Acta Neurochir. (Wien)* 155. 211–216 (2013)
95. Guan J. et al.: Factors influencing management of unruptured intracranial aneurysms: an analysis of 424 consecutive patients.: *J. Neurosurg.* 127. 96–101 (2017)
96. Clarke M.: Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms.: *Neuroradiology* 50. 653–664 (2008)
97. Ren Y. et al.: Reproducibility of image-based computational models of intracranial aneurysm: a comparison between 3D rotational angiography, CT angiography and MR angiography.: *Biomed. Eng. Online* 15. 50 (2016)
98. Berg P. et al.: Does the DSA reconstruction kernel affect hemodynamic predictions in intracranial aneurysms? An analysis of geometry and blood flow variations.: *J. NeuroInterventional Surg.* 10. 290–296 (2018)
99. Piccinelli M. et al.: Automatic neck plane detection and 3D geometric characterization of aneurysmal sacs.: *Ann. Biomed. Eng.* 40. 2188–2211 (2012)
100. Saalfeld S. et al.: Semiautomatic neck curve reconstruction for intracranial aneurysm rupture risk assessment based on morphological parameters.: *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 13. 1781–1793 (2018)
101. Janiga G. et al.: The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase I: Prediction of Rupture Status in Intracranial Aneurysms.: *Am. J. Neuroradiol.* 36. 530–536 (2015)

102. Chnafa C. et al.: Better Than Nothing: A Rational Approach for Minimizing the Impact of Outflow Strategy on Cerebrovascular Simulations.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 39. 337–343 (2018)
103. Berg P. et al.: The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013--Phase II: Variability of Hemodynamic Simulations in Two Intracranial Aneurysms.: *J. Biomech. Eng.* 137. 121008 (2015)
104. Neyazi B. et al.: Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters.: *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 13. 1756286420966159 (2020)
105. Lv N. et al.: Morphological Parameters Related to Aneurysm Wall Enhancement in Patients with Multiple Intracranial Aneurysms.: *World Neurosurg.* 114. e338–e343 (2018)
106. Zhou Z. et al.: Is Regular Screening for Intracranial Aneurysm Necessary in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta-analysis.: *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 44. 75–82 (2017)
107. Dong Q.-L. et al.: Comparison of surgical and endovascular approaches in the management of multiple intracranial aneurysms.: *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 32. 129–135 (2016)
108. Zhang Y. et al.: Influence of morphology and hemodynamic factors on rupture of multiple intracranial aneurysms: matched-pairs of ruptured-unruptured aneurysms located unilaterally on the anterior circulation.: *BMC Neurol.* 14. 253 (2014)
109. Jing L. et al.: Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured.: *PloS One* 10. e0132494 (2015)
110. Liang L. et al.: Towards the Clinical utility of CFD for assessment of intracranial aneurysm rupture - a systematic review and novel parameter-ranking tool.: *J. Neurointerventional Surg.* 11. 153–158 (2019)
111. Gignac G.E., E.T. Szodorai: Effect size guidelines for individual differences researchers.: *Personal. Individ. Differ.* 102. 74–78 (2016)
112. Tremmel M. et al.: Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: results from a virtual experimental study.: *Neurosurgery* 64. 622–630; discussion 630-631 (2009)
113. Ryu C.-W. et al.: Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio.: *Neuroradiology* 53. 883–889 (2011)
114. Himburg H.A. et al.: Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability.: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 286. H1916-1922 (2004)
115. de Rooij N.K. et al.: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78. 1365–1372 (2007)
116. Berg P. et al.: Multiple Aneurysms AnaTomy CHallenge 2018 (MATCH): Phase I: Segmentation.: *Cardiovasc. Eng. Technol.* 9. 565–581 (2018)
117. Fahrig R. et al.: A three-dimensional cerebrovascular flow phantom.: *Med. Phys.* 26. 1589–1599 (1999)
118. Chalouhi N. et al.: Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation.: *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 32. 1659–1676 (2012)
119. Wynn T.A.: Cellular and molecular mechanisms of fibrosis.: *J. Pathol.* 214. 199–210 (2008)
120. Crompton M.R.: Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms.: *Br.*

Med. J. 1. 1138–1142 (1966)

121. Frösen J. et al.: Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases.: *Stroke* 35. 2287–2293 (2004)

122. Chalouhi N. et al.: Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture.: *Stroke* 44. 3613–3622 (2013)

123. Samaniego E.A. et al.: Vessel wall imaging in intracranial aneurysms.: *J. Neurointerventional Surg.* 11. 1105–1112 (2019)

124. Larsen N. et al.: Vessel Wall Enhancement in Unruptured Intracranial Aneurysms: An Indicator for Higher Risk of Rupture? High-Resolution MR Imaging and Correlated Histologic Findings.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 39. 1617–1621 (2018)

125. Omodaka S. et al.: Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis.: *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 34. 121–129 (2012)

126. Xiao W. et al.: Low Wall Shear Stress Is Associated with Local Aneurysm Wall Enhancement on High-Resolution MR Vessel Wall Imaging.: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 39. 2082–2087 (2018)

127. Larsen N. et al.: Multimodal validation of focal enhancement in intracranial aneurysms as a surrogate marker for aneurysm instability.: *Neuroradiology* (2020)

128. Chalouhi N. et al.: Localized increase of chemokines in the lumen of human cerebral aneurysms.: *Stroke* 44. 2594–2597 (2013)

129. Swiatek V.M. et al.: Aneurysm Wall Enhancement Is Associated With Decreased Intracavitary IL-10 and Morphological Features of Instability.: *Neurosurgery* 89. 664–671 (2021)

## **Danksagung**

Ich möchte mich zuallererst bei Herrn Prof. Dr. med. Sandalcioglu, Direktor der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg, bedanken, der mir mit seiner konstruktiven Kritik jederzeit beratend zur Seite stand und mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen. Ich möchte mich darüber hinaus für die herausragende und außergewöhnliche klinische und wissenschaftliche Förderung, die mir bereits während meines Studiums zu Teil wurde, bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Belal Neyazi. Ich danke ihm nicht nur für die unermüdliche Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Doktorarbeit, sondern auch für die stetige Ermutigung zur Überwindung von Herausforderungen und Verbesserung der eigenen Leistungen.

Frau PD Dr.-Ing. Sylvia Saalfeld und Herrn PD Dr.-Ing. Philipp Berg danke ich besonders für die Hilfestellung und Hilfsbereitschaft bei der morphologischen und hämodynamischen Analyse, sowie für die hervorragende Zusammenarbeit.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, dafür, dass ich durch ihre uneingeschränkte, liebevolle Begleitung auf dem langen Weg durch mein Studium und die Erarbeitung dieser Doktorarbeit nie die Wichtigkeit der Familie aus den Augen verlieren konnte.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Evaluation des Rupturrisikos von multiplen intrakraniellen Aneurysmen: Erarbeitung eines praktikablen Regressionsmodells anhand semiautomatischer, morphologischer Analysen und Blutflusssimulationen individueller 3D-Gefäßrekonstruktionen**

in der Klinik für Neurochirurgie mit Unterstützung durch PD Dr. med. Belal Neyazi, PD Dr.-Ing. Sylvia Saalfeld, Dr.-Ing. Philipp Berg und Frau Dipl.-Psych. Maria Luz ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

## **Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung**

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den

Unterschrift

## Darstellung des Bildungsweges

---

### Personalien

---

Vanessa Magdalena Swiatek

Geboren am 02.12.1996 in Gehrden

---

### Bildungsweg

---

<b>2007-07/2014</b>	<b>Georg-Büchner-Gymnasium, Seelze-Letter</b> Abiturnote: 1,4
<b>11/2014 – 06/2015</b>	<b>Gemeinschaft für integrative Behindertenarbeit GmbH, Hannover</b> Freiwilliges soziales Jahr
<b>07/2015-08/2015</b>	<b>Diakovere Annastift, Hannover</b> Krankenpflegepraktikum
<b>Seit 10/2015</b>	<b>Medizinische Hochschule Hannover, Hannover</b> Studium der Humanmedizin Erlangung der Approbation 11/2021

---

### Famulaturen

---

<b>03/2018</b>	<b>KRH Klinikum Nordstadt, Hannover</b> Klinik für Neurochirurgie Chefarzt: Prof. Dr. med. I.E. Sandalcioglu
<b>08/2018</b>	<b>International Neuroscience Institute, Hannover</b> Klinik für Neurochirurgie Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. M. Samii
<b>09/2018</b>	<b>Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Oldenburg</b> Klinik für Neurochirurgie Chefarzt: Dr. med. F. Meyer
<b>04/2019</b>	<b>Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen</b> Klinik für Neurochirurgie Direktor: Univ. Prof. Dr. med. M. Tatagiba
<b>07/2019</b>	<b>Internistische Gemeinschaftspraxis in Seelze</b> Hausärztliche Versorgung Fachärztin für Innere Medizin: Dr. med. B. Bock
<b>09/2019</b>	<b>Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg</b> Klinik für Neurochirurgie Direktor: Prof. Dr. med. I.E. Sandalcioglu

---

---

## **Forschungsarbeiten**

---

### **Publikationen**

**Swiatek VM**, Stein KP, Cukaz HB, Rashidi A, Skalej M, Mawrin C, Sandalcioglu IE, Neyazi B. Spinal intramedullary schwannomas-report of a case and extensive review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2021 Aug;44(4):1833-1852.

Neyazi B, **Swiatek VM**, Skalej M, Beuing O, Stein KP, Hattingen J, Preim B, Berg P, Saalfeld S, Sandalcioglu IE. Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Dec 14;13:1756286420966159.

**Swiatek VM**, Neyazi B, Roa JA, Zanaty M, Samaniego EA, Ishii D, Lu Y, Sandalcioglu IE, Saalfeld S, Berg P, Hasan DM. Aneurysm Wall Enhancement Is Associated With Decreased Intracranial IL-10 and Morphological Features of Instability. *Neurosurgery.* 2021 Sep 15;89(4):664-671.

### **Kongressbeitrag**

“Rupture Risk Assessment based on clinical, morphological and hemodynamic parameters in patients with multiple aneurysms” **ePoster, DGNC 2019 in Würzburg**

“Multiple intracranial aneurysms: the PHASES Scores applicability and accuracy in 275 patients harboring 661 intracranial aneurysms” **ePoster, DGNC 2021 online**

### **Forschungsaufenthalt Carver College of Medicine – University of Iowa**

Department of Neurosurgery

Supervisor: Prof. David M. Hasan

---

Magdeburg, den

Unterschrift

## Anlagen

- Publikation der hier präsentierten Ergebnisse
- ⇒ Neyazi B, Swiatek VM, Skalej M, Beuing O, Stein KP, Hattingen J, Preim B, Berg P, Saalfeld S, Sandalcioglu IE. **Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters.** Ther Adv Neurol Disord. 2020 Dec 14;13:1756286420966159.

# Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters

Belal Neyazi<sup>1</sup>, Vanessa M. Swiatek, Martin Skalej, Oliver Beuing, Klaus-Peter Stein, Jörg Hattingen, Bernhard Preim, Philipp Berg, Sylvia Saalfeld<sup>2</sup> and I. Erol Sandalcioglu<sup>3</sup>

## Abstract

**Introduction:** A multitude of approaches have been postulated for assessing the risk of intracranial aneurysm rupture. However, the amount of potential predictive factors is not applicable in clinical practice and they are rejected in favor of the more practical PHASES score. For the subgroup of multiple intracranial aneurysms (MIAs), the PHASES score might severely underestimate the rupture risk, as only the aneurysm with the largest diameter is considered for risk evaluation.

**Methods:** In this study, we investigated 38 patients harboring a total number of 87 MIAs with respect to their morphological and hemodynamical characteristics. For the determination of the best suited parameters regarding their predictive power for aneurysm rupture, we conducted three phases of statistical evaluation. The statistical analysis aimed to identify parameters that differ significantly between ruptured and unruptured aneurysms, show smallest possible correlations among each other and have a high impact on rupture risk prediction.

**Results:** Significant differences between ruptured and unruptured aneurysms were found in 16 out of 49 parameters. The lowest correlation were found for gamma, aspect ratio (AR1), aneurysm maximal relative residence time (Aneurysm\_RRT\_max) and aneurysm mean relative residence time. The data-driven parameter selection yielded a significant correlation of only two parameters (AR1 and the Aneurysm\_RRT\_max) with rupture state (area under curve=0.75).

**Conclusion:** A high number of established morphological and hemodynamical parameters seem to have no or only low effect on prediction of aneurysm rupture in patients with MIAs. For best possible rupture risk assessment of patients with MIAs, only the morphological parameter AR1 and the hemodynamical parameter Aneurysm\_RRT\_max need to be included in the prediction model.

**Keywords:** hemodynamics, morphology, multiple intracranial aneurysms, rupture risk assessment, unruptured intracranial aneurysms

Received: 12 July 2020; revised manuscript accepted: 21 September 2020.

## Introduction

Intracranial aneurysms (IAs) are vascular dilations, which can lead to subarachnoid hemorrhage (SAH) with poor prognosis.<sup>1–3</sup> Furthermore, SAH is associated with significant socioeconomic consequences due to long-term disability and loss of productive life years.<sup>4</sup>

Multiple intracranial aneurysms [(MIAs)  $\geq 2$  IAs] form an important subgroup occurring in about 20% of IA carriers.<sup>5</sup> MIAs are associated with cardiovascular risk factors like hypertension and smoking.<sup>5–8</sup> Several characteristics are described, which define this subgroup: MIAs appear more often in women and older patients;<sup>5–8</sup> patients

*Ther Adv Neurol Disord*

2020, Vol. 13: 1–11

DOI: 10.1177/  
1756286420966159

© The Author(s), 2020.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

Correspondence to:

**Belal Neyazi**  
Department of  
Neurosurgery, Otto-  
von-Guericke University,  
Leipziger Straße 44,  
Magdeburg, Saxony Anhalt  
39120, Germany  
[belal.neyazi@med.ovgu.de](mailto:belal.neyazi@med.ovgu.de)

**Vanessa M. Swiatek**  
Department of  
Neurosurgery, Otto-  
von-Guericke University,  
Magdeburg, Saxony  
Anhalt, Germany

**Martin Skalej**  
**Oliver Beuing**  
Department of  
Neuroradiology, Otto-  
von-Guericke University,  
Magdeburg, Saxony  
Anhalt, Germany

**Klaus-Peter Stein**  
Department of  
Neurosurgery, Otto-  
von-Guericke University,  
Magdeburg, Saxony  
Anhalt, Germany

**Jörg Hattingen**  
Institute of Neuroradiology,  
KRH Klinikum Nordstadt,  
Hanover, Niedersachsen,  
Germany

**Bernhard Preim**  
Department of Simulation  
and Graphics, Otto-von-  
Guericke University,  
Magdeburg, Saxony Anhalt,  
Germany

**Philipp Berg**  
Department of Fluid  
Dynamics and Technical  
Flows, Otto-von-Guericke  
University, Magdeburg,  
Saxony Anhalt, Germany;  
Research Campus  
STIMULATE, Magdeburg,  
Germany

**Sylvia Saalfeld**  
Department of Simulation  
and Graphics, Otto-von-  
Guericke University,  
Magdeburg, Saxony Anhalt,  
Germany;  
Research Campus  
STIMULATE, Magdeburg,  
Germany



**I. Erol Sandalcioglu**

Department of  
Neurosurgery, Otto-  
von-Guericke University,  
Magdeburg, Saxony  
Anhalt, Germany

§The authors contributed  
equally to the study.

with MIAs are more likely to have a familial predisposition for IA formation and longitudinal studies showed a higher rate of aneurysm growth.<sup>5,9,10</sup> Furthermore, the discussion about the higher risk rupture of MIAs compared with singular IAs forms a controversy in the treatment decision of these patients.<sup>11–15</sup>

Over the last decade a huge number of morphological and hemodynamic parameters as predictive factors for aneurysm rupture has been introduced.<sup>16–23</sup> As a limitation, these studies do not specifically address the subgroup of MIAs. Furthermore, the amount of potential predictive factors is not practical and thus does not impact rupture risk assessment in clinical practice. As a consequence, treatment decisions in most neurovascular centers for MIAs are mainly based on the PHASES score. This is indeed practical but might severely underestimate the rupture risk for the MIA subgroup, as only the aneurysm with the largest diameter is considered for risk evaluation.<sup>24</sup> Another approach to estimate the rupture risk of IAs is the establishment of reliable regression models, which combine morphological and hemodynamic predictive factors. Namely, two regression models showed a high area under the curve (AUC) of 0.84 and 0.86, respectively.<sup>20,25</sup> Nonetheless, neither of these models addresses the different subgroups of IAs specifically.

We investigated how many parameters are necessary for aneurysm status prediction and how much prediction power the potential parameters have. We focused exclusively on morphological and hemodynamic parameters. Therefore, we raised the number of these parameters from 13 used by Xiang *et al.*<sup>20</sup> to 49 (21 morphological and 28 hemodynamic) parameters. Moreover, we aimed to keep the influence of patient characteristics on rupture of IAs as constant as possible by using data from 38 patients with MIAs, with one ruptured and at least one unruptured IA. Based on this unique approach, the patient characteristics do not influence the results, yet they allow a clear relation of both morphological and hemodynamic characteristics to rupture status. In our study, first, we investigated the statistical significance of the difference between ruptured intracranial aneurysms (RIAs) and unruptured intracranial aneurysms (UIAs) with respect to their parameters. We selected the most important (with respect to the predictive power) parameters for further analyses. In the second phase, we examined whether the parameters contain redundant information by calculating

correlations between them. We chose the parameter combinations with low information overlap for a regression analysis, which should be able to predict the aneurysm rupture status.

### Materials and methods

After obtaining permission from the local ethics committee of the Hanover Medical School and the Otto-von-Guericke University, we retrospectively analyzed the data of all patients who presented with a SAH and were treated at our Neurovascular Center in Hanover and Magdeburg between 2012 and 2019. Inclusion criteria for this study were: all patients had at least two IAs, of which one had ruptured; all patients had undergone complete neuroradiological diagnostics including three-dimensional (3D) rotational angiography (RA) and the ruptured aneurysm was identified by intraoperative findings or computed tomography scan imaging. Patients who suffered from a SAH and did not present with another IA were excluded. In addition, all patients who had not undergone complete neuroradiological diagnostic were excluded. Furthermore, all patients who suffered from fusiform aneurysms, additional vascular anomalies (e.g. arteriovenous malformation, Moyamoya disease, dural arteriovenous fistula) or polycystic kidney disease were excluded.

A total of 38 patients harboring 87 IAs were included in this study; the mean age at SAH was 57.5 years. Patients characteristics are shown in Table 1.

#### Extraction of morphological and hemodynamic parameters

From the reconstructed and digital subtracted 3D RA dataset, 3D surface models were extracted according to Saalfeld *et al.*<sup>26</sup> Next, we applied a semiautomatic neck curve segmentation, which also allows for the automatic extraction of 21 morphological parameters<sup>27</sup> (Figure 1, Table 2). In contrast to manual measurement, an improved objective observation of the 3D vessel, as well as the possibility of the analysis of large volumes of data in a short time can be exploited. Based on the 3D surface model, highly resolved, time-dependent blood flow simulations using computational fluid dynamics were carried out in accordance with Berg *et al.*<sup>28</sup> We included the following boundary conditions: scaled flow rates at the inlet opening from a healthy volunteer,<sup>29</sup> pressure distribution at

the outlet openings,<sup>30</sup> and rigid vessel walls. Blood was treated as a Newtonian fluid (1055 kg/m<sup>3</sup>) with constant viscosity (4 mPa·s) and the flow was assumed to be laminar. For each case, the simulation of three cardiac cycles was performed, of which only the last cycle was included in the analysis of the 28 extracted hemodynamic parameters<sup>21</sup> (Figure 2, Table 2).

### Statistical analysis

For the determination of the best suited parameters based on their predictive power we conducted three phases of statistical evaluation using R version 3.5.3.

In the first phase of the statistical analysis, we analyzed the parameters in more detail with respect to differences between RIAs and UIAs. As each patient of our study harbored a RIA and at least one UIA, we tested the possible superiority of a multilevel model compared with hierarchical logistic regression analysis. If this was the case, a multilevel model was employed. Otherwise, deviation from normal distribution was tested based on histogram analysis in combination with skew and kurtosis values divided by two standard errors. Because significant values in large samples arise from even small deviations from normality, we decided on a threshold of 3.5. If the variables exceeded this threshold, they were transformed by means of logarithmization. Parameters with several equal (zero) values were analyzed with the nonparametric Wilcoxon rank-sum test, while the remaining parameters were evaluated with parametric Welch two sample *t*-test. The underlying dataset was screened with respect to outliers and plausibility of values. IAs were excluded from further analysis due to outliers (mean  $\pm 4 \times$  standard deviation) in the data, which affected nine parameters of six aneurysms. Another IA was excluded due to a failure of the neck reconstruction.

For the second phase, correlation analysis between significant parameters from phase one was evaluated to identify independent parameters which do not correlate with each other. We used parametrical Pearson product-moment correlation for normally distributed parameters and nonparametrical Spearman's rank-sum correlation for non-normally distributed parameters.

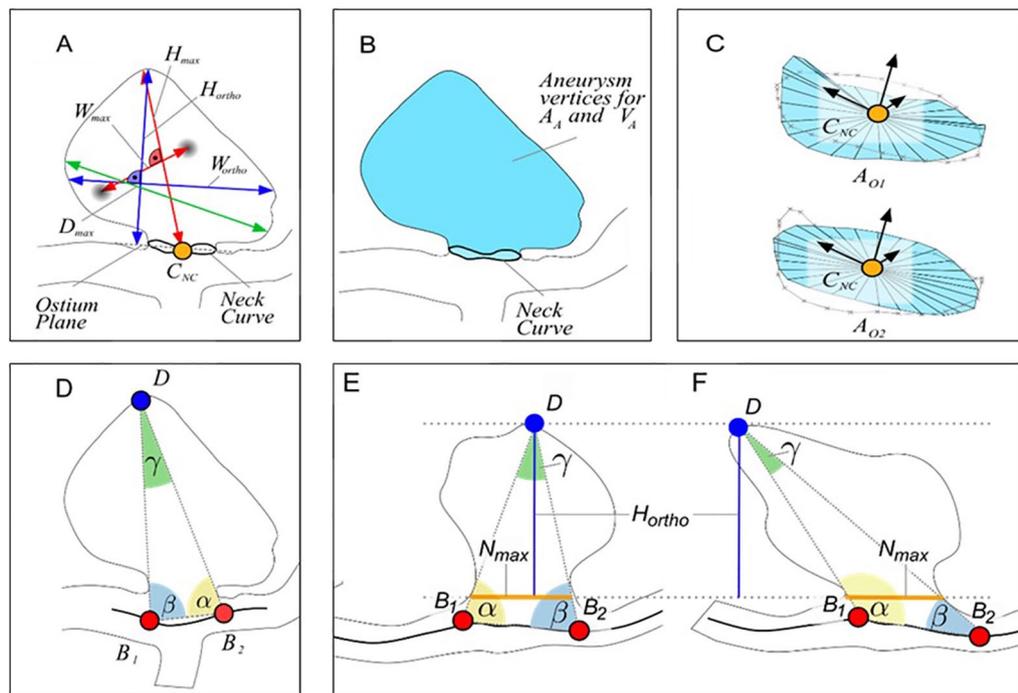
In phase three, a hierarchical logistic regression analysis was performed based on the groups of

**Table 1.** Patients characteristics for all cases.

Patient characteristics	<i>n</i>	Percentage
Male	9	24%
Female	29	76%
Hypertension	24	63%
No hypertension	14	37%
Age <70 years	33	89%
Age $\geq$ 70 years	5	11%
<b>Localization of IA</b>		
Anterior cerebral artery	3	3%
Anterior communicating artery	15	17%
Internal carotid artery	13	15%
Middle cerebral artery	30	35%
Posterior communicating artery	11	13%
Basilar artery	9	10%
Posterior cerebral artery	2	2%
Others	4	5%
<b>Number of IAs</b>		
2 IAs	29	76%
3 IAs	7	18%
4 IAs	2	5%
	87	
IA, intracranial aneurysm.		

parameters with low correlations. Parameters were added to the model in order of their importance, for example, effect size, calculated in phase one and included in the model if they improved its prediction quality. For the logistic regression analyses, we had to exclude four IAs, as not all parameter values (problems of parameter extraction occurred due to certain complex, highly irregular aneurysm morphologies) were present in all variables.

In order to provide a qualitative comparison with the current most well-established prediction model, we applied the PHASES score to our MIA patient collective. We calculated the PHASES



**Figure 1.** Illustration of the morphological parameters  $H_{max}$ ,  $W_{max}$ ,  $H_{ortho}$ ,  $W_{ortho}$  and  $D_{max}$  (a). The semi-automatically determined neck curve separates the aneurysm from the parent vessel surface mesh and area  $A_A$  and volume  $V_A$  of the aneurysm sac are extracted (b). The surface area of the ostium is extracted for the reconstructed neck curve (OA1) as well as for the projected neck curve (OA2) (c). The angle-related parameters account for the tilting of the aneurysm (d-f). Even if the aspect ratio is identical,  $\gamma$  and  $\Delta\alpha\beta$  differ (e, f).<sup>27</sup>

- $A_A$ , Surface area of the aneurysm.
- $D_{max}$ , Maximum diameter of the aneurysm.
- $H_{max}$ , Maximum height of the aneurysm.
- $H_{ortho}$ , Height of the aneurysm, measured vertically to the aneurysm neck.
- $V_A$ , Volume of the aneurysm.
- $W_{max}$ , Maximum width perpendicular to  $H_{max}$ .
- $W_{ortho}$ , Maximum width perpendicular to  $H_{ortho}$ .

score, as described by Greving *et al.*,<sup>24</sup> for the largest IA.

### Results

Significant differences between RIAs and UIAs were found in 13 out of 21 morphological parameters. However, the results show medium effects ( $0.30 \leq r \leq 0.50$ ). Analysis of hemodynamic parameters yields differences between RIA and UIA for 3 out of 28 parameters. However, only one variable showed a medium effect (Aneurysm\_RRT\_max); other variables showed small effects.

In the second phase, we investigated the correlation of the 16 parameters identified in phase one using Spearman's rank-sum test. Morphological

parameters showed a correlation with each other, with the exception of gamma ( $0.05 < r < 0.30$ ) and AR1. Correlations between hemodynamic parameters showed medium and large effects. In terms of the correlation between morphological and hemodynamic parameters, Aneurysm\_RRT\_max and Aneurysm\_RRT\_mean showed the lowest correlations.

The presentation of the test statistics from the first and the second phase of the statistical analysis are published as online supplemental material.

Based on the results of phase two, we developed three models each containing two morphological and two hemodynamic parameters (which also exhibit a relatively low correlation to each other):

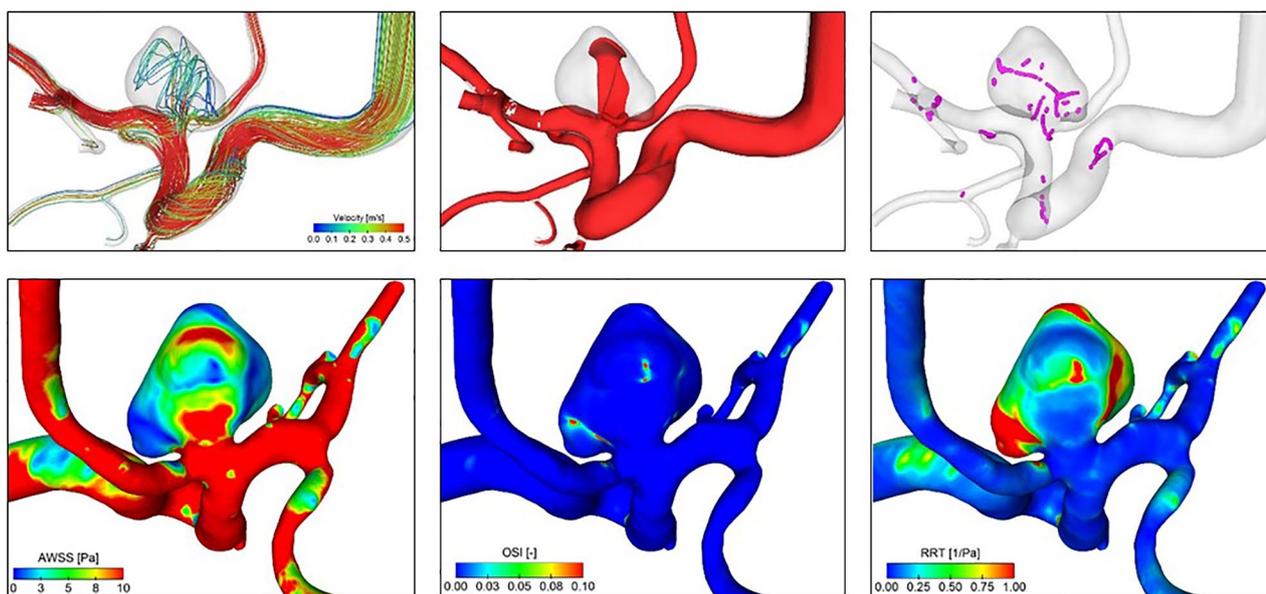
**Table 2.** List of the 21 morphological and 28 hemodynamic extracted parameters.<sup>19–21,23,27</sup>

	Parameter	Definition
Morphological parameters	$H_{\max}$	Maximum height of the aneurysm
	$W_{\max}$	Maximum width perpendicular to $H_{\max}$
	$D_{\max}$	Maximum diameter of the aneurysm
	$H_{\text{ortho}}$	Height of the aneurysm, measured vertically to the aneurysm neck
	$W_{\text{ortho}}$	Maximum width perpendicular to $H_{\text{ortho}}$
	$N_{\max}$	Maximum diameter of the aneurysm neck
	$N_{\text{avg}}$	Average diameter of the aneurysm neck
	AR1	Aspect ratio 1 ( $H_{\text{ortho}}/N_{\max}$ )
	AR2	Aspect ratio 2 ( $H_{\text{ortho}}/N_{\text{avg}}$ )
	EI	Ellipticity index ( $1-18^{1/3} V_{\text{CH}}^{2/3}/A_{\text{CH}}$ )
	NSI	Nonsphericity index ( $1-18^{1/3} V^{2/3}/A_A$ )
	UI	Undulation index ( $1-V/V_{\text{CH}}$ )
	$A_A$	Aneurysm area (Surface area of the aneurysm)
	OA1	Ostium area 1 (Area of the aneurysm ostium)
	OA2	Ostium area 2 (Area of the aneurysm ostium with the neck curve projected onto a plane)
	$V_A$	Volume of the aneurysm
	$V_{\text{CH}}$	Volume of the convex hull of the aneurysm
	$A_{\text{CH}}$	Surface area of the convex hull of the aneurysm
	Alpha	Angle at B1 describing angle from base line to the dome point
	Beta	Angle at B2 describing angle from base line to the dome point
	Gamma	Angle on the aneurysm dome depending on base points
Hemodynamic parameters	$A_{\text{inflow}}$	Area of the inflow at aneurysm ostium
	$A_{\text{inflow\_mean}}$	Mean area of the inflow at aneurysm ostium
	NeckFlowRate	Flow rate that enters the aneurysm at a certain time point
	MeanNeckInflowRate	NeckFlowRate averaged over one cardiac cycle
	$Q_{\text{vessel}}$	Flow rate within the parent vessel
	$Q_{\text{vessel mean}}$	Mean flow rate within the parent vessel
	$F_{\text{aneurysm}}$	Shear stress of the aneurysm area
	$F_{\text{high}}$	Shear stress of the aneurysm area under high wall shear stress
	$F_{\text{low}}$	Shear stress of the aneurysm area under low wall shear stress
	Aneurysm_AWSS_mean	Mean average wall shear stress of the aneurysm
	Aneurysm_AWSS_max	Maximal average wall shear stress of the aneurysm
	$A_{\text{high}}$	Area of the aneurysm under high wall shear stress
	$A_{\text{low}}$	Area of the aneurysm under low wall shear stress

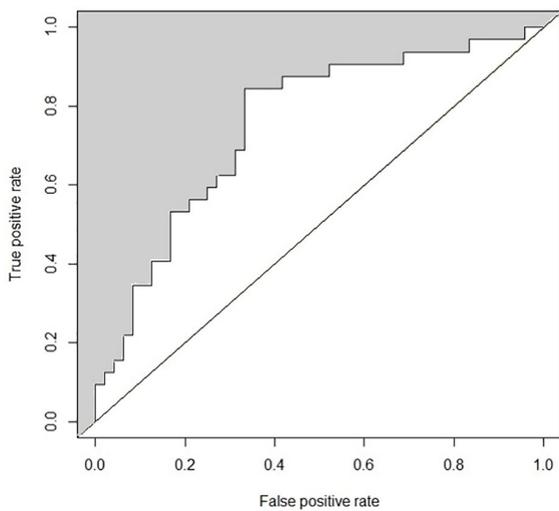
(Continued)

**Table 2.** (Continued)

Parameter	Definition
MeanAWSS_vessel	Mean average wall shear stress of the parent vessel
VarianceAWSS_vessel	Variance of the wall shear stress of the parent vessel
sdAWSS_vessel	Standard deviation of average wall shear stress occurring on the parent vessel
AWSS_vessel_high	Abnormally high average wall shear stress on the parent vessel
AWSS_vessel_low	Abnormally low average wall shear stress on the parent vessel
Aneurysm_OSI_mean	Mean oscillatory shear index of the aneurysm
Aneurysm_OSI_max	Maximal oscillatory shear index of the aneurysm
Aneurysm_RRT_mean	Mean relative residence time of the aneurysm
Aneurysm_RRT_max	Maximal relative residence time of the aneurysm
ICI	Inflow concentration index
ICI_mean	Mean inflow concentration index
SCI	Shear concentration index
HSI	High shear index
LSI	Low shear index
LSA	Low shear stress area percentage



**Figure 2.** Exemplary illustration of relevant hemodynamic parameters. Upper row (flow visualization) from left to right: cycle-averaged streamlines color-coding the velocity magnitude; mean isosurface velocity highlighting occurring flow structures; vortex core lines revealing complex flow and the presence of interacting vortices. Lower row (hemodynamic surface forces) from left to right: cycle-averaged wall shear stress (AWSS); oscillatory shear index (OSI); relative residence time (RRT).



**Figure 3.** Presentation of the AUC (0.75) of the final model. AR1 and Aneurysm\_RRT\_max were the only parameters leading to the models' prediction quality regarding aneurysm rupture status. They account for 13% of the variance in the aneurysm rupture status. Aneurysm\_RRT\_max, aneurysm maximal relative residence time; AR1, aspect ratio 1; AUC, area under the curve.

Model A: AR1, Aneurysm\_RRT\_max,  $W_{ortho}$ , A\_low  
 Model B: AR1,  $W_{ortho}$ , Aneurysm\_RRT\_mean, A\_low  
 Model C:  $W_{ortho}$ , gamma, Aneurysm\_RRT\_mean, A\_low

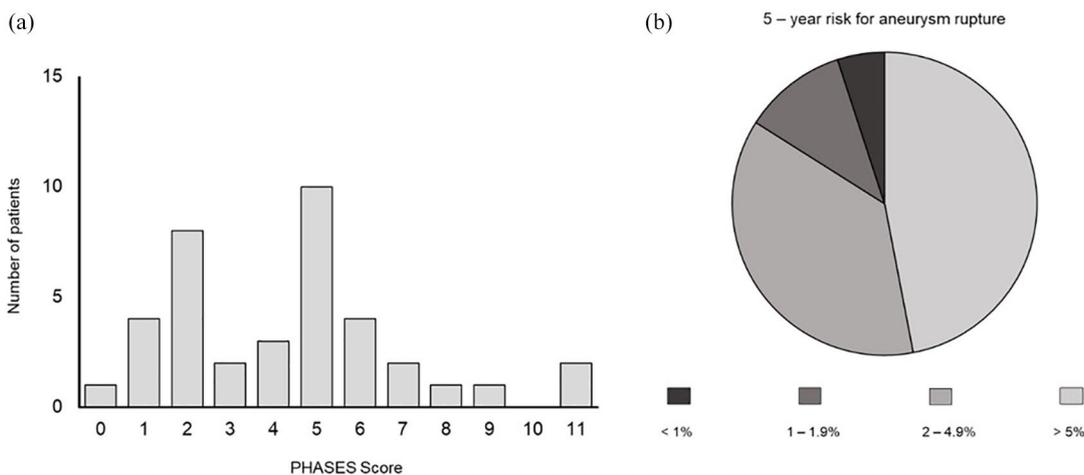
In the third phase, we constructed the regression models using forward selection. We tested each

model (Model A–C) for improvement of prediction quality by adding parameters. The analysis revealed a combination of two parameters (AR1,  $p=0.01$  and Aneurysm\_RRT\_max,  $p=0.04$ ) with significant improvement of the model. The AR1 was here defined as the height of the aneurysm neck measured vertically to the aneurysm neck ( $H_{ortho}$ ) divided by the maximum diameter of the aneurysm neck ( $N_{max}$ ), while the AR2 was defined as  $H_{ortho}$  divided by the average diameter of the aneurysm neck ( $N_{avg}$ ). Aneurysm\_RRT\_max describes the maximal relative residence time of the aneurysm. Both parameters account together for 13 % of the variance in the rupture status ( $R^2=0.13$ ). The AUC of the final model was 0.75. (Figure 3).

Analysis of PHASES score distribution showed that 84% of the patients had a PHASES score of 0–6 points with an estimated 5-year rupture risk of <2%. We observed the following distribution of corresponding 5-year rupture risk in our patient cohort of patients with MIA: 47% of all patients had a 5-year rupture risk of <1%, 37% of all patients had a 5-year rupture risk of 1–1.9%, 11% of all patients had a 5-year rupture risk of 2–4.9% and 5% of all patients had a 5-year rupture risk of >5%. (Figure 4).

**Discussion**

The concept of IAs as a homogenous disease is challenged by recent studies.<sup>5,31–35</sup> Among IA subgroups, MIAs constitute one of the most



**Figure 4.** (a) Distribution of PHASES score, values. (b) Corresponding estimated 5-year risk for aneurysm rupture in patients with MIA. MIA, multiple intracranial aneurysm.

important subgroups of patients harboring IAs, accounting for 20% of all IA patients.<sup>5</sup> In clinical practice, the presence of MIAs has an impact on treatment decisions.<sup>36,37</sup> Although, several studies elucidated the morphological and hemodynamic characteristics of MIA,<sup>38–40</sup> thus far a prediction model for MIAs has not been presented.

The PHASES score is established in the daily clinical practice in neurovascular centers; however, several limitations considering the rupture risk in the subgroup of MIAs are apparent. Although other studies already questioned the aneurysm size as the key parameter in rupture risk prediction,<sup>41,42</sup> the PHASES score still attributes this parameter as having the highest impact on aneurysm rupture. Furthermore, the PHASES score only integrates the cumulative rupture risk of patients with MIAs by taking earlier SAH into account. It is questionable whether this approach is able to reproduce the real cumulative rupture risk of patients with MIAs. Therefore, the introduction of a new prediction model based on morphological and hemodynamic parameters might lead to a better prediction.

As MIAs have the peculiarity of a location within the same patient, we aimed to use a nested comparison of IAs within the same patient. This approach would have been able to abbreviate the influence of patient characteristics on rupture risk of MIAs and lead to a stronger emphasis on morphological and hemodynamic characteristics. However, the application of a multilevel model only led in 6 of 49 parameters to a better model fit. Therefore, this finding implicates no significant impact of patients' characteristics on the prediction of aneurysm rupture in our cohort.

The first phase of our statistical analysis targeted the identification of morphological and hemodynamic parameters with high effect sizes in prediction of aneurysm rupture of MIA. With respect to that, we analyzed 49 (21 morphological and 28 hemodynamic) out of 81 established parameters<sup>43</sup> according to their significance level and, more importantly, to their effect sizes, revealing the precise parameter impact on the rupture risk. Although 13 morphological parameters and 3 hemodynamic parameters yielded significant results, they only achieved medium effect size. These findings suggest that a large number of introduced morphological and hemodynamic parameters show no significant results in

the rupture risk assessment of MIAs. In addition, significant parameters seem to have only a medium effect on the rupture prediction in our patient collective. Despite the high number of parameters examined in this study, it is important to point out that we did not include all established parameters in our analysis. Especially those parameters considering the parent vessel were not automatically extracted by our semiautomatic neck curve reconstruction. Therefore, we are not able to draw any conclusions regarding the influence of these parameters on the rupture risk of MIAs in the context of this study. However, it should be mentioned that among the group of parameters including information about the parent vessel, the size ratio (aneurysm size divided by the average parent vessel diameter) shows significant associations with the rupture of IAs in numerous studies.<sup>20,44–46</sup>

As previously reported studies affirmed correlations between a small number of morphological and hemodynamic parameters,<sup>17,20,47</sup> we considered it a possible cause for the medium effect sizes achieved in phase one. A potential explanation for strong correlations between morphological and hemodynamic parameters might be that they are all size-related to some extent. In phase two of our statistical analysis in order to investigate this hypothesis, we performed an extended investigation of correlations between the calculated parameters. The analysis revealed strong correlations between morphological and hemodynamic parameters in general. In order to minimize the number of parameters included in the final prediction model, we aimed to select parameters with the comparatively lowest correlations coefficients. The six selected parameters still showed medium to high correlation coefficients in the majority of cases. Based on these results, we assume that the introduction of new parameters will only advance the rupture risk prediction if they exhibit low correlations with existing aneurysm size-related parameters.

The final hierarchical logistic regression revealed a prediction model for patients with MIAs based on two parameters (AR1 and Aneurysm\_RRT\_max). Although the results published here are based on an extensive and meticulously performed analysis, our final prediction model only achieved an AUC of 0.75. In connection with the results revealed by phase one and two of our statistical analysis, the only moderately high AUC,

along with the low number of parameters with independent impact on rupture risk prediction, raises the question of whether morphological analysis and blood flow simulations are capable of improving the rupture risk assessment of patients with MIAs. However, further studies including a higher number of patients need to be carried out to evaluate the real impact of morphology and hemodynamics on the rupture of MIAs.

### Limitations

There are several limitations related to the study design and the used methodology. The number of patients with MIAs investigated in this study is low, compared with other studies addressing rupture risk assessment of IAs in general. To obtain results with significance for the clinical routine, a higher number of cases needs to be included in further investigations. In addition, the underlying classification of an IA as unruptured or ruptured is not based on a prospective study. Therefore, there might be a bias due to the unknown natural progression of an unruptured IA, which means that it is unclear whether these aneurysms would have ruptured during follow up. Apart from this, uncertainty remains as to whether aneurysm rupture leads to changes in aneurysm morphology and, therefore, influences the morphological analysis. Our semiautomatic neck curve segmentation shows limitations in the analysis of aneurysms with particularly complex morphology. The exclusion of these aneurysms due to reconstruction failures had implications for the further statistical analysis presented in this study. Finally, the implemented boundary conditions were not patient specific due to a lack of availability of patient-specific information on exact flow conditions and *in vivo* local wall thickness differences.

### Conclusion

A high number of established morphological and hemodynamic parameters seem to have no or low effect on the prediction of aneurysm rupture in patients with MIAs. Moreover, meaningful parameters show a high amount of correlations between each other and seem to contain redundant information due to their relation to the aneurysm size. New parameters could improve the prediction accuracy if they are not aneurysm size-related. Consequently, for best possible rupture risk assessment of patients with MIAs, only the morphological parameter AR1 and the hemodynamic

parameter Aneurysm\_RRT\_max need to be included in the prediction model.

### Acknowledgements

The authors thank Dr. Maria Luz for conducting the statistical analysis.

### Author's contributions

- Data acquisition: BN, VMS, SS
- Data analysis: BN, VMS, SS, PB, MS, JH, OB, KPS
- Conception and design of study: BN, SS, PB, MS, IES, BP
- Writing of manuscript: BN, VMS, SS

### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was partly funded by the Federal Ministry of Education and Research (grant number 13GW0095A) and the German Research Foundation (grant number SA 3461/2-1, BE 6230/2-1).

### Conflict of interest statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Ethics statement

The ethics committee waived the need for ethics approval due to the retrospective implementation of the study.

### ORCID iD

Belal Neyazi  <https://orcid.org/0000-0002-3163-0545>

### Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

### References

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, *et al.* Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626–636.
2. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, *et al.* International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus

- endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2002; 360: 1267–1274.
3. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, *et al.* Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet Lond Engl* 2003; 362: 103–110.
  4. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, *et al.* Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 635–642.
  5. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, *et al.* Risk factors for and clinical consequences of multiple intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 848–855.
  6. Ostergaard JR and Høg E. Incidence of multiple intracranial aneurysms. Influence of arterial hypertension and gender. *J Neurosurg* 1985; 63: 49–55.
  7. Qureshi AI, Suarez JI, Parekh PD, *et al.* Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 43: 22–26; discussion 26–27.
  8. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31: 392–397.
  9. Brown RD and Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014; 13: 393–404.
  10. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, *et al.* Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251–256.
  11. Guan J, Karsy M, Couldwell WT, *et al.* Factors influencing management of unruptured intracranial aneurysms: an analysis of 424 consecutive patients. *J Neurosurg* 2017; 127: 96–101.
  12. Burns JD, Huston J, Layton KF, *et al.* Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke* 2009; 40: 406–411.
  13. Juvela S, Poussa K, Lehto H, *et al.* Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 2414–2421.
  14. Matsumoto K, Oshino S, Sasaki M, *et al.* Incidence of growth and rupture of unruptured intracranial aneurysms followed by serial MRA. *Acta Neurochir (Wien)* 2013; 155: 211–216.
  15. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, *et al.* Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 40: 1155–1159; discussion 1159–1160.
  16. Raghavan ML, Ma B and Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* 2005; 102: 355–362.
  17. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, *et al.* Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery* 2008; 63: 185–196; discussion 196–197.
  18. Kleinloog R, de Mul N, Verweij BH, *et al.* Risk factors for intracranial aneurysm rupture: a systematic review. *Neurosurgery* 2018; 82: 431–440.
  19. Lee S-W, Antiga L and Steinman DA. Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation. *J Biomech Eng* 2009; 131: 061013.
  20. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, *et al.* Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 2011; 42: 144–152.
  21. Czebral JR, Mut F, Weir J, *et al.* Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 145–151.
  22. Lu G, Huang L, Zhang XL, *et al.* Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1255–1261.
  23. Xiang J, Tutino VM, Snyder KV, *et al.* CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1849–1857.
  24. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, *et al.* Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 59–66.
  25. Detmer FJ, Chung BJ, Mut F, *et al.* Development and internal validation of an aneurysm rupture probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13: 1767–1779.
  26. Saalfeld S, Berg P, Neugebauer M, *et al.* Reconstruction of 3D surface meshes for blood flow simulations of intracranial aneurysms. In: *Konferenz*

- für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC)*, Bremen, Germany, 2015.
27. Saalfeld S, Berg P, Niemann A, *et al.* Semiautomatic neck curve reconstruction for intracranial aneurysm rupture risk assessment based on morphological parameters. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13: 1781–1793.
  28. Berg P, Saalfeld S, Voß S, *et al.* A review on the reliability of hemodynamic modeling in intracranial aneurysms: why computational fluid dynamics alone cannot solve the equation. *Neurosurg Focus* 2019; 47: E15.
  29. Berg P, Stucht D, Janiga G, *et al.* Cerebral blood flow in a healthy Circle of Willis and two intracranial aneurysms: computational fluid dynamics versus four-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. *J Biomech Eng* 2014; 136: 041003.
  30. Chnafa C, Brina O, Pereira VM, *et al.* Better than nothing: a rational approach for minimizing the impact of outflow strategy on cerebrovascular simulations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 337–343.
  31. Strother CM and Jiang J. Intracranial aneurysms, cancer, x-rays, and computational fluid dynamics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 991–992.
  32. Lv N, Tang H, Chen S, *et al.* Morphological parameters related to aneurysm wall enhancement in patients with multiple intracranial aneurysms. *World Neurosurg* 2018; 114: e338–e343.
  33. Christiano LD, Gupta G, Prestigiacomo CJ, *et al.* Giant serpentine aneurysms. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E5.
  34. Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, *et al.* Is regular screening for intracranial aneurysm necessary in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2017; 44: 75–82.
  35. Dengler J, Heuschmann PU, Endres M, *et al.* The rationale and design of the Giant Intracranial Aneurysm Registry: a retrospective and prospective study. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 2011; 6: 266–270.
  36. Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, *et al.* The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015; 85: 881–889.
  37. Dong Q-L, Gao B-L, Cheng Z-R, *et al.* Comparison of surgical and endovascular approaches in the management of multiple intracranial aneurysms. *Int J Surg Lond Engl* 2016; 32: 129–135.
  38. Zhang Y, Yang X, Wang Y, *et al.* Influence of morphology and hemodynamic factors on rupture of multiple intracranial aneurysms: matched-pairs of ruptured-unruptured aneurysms located unilaterally on the anterior circulation. *BMC Neurol* 2014; 14: 253.
  39. Jing L, Fan J, Wang Y, *et al.* Morphologic and hemodynamic analysis in the patients with multiple intracranial aneurysms: ruptured versus unruptured. *PLoS One* 2015; 10: e0132494.
  40. Berg P and Beuing O. Multiple intracranial aneurysms: a direct hemodynamic comparison between ruptured and unruptured vessel malformations. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13: 83–93.
  41. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 2008; 50: 653–664.
  42. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, *et al.* Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 2010; 41: 1969–1977.
  43. Liang L, Steinman DA, Brina O, *et al.* Towards the clinical utility of CFD for assessment of intracranial aneurysm rupture - a systematic review and novel parameter-ranking tool. *J Neurointerventional Surg* 2019; 11: 153–158.
  44. Mocco J, Brown RD, Torner JC, *et al.* Aneurysm morphology and prediction of rupture: an international study of unruptured intracranial aneurysms analysis. *Neurosurgery* 2018; 82: 491–496.
  45. Kashiwazaki D and Kuroda S Sapporo SAH Study Group. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5mm) aneurysms. *Stroke* 2013; 44: 2169–2173.
  46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, *et al.* Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke* 2010; 41: 916–920.
  47. Ryu C-W, Kwon O-K, Koh JS, *et al.* Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology* 2011; 53: 883–889.