

# **Technische Universität München**

## **Fakultät für Medizin**

### **Untersuchung der kognitiven Veränderungen nach Behandlung nicht-rupturierter zerebraler Gefäßaneurysmen**

Matthias Bernhard Thaler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Benjamin P. Friedrich
2. Prof. Dr. Franz Schilling

Die Dissertation wurde am 09.02.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.12.2021 angenommen.

*Meiner Mama*

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>2</b>
2.1	Entstehung intrakranieller Aneurysmen	2
2.2	Lokalisation zerebraler Aneurysmen	3
2.3	Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren	4
2.4	Geometrie intrakranieller Aneurysmen	5
2.5	Klinik und Komplikationen	6
2.6	Therapie	7
2.7	Mikrochirurgisches Clipping	7
2.8	Endovaskuläre Aneurysmathherapie	8
2.9	Vergleich Coiling versus Clipping	10
2.10	Neuropsychologische Auswirkungen nach Therapie rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen	11
2.11	Posttraumatische Belastungsstörung	12
2.12	Depression	13
2.13	Generalisierte Angst- und Panikstörung	13
2.14	Hippocampusformation als zentrales Strukturorgan	14
<b>3</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>16</b>
4.1	Ethik	16
4.2	Patientenkollektiv	17
4.3	Untersuchungsablauf	18
4.4	Testbögen	18
4.4.1	MoCA	18
4.4.2	D2-Test	19
4.5	Fragebögen	21
4.5.1	HADS	21
4.5.2	BDI-V	21
4.5.3	IES-R	22
4.5.4	PDI	22
4.6	cMRT	23
4.7	Statistische Auswertung	24

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
5.1	Patientenkollektiv	26
5.2	Überprüfung der Normalverteilung	26
5.3	Auswertung der Test- und Fragebögen	27
5.3.1	MoCA	27
5.3.2	D2-Test	27
5.3.3	IES-R	29
5.3.4	PDI	30
5.3.5	BDI-V	31
5.3.6	HADS	31
5.3.7	Korrelation der HADS präoperativ mit dem IES-R postoperativ	33
5.4	Volumetrie	34
5.4.1	Allgemeine Volumina	34
5.4.2	Volumetrie des Temporallappens	34
5.4.3	Hippocampus	35
5.4.4	Korrelation zwischen dem Hippocampusvolumen und dem PDI	38
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>
6.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	39
6.2	Diskussion der Methodik	40
6.3	Diskussion der Ergebnisse	42
6.3.1	Traumatischer Einfluss der Interventionsmethode des Clippings	42
6.3.2	Entwicklung der Angst bei einem Aneurysma	43
6.3.3	Ausbildung einer PTSD und Problematik der Definition	46
6.3.4	Diskussion über die Volumina des Hippocampus	48
6.3.5	Der Hippocampus im Fokus einer PTSD	50
6.4	Limitationen der Studie	54
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Curriculum Vitae</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

s.	siehe
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
SAB	Subarachnoidalblutung
mRS	modified Rankin Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
D2-Test	D2-Konzentrationstest
PDI	Peritraumatic Distress Inventory
IES-R	Impact of Event Scale - reversed
BDI-V	vereinfachte Form: Beck-Depressions-Inventar
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety Depression Scale – Anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety Depression Scale – Depression
cMRT	Magnetresonanztomographie des Gesichtsschädels
A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACA	Arteria cerebri anterior
F1	Auslassfehler
F2	Verwechslungsfehler
Fges	gesamte Fehleranzahl
KL	Konzentrationsleistung
GZ	Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen
DTI	Diffusion tensor imaging
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10

## Abbildungsverzeichnis:

<i>Abbildung 2-1: Lokalisation intrazerebraler Aneurysmen mit prozentualer Auftretenshäufigkeit</i> .....	3
<i>Abbildung 2-2: Schema geometrischer Variablen</i> .....	5
<i>Abbildung 2-3: Darstellung des mikrochirurgischen Clippings</i> .....	8
<i>Abbildung 2-4: Darstellung des endovaskulären Coilings</i> .....	9
<i>Abbildung 4-1: Beispielhafter Ausschnitt einer korrekt bearbeiteten D2-Testzeile</i> .....	20
<i>Abbildung 4-2: Studienablauf</i> .....	25
<i>Abbildung 5-1: Gesamtpunktwert des MoCA</i> .....	27
<i>Abbildung 5-2: Quantitative Leistung des D2-Konzentrationstests, berechnet nach <math>GZ - 2 \times F</math></i> .....	28
<i>Abbildung 5-3: KL des D2-Tests</i> .....	28
<i>Abbildung 5-4: Gesamtpunktwerte des IES-R</i> .....	29
<i>Abbildung 5-5: Regressionsanalyse des IES-R</i> .....	29
<i>Abbildung 5-6: Gesamtpunktwert des PDI</i> .....	30
<i>Abbildung 5-7: Gesamtpunktwert des BDI-V</i> .....	31
<i>Abbildung 5-8: Gesamtpunktwert der HADS-D</i> .....	32
<i>Abbildung 5-9: Gesamtpunktwert der HADS-A</i> .....	32
<i>Abbildung 5-10: Streudiagramm mit Anpassungslinie zwischen der HADS-A präoperativ und der Regressionsanalyse des IES-R postoperativ</i> .....	33
<i>Abbildung 5-11: Streudiagramm mit Anpassungslinie zwischen der HADS-D präoperativ und der Regressionsanalyse des IES-R postoperativ</i> .....	33
<i>Abbildung 5-12: Volumina des gesamten Hippocampusvolumens</i> .....	35
<i>Abbildung 5-13: Volumina des Verhältnisses des gesamten Hippocampusvolumens zum gesamten zerebralen Volumen</i> .....	35
<i>Abbildung 5-14: Volumina des Verhältnisses des gesamten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen</i> .....	37
<i>Abbildung 5-15: Volumina des Verhältnisses des rechten oder linken Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen</i> .....	37
<i>Abbildung 5-16: Korrelationskurve des Verhältnisses des linken postoperativen Hippocampusvolumens zum Gesamtvolumen mit den Ergebnissen des PDI postoperativ</i> .....	38
<i>Abbildung 5-17: Korrelationskurve des Verhältnisses des rechten postoperativen Hippocampusvolumens zum Gesamtvolumen mit den Ergebnissen des PDI postoperativ</i> .....	38

## **Tabellenverzeichnis:**

<i>Table 5-1: Patientenkollektiv.....</i>	<i>26</i>
<i>Table 5-2: Volumetrie des gesamten Gehirnvolumens, der grauen Substanz, der weißen Substanz und der corticalen Substanz.....</i>	<i>34</i>
<i>Table 5-3: Volumetrie des Temporallappens.....</i>	<i>34</i>
<i>Table 5-4: Volumina des Verhältnisses des linken und rechten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen prä- und postoperativ .....</i>	<i>36</i>
<i>Table 5-5: Volumina des Verhältnisses des linken und rechten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen abhängig von der Interventionsmethode .....</i>	<i>37</i>

## **1 Vorwort**

Intrazerebrale Aneurysmen verhalten sich häufig klinisch asymptomatisch. Sie können aber auch durch eine Ruptur eine lebensbedrohliche Blutung in den Subarachnoidalraum auslösen. Ein rupturiertes oder nicht-rupturiertes Aneurysma kann entweder mit einem operativen Zugangsweg mikrochirurgisch mit der Methode des Clippings, oder endovaskulär über das Gefäßsystem therapeutisch versorgt werden. Speziell in der endovaskulären Aneurysmathherapie haben sich im Zeitverlauf verschiedene Systeme etabliert. Bei dem klassischen Coiling wird das Aneurysma mittels der Platzierung von Metallspiralen über das Gefäßsystem in das Aneurysma von der Blutzirkulation isoliert und ausgeschaltet. Das klassische Coiling kann dabei durch den Einsatz eines Ballons, Stents oder auch eines Web-Devices unterstützt und modifiziert werden.

Trotz eines guten postoperativen neurologischen Outcomes beklagen in der ambulanten Weiterversorgung einige Patienten subjektive neuropsychologische Veränderungen. Diese äußern sich beispielsweise als depressive oder vermehrte ängstliche Symptomatik und führen zu einer Reduktion der Lebensqualität. Es besteht die Vermutung, dass die größere Invasivität des Clippings im Vergleich zum Coiling einen Trigger für eine Posttraumatische Belastungsstörung darstellt und zu den erwähnten neuropsychologischen und affektiven Veränderungen führt.



## 2 Einleitung

### 2.1 Entstehung intrakranieller Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen beschreiben eine Gefäßabnormalität arterieller zerebraler Gefäße. Dabei kommt es als Folge einer strukturellen Veränderung des Gefäßes zu einer lokalen Gefäßaussackung (J. L. Brisman, J. K. Song, & D. W. Newell, 2006). Nach aktuellem Stand ist eine chronische Inflammation der Gefäßwand für den zugrundeliegenden Prozess bei der Entwicklung intrakranieller Aneurysmen verantwortlich (Hosaka & Hoh, 2014).

Eine ausgeglichene Balance zwischen der Gefäßwandintegrität und hämodynamischem Stress beschreibt den physiologischen Grundzustand in einem Gefäßsystem (Nohra Chalouhi et al., 2012). Aufgrund eines erhöhten hämodynamischen Stresses kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, zu einer Inflammation und zu einem Verlust dieses Gleichgewichts (Frosen, Cebral, Robertson, & Aoki, 2019; Nixon, Gunel, & Sumpio, 2010).

Die Inflammation führt zu einer lokalen Schwächung der Gefäßwand durch eine Umstrukturierung und Apoptose glatter Muskelzellen (N. Chalouhi, Hoh, & Hasan, 2013; Guo et al., 2007). Die glatten Muskelzellen sind physiologisch hauptsächlich in der mittleren Gefäßschicht, der Tunica Media, lokalisiert und verleihen der Gefäßwand durch ihre hoch organisierte Anordnung Struktur und Stabilität (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019; Pugsley & Tabrizchi, 2000). Als Folge der chronischen Inflammation migrieren glatten Muskelzellen in die Intima (Kosierkiewicz, Factor, & Dickson, 1994; Sho et al., 2002), verlieren ihre kompakte, stabile Anordnung (Merei & Gallyas, 1980) und werden in ihrer Fähigkeit der Produktion der gefäßwandstabilisierenden Extrazellulärmatrix beeinträchtigt (N. Chalouhi et al., 2013).

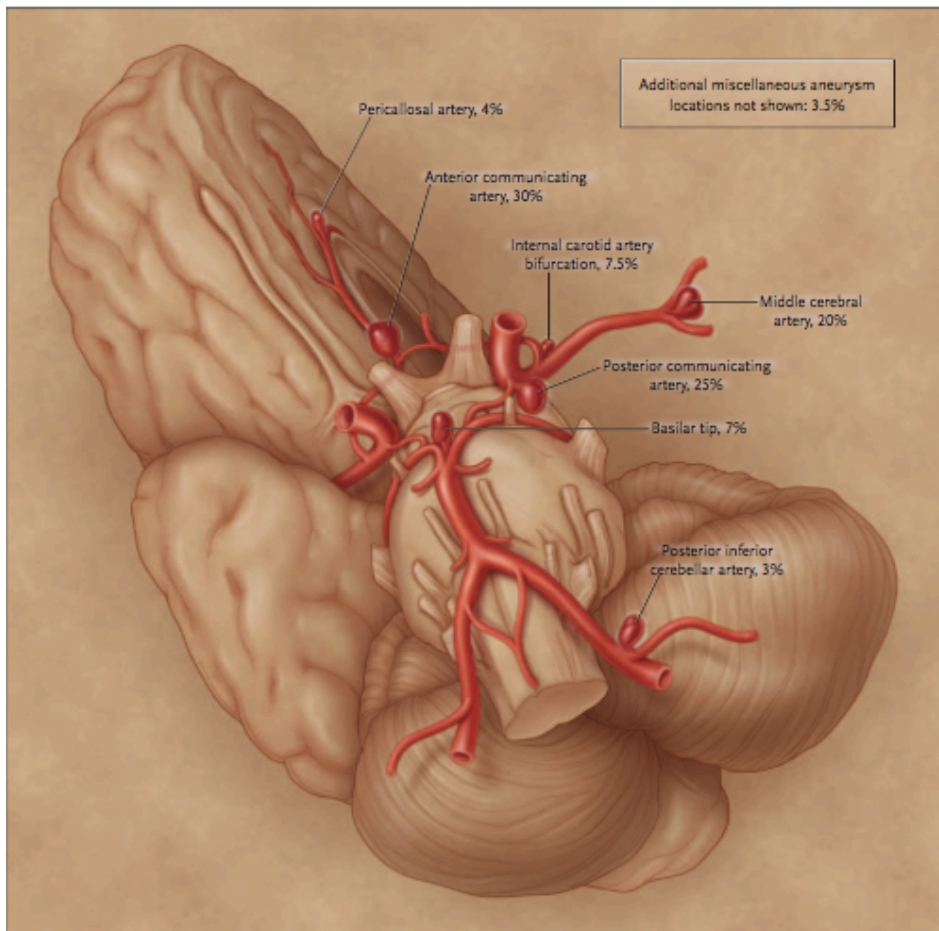
Weiterhin zeigten Aoki et al. im Tiermodell bei Ratten, dass es bei der Induktion eines Aneurysmas zu einer Rekrutierung von Makrophagen kommt. Diese sorgen für eine vermehrte Expression von Matrix-Metallo-Proteasen und damit für einen weiteren Abbau der Extrazellulärmatrix. (Aoki, Kataoka, Morimoto, Nozaki, & Hashimoto, 2007)

Diese und weitere Mechanismen führen so zu einer lokalen Schwächung der arteriellen Gefäßwand und initiieren damit die Ausbildung und die progrediente Größenzunahme eines Aneurysmas (N. Chalouhi et al., 2013).

## 2.2 Lokalisation zerebraler Aneurysmen

Aneurysmen bilden sich v.a. an den Bifurkationen der hirnbasisnahen Arterien des Circulus Arteriosus Willisii aus (R. D. Brown, Jr. & Broderick, 2014) (s. **Abbildung 2-1**). Dies ist die Folge einer erhöhten hämodynamischen Stresssituation, die sich besonders an den arteriellen Verzweigungsstellen ausbildet (Nixon et al., 2010). Dabei befinden sich 80% der Aneurysmen im vorderen Stromgebiet (Arteria carotis interna (ACI), Arteria cerebri media (ACM), Arteria cerebri anterior (ACA)) und 20% im hinteren Stromgebiet (A. basilaris, A. vertebralis, A. cerebri posterior) (Petridis et al., 2017).

Das erhöhte Vorkommen an zerebralen Gefäßverzweigungen versuchten Meng et al. in einer experimentellen Studie zu beschreiben, bei der sie die Struktur der Arteria (A.) carotis von sechs Hunden veränderten und dort neue arterielle Verzweigungsstellen schufen. Dabei konnten sie zeigen, dass sich in den benachbarten, von neuem zusätzlichen hämodynamischen Stress betroffenen Regionen, ähnliche histomorphologische Veränderungen abspielten wie auch in der Initialphase der Aneurysmausbildung. (Meng et al., 2007)



*Abbildung 2-1: Lokalisation intrazerebraler Aneurysmen mit prozentualer Auftretenshäufigkeit (Jonathan L. Brisman, Joon K. Song, & David W. Newell)*

### **2.3 Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren**

In einer Metaanalyse von Vlak et al. wurde die Prävalenz nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen in einer adjustierten Population ohne Komorbiditäten, bestehend aus 50% Männer und 50% Frauen und mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren, auf 3,2 % geschätzt. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der Prävalenz zwischen verschiedenen Länderpopulationen. (M. H. M. Vlak, Algra, Brandenburg, & Rinkel, 2011)

Risikofaktoren für die Ausbildung von Aneurysmen unterscheiden sich in modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren (Rinkel, 2005).

Gut untersuchte modifizierbare Risikofaktoren sind beispielweise die arterielle Hypertension und der Nikotinkonsum (M. H. Vlak, Rinkel, Greebe, & Algra, 2013). In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie konnten Vlak et al. zeigen, dass beide Faktoren das Risiko für die Ausbildung zerebraler Aneurysmen erhöhen und zusätzlich gemeinsam einen additiven Effekt besitzen (M. H. Vlak et al., 2013). Nikotinexposition induziert einen vermehrten oxidativen Stress (Burke & Fitzgerald, 2003; Texakalidis et al., 2019), der eine Triggerrolle für die endotheliale Dysfunktion ausübt und die Inflammation aufrecht erhält (Orosz et al., 2007; Starke et al., 2018).

Nicht modifizierbare Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Prävalenz für zerebrale Aneurysmen einhergehen, sind beispielsweise eine Komorbidität mit der autosomalen dominanten Polyzystischen Nierenerkrankung und das weibliche Geschlecht (Juvela, Poussa, & Porras, 2001; M. H. M. Vlak et al., 2011).

Ein bedeutender nicht-modifizierbarer Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese mit einem intrazerebralen Aneurysma oder Zustand nach aneurysmatisch bedingter Subarachnoidalblutung (SAB) (N. Chalouhi et al., 2011; Rinkel, Djibuti, Algra, & van Gijn, 1998). In einer Studie mit 626 erstgradigen Verwandten von Patienten mit einer aneurysmatisch bedingten SAB konnten Raaymakers et al. ein Risiko für ein inzidentelles Aneurysma von 4% ermitteln (Raaymakers, 1999). In einer weiteren Studie zeigten Raaymakers et al., dass das Risiko eines inzidentellen Aneurysmas bei einer familiären Belastung, definiert als Aneurysma bei zwei erstgradigen Verwandten, bei 8% liegt (Raaymakers, Rinkel, & Ramos, 1998). Dies legt den Rückschluss einer prädisponierenden genetischen Komponente im Rahmen des multifaktoriellen Prozesses bei der Ausbildung von Aneurysmen nahe (Alg, Sofat, Houlden, & Werring, 2013).

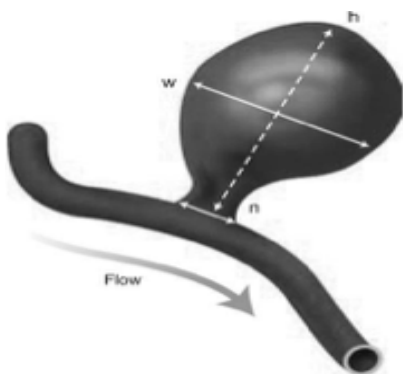
## 2.4 Geometrie intrakranieller Aneurysmen

Aneurysmen können sich morphologisch verschieden präsentieren (Zhou, Dion, & Rouleau, 2018). Generell werden sie gemäß ihrer Form in lokale sackförmige Ausbuchtungen, sogenannte sakkuläre Aneurysmen, und längliche Dilatationen eines zerebralen Gefäßes, sogenannte fusiforme Aneurysmen, unterteilt (Zhou et al., 2018). Es gibt eine Vielzahl geometrischer Maßeinheiten (s. **Abbildung 2-2**) für die Beschreibung eines Aneurysmas, u.a. mit dem Ziel das Risiko einer Aneurysmaruptur (Ishibashi et al., 2009) und die adäquate Therapie abschätzen zu können (Ma, Harbaugh, & Raghavan, 2004).

Rinkel et al. zeigten in ihrer Studie, dass intrakranielle Aneurysmen mit einer Aneurysmagröße ( $h$ )  $> 10\text{mm}$  ein erhöhtes jährliches Rupturrisiko besitzen (Rinkel et al., 1998). Aber auch kleine Aneurysmen können rupturieren und bedürfen daher einer genauen Analyse (Bender et al., 2018).

Ein weiteres geometrisches Maß beschreibt das „Aspect Ratio“, welches in einer ersten Arbeit von Ujiie et al. als Aneurysmagröße ( $h$ ) dividiert durch die Halsweite ( $n$ ) eines Aneurysmas definiert wurde (s. **Abbildung 2-2**) (Ujiie et al., 1999). In einer weiteren Arbeit konnten Ujiie et al. zeigen, dass 80% der rupturierten Aneurysmen ein Aspect Ratio von  $> 1,6$  hatten, wohingegen das Aspect Ratio bei 90 % der nicht-rupturierten Aneurysmen  $< 1,6$  betrug (Ujiie, Tamano, Sasaki, & Hori, 2001).

Schlussendlich ist aber kein geometrischer Faktor alleine in der Lage das Risiko einer Aneurysmaruptur adäquat abschätzen zu können (Ma et al., 2004; Zanaty et al., 2014). Daher müssen diese mit verschiedenen weiteren Faktoren, wie z.B. Alter und Blutdruckstatus des Patienten oder auch mit der Lokalisation des Aneurysmas in Zusammenhang betrachtet werden (Bhogal et al., 2018; Greving et al., 2014).



**Abbildung 2-2:** Schema geometrischer Variablen: „ $h$ “: „Größe“ des Aneurysmas, die maximale Distanz der rechtwinkligen Strecke zwischen dem Hals des Aneurysmas und der Kuppel; „ $n$ “: Halsweite, beschreibt die Strecke zwischen den beiden Anfangspunkten der Ausstülpung des Aneurysmas; modifiziert nach (Zanaty et al., 2014)

## **2.5 Klinik und Komplikationen**

Der Großteil der zerebralen Aneurysmen präsentiert sich asymptomatisch (Thiel, 2011). Symptomatische Aneurysmen können sich auf verschiedene Arten klinisch manifestieren. Durch die lokal bedingte Druckerhöhung und mögliche Kompression umliegender zentralnervöser Strukturen durch die Größe eines Aneurysmas können eine fokal-neurologische Symptomatik, wie beispielsweise eine Oculomotoriusparese, oder auch ein retrobulbärer Schmerz auftreten (Lanzino et al., 1993; Schievink, 1997). Das Aneurysma selbst kann durch eine wachstumsbedingte Reizung arterieller Schmerzfasern zur Ausbildung eines subjektiven Kopfschmerzgefühls führen (Kwon, 2019).

Die größte Komplikation eines symptomatischen oder asymptomatischen intrakraniellen Aneurysmas ist die Ruptur und einer daraus resultierenden Einblutung in den mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum (Al-Khindi, Macdonald, & Schweizer, 2010). Als Folge kommt es zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks (Berlit, 2019) mit donnerschlagähnlichen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und möglicher Änderung der Vigilanz bis zum Bewusstseinsverlust (Petridis et al., 2017). Eine vielfältige Kaskade an Komplikationen ausgelöst durch die Einblutung, wie beispielsweise ein Hydrozephalus, sekundäre ischämische zerebrale Infarkte auf Grund von intrazerebralen Vasospasmen oder auch epileptische Krampfanfälle beeinflussen das klinische Outcome (Kundra, Mahendru, Gupta, & Choudhary, 2014).

In einer Metaanalyse von Nieuwkamp et al. zeigte sich eine mediane Fall-Sterblichkeitsrate bei SAB in Europa (ohne Norwegen und Schweden) prähospital und innerhalb eines Monats bei 44,4% in den Jahren zwischen 1995 und 2007 (Nieuwkamp et al., 2009). Feigin et al. stellten eine 1-Monats Letalität von 25-35% zwischen 2000 und 2008 in Ländern mit hohem Einkommen (gemäß der World Bank's Country Classification) fest (Feigin, Lawes, Bennett, Barker-Collo, & Parag, 2009). Zusätzlich zeigten sich bei circa 30-50% der Patienten im zeitlichen Verlauf nach einer SAB neuropsychologische Einschränkungen wie Sprachstörungen, Gedächtnisstörungen und auch Veränderungen der Gemütslage, die zu einer Reduktion der Lebensqualität führen (Hackett & Anderson, 2000; Hütter, Gilsbach, & Kreitschmann, 1995). Als Folge einer SAB sind somit einige Patienten nicht mehr in der Lage ihren alten Beruf auszuüben und werden entweder komplett arbeitsunfähig, oder müssen die Arbeitsbelastung bzw. die Arbeitszeit reduzieren (Bellebaum et al., 2004; Kirkness et al., 2002).

## 2.6 Therapie

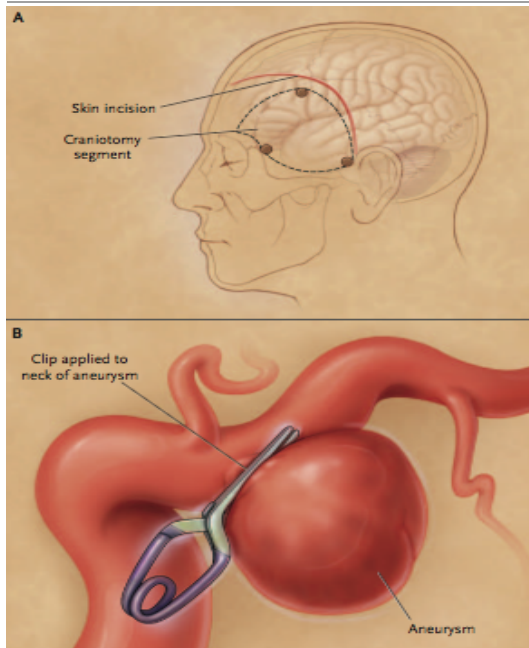
Durch den vermehrten Einsatz moderner Bildgebungsverfahren kommt es zu einer vermehrten Detektion inzidenteller Aneurysmen (N. Etminan & Rinkel, 2016; Vernooij et al., 2007). Auf Grund der hohen Letalität und dem schlechten neurologischen Outcome bei einer SAB ist das Therapieziel eines inzidentellen intrakraniellen Aneurysmas das Ausschalten des Aneurysmas und damit die prophylaktische Vermeidung einer möglichen Ruptur. Dabei muss zwischen dem Risiko möglicher Komplikationen einer Therapie und dem Risiko einer Spontanruptur abgewogen und in Folge das weitere Procedere bestimmt werden (Amenta et al., 2012; N. Etminan & Rinkel, 2016).

Es ergeben sich verschiedene Verfahrensmöglichkeiten. Das konservative Beobachten und das Einstellen möglicher Risikofaktoren bei geringem Rupturrisiko oder die gezielte Ausschaltung des Aneurysmas mittels eines invasiven Eingriffs, dem mikrochirurgischem Clipping oder einem endovaskulären Verfahren, z.B. dem klassischen Coiling (Ajiboye, Chalouhi, Starke, Zanaty, & Bell, 2015; R. D. Brown, Jr. & Broderick, 2014). Das Ziel einer invasiven Therapie ist die komplette und dauerhafte Okklusion des Aneurysmas (Liu & Huang, 2015).

## 2.7 Mikrochirurgisches Clipping

Walther Dandy führte 1937 das erste operative Clipping mittels eines Silberclips bei einem zerebralen Aneurysma durch (Dandy, 1938). Über die Jahre hat sich die Methodik des Clippings, beispielsweise durch den Einsatz eines Operationsmikroskops und der Veränderung der Beschaffenheit der Clips, kontinuierlich bis zum heutigen Zeitpunkt weiterentwickelt (Lai & O'Neill, 2017). Clipping beschreibt heutzutage die neurochirurgische Therapiemethode der Wahl bei zerebralen Aneurysmen. Es erfordert einen offenen Zugang zu dem Aneurysma mittels einer Kraniotomie (Jonathan L. Brisman, Joon K. Song, & David W. Newell, 2006) und einer gewebeschonenden Präparation des Aneurysmas. Einer oder mehrere kleine Metallclips werden an den Hals des Aneurysmas gesetzt und das Aneurysma damit von dem Blutstrom und dem Gefäß isoliert und ausgeschaltet (Ajiboye et al., 2015) (s. **Abbildung 2-3**).

Ein Vorteil des Clippings ist eine geringe Rezidiv- und Rekanalisationsrate eines adäquat behandelten Aneurysmas (M. A. Brown et al., 2017). In einer Studie mit einer Langzeit-Angiographie Kontrolle der behandelten Aneurysmen konnten David et al. zeigen, dass ein Aneurysmaverschluss mittels Clip eine Langzeitobliterationsrate von 98,5% aufweist (David et al., 1999).



*Abbildung 2-3: Darstellung des mikrochirurgischen Clippings (Jonathan L. Brisman et al., 2006); A: beispielhafte Darstellung der Position des Hautschnitts und der Kraniotomie; B: Platzierung des Clips und Abklemmung des Aneurysmas von dem Stammgefäß*

## 2.8 Endovaskuläre Aneurysmatherapie

Die klassische endovaskuläre Therapiemethode ist das Coiling, welches erstmals 1990 und 1991 von Guglielmi et al. beschrieben und am Schwein und Menschen durchgeführt wurde (Guglielmi, Viñuela, Dion, & Duckwiler, 1991; Guglielmi, Viñuela, Sepetka, & Macellari, 1991). Es beschreibt eine minimalinvasive Methode, bei der über einen arteriellen Gefäßzugang mit Hilfe eines Mikrokatheters kleine Metallspiralen, sogenannte Coils, in das Aneurysma eingeführt und abgelegt werden (Kuwayama, 2019). Das Aneurysma wird dadurch verstopft und kommuniziert nicht mehr mit dem Blutstrom (J. L. Brisman et al., 2006). Als Folge kommt es zu einer Thrombosierung und idealerweise zu einer Endothelialisierung des Coils (Harsan, 2019) (s. **Abbildung 2-4**).

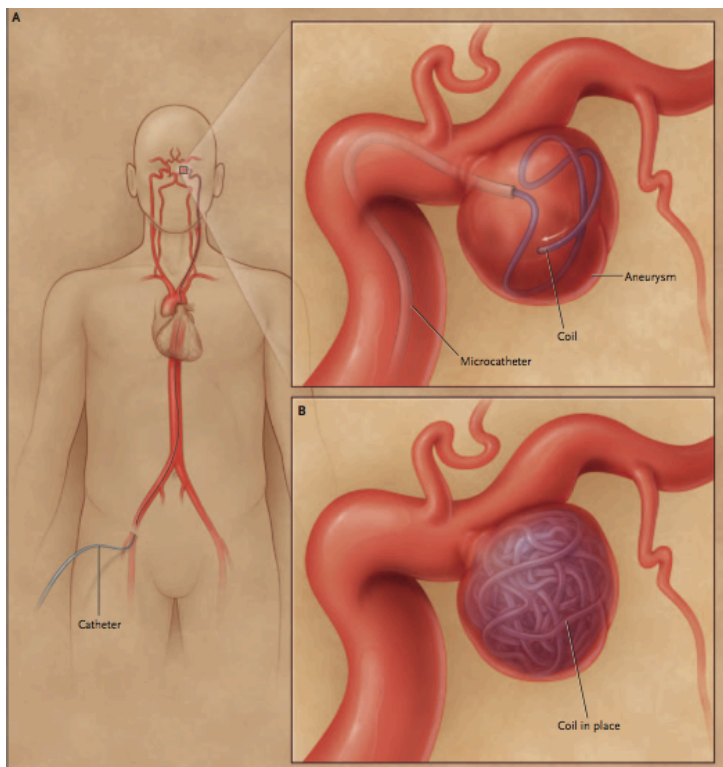
Die Wahl der Methode des Coilings ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise die Morphologie, aber auch die Lokalisation eines Aneurysmas (Neki et al., 2018).

Peri- und postoperative Komplikation sind beispielsweise das erhöhte Risiko für thrombembolische Ereignisse auf Grund des Coils als Fremdkörper (Rordorf et al., 2001; Thompson et al., 2015) und ein möglicher Verschluss des Stammgefäßes, ausgelöst durch eine Migration des Coils aus dem Aneurysma (Abdalkader et al., 2020; Friedman et al., 2003).

Um die Migration des Coils aus dem Aneurysma in das Hauptgefäß bei ungünstiger Aneurysmamorphologie (z.B. weiter Hals (Mason, Cawley, & Barrow, 2009)) zu verhindern und damit das Coiling zu unterstützen, kann der zusätzliche Einsatz eines Stents (Spiotta, Wheeler, Smithason, Hui, & Moskowitz, 2012) oder eines temporären aufblasbaren Ballons (Moret, Cognard, Weill, Castaings, & Rey, 1997) im Stammgefäß hilfreich sein.

Ein weiteres endovaskuläres Verfahren zum Ausschalten eines Aneurysmas ermöglicht der Einsatz eines sogenannten „Flow-Diverting Stents“. Dieser Stent besteht aus einem engmaschigen netzartigen Gerüst, welches in das Gefäß über den Hals eines Aneurysmas gelegt wird und so für eine Reduktion der Zirkulation und des Blutflusses innerhalb des Aneurysmas sorgt (Simgen, 2020). Aufgrund der daraus resultierenden lokalen Stase kommt es zu einer zunehmenden Thrombosierung und zur Isolation des Aneurysmas von dem Stammgefäß (Briganti et al., 2015).

Anzumerken ist, dass es nach einem unvollständigem, aber auch nach vollständigem Coiling zu einer erneuten Rekanalisation des Aneurysmas und damit zu einem Rezidiv eines ursprünglich behandelten Aneurysmas kommen kann (Cognard et al., 1999; Murayama et al., 2003). Daher ist eine postoperative angiographische Verlaufskontrolle erforderlich (Berkefeld & Zanella, 2004).



*Abbildung 2-4: Darstellung des endovaskulären Coilings (Jonathan L. Brisman et al., 2006); A: arterielle Punktion und Vorschub des Mikrokatheters über die A. femoralis zu dem gewünschten Aneurysma; B: Platzierung der Coils und Verschluss des Aneurysmas*



## 2.9 Vergleich Coiling versus Clipping

Bestimmte Faktoren prädisponieren für die Auswahl des Operationsverfahrens. Dazu gehören beispielsweise die Aneurysmamorphologie, das Patientenalter, sowie Komorbiditäten der Patienten (Brinjikji, Rabinstein, Lanzino, Kallmes, & Cloft, 2011; Liu & Huang, 2015). Aneurysmen im Bereich der hinteren Strombahn werden auf Grund besseren Outcomes tendenziell eher mittels Coiling versorgt (Lusseveld et al., 2002; Spetzler et al., 2013). In manchen Szenarien sind beide Therapieoptionen möglich und vertretbar.

Welche Behandlungsvariante angewendet wird, hängt u.a. auch davon ab, ob es sich um ein rupturiertes, oder ein nicht-rupturiertes Aneurysma handelt. In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie von Molyneux et al. zeigte sich bei rupturierten Aneurysmen nach einem Jahr ein signifikant schlechteres Outcome (definiert als Tod oder ein Score  $\geq 3$  im modified Rankin Scale (mRS)) bei Clipping im Vergleich zum Coiling (Molyneux et al., 2005). Das hängt vermutlich damit zusammen, dass bei einem rupturierten Aneurysma das initiale primäre Therapieziel das Überleben der SAB und der damit einhergehenden akuten Komplikationen bei möglichst geringer therapieassoziierte Morbidität ist (Darsaut et al., 2017). Die reduzierte therapieassoziierte Morbidität scheint eher beim Coiling, als beim Clipping gegeben zu sein (Brinjikji, Rabinstein, Nasr, et al., 2011; Thompson et al., 2015).

Das schlechtere Outcome des Clippings bei rupturierten Aneurysmen ist aber nicht auf nicht-rupturierte Aneurysmen übertragbar (N. Etminan & Rinkel, 2016). Einerseits sind die Operationsbedingungen des Clippings im elektiven Intervall nicht-rupturierter Aneurysmen wesentlich verbessert (Darsaut et al., 2017), andererseits verändert sich das Therapieziel im elektiven Intervall. Hier ist das Ziel das lebenslange Ausschalten des Aneurysmas und damit die Prävention einer SAB, welches chirurgisch gegebenenfalls effektiver zu erreichen ist, da die Rezidivrate eines Aneurysmas nach Clipping geringer ist, als nach Coiling (M. A. Brown et al., 2017; Huang & You, 2019).

Wie verhält sich generell die Mortalität und Morbidität bei Clipping und Coiling nicht-rupturierter Aneurysmen? In einer Vorauswertung einer prospektiven randomisierten Studie mit 104 Patienten von Darsaut et al. zeigte sich nach einem Jahr kein Unterschied hinsichtlich der Morbidität (definiert als mRS-Score  $> 2$ ) zwischen Clipping und Coiling (Darsaut et al., 2017).

In einer Metaanalyse nicht-rupturierter Aneurysmen mit präventivem Clipping zeigten Kotowski et al. eine Mortalität bei 1,7% und ein unerwünschtes Outcome (definiert als Tod,

mRS-Score > 2, Glasgow Outcome Scale (GOS)-Score < 4, „Excellent Good Fair Poor Scale“-Score „Fair oder Poor“ bei 6,7% nach der Operation (Kotowski et al., 2013).

Die peri-und postoperative Mortalität und Morbidität bei der Behandlung nicht-rupturierter Aneurysmen mittels Coiling wurde in einer Metaanalyse von Naggara et al. beurteilt. Dabei zeigte sich eine Mortalität innerhalb des ersten Monats postoperativ bei 1,8% und ein unerwünschtes Outcome (definiert als Tod, mRS-Score > 2, GOS-Score > 2, World Federation of Neurosurgeons Scale-Score >2) innerhalb eines Monats bei 4,7% der Patienten. (Naggara, Lecler, Oppenheim, Meder, & Raymond, 2012)

Es gibt bisher keine vollständige prospektive, randomisierte kontrollierte Studie zur Untersuchung des Behandlungserfolgs oder Risikos im Vergleich beider Therapiemöglichkeiten (Nima Etminan, Dörfler, & Steinmetz, 2020). Die Wahl des richtigen operativen Therapieverfahrens bei nicht-rupturierten Aneurysmen bleibt damit bei steigender Sicherheit und Effektivität beider Verfahren noch nicht eindeutig geklärt (Alreshidi et al., 2018; Thompson et al., 2015).

## **2.10 Neuropsychologische Auswirkungen nach Therapie rupturierter und nicht-rupturierter Aneurysmen**

Trotz eines guten neurologischen Outcomes gemäß des GOS-Scores nach Therapie bei rupturierten Aneurysmen zeigten sich in einer Studie von Hütter et al. bei bis zu 60% der Patienten neuropsychologische Auswirkungen wie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Konzentrationsschwierigkeiten und auch Wortfindungsstörungen (Hütter & Gilsbach, 1993). Auch Hadjivassiliou et al. stellten trotz eines guten postoperativen neurologischen Outcomes kognitive Störungen bei Patienten nach Ruptur und Behandlung eines Aneurysmas im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fest. Dabei zeigte sich ein Trend zu einer größeren Reduktion der kognitiven Funktionsfähigkeit und einem zusätzlich bildmorphologisch dargestellten vergrößerten strukturellen fronto-temporalen Schaden bei der Interventionsmethode des Clippings im Vergleich zum Coiling (Hadjivassiliou et al., 2001). In einer ersten Studie stellten Bendel et al. einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Störungen und einer Volumenatrophie temporomesialer Strukturen, v.a. dem Hippocampus, her (Bendel et al., 2006). In einer weiteren Studie von Bendel et al. wurde bei Patienten mit SAB und einer Therapie mit gutem postoperativen neurologischen Outcome eine umfassende volumetrische Analyse des zentralen Nervensystems (ZNS) durchgeführt (Bendel et al., 2009). Dabei zeigte sich eine signifikante Atrophie des Hippocampus und des Nucleus Caudatus

ipsilateral nach Clipping auf der Seite des chirurgischen Eingriffs im Vergleich zur endovaskulären Therapie (Bendel et al., 2009).

Wostrack et al. untersuchten retrospektiv neuropsychologische Veränderungen in Kombination mit einer Volumetrie des ZNS bei Patienten mit rupturierten und nicht-rupturierten Aneurysmen nach Intervention mit Clipping oder Coiling. Auffällig waren signifikant erhöhte Ergebnisse neuropsychologischer Tests mit dem Augenmerk auf eine ängstliche und depressive Symptomatik nach der Interventionsmethode des Clippings im Vergleich zur Interventionsmethode des Coilings. Gleichzeitig zeigte sich postoperativ eine signifikant kleineres Volumen des Hippocampus nach Clipping im Vergleich zum Coiling. (Wostrack et al., 2014)

## **2.11 Posttraumatische Belastungsstörung**

Die posttraumatische Belastungsstörung (engl. post-traumatic stress disorder, PTSD) ist in dem deutschen Themenkatalog der „*Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10*“ (ICD-10) und dem amerikanischen „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, V*“ (DSM-V) als Belastungsreaktion definiert und beschreibt ein psychologisches Krankheitsbild als Folge des Erlebens eines extremen traumatischen Ereignisses, das bei dem Großteil der Menschen eine tiefe Verzweiflung auslösen würde (American Psychiatric Association, 2013; ICD-10, 2020).

Dieses traumatische Ereignis kann beispielsweise das Erleben von Naturkatastrophen oder lebensbedrohlicher Unfälle sein (Tölle, Windgassen, & Lempp, 2014b).

Klinisch manifestiert sich eine PTSD vielfältig. Typische Symptome sind das Wiedererleben von psychotraumatischen Ereignissen im Rahmen von Flashbacks oder Albträumen (Intrusion), einem Vermeidungsverhalten von mit dem Trauma in Zusammenhang stehende Situationen und häufig ein Zustand vegetativer Übererregbarkeit (Hyperarousel) (Reicherzer, 2014). Eine PTSD kann sich weiterhin durch Konzentrationsstörungen, oder auch durch ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit ausdrücken (Habel, 2012).

Die pathophysiologische Entstehung hinter dieser Erkrankung ist noch nicht ausreichend verstanden. Auffällig ist eine Dysregulation der Stressreaktion bei gleichzeitigem niedrigem basalem Cortisol Spiegel, Verstärkung der negativen Cortisol Feedbackhemmung und erhöhtem Katecholaminlevel (Resnick, Yehuda, Pitman, & Foy, 1995; Tölle et al., 2014b). Zusätzlich besitzt die PTSD eine hohe Komorbidität mit Angststörungen und Depressionen (Barbano et al., 2019).

## **2.12 Depression**

Die Depression ist eine Erkrankung, die sich aus verschiedenen Symptomen zusammensetzt, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung führen (Malhi & Mann, 2018). Dabei gibt es verschiedene Leitsymptome wie den Verlust der Fähigkeit Freude zu empfinden (Anhedonie), Interessensverlust oder eine depressive Grundstimmung (Rahim & Rashid, 2017). Weitere Symptome beschreiben Schuldgefühle, Schlafstörungen, Suizidgedanken, Konzentrationsstörungen und auch reduzierter Appetit (Malhi et al., 2014; Nestler et al., 2002). Patienten beschreiben eine Depression häufig als ein Gefühl der Gefühlslosigkeit (Schramm, 2019). Um die Diagnose einer Depression stellen zu dürfen, muss eine depressive Episode länger als zwei Wochen andauern (Härter & Schneider, 2017).

Die Ätiologie einer Depression entspricht am ehesten einer multifaktoriellen Genese aus der Kombination einer genetischen Vulnerabilität kombiniert mit Umweltfaktoren (Kendler, Karkowski, & Prescott, 1999; Müller & Rentrop, 2014). Diese Umweltfaktoren können einerseits akute lebensschneidende Erfahrungen sein, wie beispielsweise der plötzliche Verlust eines sehr nahstehenden Menschen (Härter & Schneider, 2017). Andererseits ist aber auch möglicherweise bereits psychologischer Stress durch eine hohe berufliche Belastung als Trigger für eine Depression alleine ausreichend (Madsen et al., 2017). Eine depressive Symptomatik kann sich auch als Folge einer somatischen Krankheit, z.B. einer Hypothyreose oder eines Tumorgeschehens, ausbilden (Chiovato, Magri, & Carlé, 2019; Krebber et al., 2014). Die Pathophysiologie für die Entstehung einer Depression ist ebenfalls nicht geklärt, aktuell geht man von einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter wie Serotonin aus (Tölle, Windgassen, & Lempp, 2014a). Das Krankheitsbild der Depression hat eine hohe Komorbidität mit Angst- und Panikstörungen und vice versa (Gorman, 1996).

## **2.13 Generalisierte Angst- und Panikstörung**

Generalisierte Angst- und Panikstörungen werden gemäß der Kriterien des ICD-10 definiert und klassifiziert (ICD-10, 2020).

Eine generalisierte Angststörung präsentiert sich mit einer anhaltenden gesteigerten Angst und unkontrollierten Sorgen in alltagsgewöhnlichen Situationen (Zwanzger & Schneider, 2017). Sie ist häufig mit somatischen Symptomen, wie Ruhelosigkeit, gastrointestinale Beschwerden und chronischen Kopfschmerzen assoziiert (Locke, Kirst, & Shultz, 2015). Patienten mit einer generalisierten Angststörung werden typischerweise von dem Gefühl einer drohenden Katastrophe begleitet (Reicherzer, 2014).

Panikattacken dagegen beschreiben eine Angststörung mit einer sich rezidivierenden akut einsetzenden Angstsymptomatik auf einen unspezifischen Reiz (Hoppe, Ipser, Gorman, & Stein, 2012). Sie gehen v.a. mit einer Tachykardie, Palpitation, Schwindel, dem Gefühl zu Sterben und Hilflosigkeit einher (Cox, Swinson, Endler, & Norton, 1994). Eine Panikstörung verläuft crescendoartig und kann bis zu einer halben Stunde andauern, bis es anschließend zu einem Abklingen der Symptomatik kommt (Zwanzger & Schneider, 2017).

## **2.14 Hippocampusformation als zentrales Strukturorgan**

Ende des 16. Jahrhunderts entdeckte Julius Arantius den Hippocampus im zentralen Nervensystem (Bir, Ambekar, Kukreja, & Nanda, 2015). Aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit dieser anatomischen Struktur mit einem Seepferd, gab Arantius ihr den Namen „Hippocampus“, was sich aus dem Griechischen ableitet (Schultz & Engelhardt, 2014).

Aktuell spricht man von einer Hippocampusformation, die aus grauer und weißer Substanz besteht und mittig im Temporallappen lokalisiert ist (Patesta & Gartner, 2016). Dabei bedeckt die Formation durch ihre Lokalisation die mediale Wand des unteren Seitenventrikels (Patesta & Gartner, 2016).

Drei Kerngebiete bilden die Hippocampusformation: Der Gyrus Dentatus, das Cornu Ammonis und das Subiculum (Huggenberger, Moser, & Schröder, 2019).

Der Hippocampus besitzt einen wichtigen Anteil bei der Konsolidierung von Erinnerungen aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis (Patesta & Gartner, 2016). Dennoch bleiben die genauen Funktionen des Hippocampus weiterhin unklar (Tanaka, 2020). Beispielsweise kristallisierte sich in den letzten Jahren immer mehr heraus, dass der Hippocampus der zeitlichen und räumlichen Orientierung dient und verschiedene Erinnerungen damit verknüpfen kann (Knierim, 2015).

Auffällig ist, dass eine Atrophie der Hippocampusformation mit einer Vielzahl von verschiedenen Krankheiten wie z.B. Morbus Alzheimer (Mueller et al., 2010) und Schizophrenie (Haukvik, Hartberg, & Agartz, 2013) assoziiert ist. Bemerkenswert ist auch eine Reduktion des Volumens des Hippocampus als strukturelles neuroanatomisches Korrelat im Rahmen einer PTSD (Bremner et al., 1995; Tölle et al., 2014b). Diese findet sich auch bei Patienten mit einer schweren Depression (McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009; Schmaal et al., 2017).

### **3 Zielsetzung**

Zielsetzung dieser nicht-randomisierten, prospektiven, unizentrischen klinischen Studie war die Analyse der Rate und des Ausmaßes neuropsychologischer Veränderungen abhängig von der Operationsmethode Clipping oder Coiling bei nicht-rupturierten Aneurysmen und postoperativ funktionell nicht-beeinträchtigten Patienten. Das Augenmerk bei den neuropsychologischen Veränderungen lag dabei auf der PTSD, Depression, generalisierten Angst- und Konzentrationsstörungen.

Eine weitere Zielsetzung war zu untersuchen, ob sich abhängig vom Clipping oder Coiling bildmorphologisch Volumenveränderungen im ZNS, besonders in der Region des Hippocampus, entwickeln und ob diese mit möglichen neuropsychologischen Auffälligkeiten korrelieren.

Bisher gibt es keine eindeutigen Daten für eine Überlegenheit des Clippings oder Coilings hinsichtlich der Mortalität und Morbidität bei nicht-rupturierten Aneurysmen. Für manche zerebralen Aneurysmen ist keine eindeutige Indikation für die Therapiemethode gegeben und es stehen beide Behandlungsmethoden zur Auswahl. Daher war es ein Ziel dieser Studie Erkenntnisse zu erzielen, ob Patienten bei einem Therapieverfahren hinsichtlich ihres neuropsychologischen Resultats profitieren und dieses gegebenenfalls in bestimmten Szenarien präferiert werden sollte.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Ethik**

Der Ethikantrag stützt sich auf eine Vorgängerstudie und wurde von der Ethikkommission der „Technischen Universität München - Klinikum Rechts der Isar“ gemäß der Kriterien der Deklaration von Helsinki 1966 geprüft und genehmigt (Aktenzeichen 5366/12 S).

Für die Studienteilnehmer ergab sich durch die Teilnahme an der Studie kein Nachteil. Die Bildgebung mittels einer kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) ist ein sehr schonendes Verfahren, da keine Röntgenstrahlung für die Generierung des Bildes benötigt werden. Zusätzlich wurde auch kein Kontrastmittel für die Erstellung der Bildgebung verwendet, um beispielsweise das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion auszuschließen.

Sämtliche Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Studie umfassend aufgeklärt. Sie bestätigten dies und die Teilnahme an der Studie mit einer schriftlichen Einverständniserklärung. Ein Rücktritt der Studienteilnehmer war zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich.

Der Autor und alle beteiligten Personen dieser Studie hatten keinen finanziellen und wirtschaftlichen Vorteil an dieser Studie, zudem bestand kein Interessenskonflikt.

## 4.2 Patientenkollektiv

Es wurden prospektiv Patienten zwischen November 2016 und Oktober 2018 für diese Studie rekrutiert. Einschlusskriterium war der Nachweis eines inzidentellen nicht-rupturierten Aneurysmas mit geplanter präventiver Therapie mittels mikrochirurgischem Clipping oder dem klassischen endovaskulären Coiling.

Die Wahl der jeweiligen Interventionsmethode wurde bereits vor der Rekrutierung für die Studie festgelegt. Diese wurde in einem neurovaskulären Board, geführt von Neuroradiologen und Neurochirurgen, beschlossen. Die jeweiligen Operateure erfuhren erst postoperativ, ob der Patient an der Studie teilgenommen hat.

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss aus der Studie:

- Ablehnung der Teilnahme an der Studie
- Alter < 18 Jahre, > 80 Jahre
- keine vorhandene Geschäftsfähigkeit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses
- intrakranielle operative Eingriffe, außer der initialen operativen Versorgung des Aneurysmas, die präoperativ oder während des Follow-up Intervalls stattgefunden haben
- Nebendiagnose eines Schlaganfalls, oder anderer Erkrankungen (maligne Erkrankungen, schwere kardiovaskuläre Komorbiditäten, neurodegenerative Erkrankungen) präoperativ oder im Verlauf des Follow-up Intervalls, die die Lebensqualität oder die strukturelle Integrität des neurologischen Systems beeinflussen können
- diagnostizierte psychiatrische Erkrankungen wie eine Depression, Panik-, Angststörung etc.
- Vorhandensein eines nicht MRT-kompatiblen Implantats (Herzschrittmacher, Defibrillator, Cochlea-Implantat etc.)

Studienteilnehmer mit einem schlechten postoperativen Outcome gemäß des modified Rankin Scale (mRS) (van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten, & van Gijn, 1988)  $\geq 2$  oder bleibender neurologischer Beeinträchtigung wurden im Verlauf ausgeschlossen. Kam es intraoperativ zu Komplikationen oder zu einem Verfahrenswechsel, führte dies ebenfalls zu einem Ausschluss aus der Studie.



### **4.3 Untersuchungsablauf**

Es wurden präoperativ standardisierte neuropsychologische Test- und Fragebögen und ein cMRT durchgeführt, um den neuropsychologischen Zustand und die strukturelle Integrität des ZNS präoperativ beurteilen zu können.

Postoperativ nach sechs Monaten wurden die Untersuchungen erneut durchgeführt, um mögliche neuropsychologische Veränderungen erkennen und bildmorphologisch korrelieren zu können.

Als standardisierte Test- und Fragebögen wurden verwendet:

- Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)
- D2-Konzentrationstest (D2-Test)
- Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)
- vereinfachte Form: Beck-Depressions-Inventar (BDI-V)
- Impact of Event Scale-revidierte Form (IES-R)
- Peritraumatic Distress Inventory (PDI)

Sämtliche Test- und Fragebögen wurden in ruhiger und abgeschlossener Umgebung durchgeführt, um eine Ablenkung durch Störgeräusche zu vermeiden und die volle Konzentration der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Die Bearbeitung aller Test- und Fragebögen dauerte im Durchschnitt zwischen 40 und 60 Minuten. Der MoCA und der D2-Test wurden immer von dem gleichen Testleiter durchgeführt. Die restlichen vier Fragebögen wurden ohne externe Hilfe von der Testperson alleine durchgeführt.

### **4.4 Testbögen**

#### **4.4.1 MoCA**

Der MoCA ist ein von Nasreddine et al. entwickeltes Testverfahren zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Nasreddine et al., 2005). Dabei werden verschiedene kognitive Domänen getestet.

Visokonstruktive Fähigkeiten werden über das identische Nachzeichnen eines dreidimensionalen Würfels, das Aufzeichnen einer Uhr mit definiertem Zeigerstand und der gezielten zeichnerischen Verbindung definierter Punkte überprüft. Das Kurzzeitgedächtnis wird mit der Einprägung von fünf Nomen und der Wiederholung nach ca. fünf Minuten evaluiert. Wort- und Sprachfähigkeiten werden mittels des Nachsprechens zweier komplexer

Sätze, dem korrekten Benennen dreier abgebildeter Tiere und dem freien Aufzählen maximal vieler Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „F“ innerhalb einer Minute beurteilt.

Weiterhin werden exekutive Funktionen und die Konzentrationsfähigkeit mit dem Wiederholen einer vorgelesenen Zahlenliste, die Fähigkeit zur Abstraktion durch das Benennen von Gemeinsamkeiten zwischen Begriffen (z.B. die Gemeinsamkeit einer Eisenbahn und eines Fahrrads), dem kontinuierlichen Subtrahieren des Wertes 7 ausgehend von 100 und einem Klopfen auf einen Tisch bei jedem Buchstaben „a“ in einer vom Untersucher vorgelesenen Buchstabenreihe evaluiert. Zusätzlich wird die zeitliche und räumliche Orientierung getestet.

Der MoCA dauert zwischen 10 bis 15 Minuten und die maximal zu erzielende Punktzahl beträgt 30 Punkte. In einer Metaanalyse schlussfolgerten Carson et al., dass ein Wert bei  $\leq 23$  von 30 Punkten auf eine pathologische milde kognitive Beeinträchtigung hinweist, die nicht Folge eines naturgemäßen Alterungsprozesses ist (Carson, Leach, & Murphy, 2018). Stemmler et al. beschrieben den MoCA-Test als reliabel und valide (Stemmler & Kornhuber, 2018).

#### 4.4.2 D2-Test

Dieses Testverfahren liegt mittlerweile in drei verschiedenen Versionen vor. Einer klassischen Version, einer Revision der klassischen Version und einer computergestützten Version (Antretter, Dunkel, & Haring, 2013). In dieser Studie wurde die klassische Version verwendet. Der D2-Konzentrationstest ist ein 1962 von Brickenkamp entwickelter standardisierter Test zur Untersuchung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, der initial für die Beurteilung zur Eignung als Kraftfahrer konstruiert worden ist (Antretter et al., 2013). Er ist als Durchstreichtest konzipiert und beurteilt über die Fähigkeit der Diskrimination visuell ähnlicher Stimuli die Konzentration und die gezielte Aufmerksamkeit. Dies wird über die Hinwendung zu bedeutenden Reizen und die Ignoranz nicht relevanter Reize überprüft (Brickenkamp, 2002; Dinkel, 2003).

In dem D2-Test befinden sich auf einem Testbogen 14 Zeilen, die mit insgesamt 47 Buchstaben (bestehend aus „d“ und „p“) pro Zeile in variabler Reihenfolge gefüllt sind. Die beiden Buchstaben sind ober- und unterhalb mit einer variablen Anzahl, aber insgesamt mit minimal einem oder maximal vier, senkrechten Strichen flankiert. Die Aufgabe ist es, jeden Buchstaben „d“ mit zusätzlich insgesamt zwei Strichen durchzustreichen. Das bedeutet, es wird jedes „d“ mit entweder zwei Strichen oberhalb, mit zwei Strichen unterhalb oder mit einem Strich ober- und einem Strich unterhalb durchgestrichen. Jedes „d“, welches mit insgesamt einem, drei oder vier Strichen durchgestrichen wird, gilt als Fehler. Jedes durchgestrichene „p“ wird unabhängig von der Strichzahl als Fehler gewertet (für ein Beispiel eines korrekt durchgeführten D2-Tests s. **Abbildung 4-1**). Der Studienteilnehmer hat pro Zeile 20 Sekunden Zeit. Danach wird nach

einem kurzen akustischen Signal des Testleiters direkt ohne Pause die nächste Zeile bearbeitet. Der Test dauert ab dem Startsignal also insgesamt 4:40 Minuten. Das Ziel ist es, so schnell wie möglich, aber auch so sorgfältig wie möglich zu arbeiten. (Brickenkamp, 2002)

In verschiedenen Studien werden die Validität und Reliabilität des D2-Tests belegt (Dinkel, 2003).

Folgende Werte werden in der Auswertung erhoben (Brickenkamp, 2002):

- Auslassfehler (F1): die Anzahl der Buchstaben „d“ mit insgesamt zwei Strichen, die innerhalb der bearbeiteten Zeichen nicht durchgestrichen worden sind
- Verwechslungsfehler (F2): die Anzahl der durchgestrichenen Buchstaben, die fälschlicherweise (also kein „d“ mit insgesamt 2 Strichen) durchgestrichen worden sind
- Gesamtfehleranzahl (Fges) = F1 + F2
- Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ): Summe aller Zeichen vom ersten Buchstaben einer Zeile bis zum letzten markierten Buchstaben der Zeile
- Quantitative Leistung:  $GZ - F_{ges}$ , bzw. nach Oehlschlägel et al.  $GZ - 2 \times F_{ges}$ , da durch unkonzentriertes Überspringen und Durchstreichen eine falsch gute Leistung erreicht wird. Dies soll durch die doppelte Reduktion von  $F_{ges}$  ausgeglichen werden (Oehlschlägel, 1991)
- Qualitative Leistung (Fehlerprozentwert): Der Wert definiert sich als der prozentuale Anteil der Gesamtfehleranzahl relativ zur Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen, also  $F_{ges}/GZ \times 100$ ; je niedriger der Wert ist, desto sorgfältiger hat der Studienteilnehmer den Test bearbeitet
- Anzahl der richtig durchgestrichenen Zeichen: Summe des korrekt durchgestrichenen Buchstaben „d“
- Konzentrationsleistung (KL): Anzahl der richtig durchgestrichenen Zeichen minus (F2); dieser Wert gilt als am verfälschungsresistentesten, da die Studienteilnehmer sich durch überhastetes schnelles Überspringen von Buchstaben, aber auch durch ziellosem Durchstreichen keinen Vorteil verschaffen.



Abbildung 4-1: Beispielhäfter Ausschnitt einer korrekt bearbeiteten D2-Testzeile

## **4.5 Fragebögen**

### **4.5.1 HADS**

Die HADS ist ein standardisierter Fragebogen zum Screening von Angststörungen und Depressionen, der von Zigmond et al. entwickelt wurde (Zigmond & Snaith, 1983). Dieser besteht aus insgesamt 14 Items. Davon bilden sieben Items die Subskala einer Depression (HADS-D) und die anderen sieben Items die Subskala für eine Angststörung (HADS-A) ab. Die Items beziehen sich dabei auf das Befinden der letzten Woche und zielen v.a. auf den Verlust von Motivation und Lebensfreude und einer generalisierten Angst ab (Petermann, 2011). Symptome, wie z.B. Kopfschmerzen oder Schwindel, die sowohl Symptome einer Depression und Angststörung, als auch einer somatischen Erkrankung sein können, wurden aus dem Fragebogen ausgeschlossen, um potentielle Störfaktoren zu vermeiden (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002).

Für jedes Item existieren vier Antwortmöglichkeiten. Jede Antwortmöglichkeit entspricht einer definierten Punktzahl von null bis drei Punkten. Die Punktzahl wird je nach Subgruppe der Depression oder Angst addiert. Eine Punktzahl von 0 bis 7 in jeder Gruppe wird als normal eingeschätzt, während eine Punktzahl  $\geq 11$  auf das Vorliegen einer Angststörung oder Depression hindeutet (Snaith, 2003). Eine Punktzahl zwischen 8 und 10 sollte initial ein Anlass für einen Verdacht auf eine mögliche Depression und Angststörung sein (Snaith, 2003).

### **4.5.2 BDI-V**

Das BDI-V ist ein optimierter Test des ursprünglichen „Depressionsinventars nach Beck“ zur Beurteilung der Schwere einer aktuellen symptomatischen Depression (M. Schmitt & Maes, 2000; Weißhahn, 2003). Das BDI-V zeigt eine höhere Reliabilität im Vergleich zur Ursprungsversion (M. Schmitt et al., 2003) und in einer weiteren Untersuchung eine gute Validität im Vergleich zu etablierten Fragebögen (M. Schmitt, Hübner, & Maes, 2010).

Die vereinfachte Form besteht aus 20 Items, die sich auf das gegenwärtige Befinden beziehen. Die Antwortmöglichkeiten zielen auf die Häufigkeit des gefragten Zustandes (z.B. „ich bin traurig“, „ich fühle mich gestraft“) ab und werden in einer sechsstufigen Häufigkeitsskala von null („nie“) bis fünf („immer“) skaliert (M. Schmitt & Maes, 2000). Die Punktwerte werden im Anschluss addiert. Daher ist ein Testergebnis von null bis 100 möglich. Schmitt et al. zeigten mit Hilfe der geschätzten Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens, dass eine klinische Depression bei einem Punktwert  $\geq 35$  mit einer ca. 90% Wahrscheinlichkeit vorliegt (M. Schmitt, Altstötter-Gleich, C., Hinz, A., Maes, J. & Brähler, E., 2006).

### 4.5.3 IES-R

Die IES-R, in der deutschen Version von Maercker et al. entwickelt, ist ein standardisierter Fragebogen zur Messung und Beurteilung einer PTSD (Maercker & Schützwohl, 1998). Der Fragebogen unterteilt sich in Items, die die verschiedenen Subskalen Intrusion, Hyperarousel und Vermeidungsverhalten bilden (Poldrack et al., 1999). Inhaltlich besteht er aus 22 Items, die sich auf das Gefühlsbefinden in der letzten Woche bei Gedanken an ein traumatisches Ereignis beziehen. Zu jeder Frage gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die sich untergliedern nach der Auftretenshäufigkeit in:

- Überhaupt nicht
- Selten
- Manchmal
- Oft

Jede Antwortmöglichkeit wird einem Punktwert zugeordnet (überhaupt nicht = 0, selten = 1, manchmal = 3, oft = 5). Diese Punktwerte werden am Ende des Tests je nach Unterkategorie der Frage summiert. Allerdings besitzen sowohl die Punktwerte der einzelnen Skalen, als auch der Gesamtwert keine direkte diagnostische Aussagekraft bzgl. einer PTSD, da die Items nicht komplett dem Kriterienkatalog des DSM-V entsprechen und zusätzlich nur Häufigkeiten erfasst werden (Poldrack et al., 1999). Dennoch kann mit Hilfe einer Regressionsformel eine mögliche Verdachtsdiagnose für eine PTSD bei einem Ergebnis ( $X > 0$ ) abgeschätzt werden (Maercker & Schützwohl, 1998):

$$X = (-0,02 \times \text{Intrusion}) + (0,07 \times \text{Vermeidung}) + (0,15 \times \text{Hyperarousel}) - 4,36$$

Maercker et al. haben zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Testgütekriterien für die deutsche Version beschrieben (Maercker & Schützwohl, 1998).

### 4.5.4 PDI

Der PDI dient der Beurteilung des Ausmaßes und des Schweregrads einer peritraumatischen Belastung und wurde von Brunet et al. erstpubliziert (Brunet et al., 2001). Die Reliabilität und Validität stellte sich gut dar (Brunet et al., 2001).

Initial wurde der Fragebogen entwickelt, um das frühere - heute nicht mehr enthaltene - Diagnosekriterium A2 im DSM IV für eine PTSD zu erfassen. Dieses Diagnosekriterium setzte ein hohes individuelles Stresslevel während oder nach einem traumatischen Ereignis voraus (Brunet et al., 2001). Ein hohes traumatisch bedingtes Stresslevel charakterisiert sich durch extreme Furcht, ein Gefühl der Hilfslosigkeit, weitere negative Emotionen (Rybojad, Aftyka, & Milanowska, 2019) und ist mit der Symptomschwere einer PTSD assoziiert (Rybojad & Aftyka, 2018).

Der Fragebogen besteht aus 13 Fragen, die sich auf die Gefühlsebene während des Zeitraumes des traumatischen Ereignisses oder unmittelbar danach beziehen. Jede Frage beinhaltet fünf Antwortmöglichkeiten, die sich wie folgt codieren:

- stimmt nicht = 0 Punkte
- stimmt ein wenig = 1 Punkt
- stimmt etwas = 2 Punkte
- stimmt weitgehend = 3 Punkte
- Stimmt vollständig = 4 Punkte

Die Punktwerte werden aufsummiert. Die maximal erreichte Punktzahl ist 52, die minimale Punktzahl 0. Guardia et al. schlugen vor, dass bei einem Punktwert im Bereich zwischen 8 und 27 Punkten Kontrolluntersuchungen in einigen Wochen für eine PTSD und bei  $\geq 28$  Punkten eine engmaschige Überwachung und sofortige Therapie stattfinden soll (Guardia et al., 2013).

#### **4.6 cMRT**

Die kraniale Bildgebung erfolgte mittels eines 3-Tesla ganz-Körper Scanners (Philips Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Für die volumetrische Analyse wurde eine T1 gewichtete Sequenz (MP-Rage, magnetisation-prepared rapid gradient-echo) mit den folgenden technischen Parametern durchgeführt: Field of view 240 x 240, 1-mm isotropic voxel size, Wiederholungszeit 7,730ms, Echozeit 55ms und flip angle 8°. Zusätzlich wurde eine Diffusion tensor imaging Sequenz (DTI) durchgeführt (six directions, Field of view 224 x 224 x 146, Wiederholungszeit 7,730ms, Echozeit 55ms, Matrix 112 9 112, 2 mm isotropic voxel size).

Die DTI-Sequenz ist in der Lage die Integrität neurologischer Strukturen über die freie Diffusion von Wassermolekülen einzuschätzen. Sind die neuronalen Strukturen, besonders in Form der Axone, intakt, bedeutet dies eine gerichtete Diffusion der Wassermoleküle. Im Umkehrschluss führt eine Schädigung neuronaler Strukturen zu einer vergrößerten freien Diffusion der Wassermoleküle, welche über die DTI-Sequenz bestimmbar ist. (Le Bihan & Iima, 2015; Le Bihan et al., 2001)

Die volumetrische Analyse erfolgte auf der Grundlage der akquirierten T1-Sequenzen mit Hilfe der Software „md.brain v2.0“. Dieses Medizinprodukt ist kommerziell verfügbar („mediair“, Berlin, Deutschland) und mit der europäischen CE-Kennzeichnung zertifiziert.

Die Software führt eine Segmentierung verschiedener zerebraler Regionen mit Hilfe einer voxel-basierten-Morphometrie und statistischem parametrischen-Mapping durch und ist damit in der Lage verschiedene Volumina zu berechnen (Ashburner & Friston, 2000; Kurth, Luders,

& Gaser, 2015). In dieser Studie wurde neben allgemeinen Größen, wie z.B. das gesamte Volumen des ZNS, jeweils das Volumen des linken und rechten Hippocampus extrahiert.

#### **4.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Version 26.0.0.0) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich der Therapiemethode Clipping oder Coiling gruppiert. Für jede Gruppe wurde der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet und auf Veränderungen von präoperativ zu postoperativ untersucht.

Für die Auswertung der strukturellen bildmorphologischen Unterschiede wurde das gesamte zerebrale Volumen, die graue und weiße Substanz, der Hippocampus, und der Frontal- und Temporallappen untersucht. Es wurde jeweils die Summe beider ausgewählter Seitenareale und jedes Areal pro Körperseite alleine betrachtet und verglichen.

Für einen besseren Vergleich der Studienteilnehmer und zur Vermeidung einer Verzerrung auf Grund individueller Größenunterschiede der Gehirnregionen wurde jeweils das Verhältnis des untersuchten zerebralen Areals zum zerebralen Gesamtvolumen berechnet. Die Gehirnvolumina wurden mit dem Durchschnittswert und der Standardabweichung beschrieben.

Initial wurde auf Grund der kleinen Fallzahl der Shapiro-Wilk-Test zur Überprüfung einer Normalverteilung angewendet. Unter der Voraussetzung der Normalverteilung wurde für die Überprüfung eines statistisch signifikanten Unterschieds prä- zu postoperativ innerhalb einer Interventionsmethode ein verbundener T-Test durchgeführt. Für einen statistischen Vergleich der Resultate vor und nach der Intervention zwischen den beiden Interventionsmethoden wurde ein unabhängiger T-Test durchgeführt.

War innerhalb des Datensatzes keine Normalverteilung gegeben, wurde anstatt des verbundenen T-Tests für die verbundene Analyse der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test benutzt. Zusätzlich wurden verschiedene Korrelationsanalysen mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt.

Das gewählte Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt.

25 Studienteilnehmer erfüllten initial die Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf kam es gemäß den Ausschlusskriterien zum Ausschluss verschiedener Studienteilnehmer.

Fünf Studienteilnehmer hatten intraoperative Komplikationen, die zu einer dauerhaften oder temporären Reduktion des postoperativen neurologischen Outcomes gemäß des mRS  $\geq 2$  oder zu einem intraoperativen Verfahrenswechsel von Clipping zu Coiling oder vice versa führten. Ein Studienteilnehmer bestätigte nach Durchführung der Test- und Fragebögen eine Panikstörung, die vorher nicht angegeben wurde. Ein Studienteilnehmer erhielt die Diagnose einer malignen Erkrankung im Follow-up Intervall. Am Tag des Studieneinschlusses gab es bei einem Studienteilnehmer einen technischen Defekt des MRT-Gerätes, weswegen nicht alle MRT-Sequenzen durchgeführt werden konnten. Bei einem Studienteilnehmer kam es zu einer Ruptur eines zweiten Aneurysmas während des Follow-up Intervalls und bei einem Teilnehmer wurde vor Ablauf des Intervalls ein zweites Aneurysma elektiv mittels der anderen Therapiemethode behandelt. Fünf Studienteilnehmer lehnten eine weitere MRT-Untersuchung nach sechs Monaten ab. Ein Teilnehmer davon war aber bereit die Test- und Fragebögen auszufüllen.

Schlussendlich wurden endgültig elf Studienteilnehmern in diese Studie eingeschlossen. Dabei existierten von zehn Patienten zusätzlich zu den Test- und Fragebögen prä- und postoperativ ein cMRT (s. **Abbildung 4-2**).

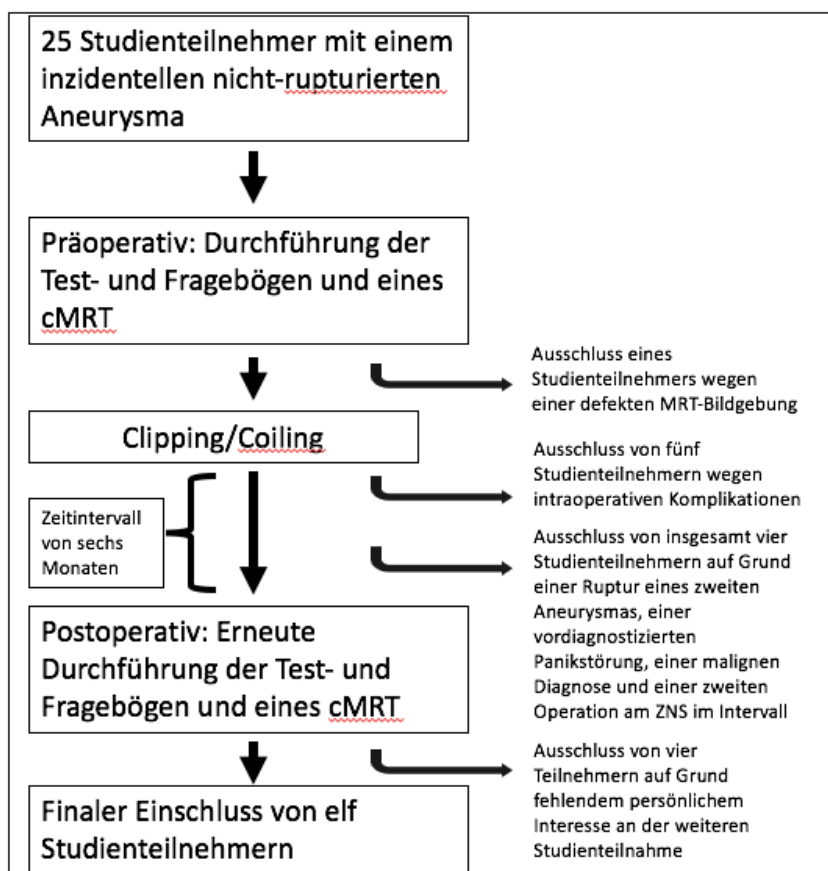


Abbildung 4-2: Studienablauf



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Elf Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54,7 Jahren wurden final in die Studie eingeschlossen. Sieben wurden mittels mikrochirurgischem Clipping und vier mittels endovaskulärem Coiling behandelt. Bei sechs Studienteilnehmern, die mittels Clipping behandelt wurden, und bei vier Studienteilnehmern, die mittels Coiling behandelt wurden, wurde prä- und postoperativ ein cMRT durchgeführt.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. des Altersdurchschnitts und des durchschnittlichen Zeitraumes von der Operation bis zur Nachuntersuchung (s. **Tabelle 5-1**).

	Clipping	Coiling	p-Wert
Anzahl der Studienteilnehmer	7	4	
männlich	71,40%	75%	
weiblich	28,60%	25%	
Alter in Jahre (minimal; maximal)	54,6 ± 16,3 (35,7; 71,4)	55 ± 8,4 (37,9; 68,5)	0,97
Aneurysmalokalisation, Anzahl (%)			
A. communicans anterior	4 (57,1%)	0 (0%)	
ACI	1 (14,3%)	1 (25%)	
ACM	2 (28,6%)	1 (25%)	
Posterior	0 (0%)	2 (50%)	
Zeitraum des Follow-up Intervalls in Monaten	6,5 ± 0,5	6 ± 0,2	0,13

*Posterior: A. vertebralis, A. basilaris, A. communicans posterior*

*Tabelle 5-1: Patientenkollektiv*

### 5.2 Überprüfung der Normalverteilung

Bei der Überprüfung der Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test zeigte sich in der Gruppe des Coilings bei den Test- und Fragebögen des MoCA und der HADS-D keine Normalverteilung. Dies stellte sich ebenso bei den volumetrischen Ergebnissen des Temporallappens in der Gruppe des Clippings dar. Die statistische Signifikanz wurde daher in diesen Fällen bei beiden Interventionsgruppen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft.

## 5.3 Auswertung der Test- und Fragebögen

### 5.3.1 MoCA

Der MoCA konnte keine signifikante Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit abhängig von der Art der Intervention zeigen. Studienteilnehmer, die mittels Clipping behandelt wurden, hatten präoperativ einen durchschnittlichen Punktwert bei  $24,4 \pm 2,9$  und postoperativ einen Punktwert bei  $25,3 \pm 2,3$  ( $p = 0,17$ ). Studienteilnehmer, die mittels Coiling behandelt wurden, erreichten präoperativ einen Mittelwert bei  $24,3 \pm 3,8$  Punkten und postoperativ bei  $23,8 \pm 3,5$  Punkten ( $p = 0,16$ ) (s. **Abbildung 5-1**).

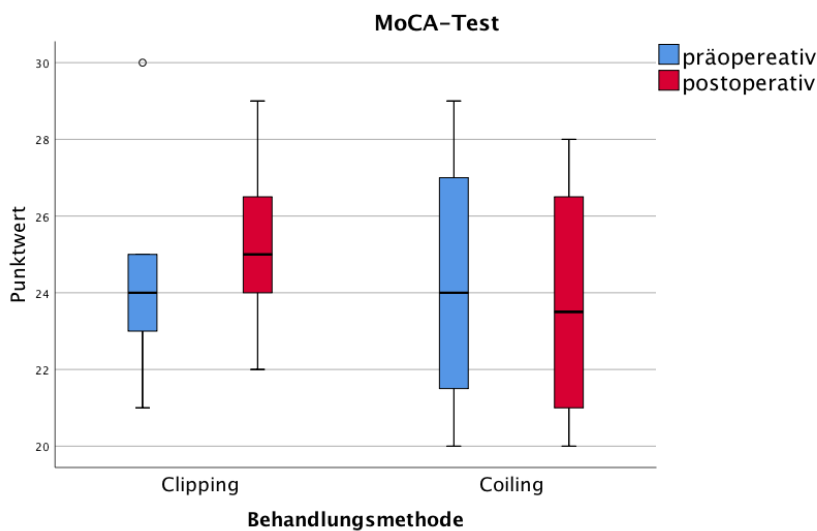


Abbildung 5-1: Gesamtpunktwert des MoCA

### 5.3.2 D2-Test

Bei dem D2-Test wurde die quantitative Leistung, die qualitative Leistung und die KL betrachtet. Dabei zeigte sich bei der Behandlungsmethode des Coilings eine signifikante Verbesserung der quantitativen Leistung (GZ - Fges) (präoperativ  $281,5 \pm 44,0$ , postoperativ  $311,5 \pm 35,1$ ;  $p = 0,04$ ). Unter Berechnung der aussagekräftigeren quantitativen Leistung (GZ - 2 x F) zeigte sich keine signifikante Verbesserung mehr (präoperativ  $261,5 \pm 40,1$ , postoperativ  $287,5 \pm 43,9$ ;  $p = 0,15$ ) (s. **Abbildung 5-2**).

Bei der Therapiemethode des Clippings zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Der Mittelwert des Punktwertes der quantitativen Leistung verbesserte sich bei „Gz - F“ von präoperativ  $389,1 \pm 49,0$  auf postoperativ  $411,14 \pm 64,2$  ( $p = 0,19$ ) und bei „GZ - 2 x F“ von präoperativ  $359,14 \pm 59,7$  auf  $383,1 \pm 69$  ( $p = 0,11$ ).

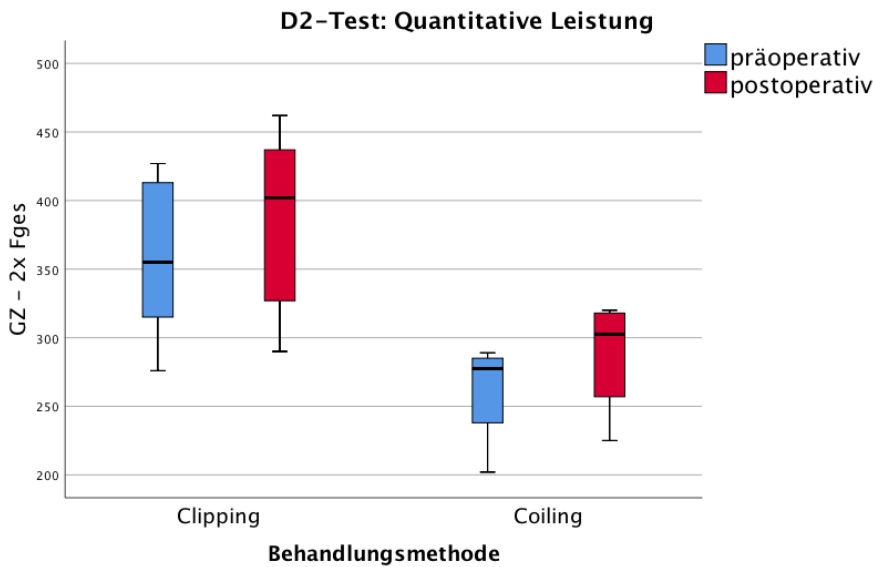


Abbildung 5-2: Quantitative Leistung des D2-Konzentrationstests, berechnet nach  $GZ - 2 \times F$

Die qualitative Leistung, der Fehlerprozentwert, zeigte nach der Therapiemethode des Coilings keinen signifikanten Unterschied (präoperativ  $6,4\% \pm 4,7\%$ , postoperativ  $7,0\% \pm 6,0\%$ ;  $p = 0,48$ ). Im Gegensatz zum Coiling reduzierte und verbesserte sich damit der Fehlerprozentwert nach dem Clipping (präoperativ  $7,5\% \pm 3,6\%$ , postoperativ  $6,5\% \pm 3,4$ ;  $p = 0,35$ ). Dies war statistisch aber nicht signifikant.

Die KL verbesserte sich trendweise nach Coiling von  $107,8 \pm 15,4$  auf  $117,50 \pm 21,9$  ( $p = 0,15$ ) postoperativ. Ebenfalls zeigte sich ein Trend zu einer verbesserten Konzentrationsleistung nach Clipping von präoperativ  $145,86 \pm 28,5$  auf postoperativ  $154,3 \pm 31,8$  ( $p = 0,24$ ). Beide Werte waren jedoch statistisch nicht signifikant (s. **Abbildung 5-3**).

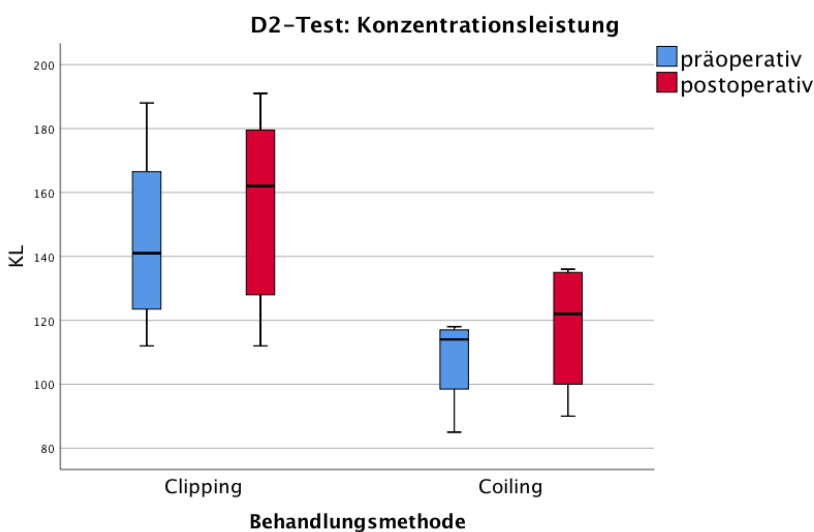


Abbildung 5-3: KL des D2-Tests

### 5.3.3 IES-R

Nach Clipping zeigte sich bei den Studienteilnehmern eine signifikante Reduktion des Gesamtpunktwertes des IES-R (präoperativ  $41,43 \pm 19,7$ , postoperativ  $31,57 \pm 8,0$ ;  $p = 0,03$ ) (s. **Abbildung 5-4**). Der mit der Regressionsanalyse nach Maercker und Schuetzwohl ermittelte Punktwert ergab ebenso eine Verbesserung von  $-1,7 \pm 1,6$  auf  $-2,1 \pm 1,0$  (s. **Abbildung 5-5**). Dies war allerdings nicht statistisch signifikant ( $p = 0,23$ ). Je weiter der negative Punktwert von der null entfernt ist, desto weniger wahrscheinlich ist die Diagnose einer PTSD.

Nach Coiling kam es zu einer Reduktion des Mittelwertes des Gesamtpunktwertes von  $29,5 \pm 21,8$  präoperativ auf  $18,5 \pm 19,6$  postoperativ ( $p = 0,25$ ). Die Berechnung der Regressionsanalyse zeigte eine nicht signifikante Verbesserung von  $-2,3 \pm 1,5$  präoperativ auf  $-3,0 \pm 2,0$  Punkte postoperativ ( $p = 0,44$ ).

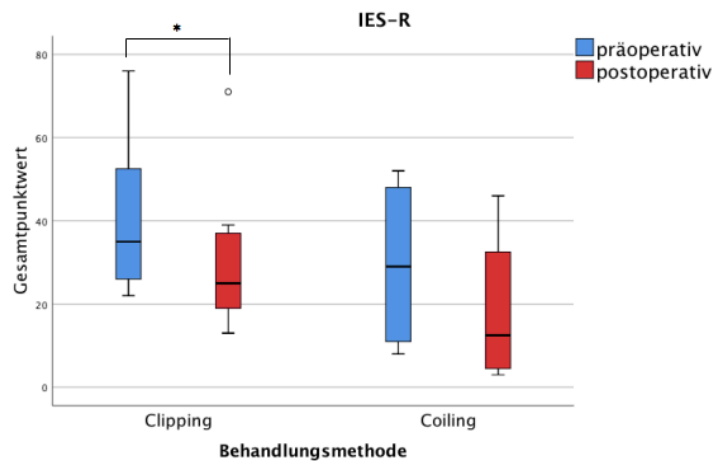


Abbildung 5-4: Gesamtpunktwerte des IES-R

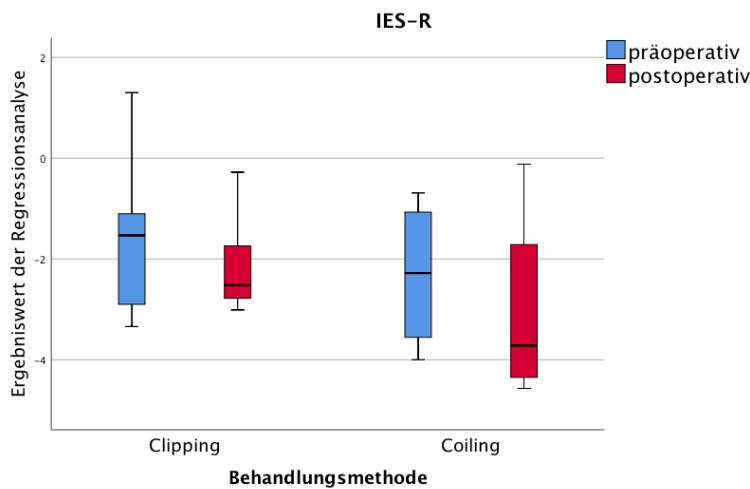


Abbildung 5-5: Regressionsanalyse des IES-R

### 5.3.4 PDI

Der PDI zeigte bei Clipping präoperativ einen Mittelwert bei  $12,4 \pm 6,7$  und postoperativ bei  $13,0 \pm 8,2$  ( $p = 0,85$ ) Punkte. Nach Coiling zeigte sich präoperativ ein Mittelwert bei  $5,3 \pm 4,6$  und postoperativ  $2,8 \pm 3,6$  ( $p = 0,49$ ) Punkte (s. **Abbildung 5-6**). Die Unterschiede der Mittelwerte von prä- zu postoperativ innerhalb der einzelnen Therapieinterventionsgruppen erwiesen sich statistisch als nicht signifikant.

Auffällig ist der Vergleich des Unterschieds der Mittelwerte prä- und postoperativ zwischen den beiden Gruppen. Präoperativ unterschieden sie sich nicht signifikant, aber bereits trendweise, bei einer Mittelwertdifferenz von  $7,18 \pm 3,8$  ( $p = 0,09$ ). Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei einer Mittelwertdifferenz von  $10,25 \pm 4,4$  ( $p = 0,044$ ) zugunsten einer geringeren peritraumatischen Belastung bei der Interventionsmethode des Coilings.

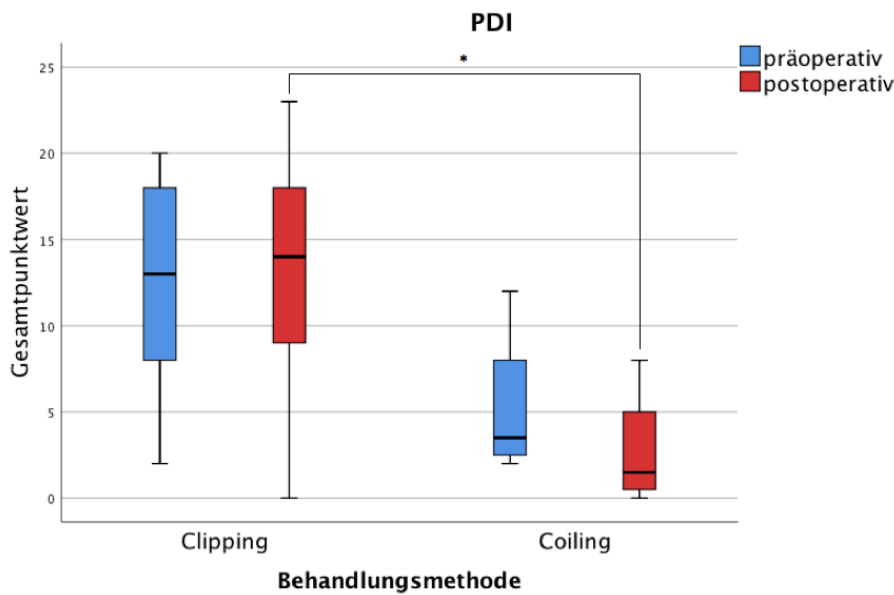


Abbildung 5-6: Gesamtpunktwert des PDI

### 5.3.5 BDI-V

Das BDI-V konnte keinen signifikanten Rückschluss über eine mögliche neu aufgetretene depressive Symptomatik aufzeigen. Der Mittelwert der geclippten Patienten lag präoperativ bei  $18,3 \pm 10,0$  und postoperativ bei  $20,7 \pm 10,8$  ( $p = 0,7$ ) Punkten. Studienteilnehmer, die sich der Therapie mittels Coiling unterzogen, zeigten präoperativ einen Mittelwert bei  $25,3 \pm 12,5$  und postoperativ bei  $20,8 \pm 16,3$  ( $p = 0,63$ ) Punkten (s. **Abbildung 5-7**).

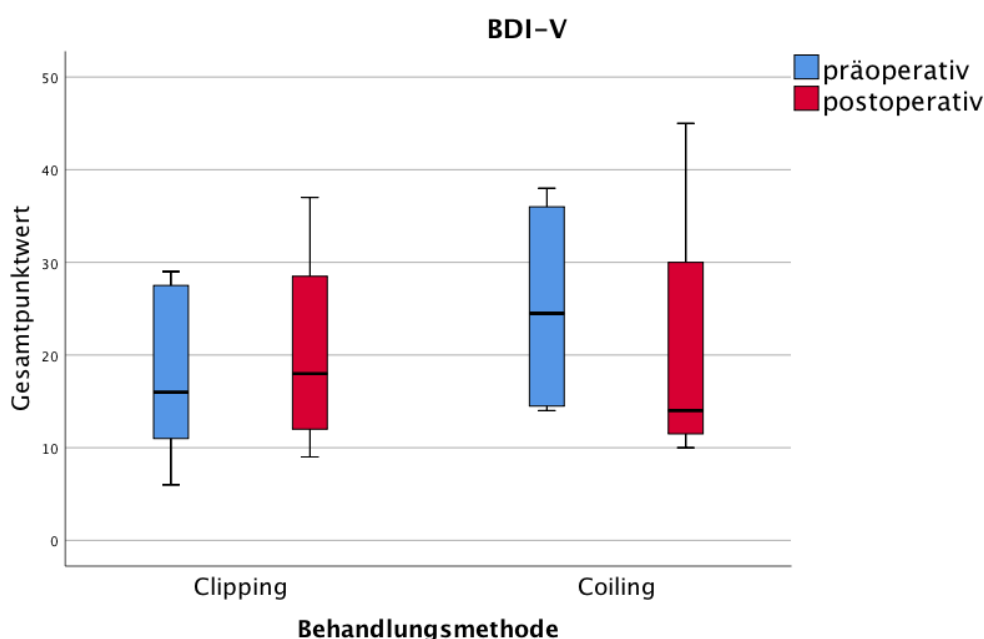


Abbildung 5-7: Gesamtpunktwert des BDI-V

### 5.3.6 HADS

Auch die HADS-D zeigte keine signifikante Veränderung hinsichtlich einer neu aufgetretenen postoperativen depressiven Symptomatik verbunden mit den jeweiligen Therapiemodalitäten (s. **Abbildung 5-8**). Bei Clipping lag der Wert in der HADS-D präoperativ bei  $6,3 \pm 3,2$  und postoperativ bei  $4,9 \pm 2,9$  ( $p = 0,1$ ) Punkte. Nach Coiling erhöhte sich der Mittelwert von präoperativ  $4,0 \pm 2,9$  auf  $6,5 \pm 6,1$  ( $p = 0,18$ ) Punkte.

In der HADS-A kam es dagegen zu einer signifikanten Reduktion in der Gruppe des Clippings (s. **Abbildung 5-9**). Präoperativ zeigte sich der Mittelwert bei  $9,6 \pm 2,6$  und postoperativ bei  $6,4 \pm 2,4$  Punkte ( $p = 0,04$ ). Bei Coiling zeigte sich keine signifikante Veränderung (präoperativ:  $6,5 \pm 3,1$ ; postoperativ:  $4,8 \pm 3,1$ ;  $p = 0,26$ ).

Weiterhin zeigte sich trendweise ein höherer präoperativer Wert in der HADS-A bei der Interventionsmethode des Clippings im Vergleich zum präoperativen Wert des Coilings (Clipping:  $9,6 \pm 2,6$ , Coiling:  $6,5 \pm 3,1$ ;  $p = 0,11$ ).

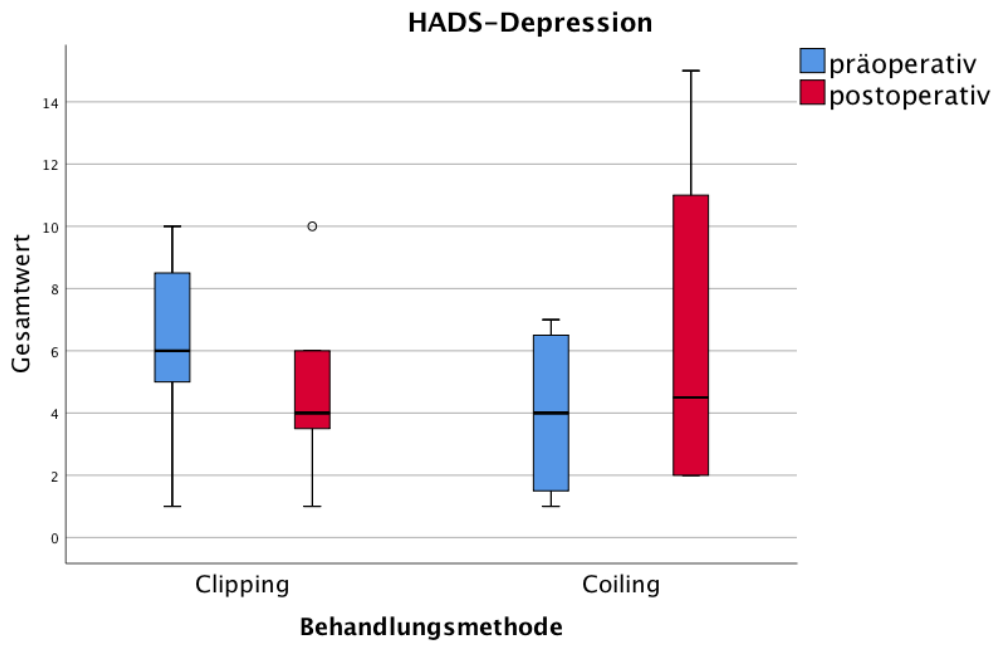


Abbildung 5-8: Gesamtpunktwert der HADS-D

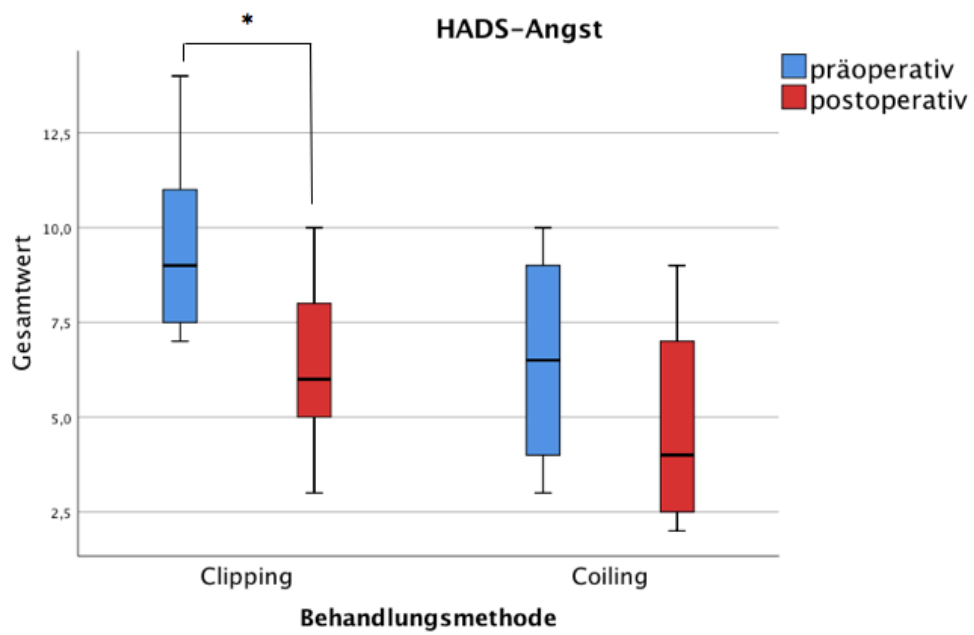
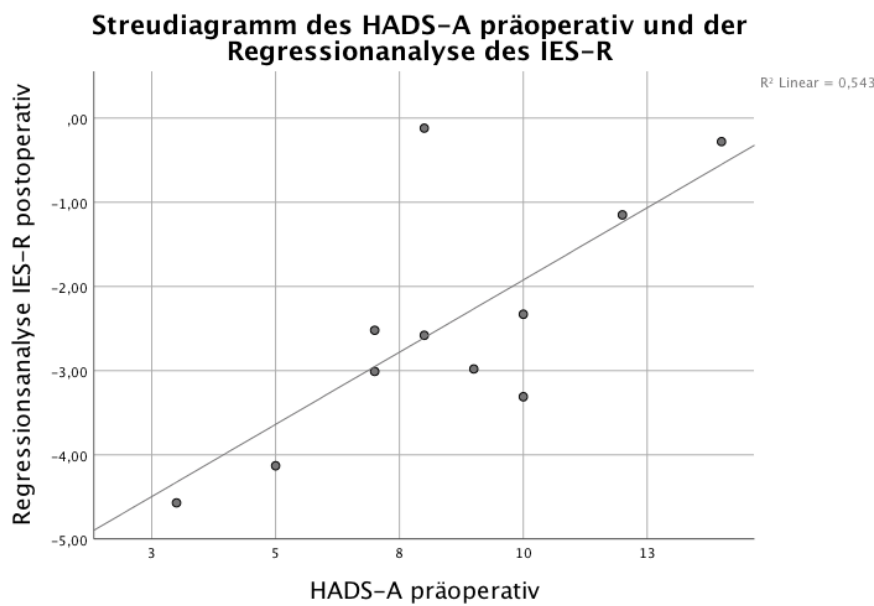


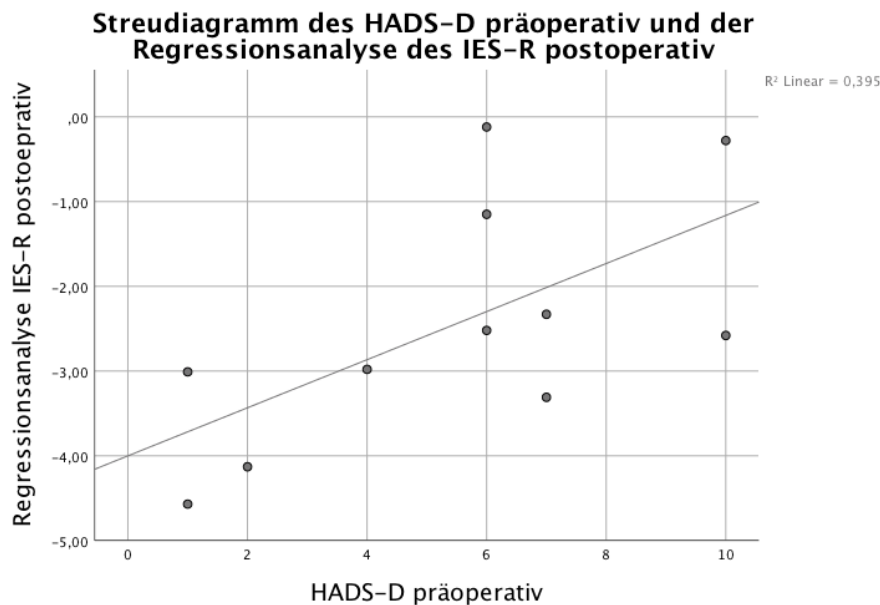
Abbildung 5-9: Gesamtpunktwert der HADS-A

### 5.3.7 Korrelation der HADS präoperativ mit dem IES-R postoperativ

In einer Korrelationsanalyse zwischen dem präoperativen Wert der HADS mit der postoperativen Regressionsanalyse des IES-R zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Faktor 0,737 ( $p = 0,01$ ) zwischen dem präoperativen Ergebnis der HADS-A und dem postoperativen Ergebnis des IES-R (s. **Abbildung 5-10**). Der präoperative Wert der HADS-D korrelierte ebenfalls signifikant mit dem Faktor 0,629 ( $p = 0,038$ ) mit der berechneten postoperativen Regressionsanalyse des IES-R (s. **Abbildung 5-11**).



*Abbildung 5-10: Streudiagramm mit Anpassungslinie zwischen der HADS-A präoperativ und der Regressionsanalyse des IES-R postoperativ*



*Abbildung 5-11: Streudiagramm mit Anpassungslinie zwischen der HADS-D präoperativ und der Regressionsanalyse des IES-R postoperativ*



## 5.4 Volumetrie

### 5.4.1 Allgemeine Volumina

In der Volumetrie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen prä- zu postoperativ bzgl. des gesamten zerebralen Volumens, der grauen Substanz, der weißen Substanz und der kortikalen grauen Substanz abhängig von der Wahl des Therapieverfahrens (s. **Tabelle 5-2**).

Behandlungsart	Volumetrie	Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
Clipping	Gehirnvolumen gesamt präop.	1022,07	81,25	0,907
	Gehirnvolumen gesamt postop.	1021,19	82,023	
	graue Substanz gesamt präop.	629,3	70,29	0,695
	graue Substanz gesamt postop.	632,04	70,23	
	weiße Substanz präop.	392,77	22,019	0,102
	weiße Substanz postop.	389,15	23,19	
	corticale Substanz präop.	457,49	49,92	0,591
	corticale Substanz postop.	460,23	50,33	
Coiling	Gehirnvolumen gesamt präop.	996,55	49,32	0,111
	Gehirnvolumen gesamt. Postop.	1012,19	63,23	
	graue Substanz gesamt. präop.	609,63	32,74	0,124
	graue Substanz gesamt. postop.	629,09	48,46	
	weiße Substanz präop.	386,92	28,5	0,296
	weiße Substanz postop.	383,11	24,32	
	corticale Substanz präop.	442,03	24,99	0,147
	corticale Substanz postop.	457,11	36,04	

*Tabelle 5-2: Volumetrie des gesamten Gehirnvolumens, der grauen Substanz, der weißen Substanz und der corticalen Substanz (präop.: präoperativ, postop.: postoperativ)*

### 5.4.2 Volumetrie des Temporallappens

Bei der volumetrischen Analyse des Temporallappens zeigten sich gleichfalls keine signifikanten Unterschiede prä- und postoperativ abhängig von der Therapiemethode hinsichtlich der Gesamtvolumina und der getrennten Seitenvolumina (s. **Tabelle 5-3**).

Behandlungsart	Volumetrie	Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
Clipping	Temp. ges. präop.	126,13	12,65	0,6
	Temp. ges. postop.	124,49	14,16	
	Temp. ges. / Vol. ges. präop.	0,12329	0,00447	0,463
	Temp. ges. / Vol. ges. postop.	0,12168	0,00554	
	Temp. li. / Vol. ges. präop.	0,05916	0,00214	0,917
	Temp. li. / Vol. ges. postop.	0,05930	0,00257	
	Temp. re. / Vol. ges. präop.	0,06413	0,00302	0,753
	Temp. re. / Vol. ges. postop.	0,06239	0,00518	
Coiling	Temp. ges. präop.	122,14	7,17	0,068
	Temp. ges. postop.	126,30	9,58	
	Temp. ges. / Vol. ges. präop.	0,12262	0,00582	0,068
	Temp. ges. / Vol. ges. postop.	0,12478	0,00501	
	Temp. li. / Vol. ges. präop.	0,05982	0,00199	0,068
	Temp. li. / Vol. ges. postop.	0,06066	0,00208	
	Temp. re. / Vol. ges. präop.	0,06279	0,00393	0,068
	Temp. re. / Vol. ges. Postop.	0,06412	0,00294	

*Tabelle 5-3: Volumetrie des Temporallappens, gruppiert nach der Behandlungsmethode (Temp.: Temporallappen., li.: links, re.: rechts, Vol. ges.: gesamtes zerebrales Volumen, präop.: präoperativ, postop.: postoperativ, "/": „geteilt durch“)*

### 5.4.3 Hippocampus

Dagegen zeigten sich Veränderungen des Volumens des Hippocampus abhängig von der Therapiemethode Clipping oder Coiling. Nach Clipping kam es zu einer signifikanten Reduktion des Durchschnittswertes des gesamten Hippocampusvolumens von  $7,23 \text{ ml} \pm 0,82$  präoperativ zu  $6,99 \text{ ml} \pm 0,86$  postoperativ ( $p = 0,03$ ) (s. **Abbildung 5-12**). Diese Reduktion stellte sich auch bei der Untersuchung des gesamten Volumens des Hippocampus im Verhältnis zum gesamten zerebralen Volumen (präoperativ  $0,00706 \pm 0,00038$ , postoperativ  $0,00682 \pm 0,00033$ ;  $p = 0,03$ ) als signifikant dar (s. **Abbildung 5-13**). Dagegen zeigte sich nach einer Behandlung mittels Coiling sowohl bei der Analyse des Gesamtvolumens (präoperativ  $7,49 \text{ ml} \pm 0,47$ , postoperativ  $7,66 \text{ ml} \pm 0,61$ ;  $p = 0,16$ ), als auch bei der Analyse des Verhältnisses der Volumina (präoperativ  $0,00751 \pm 0,00024$ ; postoperativ  $0,00768 \pm 0,00028$ ;  $p = 0,16$ ) kein statistisch signifikanter Unterschied des Volumens des Hippocampus.

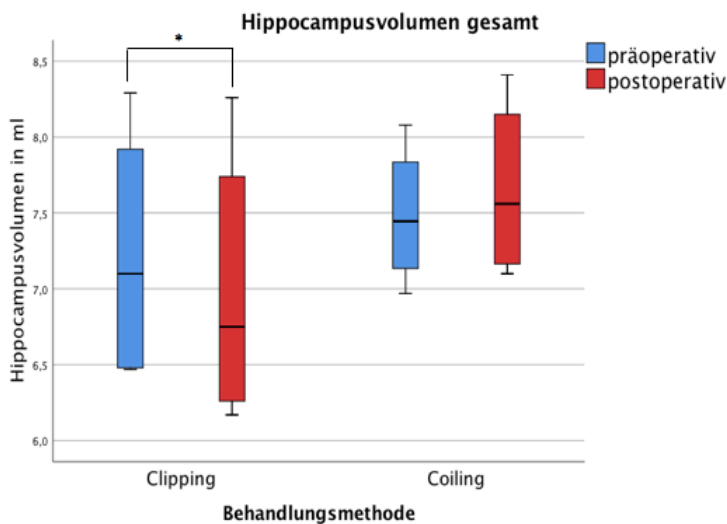


Abbildung 5-12: Volumina des gesamten Hippocampusvolumens

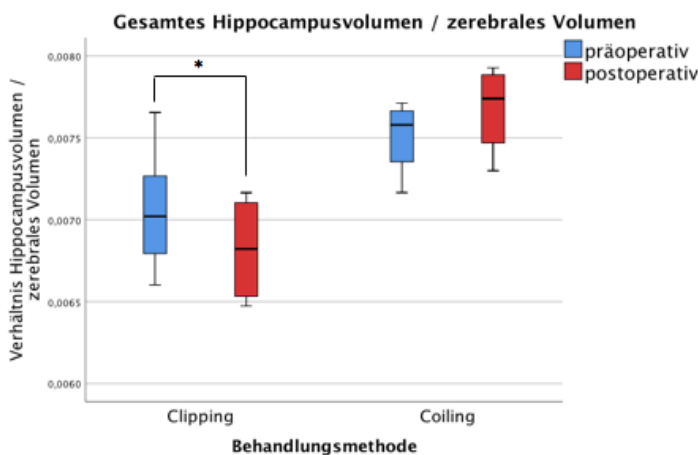


Abbildung 5-13: Volumina des Verhältnisses des gesamten Hippocampusvolumens zum gesamten zerebralen Volumen

In einer Subgruppenanalyse mit einer getrennten Untersuchung des Verhältnisses der Volumina des linken und des rechten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen, zeigten sich nach der Interventionsmethode des Clippings sowohl links, als auch rechts eine Reduktion des Hippocampusvolumens. Dagegen kam es nach der Interventionsmethode des Coilings zu einer leichten Erhöhung des linken und rechten Hippocampus. Diese Veränderungen stellten sich als nicht statistisch signifikant dar (s. **Tabelle 5-4**).

Behandlungsmethode	Volumetrie zum gesamten zerebralen Volumen	Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
Clipping	Hippocampus links präoperativ	0,00363	0,00018979	0,21
	Hippocampus links postoperativ	0,00348	0,00023612	
	Hippocampus rechts präoperativ	0,00343	0,00023125	0,256
	Hippocampus rechts postoperativ	0,00335	0,00027049	
Coiling	Hippocampus links Präoperativ	0,00385	0,00015283	0,164
	Hippocampus links Postoperativ	0,0039	0,00012092	
	Hippocampus rechts präoperativ	0,00366	0,00009779	0,92
	Hippocampus rechts postoperativ	0,00366	0,00011828	

*Tabelle 5-4: Volumina des Verhältnisses des linken und rechten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen prä- und postoperativ, gruppiert nach der Behandlungsmethode*

Mittels eines unabhängigen T-Tests wurden die Volumina des Hippocampus zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden verglichen. Dabei zeigte sich präoperativ bei den Verhältnissen der Hippocampusvolumina zum Gesamtvolumen zwischen Clipping und Coiling kein signifikanter Unterschied (Clipping präoperativ  $0,00706 \pm 0,00038$ ; Coiling:  $0,00751 \pm 0,00024$ ;  $p = 0,073$ ). Postoperativ zeigte sich dagegen ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zugunsten eines größeren Hippocampusvolumens nach dem Coiling (Clipping  $0,00682 \pm 0,00033$ , Coiling  $0,00768 \pm 0,00028$ ;  $p = 0,003$ ) (s. **Abbildung 5-14 & 5-15**).

In einer weiteren Subgruppenanalyse aufgeschlüsselt nach dem Verhältnis des linken oder rechten Hippocampusvolumens zum Gesamtvolumen zeigte sich postoperativ ein signifikant kleineres Volumen des Hippocampus nach Clipping im Vergleich zu Coiling auf der linken Seite (s. **Tabelle 5-5**).

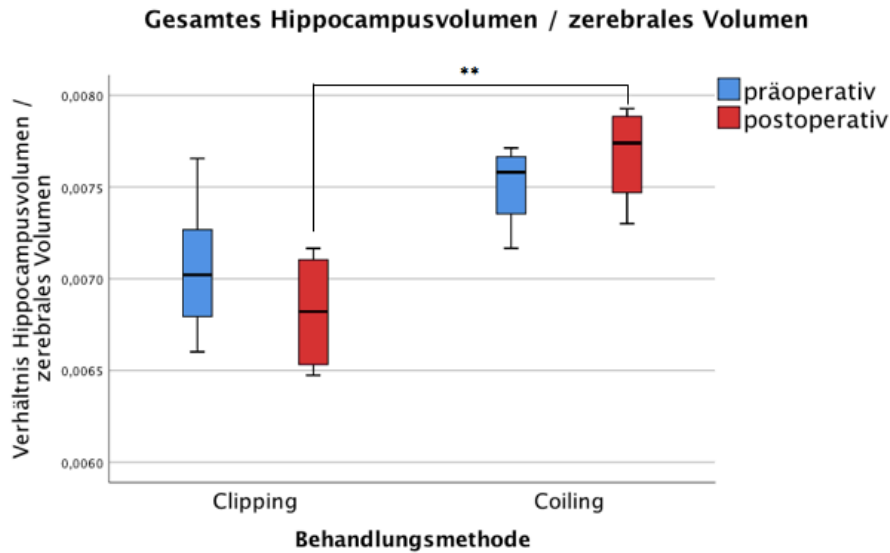


Abbildung 5-14: Volumina des Verhältnisses des gesamten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen

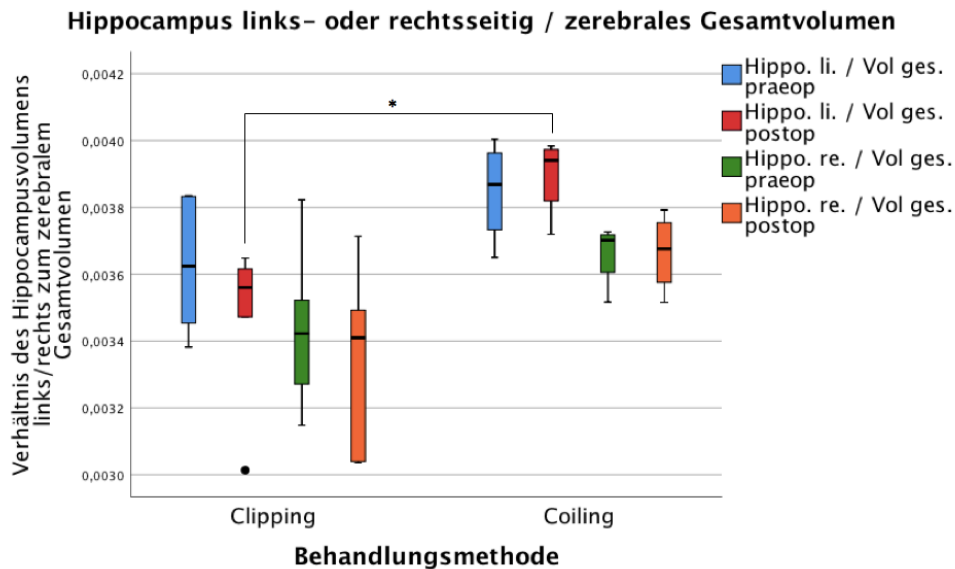


Abbildung 5-15: Volumina des Verhältnisses des rechten oder linken Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen

Volumetrie zum gesamten zerebralen Volumen	Therapiemethode	Mittelwert	Std.-Abweichung	p-Wert
Hippo. gesamt präoperativ	Clipping	0,00706	0,00038	0,073
	Coiling	0,00751	0,00024	
Hippo. gesamt postoperativ	Clipping	0,00682	0,00034	0,003**
	Coiling	0,00768	0,00028	
Hippo. links präoperativ	Clipping	0,00363	0,00019	0,087
	Coiling	0,00385	0,00015	
Hippo. links postoperativ	Clipping	0,00348	0,00024	0,012*
	Coiling	0,00390	0,00012	
Hippo. rechts präoperativ	Clipping	0,00343	0,00023	0,105
	Coiling	0,00366	0,00010	
Hippo. rechts postoperativ	Clipping	0,00335	0,00027	0,063
	Coiling	0,00366	0,00012	

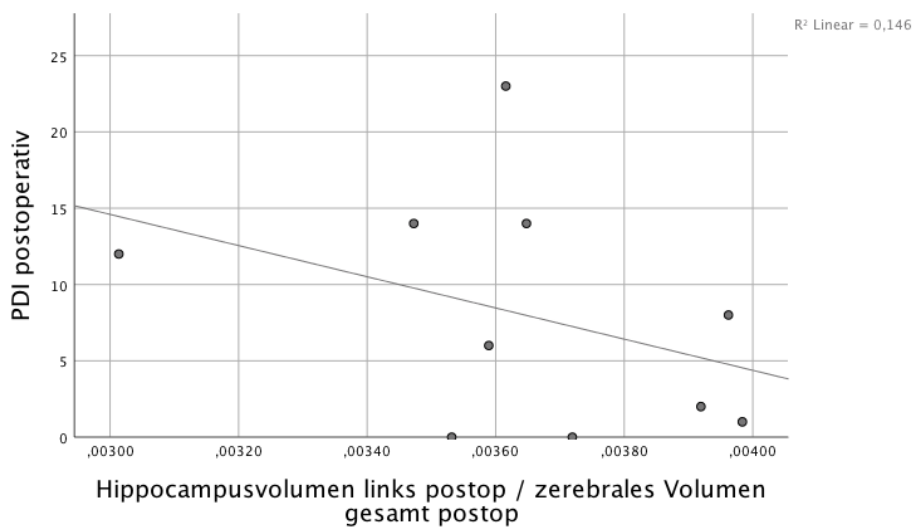
Tabelle 5-5: Volumina des Verhältnisses des linken und rechten Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen abhängig von der Interventionsmethode, gruppiert nach prä- und postoperativ (Hippo.: Hippocampus)

#### 5.4.4 Korrelation zwischen dem Hippocampusvolumen und dem PDI

Eine Korrelationsanalyse wurde zwischen dem Verhältnis der postoperativen Volumina der Hippocampi einer Seite und den postoperativen Ergebnissen des PDI durchgeführt.

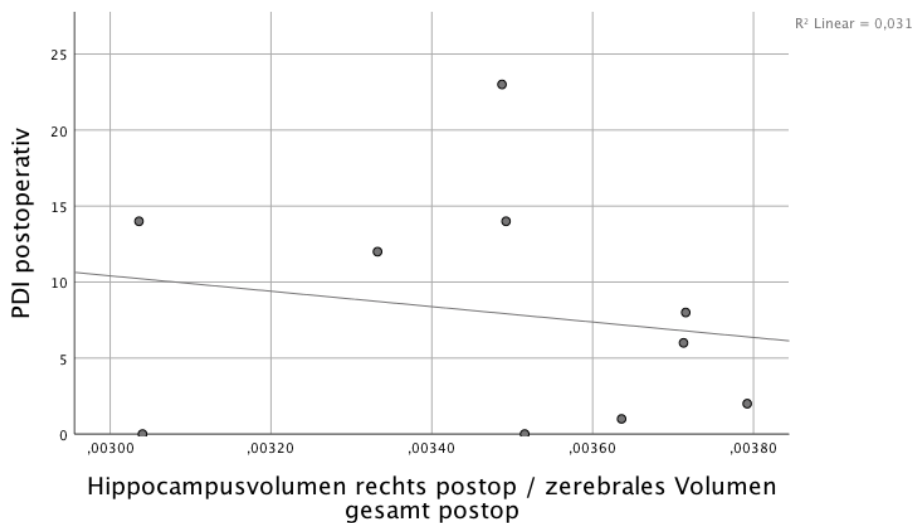
Dabei zeigte sich eine negative Korrelation von  $-0,382$  ( $p = 0,276$ ) für das Verhältnis des linksseitigen Hippocampusvolumens und von  $-0,177$  ( $p = 0,625$ ) des rechtsseitigen Hippocampus zum Ergebnis des postoperativen PDI (s. **Abbildung 5-16 & 5-17**). Beide Korrelationen erwiesen sich nicht als statistisch signifikant.

**Streudiagramm des postoperativen Hippocampusvolumens links zum postoperativen Punktwert des PDI**



*Abbildung 5-16: Korrelationskurve des Verhältnisses des linken postoperativen Hippocampusvolumens zum Gesamtvolumen mit den Ergebnissen des PDI postoperativ*

**Streudiagramm des postoperativen Hippocampusvolumens rechts zum postoperativen Punktwert des PDI**



*Abbildung 5-17: Korrelationskurve des Verhältnisses des rechten postoperativen Hippocampusvolumens zum Gesamtvolumen mit den Ergebnissen des PDI postoperativ*

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie wurde prospektiv die Entwicklung möglicher neuropsychologischer Veränderungen mit dem Fokus auf eine PTSD abhängig von der Interventionsmethode der Behandlung eines Aneurysmas untersucht. Dabei wurden final insgesamt elf Patienten eingeschlossen. Darunter sieben, die mittels Clipping, und vier, die mittels Coiling behandelt wurden.

Bei der Auswertung der neuropsychologischen Testbögen zeigten sich innerhalb der jeweiligen Interventionsmethode keinerlei signifikante Unterschiede von prä- zu postoperativ hinsichtlich der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit.

Auffällig war, dass präoperativ vor der Intervention mittels des Clippings eine verstärkte psychische Belastung bei den Studienteilnehmern bestand. Dies lässt sich aus den präoperativ ermittelten erhöhten Werten in der HADS-A und dem Gesamtpunktwert in dem IES-R, die sich beide postoperativ signifikant reduzierten, schlussfolgern. Zusätzlich zeigte der PDI postoperativ ein signifikant erhöhtes Ergebnis hinsichtlich der subjektiven peritraumatischen Belastung bei Clipping im Vergleich zum Coiling. Präoperativ unterschieden sich die Ergebnisse im PDI zwischen den beiden Therapiemodalitäten trendweise.

In der volumetrischen Untersuchung zeigte sich nach Clipping ein postoperativ signifikant reduziertes gesamtes Hippocampusvolumen im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation.

Bei dem Vergleich der Volumina präoperativ zwischen den Interventionsmethoden stellte sich kein signifikanter Unterschied dar. Dagegen zeigte sich postoperativ ein signifikant kleineres gesamtes Hippocampus- und linksseitiges Hippocampusvolumen nach Clipping gegenüber Coiling.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Volumen des Hippocampus und einer peritraumatischen psychisch erhöhten Belastung konnte nicht gefunden werden.

---

## 6.2 Diskussion der Methodik

Es wurden die bereits beschriebenen Test- und Fragebögen (MoCA, D2-Test, IES-R, PDI, BDI-V und HADS) in dieser Studie verwendet (s. Kapitel 4.4 & 4.5).

Diese Items wurden zum einen für die Überprüfung wichtiger neurokognitiver Bereiche, zum anderen für die Evaluation einer PTSD, bzw. deren Symptomatik ausgewählt. Zusätzlich war es die Aufgabe der Fragebögen eine mögliche ängstliche und depressive Symptomatik abzubilden, welche häufig Komorbiditäten einer PTSD sind.

Die HADS und das BDI wurden bereits vermehrt zur Untersuchung einer postdepressiven Symptomatik nach einer SAB eingesetzt (Fontanella, Perozzo, Ursone, Garbossa, & Bergui, 2003; Powell, Kitchen, Heslin, & Greenwood, 2002; Wermer, Kool, Albrecht, & Rinkel, 2007). Anstelle des klassischen Beck-Depressions-Inventars I/II wurde in dieser Studie das BDI-V verwendet. Dieser ist, durch eine Reduktion der Anzahl der Frageitems von 79 auf 20, wesentlich ökonomischer (M. Schmitt et al., 2003). Ziel war es durch die effektivere Gestaltung der Test- und Fragebögen für eine potentiell größere Akzeptanz der Studienteilnehmer und einer daraus resultierenden erhöhten Bereitschaft für die Teilnahme an der Follow-up Untersuchung zu sorgen.

Die IES-R und der PDI wurden bisher noch nicht in dem Kontext einer Studie bei einer SAB oder einem zerebralen Aneurysma verwendet. Beide fanden aber bereits in Studien zur Evaluation einer möglichen PTSD nach einem ischämischen oder einem intrazerebralen hämorrhagischen Schlaganfall Anwendung (Favrole et al., 2013; Jiang, 2020). Diskussionswürdig ist die von Favrole et al. und Jiang et al. verwendete Cut-off Grenze für eine mögliche PTSD bei einer Gesamtpunktzahl  $> 30$  im IES-R. Diesen Cut-Off Wert übernahmen sie aus verschiedenen Vorgängerstudien (Bruggimann et al., 2006; Sembi, TARRIER, O'Neill, Burns, & Faragher, 1998), die allerdings die nicht revidierte Form des Impact of Event Scale-Tests mit lediglich 15 Items und nicht den IES-R verwendeten. Daher wurde in dieser Studie für die Detektion einer möglichen PTSD die Regressionsanalyse von Maercker et al. und nicht der Cut-off Wert bei 30 Punkten verwendet (Maercker & Schützwohl, 1998).

Der PDI bildet das alte Kriterium A2 des DSM IV ab. Dieses beschrieb primär das subjektive Stresslevel bei dem Erleben des Traumas. Wieder entfernt aus dem DSM-V Katalog wurde es, da es sich als nicht spezifisch erwiesen hat (Pereda & Forero, 2012). Auch in einer Studie von Osei-Bonsu et al. zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Kriterium A2 und der Diagnose einer PTSD, allerdings eine Assoziation zwischen einer PTSD-Symptomatik bei denjenigen, die ein sehr hohes subjektives Stresslevel erlebt haben (Osei-Bonsu et al., 2012).

Auch Karam et al. schlugen vor, das schwere subjektive Stressempfinden nicht als Diagnosekriterium, sondern viel mehr als Risikofaktor für die Entwicklung einer PTSD zu verwenden (Karam et al., 2010). Der PDI wurde daher in dieser Studie nicht als diagnostischer Test für eine PTSD, sondern zur Abschätzung des individuellen Stresslevels abhängig von der jeweiligen Interventionsmethode eingesetzt.

Generell zeichneten sich alle Test- und Fragebögen durch gute und vertrauenswürdige Kennwerte hinsichtlich der Reliabilität und der Validität aus.

Die volumetrische Analyse wurde mit Hilfe der Software „md.brain v.2.0“ durchgeführt. Die mögliche Alternative wäre eine manuelle eigenständige volumetrische Bestimmung der gesuchten zerebralen Volumina. Die Resultate zwischen einer manuellen und einer voxel-basierten volumetrischen Analyse mit statistischen parametrischen-Mapping ergaben in einer Vergleichsstudie eine relativ genaue Übereinstimmung (Focke, Trost, Paulus, Falkai, & Gruber, 2014). Der große Vorteil der automatisierten Volumetrie liegt somit neben der adäquaten Messung v.a. in der Geschwindigkeit der schnellen und effizienten Analyse.

Sämtliche Bildgebung wurde mit dem gleichen MRT-Gerät durchgeführt, Ungenauigkeiten auf Grund verschiedener MRT-Geräte können damit vernachlässigt werden. Dennoch sind gerade wegen der Dauer der MRT-Untersuchung und damit verbundenen minimale Bewegungen der Studienteilnehmer während des Scanvorgangs Ungenauigkeiten und Fehler in der Datenerhebung in der Bildgebung nicht auszuschließen. Um dies und auch mögliche Artefakte, die potentiell durch eingesetzte Clips entstehen können, auszuschließen, wurden die MRT-Bilder visuell auf ihre Qualität und auf eine mögliche Beeinträchtigung der Analyse des Hippocampus überprüft.



## **6.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.3.1 Traumatischer Einfluss der Interventionsmethode des Clippings**

Aus den verschiedenen Ergebnissen ist abzuleiten, dass die Patienten, die mittels Clipping behandelt wurden, einen größeren Trauma-assoziierten Stress erfuhren, als die Patienten, die mittels Coiling behandelt wurden.

Es zeigten sich bei der subjektiven Beurteilung der peritraumatischen Belastung beim Clipping sowohl prä-, als auch postoperativ im PDI Durchschnittswerte für eine erhöhte Stresssituation. Bei dem Vergleich der beiden Interventionsmethoden zeigte sich bereits präoperativ trendweise ein Unterschied für eine verstärkte psychische Belastung bei Clipping im PDI. Postoperativ stellte sich diese als signifikant dar. Während sich bei der Interventionsmethode des Coilings das präoperative individuelle Stresslevel postoperativ auf ein Minimum reduzierte, erhöhte sich der Durchschnittswert nach Clipping postoperativ sogar noch.

Dass sich innerhalb der jeweiligen Therapiemethode die Durchschnittswerte nicht signifikant verändert haben, zeigt das die präoperative Einschätzung der Schwere des operationsassoziierten Stresses relativ übereinstimmend mit dem Ergebnis des nach der Operation tatsächlich erlebten Stresses und der Belastung war. Die präoperative Einschätzung des individuellen Stresses beim Clipping bzw. Coiling war somit ziemlich akkurat. Dies bedeutet, dass sich allein durch die Vorstellung und das Denken an das Clipping präoperativ eine große psychische Belastung entwickelte, die auch postoperativ, trotz einer erfolgreichen und komplikationslosen Operation, nach dem Clipping bestehen blieb.

Was ist die Ursache, dass sich bei Patienten, die mittels Clipping behandelt wurden, prä- und postoperativ eine erhöhte therapieassoziierte Stresssituation entwickelte?

Die primär naheliegende Erklärung ist, dass das mikrochirurgische Clipping, in dessen Rahmen es zu einer Eröffnung des Schädelknochens und zu einem direkten Kontakt mit dem zerebralen Gewebe bei der Präparation des Gefäßaneurysmas kommt, psychologisch eine wesentlich größere Bedrohung für das eigene Leben und die körperliche Unversehrtheit darstellt, als die minimalinvasive Methodik des Coilings, bei der lediglich die Leistenarterie punktiert und kein direkter ZNS-Kontakt hergestellt wird (Wostrack et al., 2014). Gerade die Unverhältnismäßigkeit dieses schwerinvasiven Eingriffs gegenüber dem meist

asymptomatischen Aneurysma kann zusätzlich zu Unverständnis und damit zu einer weiteren Ablehnung führen, was ursächlich für eine vermehrte Stresssituation sein kann (Wostrack et al., 2014). Die nach außen geringer erscheinende Invasivität des Coilings scheint dagegen eher mit einem symptomlosen Aneurysma in Einklang gebracht zu werden.

Dies ist grob vergleichbar mit einer Studie von King et al. (King et al., 2015). Sie untersuchten den Unterschied des psychologischen Einflusses einer offenen gegenüber einer endovaskulären Operation bei einem Aneurysma der Bauchaorta. Dabei zeigten sie in ihrer Studie postoperativ eine signifikant erhöhte Inzidenz psychiatrischer Krankheiten nach einer offenen Operation bzw. eines aortofemorale Bypasses gegenüber einer endovaskulären oder konservativen Therapie des Bauchortenaneurysmas. Die Autoren führten dies auf einen therapieassoziierten größeren psychologischen Stress, vermehrte Schmerzen und einer verlängerte Wundheilung nach der offenen Operation zurück.

### **6.3.2 Entwicklung der Angst bei einem Aneurysma**

Die Entwicklung von Angst vor einer Operation ist kein ungewöhnliches Phänomen. Perks et al. zeigten in ihrer Studie, dass sich bei ungefähr 90% der neurochirurgischen Patienten vor einer Operation eine ängstlichen Symptomatik unabhängig von der Ätiologie des zugrundeliegenden Krankheitsbildes entwickelte (Perks, Chakravarti, & Manninen, 2009). Die Angst entstand dabei meist als Folge des Wartens auf die Operation oder der Bedrohung eines durch die Operation möglicherweise entstehenden physischen oder mentalen Schadens (Perks et al., 2009). In dieser Studie zeigte sich, wie bereits erwähnt, präoperativ bei der Interventionsmethode des Clippings eine verstärkte Symptomatik der Angst in der HADS-A, die sich postoperativ wieder auf ein normales Niveau reduzierte.

Es ist nicht eindeutig geklärt, auf welcher Grundlage sich eine Angst in Zusammenhang mit einem zerebralen Aneurysma entwickelt und aus welchen Komponenten sie sich zusammensetzt.

Eine Theorie beschreibt die Ausbildung der Angst als Folge der möglichen Intervention und ihren Komplikationen, mit der potentiellen Gefahr des Verlustes der körperlichen Unversehrtheit. Hier ist möglicherweise zu unterscheiden, ob eine der beiden Interventionsmethoden präoperativ eine stärkere Entwicklung der Angst auslöst, oder ob dieser Vorgang unabhängig von der Art der Intervention ist.

Da sich jedoch die präoperativen Werte zwischen den Interventionsmethoden des Clippings und des Coilings nur trendweise und nicht signifikant zugunsten des Coilings, unterschieden,

kann die Annahme einer substantiell vermehrten Angststeigerung durch die Therapiemethode des Clippings gegenüber des Coilings vermutlich getroffen, aber nicht bestätigt werden.

Eine weitere Theorie für die Ausbildung einer Angst ist, dass diese als Folge der Diagnose eines Aneurysmas und nicht durch die mögliche Intervention entsteht. Die plötzliche Nachricht über ein Aneurysma im ZNS, welches potentiell jederzeit letal enden kann, führt möglicherweise zu einer gesteigerten Angst.

Ähnliche Verläufe der Symptomatik einer Angst bei der Interventionsmethode des Clippings bei nicht-rupturierten Aneurysmen wurden auch in anderen Studien ermittelt.

Otawara et al. stellten in ihrer Studie ebenfalls postoperativ nach Clipping eine signifikante Reduktion der Angst im Vergleich zu präoperativ fest (Otawara et al., 2004). Auch Yamashiro et al. zeigten in ihrer Studie einen ähnlichen Verlauf bei der Untersuchung einer ängstlichen Symptomatik. Einen Monat präoperativ vor Clipping ermittelten sie einen erhöhten Punktwert in der HADS-A (Yamashiro et al., 2007). Dieser reduzierte sich postoperativ in einer Verlaufsuntersuchung nach drei Monaten signifikant (Yamashiro et al., 2007). Die Autoren zogen daraus den Rückschluss, dass eine Behandlung des Aneurysmas zu einer Angstreduktion führt und die Lebensqualität wiederherstellt. Allerdings wird die Frage nicht geklärt, ob die präoperativ gezeigte Angst sich als Folge der drohenden Operation oder als Folge der Diagnose eines Aneurysmas entwickelt hat, da nach einer erfolgreichen Intervention theoretisch beide Entstehungsgrundlagen der Angst beseitigt worden sind. Entsteht die Angst präoperativ als Folge der Diagnose und nicht aus Angst vor einer Therapie würde dies initial im Umkehrschluss bedeuten, dass ohne eine Therapie des Aneurysmas die Angst über den Zeitverlauf konstant erhöht bleiben muss.

Interessanterweise zeigten Su et al. in ihrer Studie, ein erhöhtes Angstlevel bei Patienten mit der Diagnose eines Aneurysmas nach einem Jahr ohne operative Therapie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Allerdings zeigte sich in einer weiteren Untersuchung fünf Jahre nach der Diagnosestellung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr (Su et al., 2014).

Buijs et al. ermittelten ähnliche Ergebnisse. Sie entdeckten bei einem Vergleich einer Normalpopulation, Patienten mit nicht behandelten und Patienten mit behandelten Aneurysma postoperativ keine Unterschiede in der HADS (Buijs, Greebe, & Rinkel, 2012). Anzumerken ist, dass die Untersuchungen mit einem Durchschnittszeitraum von 4,2 Jahren in der nicht-Interventionsgruppe und 5,1 Jahren in der Interventionsgruppe nach der Diagnosestellung durchgeführt wurden. Dadurch ist die Studie im Gegensatz zu Su et al. nicht in der Lage den Verlauf der Angst zu beurteilen, der in der Subakutphase vorherrschen kann.

---

Final sind zwei getrennte Szenarien für die Entstehung der Angst im Rahmen eines zerebralen Aneurysmas zu vermuten. Diese sind abhängig von der prophylaktischen Überwachung des Aneurysmas oder der Planung einer Therapie.

Bei dem Szenario der Angstenstehung bei einer Diagnose eines Aneurysmas ohne geplante Therapie entwickelt sich die von Su et al. gezeigte Angst vermutlich vor dem Hintergrund der dauerhaften Persistenz, möglichen hyperakuten Aneurysmaruptur und dem damit einhergehenden potentiellen Verlust der neurologischen Integrität oder des Lebens. Allerdings scheint es, dass sich diese schließlich auch ohne Intervention über den Zeitverlauf reduziert. Die Vermutung ist, dass der Mensch sich an das symptomlose Aneurysma gewöhnt, dieses nicht mehr als potentielle Gefahr wahrnimmt und damit die Angst vor dem Aneurysma und einer assoziierten Komplikation verliert. Angst vor der Invasivität einer Therapie kann nicht entstehen, da keine geplant ist.

In dem zweiten Szenario der Angstenstehung bei einem Aneurysma mit geplanter Therapie zeigte sich die in den Studien dargestellte präoperative Angst vermutlich getriggert durch die Therapiemethode des Clippings. Dafür würde auch die schnelle signifikante Reduktion des Angstlevels nach einer erfolgreichen Operation nach drei Monaten wie bei Yamashiro et al. (Yamashiro et al., 2007) und in dieser Studie nach sechs Monaten sprechen. Dennoch ist zu beachten, inwiefern in dieser Studie die HADS-A selektiv die Angst vor der Interventionsmethode abbildet, oder ob eine potentielle Angst vor der möglichen Ruptur des neu diagnostizierten Aneurysmas bis zu dem Zeitpunkt der Operation einen zusätzlichen Beitrag zu der therapieassoziierten ermittelten Angst beiträgt. Dieser mögliche Beitrag der Angst müsste allerdings für beide Interventionsmethoden nahezu identisch sein. Da der Durchschnittswert der HADS-A bei der Gruppe des Coilings unter der von Snaith et al. beschriebenen Grenze von sieben Punkten für eine mögliche ängstliche Symptomatik liegt (Snaith, 2003), wird dieser Beitrag zur Angst in dem zweiten Szenario eher gering eingeschätzt. Daher ist anzunehmen, dass der Fragebogen der HADS-A in dem Kontext dieser Studie vermutlich relativ selektiv eine mögliche Angst, abhängig von der Therapiemethode und ihrer subjektiv assoziierten Gefahr, abbildet. Zu einer weiteren Überprüfung des Angstverlaufs, gerade auch im Hinblick der Zusammensetzung der Angst, wäre in dieser Studie eine dritte Gruppe mit der Neudiagnose eines Aneurysmas, aber ohne geplante Intervention, interessant gewesen.

Schlussendlich scheint es, als dass die Interventionsmethode des Clippings gegenüber dem Coiling präoperativ zu einer erhöhten Angst führt. Diese reduziert sich postoperativ wieder nach einer erfolgreichen Operation.

### **6.3.3 Ausbildung einer PTSD und Problematik der Definition**

Abzuleiten aus den erhöhten Ergebnissen der HADS-A und des PDI, ergibt sich bei der Variante des mikrochirurgischen Clippings wohl eine stärkere psychologische peritraumatische Belastung als bei der Variante des Coilings. Dies ist, wie oben bereits erwähnt, vermutlich auf die individuelle Einschätzung einer größeren therapieassoziierten Gefahr für die körperliche Unversehrtheit und das Leben zurückzuführen. Dies würde bedeuten, dass die Interventionsmethode des Clippings gegenüber des Coilings prädisponierter für die Ausbildung eines psychischen Traumas ist.

Die größere psychologische Belastung bei der Therapievariante des Clippings lässt sich mit einem kognitiven Modell für die Qualität eines Traumas als Basis für die Entwicklung einer PTSD in Einklang bringen, welches von Ehlers et al. publiziert wurde (Ehlers & Clark, 2000). Sie stellten die These auf, dass ein Trauma die Grundlage für die Entstehung und Persistenz einer PTSD bildet, wenn in der Traumaverarbeitung das zugrundeliegende Trauma und dessen Folgeerscheinungen als andauernde Bedrohung wahrgenommen werden (Ehlers & Clark, 2000).

Dennoch konnte final kein Rückschluss für eine PTSD sowohl nach Clipping, als auch nach Coiling gefunden werden. In dieser Studie zeigte sich postoperativ vielmehr eine signifikante Reduktion des gesamten Punktwertes des IES-R nach Clipping im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Zu beachten ist aber, dass wie bereits erwähnt nicht der Gesamtpunktwert als Kriterium für eine Diagnose herangezogen werden darf, sondern die zu berechnende Regressionsanalyse. Diese lag allerdings zu jedem Zeitpunkt entfernt von der kritischen Grenze, die auf eine PTSD hinweist.

Dennoch kann auch über eine Veränderung des Gesamtpunktwertes diskutiert werden. Schließlich bildet dieser Test die drei Kategorien Hyperarousel, Vermeidungsverhalten und Intrusion und damit in der Testform des IES-R die Auftretenshäufigkeit einer typischen PTSD-Symptomatik ab. Diese war in ihrer Form beim Clipping präoperativ signifikant höher ausgeprägt als postoperativ.

Sicherlich konnte postoperativ kein Nachweis einer neu aufgetretenen PTSD erbracht werden, aber auch der präoperative psychische Zustand eines Patienten bedarf einer besonderen Beachtung. Shiban et al. zeigten in ihrer Studie, dass präoperativ erhöhter Stress und vermehrtes Auftreten von PTSD-Symptomen auch mit einem postoperativ erhöhten Auftreten von PTSD-Symptomen assoziiert waren (Shiban et al., 2018). Auch in einer Metaanalyse von Ozer et al. zeigte sich eine Assoziation zwischen einer prätraumatischen Angst und dem Gefühl sich in einer lebensgefährlichen Situation zu befinden und der Entwicklung einer PTSD (Ozer, Best,

Lipsey, & Weiss, 2003). Die Tatsache, dass eine präoperative erhöhte ängstliche und depressive Symptomatik mit einer vermehrten Ausbildung einer PTSD-Symptomatik postoperativ assoziiert ist, konnte auch in dieser Studie gezeigt werden. Es stellte sich eine hochsignifikante und eine signifikante Korrelation zwischen den präoperativen Ergebnissen der HADS-A und HADS-D und einer erhöhten postoperativen Symptomatik einer PTSD im IES-R dar.

Es ist bereits relevant eine mögliche Symptomatik einer PTSD auch ohne eine finale Diagnose, die an verschiedene u.a. auch zeitliche Kriterien gebunden ist, zu detektieren. Hart et al. untermauerten dies, indem sie in ihrer Studie zeigten, dass bei der Untersuchung von 73 Patienten, die eine lumbale Arthrodesse erhalten haben, die postoperative Entwicklung einer Symptomatik einer PTSD zu einem schlechteren klinischen Outcome führte (Hart, Perry, Hiratzka, Kane, & Deisseroth, 2013).

Problematisch ist die Diagnose einer PTSD im Rahmen der prä- und postoperativen Situation eines Aneurysmas per definitionem in dem Kontext des für die Diagnose einer PTSD notwendigen zu Grunde liegenden Traumas. Typischerweise ist ein traumatisches Ereignis in der Vergangenheit erlebt worden. Zu dem präoperativen Zeitpunkt besteht zwar die Information über eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung in Kombination mit einer nicht ungefährlichen Therapie, dennoch wird dies gemäß der Diagnosekriterien des DSM-V nicht unbedingt als traumatisches Ereignis klassifiziert (American Psychiatric Association, 2013). Das DSM-V führt als Beispiele ein intraoperatives Aufwachen oder einen anaphylaktischen Schock an (American Psychiatric Association, 2013). Streng ausgelegt kann damit per Definition die Diagnose oder auch die mögliche Therapieintervention des Aneurysmas keine präoperative PTSD auslösen.

Gleichzeitig kann sich auch postoperativ bei diesem Studiendesign, gemäß dem Kriterium einer komplikationslosen Operation mit gutem funktionellen Outcome des Patienten, laut der DSM-V Klassifikation, keine PTSD entwickeln. Das bedeutet, dass selbst, wenn sich postoperativ signifikante Ergebnisse in dem IES-R herausgestellt hätten, die Diagnose einer PTSD gar nicht gestellt hätte werden können.

Dennoch gibt es in der Literatur einige Beispiele bei denen es Hinweise für das Vorliegen einer PTSD gibt, die es gemäß des DSM-V nicht geben dürfte. Dies betrifft z.B. maligne Tumore, die vermutlich auf Grund eines Stresses durch das Erleben der Tumorerkrankung bei einem kleinen Teil der Patienten eine PTSD auslösen können (Abbey, Thompson, Hickish, & Heathcote, 2015). Des weiteren ermittelten Horesh et al. eine Prävalenz von 33,3% einer wahrscheinlichen PTSD als Folge eines Schwangerschaftsverlustes ab dem zweiten Trimenon (Horesh, Nukrian, & Bialik, 2018). Kronish et al. untersuchten Patienten, die sich mit der

Symptomatik eines Myokardinfarkts in der Notaufnahme vorstellten (Kronish et al., 2018). Dabei zeigten sie, dass eine PTSD sich unabhängig von einem am Ende tatsächlich vorhandenen oder nicht vorhandenen Myokardinfarkt entwickelte und die subjektive Erfahrung der typischen Symptomatik eines Herzinfarktes für die Entwicklung einer PTSD ausreichend war.

Hinweise in der Literatur über eine mögliche PTSD, die präoperativ entsteht, gibt es kaum. Chen et al. untersuchten prä- und postoperativ bei Patienten mit einem Hypophysenvorderlappenadenom und daraus resultierendem Morbus Cushing das Vorliegen einer posttraumatischen Belastungsstörung vor einer transsphenoidalen Operation zur Resektion des Adenoms (Chen, Wang, & Jiang, 2019). Dabei stellte sich bei 30,6% der Patienten präoperativ eine PTSD heraus (Chen et al., 2019). Es ist allerdings nicht eindeutig, ob diese Rate einer PTSD die Folge der Angst vor der Bedrohung des Morbus Cushing selbst, vor der Operation im ZNS oder die Konsequenz einer Störung des Cortisolhaushaltes ist.

Anhand dieser Beispiele ist zu erkennen, wie komplex und schwierig eine mögliche PTSD-Diagnose im Rahmen eines zugrundeliegenden Traumas in Form einer medizinischen Erkrankung ist.

#### **6.3.4 Diskussion über die Volumina des Hippocampus**

In dieser Studie zeigte sich postoperativ ein signifikant reduziertes Volumen des gesamten Hippocampus bei der Interventionsmethode des Clippings. In dem Zusammenhang, dass keine signifikanten Unterschiede des gesamten zerebralen Volumens und besonders des Temporallappens, dem Sitz des Hippocampus, prä- zu postoperativ ermittelt wurden, lässt sich der Rückschluss eines selektiven Volumenverlustes des Hippocampus ableiten. Bei der Therapie mittels Coiling zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede in der volumetrischen Analyse.

Bei dem Vergleich des Volumens des Hippocampus zwischen den beiden Therapieinterventionen unterschieden sich präoperativ die Volumina der beiden Interventionsmethoden nicht signifikant. Postoperativ dagegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem gesamten und dem linksseitigen Volumen zugunsten kleinerer Volumina nach Clipping.

Wostrack et al. ermittelten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse und stellten ebenfalls postoperativ einen signifikanten Unterschied des Hippocampusvolumens nach Clipping im Vergleich zum Coiling fest (Wostrack et al., 2014). Die Reduktion des Volumens des Hippocampus nach der Interventionsart des Clippings kann die Folge verschiedener zugrundeliegender Möglichkeiten sein.

Prinzipiell besteht beim Clipping oder auch beim Coiling kein direkter Kontakt zu dem Kerngebiet des Hippocampus, woraus eine erklärbare mögliche Schädigung und damit einhergehende Atrophie resultieren würde. Eine Hypothese für die Reduktion des Volumens des Hippocampus ist, dass durch den operativen Kontakt und die Manipulation des aneurysmatragenden Gefäßes sekundär minimale Vasospasmen auftreten können. Es sind Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen sich trotz eines komplikationslosen Eingriffs sekundär klinische Vasospasmen nach Clipping ereigneten (Paolini, Kanaan, Wagenbach, Fraser, & Lanzino, 2005; Tsyben, Paldor, & Laidlaw, 2016). So wäre es möglich, dass eine Atrophie des Hippocampus, ohne einen chirurgischen Kontakt des Kerngebiets und damit ohne eine direkte mechanische Schädigung, distal im Versorgungsgebiet des Trägergefäßes des Aneurysmas entstehen kann. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass der Hippocampus zusätzlich als sehr anfällig für eine Hypoxie beschrieben wird (Maiti, Singh, Muthuraju, Veleri, & Ilavazhagan, 2007; Walha, Ricolfi, Béjot, Nonent, & Ben Salem, 2013).

Verschiedene Punkte sprechen jedoch gegen diese Theorie. In einer Studie mit einer in-vivo Angiographie untersuchten Spallazzi et al. die arterielle Blutversorgung des Hippocampus. Dabei zeigte sich, dass diese hauptsächlich aus Gefäßen, die aus der A. cerebri posterior entspringen, erfolgt (Spallazzi et al., 2019). In wenigen Fällen existiert eine zusätzliche Versorgung mit Gefäßästen aus der A. choroidea anterior, die primär aus der ACI und in seltenen Fällen aus der ACM entspringt (Spallazzi et al., 2019). Aneurysmen der hinteren Strombahn werden jedoch eher mittels Coiling behandelt. Daher müsste sich, gemäß der Theorie der Vasospasmen, eine Atrophie des Hippocampus viel mehr nach Coiling und nicht nach Clipping entwickeln. Weiterhin sind die in der Literatur beschriebenen postoperativen Vasospasmen bei komplikationslosen Eingriffen sehr selten. Auch wäre eine reine selektive Atrophie lediglich im Hippocampus ohne eine Mitbeteiligung weiterer zerebraler Regionen trotz einer Anfälligkeit gegenüber der Hypoxie eher unwahrscheinlich.

Eine weitere von Hedderich et al. aufgeführte Hypothese ist, dass die offene Kraniotomie und das damit assoziierte Trauma der Schädelkalotte, der Dura Mater und des zerebralen Parenchyms zu einer reaktiven Atrophie des Volumens des Hippocampus führt, während das limbische System per se intakt bleibt (Hedderich et al., 2019).

Eine andere Möglichkeit beschreibt eine Reduktion des Hippocampusvolumens ausgelöst über die Ausbildung einer Depression oder einer PTSD, welche sich potentiell als Folge durch die Diagnose und die Intervention eines Aneurysmas ereigneten. Sowohl eine PTSD, als auch eine Depression werden in der Literatur mit einem erniedrigten Volumen des Hippocampus



assoziiert (Nelson & Tumpap, 2017; O'Doherty, Chitty, Saddiqui, Bennett, & Lagopoulos, 2015).

### **6.3.5 Der Hippocampus im Fokus einer PTSD**

Zusätzlich zu der Reduktion des gesamten Volumens des Hippocampus nach Clipping von prä- zu postoperativ, zeigte sich in dieser Studie im Vergleich der Volumina der beiden Interventionsmethoden ein signifikanter Unterschied des gesamten Hippocampusvolumens und des linken Hippocampus postoperativ zugunsten eines reduzierten Volumens nach Clipping. Ähnliche Ergebnisse einer Volumenreduktion des Hippocampus finden sich in der Literatur im Rahmen einer PTSD. In einer Metaanalyse zeigten O'Doherty et al. eine Reduktion des Volumens des Hippocampus bei Patienten mit einer PTSD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne PTSD. Zudem stellte sich eine größere Reduktion des linken im Vergleich zum rechten Hippocampus dar (O'Doherty et al., 2015). Karl et al. bestätigten die Ergebnisse in ihrer Metaanalyse (Karl et al., 2006).

Bei der Betrachtung der Volumetrie des linken und des rechten Hippocampus finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Karl et al. führten eine Analyse bei einer Patientengruppe mit einem traumatischen Erlebnis und einer damit assoziierten PTSD und einer Kontrollgruppe mit einem traumatischen Erlebnis ohne PTSD durch. Dabei zeigte sich ein signifikant kleineres Volumen des linken Hippocampus in der Gruppe der Patienten mit der PTSD, während der rechte Hippocampus keinen Unterschied zeigte. (Karl et al., 2006)

Gleicherweise ermittelten Woon et al. ein reduziertes Volumen des Hippocampus bei einer Patientengruppe mit PTSD, dagegen zeigte sich allerdings ein signifikant kleineres Volumen des rechten Hippocampus im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Trauma aber ohne PTSD (Woon, Sood, & Hedges, 2010).

Der mögliche Pathomechanismus für das mit einer PTSD assoziierte reduzierte Hippocampusvolumen ist unklar. Eine mögliche Theorie wurde von Sapolsky et al. beschrieben, bei der sich als Folge eines erhöhten Stresses im Rahmen eines schweren traumatischen Ereignisses eine überschießende und kontinuierliche Aktivierung neuroendokriner Regelkreisläufe ausbildet (Sapolsky, 1996). Physiologisch reagiert der Mensch bei einer Stresssituation mit einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, um für eine maximale Energiebereitschaft zu sorgen und den Stressor adäquat bewältigen zu können. Gemäß der Theorie führt ein extremes Trauma zu einer massiv überschießenden Cortisolfreisetzung, aus der eine Atrophie des Hippocampus resultiert. Der Hintergrund dabei ist, dass der Hippocampus im Vergleich zu anderen zerebralen

Kernregionen vermehrt Cortisol aufnimmt und retiniert (Bruce S. McEwen, Weiss, & Schwartz, 1968), daher eher sensibel und vulnerabel gegenüber einer erhöhten Cortisolkonzentration im Serum ist und somit vermutlich zu einer Atrophie neigt (B. S. McEwen, 2001; Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985; Woolley, Gould, & McEwen, 1990).

Eine Erhöhung der Konzentration des Serumcortisolspiegels zeigt sich typischerweise bei einer Depression (Jia et al., 2019). In dieser Studie wurde allerdings sowohl bei Clipping, als auch bei Coiling kein Anhalt für eine depressive Symptomatik gefunden. Bei der PTSD sind in der Literatur verschiedene Szenarien bzgl. des Cortisolspiegels beschrieben. Nach aktuellem Stand ist eine PTSD aber eher mit einem reduzierten basalen Cortisol Spiegel im Blut assoziiert (Pierrehumbert et al., 2009; Wichmann, Kirschbaum, Böhme, & Petrowski, 2017). Auch bei serologischen Untersuchungen kurz nach der Akutsituation des Traumas zeigten sich bei Patienten, die als Folge dieses Traumas eine PTSD entwickelten, niedrige Cortisol Spiegel im Blut (McFarlane, 1997; Resnick et al., 1995). Dies würde bedeuten, dass sich der Trigger für eine Reduktion des Volumens des Hippocampus bei einer PTSD vermutlich nicht auf einen extrem erhöhten Cortisolspiegel zurückführen lässt. Auffällig ist jedoch eine Hochregulation und Sensibilisierung der Glucocorticoid-Rezeptoren im Hippocampus bei einer PTSD, wodurch es trotz des erniedrigten Cortisolspiegels im Serum potentiell zu einer ausreichenden Wirkstärke des Cortisols kommen und so in eine Atrophie des Hippocampus münden könnte (Araki et al., 2020). Eine Erklärung, ob der Cortisolspiegel bei einer PTSD der Grund eines reduzierten Hippocampusvolumens ist und auf welche Weise dies pathophysiologisch vermittelt wird, ist Stand jetzt nicht gegeben.

Auch ist nicht eindeutig, ob das reduzierte Volumen eines Hippocampus die Folge der Ausbildung einer PTSD ist, oder es bereits vor der Entwicklung einer PTSD zu einer Reduktion des Hippocampusvolumens gekommen ist und ein reduziertes Hippocampusvolumen damit viel mehr eine Prädisposition für die Entwicklung einer PTSD darstellt.

In den Metaanalysen von Wonn et al. und Karl et al. zeigte sich eine signifikante Reduktion des gesamten, rechten und linken Hippocampusvolumens bei einer Probandengruppe mit erlebtem Trauma ohne PTSD, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe (Karl et al., 2006; Woon et al., 2010). Dies legt den Rückschluss nahe, dass traumaassoziierter Stress auch ohne Ausbildung einer PTSD zu einer Volumenreduktion des Hippocampus führt. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Assoziation von chronischem Stress mit einem reduzierten Hippocampusvolumen beobachtet. Piccolo et al. beobachteten dies bei Jugendlichen (Piccolo & Noble, 2018), während Zimmerman et al. ebenfalls diese Assoziation bei einem

Patientenkollektiv älter als 70 Jahre zeigten (Zimmerman et al., 2016). Zusätzlich zeigten Lindgren et al. in einer longitudinalen Studie ein reduziertes Volumen des Hippocampus in einer Gruppe mit hohem und moderatem chronischen Stress gegenüber einer Gruppe mit niedrigem chronischen Stress (Lindgren, Bergdahl, & Nyberg, 2016).

In dieser Studie wurde, wie bereits erwähnt, final postoperativ keine PTSD festgestellt. Jedoch stellte man ein verstärktes subjektives Stressgefühl prä- und postoperativ bei der Interventionsmethode des Clippings fest. Dieses kann je nach situativem Geschehen zu akutem und chronischem Stress führen. Naheliegend ist der initiale subjektive traumaassoziierte akute Stress prä- und postoperativ, ausgelöst durch die Schwere und Invasivität der drohenden und durchgeführten Operation des Clippings. Besonders als Folge von Flashbacks und wiederkehrenden Erinnerungen an das Clipping besteht die Gefahr der Chronifizierung dieses Stresses. Ein weiterer Auslöser für die Ausbildung eines chronisch erhöhten Stresszustandes kann möglicherweise die Angst vor einem Aneurysmarezidiv und einer damit erneut drohenden operativen Therapie sein. Die Angst vor einem Rezidiv betrifft theoretisch jedoch auch die Patienten, die mittels der nach außen als harmloser wahrgenommenen Interventionsmethode des Coilings behandelt wurden. Ein nicht auffällig erhöhter Score in der HADS-A postoperativ bei den beiden Therapieinterventionen spricht jedoch gegen die Theorie der Entwicklung eines chronischen Stresses basierend auf der möglichen Angst durch die erneute Ausbildung eines Aneurysmas.

Was die subjektive Stressbelastung postoperativ betrifft, zeigten sich die beschriebenen signifikanten Unterschiede im PDI zwischen Clipping und Coiling. Patienten, die mittels Coiling behandelt wurden, schätzten vermutlich die endovaskuläre Interventionsmethode retrospektiv wesentlich weniger als Trauma und Bedrohung ein. Das Coiling schien im Gegensatz zum Clipping damit keinen oder eher nur wenig akuten und chronischen Stress zur Folge haben.

Auffällig ist, dass die Hippocampusvolumina sich präoperativ bereits trendweise abhängig von der Therapiemethode unterschieden haben. Dies könnte einerseits bedeuten, dass die Probanden, die mittels Clipping therapiert wurden, ein niedrigeres Hippocampusvolumen als genetischen Grundzustand aufwiesen. Andererseits könnten sie auch in ihrer individuellen Vorgeschichte vermehrt traumatische Situationen oder chronischen Stress erfahren haben. Die psychologische Vorgeschichte der Studienteilnehmer wurde in dieser Studie aber nicht erfasst. Es ist auch nicht komplett auszuschließen, dass bereits in dem Zeitraum ab der erstmaligen Informationsmitteilung über die Diagnose und der geplanten Interventionsmethode bis zu dem

Tag an dem die präoperative Messung mittels der Test- und Fragebögen stattgefunden hat, bereits eine Volumenreduktion auf Grund eines akuten traumatischen bzw. chronischen Stresszustandes durch die Angst vor der Interventionsmethode des Clippings stattgefunden hat. Für eine adäquate Beurteilung dieser These müsste bereits vor der Informationsmitteilung der Diagnose und der geplanten Therapie eine Volumetrie des Hippocampus erfolgen und der subjektive Stresszustand beurteilt werden. Dies wäre ethisch vermutlich aber nicht vertretbar.

Ein erniedrigtes Hippocampusvolumen wird heute eher als Prädisposition für die Ausbildung einer PTSD als ein direkter Effekt von ihr gesehen (Gilbertson et al., 2002). In einer Korrelationsanalyse zeigte sich eine Korrelation zwischen dem reduzierten linken Hippocampusvolumen und dem postoperativen individuellen Stresslevel im PDI. Dies erwies sich statistisch aber als nicht signifikant. Interessant wäre eine longitudinale Verlaufsuntersuchung der Patienten nach Clipping oder Coiling, inwiefern sich v.a. bei weiteren traumatischen Ereignissen die Inzidenz einer PTSD und auch das Volumen des Hippocampus entwickelt. Dies könnte v.a. Patienten in dem Kollektiv betreffen, bei denen es tatsächlich zu einer de-novo Entwicklung eines Aneurysmas kommt und so möglicherweise eine erneute Therapie mittels Clipping indiziert wäre.

## 6.4 Limitationen der Studie

Eine Limitation der Studie ist primär die sehr kleine Fallzahl ( $n = 11$ ). Schlussendlich ergibt sich trotz der steigenden Entdeckung inzidenteller Aneurysmen durch die moderne Bildgebung nur ein kleines Patientenkollektiv das potentiell die Einschlusskriterien erfüllt. Dies hängt damit zusammen, dass viele zerebrale Aneurysmen keine akute Therapie benötigen, sondern prospektiv überwacht werden. Außerdem fällt trotzdem nach wie vor der Großteil der Patienten mit einem inzidentellen Aneurysma durch die Komplikation einer Ruptur auf.

Zusätzlich verbunden mit der niedrigen Fallzahl ist die hohe Dropout Rate von insgesamt 14 Studienteilnehmern. Die hohe Dropout Rate kam u.a. durch die Belastung der Bildgebung zustande. Auf Grund der verschiedenen Sequenzen dauerte eine cMRT-Untersuchung bis zu 40 Minuten. Dies wurde von den Studienteilnehmern teilweise als unverhältnismäßig lange und als physisch und mental sehr belastend empfunden. Aufgrund des weiten Einzugsgebietes in dem Umland München besaßen viele Studienteilnehmer zudem einen langen Anreiseweg mit einer Distanz von teilweise über 100 km. Dies führte zu einer geringen Motivation sechs Monate später erneut für die Nachuntersuchung, die meistens berufsbedingt am Wochenende stattfinden musste, zu erscheinen.

Gemäß dem Studienkonzept ist zudem keine Randomisierung für eventuelle neuropsychologische Veränderungen abhängig von der Therapieart möglich. Bei einer Randomisierung müsste die Interventionsart zugelost werden. Da es jedoch mittlerweile u.a. abhängig von der geometrischen Form und Lokalisation der Aneurysmen eindeutige Empfehlungen zur Wahl der Therapiemethodik gibt, wäre eine Randomisierung ethisch sehr fragwürdig.

Auf Grund der geringen Fallzahl wurde auch die Analyse der DTI-Sequenz nicht durchgeführt, da diese sehr aufwendig und überaus komplex ist. Dies soll zu einem späteren Zeitpunkt mit einem größeren Studienteilnehmerfeld nachgeholt werden.

## 7 Zusammenfassung

Die Entdeckung inzidenteller nicht-rupturierter Aneurysmen nimmt durch den vermehrten Einsatz moderner bildgebender Verfahren zu. Deshalb ist es für viele Patienten bedeutend eine adäquate Risikoabwägung durchzuführen und die geeignete Therapiemethode, Clipping oder Coiling, auszuwählen. Bisher hat sich kein eindeutiger Vorteil einer Therapieart gegenüber der anderen bei nicht-rupturierten Aneurysmen gezeigt.

Ziel dieser Studie war es, mögliche neuropsychologische Auswirkungen abhängig von der Interventionsmethode zu untersuchen. Dazu wurden bei einem Patientenkollektiv mit der geplanten Intervention eines nicht-rupturierten Aneurysmas präoperativ Test- und Fragebögen zur Evaluation einer möglichen PTSD und ihrer Komorbiditäten durchgeführt. Diese wurden nach einer erfolgreichen und komplikationslosen Operation postoperativ nach sechs Monaten erneut absolviert. Zusätzlich wurde prä- und postoperativ eine Bildgebung mittels eines cMRT und eine volumetrische Analyse mit dem Fokus auf die Struktur des Hippocampus durchgeführt.

In dieser Studie zeigte sich bei der Interventionsmethode des Clippings eine signifikante Volumenreduktion des Verhältnisses des Hippocampus zum gesamten zerebralen Volumen von präoperativ  $0,00706 \pm 0,00038$  zu postoperativ  $0,00682 \pm 0,00033$  ( $p = 0,03$ ). Bei der Interventionsmethode des Coilings ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Hippocampusvolumens.

In den Test- und Fragebögen zeigte sich prä- und postoperativ eine verstärkte psychologische Belastung bei der Therapiemethode des Clippings. Dies äußerte sich durch eine verstärkte ängstliche Symptomatik vor der Intervention mittels Clipping in der HADS-A mit einem Durchschnittswert bei  $9,6 \pm 2,6$ , der sich postoperativ signifikant auf  $6,4 \pm 2,4$  normalisierte. Bei der Interventionsmethode des Coilings zeigte sich dagegen keine vermehrte ängstliche Symptomatik. Zusätzlich zeigten erhöhte Werte im PDI, dass die subjektive peritraumatische Belastung bei der Therapiemethode des Clippings sowohl vor, als auch nach der Operation mit einem erhöhten traumatischen Stress verknüpft war (präoperativ  $12,4 \pm 6,7$  und postoperativ  $13,0 \pm 8,2$ ). Bei der der Interventionsmethode des Coilings zeigte sich die peritraumatische Belastung dagegen erniedrigt (präoperativ  $5,3 \pm 4,6$  und postoperativ  $2,8 \pm 3,6$ ). Postoperativ stellte sich der Unterschied abhängig von den Interventionsmethoden als signifikant heraus ( $p = 0,44$ ). Es konnte allerdings in den Fragebögen kein Hinweis für eine mögliche Diagnose einer PTSD gezeigt werden.

Es stellte sich zwar eine Korrelation zwischen der subjektiven psychischen Belastung im PDI und einem reduzierten linksseitigen Hippocampusvolumen dar, diese war aber nicht signifikant.

Dennoch ergibt sich im Zusammenschau der vorbeschriebenen Literatur und der Ergebnisse dieser Studie die Vermutung, dass der bei Clipping prä- und postoperativ erhöhte therapieassoziierte Stress ursächlich für die Reduktion des Volumens des Hippocampus ist. Das möglicherweise als Folge des Clippings reduzierte Hippocampusvolumen könnte somit eine Prädisposition für die Ausbildung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen, wie beispielsweise einer PTSD, in der Zukunft darstellen. Daher würden potentiell besonders Patienten mit einer psychologischen Belastung oder psychiatrischen Vorerkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte von einer Präferenz der Therapiemethode des Coilings gegenüber dem Clipping profitieren. Weitere Studien zur Überprüfung dieser möglichen Zusammenhänge sind erforderlich und notwendig.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abbey, G., Thompson, S. B., Hickish, T., & Heathcote, D. (2015). A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. *Psychooncology*, *24*(4), 371-381. doi:10.1002/pon.3654
- Abdalkader, M., Piotin, M., Chen, M., Ortega-Gutierrez, S., Samaniego, E., Weill, A., . . . Nguyen, T. N. (2020). Coil migration during or after endovascular coiling of cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*, *12*(5), 505-511. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015278
- Ajiboye, N., Chalouhi, N., Starke, R. M., Zanaty, M., & Bell, R. (2015). Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *ScientificWorldJournal*, *2015*, 954954. doi:10.1155/2015/954954
- Al-Khindi, T., Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2010). Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *41*(8), e519-536. doi:10.1161/strokeaha.110.581975
- Alg, V. S., Sofat, R., Houlden, H., & Werring, D. J. (2013). Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*, *80*(23), 2154-2165. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d751
- Alreshidi, M., Cote, D. J., Dasenbrock, H. H., Acosta, M., Can, A., Doucette, J., . . . Smith, T. R. (2018). Coiling Versus Microsurgical Clipping in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis. *Neurosurgery*, *83*(5), 879-889. doi:10.1093/neuros/nyx623
- Amenta, P. S., Yadla, S., Campbell, P. G., Maltenfort, M. G., Dey, S., Ghosh, S., . . . Jabbour, P. M. (2012). Analysis of nonmodifiable risk factors for intracranial aneurysm rupture in a large, retrospective cohort. *Neurosurgery*, *70*(3), 693-699; discussion 699-701. doi:10.1227/NEU.0b013e3182354d68
- Antretter, E., Dunkel, D., & Haring, C. (2013). [The assessment of cognitive abilities in psychiatric patients: are widely used psychological tests still up-to-date?]. *Psychiatr Prax*, *40*(3), 120-129. doi:10.1055/s-0032-1332988
- Aoki, T., Kataoka, H., Morimoto, M., Nozaki, K., & Hashimoto, N. (2007). Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, *38*(1), 162-169. doi:10.1161/01.STR.0000252129.18605.c8
- Araki, M., Fuchikami, M., Omura, J., Miyagi, T., Nagashima, N., Okamoto, Y., & Morinobu, S. (2020). The role of glucocorticoid receptors in the induction and prevention of hippocampal abnormalities in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, *237*(7), 2125-2137. doi:10.1007/s00213-020-05523-x
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Association, A. P. (2013). *Trauma- and Stressor-Related Disorders* (Vol. 5th). Washington, DC.
- Barbano, A. C., van der Mei, W. F., deRoos-Cassini, T. A., Grauer, E., Lowe, S. R., Matsuoka, Y. J., . . . Shalev, A. Y. (2019). Differentiating PTSD from anxiety and depression: Lessons from the ICD-11 PTSD diagnostic criteria. *Depress Anxiety*, *36*(6), 490-498. doi:10.1002/da.22881
- Bellebaum, C., Schäfers, L., Schoch, B., Wanke, I., Stolke, D., Forsting, M., & Daum, I. (2004). Clipping versus coiling: neuropsychological follow up after aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH). *J Clin Exp Neuropsychol*, *26*(8), 1081-1092. doi:10.1080/13803390490515342



- Bendel, P., Koivisto, T., Hanninen, T., Kolehmainen, A., Kononen, M., Hurskainen, H., . . . Vanninen, R. (2006). Subarachnoid hemorrhage is followed by temporomesial volume loss: MRI volumetric study. *Neurology*, *67*(4), 575-582. doi:10.1212/01.wnl.0000230221.95670.bf
- Bendel, P., Koivisto, T., Niskanen, E., Kononen, M., Aikia, M., Hanninen, T., . . . Vanninen, R. (2009). Brain atrophy and neuropsychological outcome after treatment of ruptured anterior cerebral artery aneurysms: a voxel-based morphometric study. *Neuroradiology*, *51*(11), 711-722. doi:10.1007/s00234-009-0552-5
- Bender, M. T., Wendt, H., Monarch, T., Beaty, N., Lin, L. M., Huang, J., . . . Colby, G. P. (2018). Small Aneurysms Account for the Majority and Increasing Percentage of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 25-Year, Single Institution Study. *Neurosurgery*, *83*(4), 692-699. doi:10.1093/neuros/nyx484
- Berkefeld, J., & Zanella, R. d. M. d. R. F. E. (2004). Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Dtsch Arztebl International*, *101*(5), 260-. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=40312>
- Berlit, P. (2019). Subarachnoidalblutung. In P. Berlit (Ed.), *Klinische Neurologie* (pp. 1-13). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Bhogal, P., AlMatter, M., Hellstern, V., Ganslandt, O., Bätzner, H., Henkes, H., & Pérez, M. A. (2018). Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Surgical neurology international*, *9*, 1-1. doi:10.4103/sni.sni\_339\_17
- Bir, S. C., Ambekar, S., Kukreja, S., & Nanda, A. (2015). Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. *122*(4), 971. doi:10.3171/2014.11.Jns132402
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*, *52*(2), 69-77. doi:10.1016/s0022-3999(01)00296-3
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., . . . Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *152*(7), 973-981. doi:10.1176/ajp.152.7.973
- Brickenkamp, R. (2002). *Test d2*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Briganti, F., Leone, G., Marseglia, M., Mariniello, G., Caranci, F., Brunetti, A., & Maiuri, F. (2015). Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*, *28*(4), 365-375. doi:10.1177/1971400915602803
- Brinjikji, W., Rabinstein, A. A., Lanzino, G., Kallmes, D. F., & Cloft, H. J. (2011). Effect of age on outcomes of treatment of unruptured cerebral aneurysms: a study of the National Inpatient Sample 2001-2008. *Stroke*, *42*(5), 1320-1324. doi:10.1161/strokeaha.110.607986
- Brinjikji, W., Rabinstein, A. A., Nasr, D. M., Lanzino, G., Kallmes, D. F., & Cloft, H. J. (2011). Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR Am J Neuroradiol*, *32*(6), 1071-1075. doi:10.3174/ajnr.A2453
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*, *355*(9), 928-939. doi:10.1056/NEJMra052760
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral Aneurysms. *New England Journal of Medicine*, *355*(9), 928-939. doi:10.1056/NEJMra052760
- Brown, M. A., Parish, J., Guandique, C. F., Payner, T. D., Horner, T., Leipzig, T., . . . Cohen-Gadol, A. A. (2017). A long-term study of durability and risk factors for aneurysm

- recurrence after microsurgical clip ligation. *J Neurosurg*, 126(3), 819-824. doi:10.3171/2016.2.Jns152059
- Brown, R. D., Jr., & Broderick, J. P. (2014). Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*, 13(4), 393-404. doi:10.1016/s1474-4422(14)70015-8
- Bruggimann, L., Annoni, J. M., Staub, F., von Steinbüchel, N., Van der Linden, M., & Bogousslavsky, J. (2006). Chronic posttraumatic stress symptoms after nonsevere stroke. *Neurology*, 66(4), 513-516. doi:10.1212/01.wnl.0000194210.98757.49
- Brunet, A., Weiss, D. S., Metzler, T. J., Best, S. R., Neylan, T. C., Rogers, C., . . . Marmar, C. R. (2001). The Peritraumatic Distress Inventory: a proposed measure of PTSD criterion A2. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1480-1485. doi:10.1176/appi.ajp.158.9.1480
- Buijs, J. E., Greebe, P., & Rinkel, G. J. (2012). Quality of life, anxiety, and depression in patients with an unruptured intracranial aneurysm with or without aneurysm occlusion. *Neurosurgery*, 70(4), 868-872. doi:10.1227/NEU.0b013e3182367295
- Burke, A., & Fitzgerald, G. A. (2003). Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*, 46(1), 79-90. doi:10.1016/s0033-0620(03)00076-8
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(2), 379-388. doi:10.1002/gps.4756
- Chalouhi, N., Ali, M. S., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L. F., Rosenwasser, R. H., . . . Dumont, A. S. (2012). Biology of Intracranial Aneurysms: Role of Inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(9), 1659-1676. doi:10.1038/jcbfm.2012.84
- Chalouhi, N., Chitale, R., Jabbour, P., Tjoumakaris, S., Dumont, A. S., Rosenwasser, R., & Gonzalez, L. F. (2011). The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*, 31(6), E8. doi:10.3171/2011.9.Focus11210
- Chalouhi, N., Hoh, B. L., & Hasan, D. (2013). Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*, 44(12), 3613-3622. doi:10.1161/strokeaha.113.002390
- Chen, Z., Wang, G., & Jiang, C. (2019). Posttraumatic stress symptoms (PTSS) in patients with Cushing's disease before and after surgery: A prospective study. *J Clin Neurosci*, 66, 1-6. doi:10.1016/j.jocn.2019.05.059
- Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*, 36(Suppl 2), 47-58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8
- Cognard, C., Weill, A., Spelle, L., Piotin, M., Castaings, L., Rey, A., & Moret, J. (1999). Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology*, 212(2), 348-356. doi:10.1148/radiology.212.2.r99jl47348
- Cox, B. J., Swinson, R. P., Endler, N. S., & Norton, G. R. (1994). The symptom structure of panic attacks. *Compr Psychiatry*, 35(5), 349-353. doi:10.1016/0010-440x(94)90274-7
- Dandy, W. E. (1938). INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY CURED BY OPERATION. *Annals of Surgery*, 107(5), 654-659. Retrieved from [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1938/05000/INTRACRANIAL\\_A\\_NEURYSM\\_OF\\_THE\\_INTERNAL\\_CAROTID.3.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1938/05000/INTRACRANIAL_A_NEURYSM_OF_THE_INTERNAL_CAROTID.3.aspx)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1386933/pdf/annsurg00520-0022.pdf>
- Darsaut, T. E., Findlay, J. M., Magro, E., Kotowski, M., Roy, D., Weill, A., . . . Raymond, J. (2017). Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(8), 663-668. doi:10.1136/jnnp-2016-315433

- David, C. A., Vishteh, A. G., Spetzler, R. F., Lemole, M., Lawton, M. T., & Partovi, S. (1999). Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *91*(3), 396. doi:10.3171/jns.1999.91.3.0396
- Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), K. I., im Auftrag des, (BMG), B. f. r. G., des, u. B. d. A. I., & (KKG), K. f. r. F. d. K. i. G. (20. September 2019). ICD-10-GM Version 2020 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification.
- Dinkel, A. (2003). *Leistung - Test d2*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*, *38*(4), 319-345. doi:10.1016/s0005-7967(99)00123-0
- Etminan, N., Dörfler, A., & Steinmetz, H. (2020). Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen ñ Pathogenese und individualisierte Behandlung. *Dtsch Arztebl International*, *117*(14), 235-242. doi:10.3238/arztebl.2020.0235
- Etminan, N., & Rinkel, G. J. (2016). Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*, *12*(12), 699-713. doi:10.1038/nrneurol.2016.150
- Favrole, P., Jehel, L., Levy, P., Descombes, S., Muresan, I. P., Manificier, M. J., & Alamowitch, S. (2013). Frequency and predictors of post-traumatic stress disorder after stroke: a pilot study. *J Neurol Sci*, *327*(1-2), 35-40. doi:10.1016/j.jns.2013.02.001
- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, *8*(4), 355-369. doi:10.1016/s1474-4422(09)70025-0
- Focke, N. K., Trost, S., Paulus, W., Falkai, P., & Gruber, O. (2014). Do manual and voxel-based morphometry measure the same? A proof of concept study. *Front Psychiatry*, *5*, 39. doi:10.3389/fpsy.2014.00039
- Fontanella, M., Perozzo, P., Ursone, R., Garbossa, D., & Bergui, M. (2003). Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)*, *145*(10), 867-872; discussion 872. doi:10.1007/s00701-003-0111-5
- Friedman, J. A., Nichols, D. A., Meyer, F. B., Pichelmann, M. A., Mclver, J. I., Toussaint, L. G., 3rd, . . . Brown, R. D., Jr. (2003). Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol*, *24*(3), 526-533. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/ajnr/24/3/526.full.pdf>
- Frosen, J., Cebal, J., Robertson, A. M., & Aoki, T. (2019). Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*, *47*(1), E21. doi:10.3171/2019.5.Focus19234
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, *5*(11), 1242-1247. doi:10.1038/nn958
- Gorman, J. M. (1996). Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety*, *4*(4), 160-168. doi:10.1002/(sici)1520-6394(1996)4:4<160::Aid-da2>3.0.Co;2-j
- Greving, J. P., Wermer, M. J., Brown, R. D., Jr., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., . . . Algra, A. (2014). Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*, *13*(1), 59-66. doi:10.1016/s1474-4422(13)70263-1

- Guardia, D., Brunet, A., Duhamel, A., Ducrocq, F., Demarty, A. L., & Vaiva, G. (2013). Prediction of trauma-related disorders: a proposed cutoff score for the peritraumatic distress inventory. *Prim Care Companion CNS Disord*, *15*(1). doi:10.4088/PCC.12l01406
- Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., & Duckwiler, G. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*, *75*(1), 8-14. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0008
- Guglielmi, G., Viñuela, F., Sepetka, I., & Macellari, V. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, *75*(1), 1-7. doi:10.3171/jns.1991.75.1.0001
- Guo, F., Li, Z., Song, L., Han, T., Feng, Q., Guo, Y., . . . You, C. (2007). Increased apoptosis and cysteinyl aspartate specific protease-3 gene expression in human intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci*, *14*(6), 550-555. doi:10.1016/j.jocn.2005.11.018
- Habel, U., Schneider F. (2012). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Hackett, M. L., & Anderson, C. S. (2000). Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology*, *55*(5), 658-662. doi:10.1212/wnl.55.5.658
- Hadjivassiliou, M., Tooth, C. L., Romanowski, C. A., Byrne, J., Battersby, R. D., Oxbury, S., . . . Sagar, H. J. (2001). Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology*, *56*(12), 1672-1677. doi:10.1212/wnl.56.12.1672
- Harsan. (2019). *Neurovascular surgery*. Singapore: Springer Open.
- Hart, R., Perry, E., Hiratzka, S., Kane, M., & Deisseroth, K. (2013). Post-traumatic stress symptoms after elective lumbar arthrodesis are associated with reduced clinical benefit. *Spine (Phila Pa 1976)*, *38*(17), 1508-1515. doi:10.1097/BRS.0b013e318285f05a
- Härter, M., & Schneider, F. (2017). Affektive Störungen (F3). In F. Schneider (Ed.), *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (pp. 337-363). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Haukvik, U. K., Hartberg, C. B., & Agartz, I. (2013). Schizophrenia--what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Laegeforen*, *133*(8), 850-853. doi:10.4045/tidsskr.12.1084
- Hedderich, D. M., Reess, T. J., Thaler, M., Berndt, M. T., Moench, S., Lehm, M., . . . Friedrich, B. (2019). Hippocampus subfield volumetry after microsurgical or endovascular treatment of intracranial aneurysms-an explorative study. *Eur Radiol Exp*, *3*(1), 13. doi:10.1186/s41747-019-0092-7
- Hoppe, L. J., Ipser, J., Gorman, J. M., & Stein, D. J. (2012). Panic disorder. *Handb Clin Neurol*, *106*, 363-374. doi:10.1016/b978-0-444-52002-9.00020-6
- Horesh, D., Nukrian, M., & Bialik, Y. (2018). To lose an unborn child: Post-traumatic stress disorder and major depressive disorder following pregnancy loss among Israeli women. *Gen Hosp Psychiatry*, *53*, 95-100. doi:10.1016/j.genhosppsych.2018.02.003
- Hosaka, K., & Hoh, B. L. (2014). Inflammation and cerebral aneurysms. *Transl Stroke Res*, *5*(2), 190-198. doi:10.1007/s12975-013-0313-y
- Huang, C., & You, C. (2019). Clipping Versus Coiling in the Management of Unruptured Aneurysms with Multiple Risk Factors. *World Neurosurg*, *126*, e545-e549. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.090
- Huggenberger, S., Moser, N., & Schröder, H. (2019). *Olfaktorisches und limbisches System*. Berlin ; Heidelberg: Springer.

- Hütter, B. O., & Gilsbach, J. M. (1993). Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow = I) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery*, *33*(6), 999-1005; discussion 1005-1006. doi:10.1227/00006123-199312000-00007
- Hütter, B. O., Gilsbach, J. M., & Kreitschmann, I. (1995). Quality of life and cognitive deficits after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*, *9*(4), 465-475. doi:10.1080/02688699550041106
- Ishibashi, T., Murayama, Y., Urashima, M., Saguchi, T., Ebara, M., Arakawa, H., . . . Abe, T. (2009). Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, *40*(1), 313-316. doi:10.1161/strokeaha.108.521674
- Jia, Y., Liu, L., Sheng, C., Cheng, Z., Cui, L., Li, M., . . . Chen, L. (2019). Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression. *J Nerv Ment Dis*, *207*(4), 271-276. doi:10.1097/nmd.0000000000000957
- Jiang, C. (2020). Posttraumatic stress disorder after a first-ever intracerebral hemorrhage in the Chinese population: A pilot study. *Appl Neuropsychol Adult*, *27*(1), 1-8. doi:10.1080/23279095.2018.1451334
- Juvela, S., Poussa, K., & Porras, M. (2001). Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*, *32*(2), 485-491. doi:10.1161/01.str.32.2.485
- Karam, E. G., Andrews, G., Bromet, E., Petukhova, M., Ruscio, A. M., Salamoun, M., . . . Kessler, R. C. (2010). The role of criterion A2 in the DSM-IV diagnosis of posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *68*(5), 465-473. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.032
- Karl, A., Schaefer, M., Malta, L. S., Dörfel, D., Rohleder, N., & Werner, A. (2006). A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(7), 1004-1031. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.03.004
- Kendler, K. S., Karkowski, L. M., & Prescott, C. A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, *156*(6), 837-841. doi:10.1176/ajp.156.6.837
- King, A. P., Abelson, J. L., Gholami, B., Upchurch, G. R. J., Henke, P., Graham, L., & Liberzon, I. (2015). Presurgical Psychological and Neuroendocrine Predictors of Psychiatric Morbidity After Major Vascular Surgery: A Prospective Longitudinal Study. *Psychosomatic Medicine*, *77*(9), 993-1005. doi:10.1097/psy.0000000000000235
- Kirkness, C. J., Thompson, J. M., Ricker, B. A., Buzaitis, A., Newell, D. W., Dikmen, S., & Mitchell, P. H. (2002). The impact of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on functional outcome. *J Neurosci Nurs*, *34*(3), 134-141. doi:10.1097/01376517-200206000-00006
- Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Curr Biol*, *25*(23), R1116-1121. doi:10.1016/j.cub.2015.10.049
- Kosierkiewicz, T. A., Factor, S. M., & Dickson, D. W. (1994). Immunocytochemical studies of atherosclerotic lesions of cerebral berry aneurysms. *J Neuropathol Exp Neurol*, *53*(4), 399-406. doi:10.1097/00005072-199407000-00012
- Kotowski, M., Naggara, O., Darsaut, T. E., Nolet, S., Gevry, G., Kouznetsov, E., & Raymond, J. (2013). 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*(1), 42-48. doi:10.1136/jnnp-2011-302068
- Krebber, A. M., Buffart, L. M., Kleijn, G., Riepma, I. C., de Bree, R., Leemans, C. R., . . . Verdonck-de Leeuw, I. M. (2014). Prevalence of depression in cancer patients: a

- meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*, 23(2), 121-130. doi:10.1002/pon.3409
- Kronish, I. M., Edmondson, D., Moise, N., Chang, B. P., Wei, Y., Veneros, D. L., & Whang, W. (2018). Posttraumatic stress disorder in patients who rule out versus rule in for acute coronary syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*, 53, 101-107. doi:10.1016/j.genhosppsy.2018.02.007
- Kundra, S., Mahendru, V., Gupta, V., & Choudhary, A. K. (2014). Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 30(3), 328-337. doi:10.4103/0970-9185.137261
- Kurth, F., Luders, E., & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In (Vol. 1, pp. 345-349).
- Kuwayama, N. (2019). Endovascular Coiling of intracranial Aneurysms. In J. July, Eka J. Wahjoepramono (Ed.), *Neurovascular Surgery*. Puchong, Selangor D.E.: Springer.
- Kwon, O. K. (2019). Headache and Aneurysm. *Neuroimaging Clin N Am*, 29(2), 255-260. doi:10.1016/j.nic.2019.01.004
- Lai, L. T., & O'Neill, A. H. (2017). History, Evolution, and Continuing Innovations of Intracranial Aneurysm Surgery. *World Neurosurg*, 102, 673-681. doi:10.1016/j.wneu.2017.02.006
- Lanzino, G., Andreoli, A., Tognetti, F., Limoni, P., Calbucci, F., Bortolami, R., . . . Testa, C. (1993). Orbital pain and unruptured carotid-posterior communicating artery aneurysms: The role of sensory fibers of the third cranial nerve. *Acta Neurochirurgica*, 120(1), 7-11. doi:10.1007/BF02001462
- Le Bihan, D., & Lima, M. (2015). Diffusion Magnetic Resonance Imaging: What Water Tells Us about Biological Tissues. *PLoS Biol*, 13(7), e1002203. doi:10.1371/journal.pbio.1002203
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4), 534-546. doi:10.1002/jmri.1076
- Lindgren, L., Bergdahl, J., & Nyberg, L. (2016). Longitudinal Evidence for Smaller Hippocampus Volume as a Vulnerability Factor for Perceived Stress. *Cereb Cortex*, 26(8), 3527-3533. doi:10.1093/cercor/bhw154
- Liu, A., & Huang, J. (2015). Treatment of Intracranial Aneurysms: Clipping Versus Coiling. *Curr Cardiol Rep*, 17(9), 628. doi:10.1007/s11886-015-0628-2
- Locke, A. B., Kirst, N., & Shultz, C. G. (2015). Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician*, 91(9), 617-624. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2015/0501/p617.pdf>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Thieme.
- Lusseveld, E., Brilstra, E. H., Nijssen, P. C. G., van Rooij, W. J. J., Sluzewski, M., Tulleken, C. A. F., . . . Rinkel, G. J. E. (2002). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(5), 591. doi:10.1136/jnnp.73.5.591
- Ma, B., Harbaugh, R. E., & Raghavan, M. L. (2004). Three-dimensional geometrical characterization of cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng*, 32(2), 264-273. doi:10.1023/b:abme.0000012746.31343.92
- Madsen, I. E. H., Nyberg, S. T., Magnusson Hanson, L. L., Ferrie, J. E., Ahola, K., Alfredsson, L., . . . Kivimäki, M. (2017). Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data. *Psychol Med*, 47(8), 1342-1356. doi:10.1017/s003329171600355x
- Maercker, A., & Schützwohl, M. (1998). Erfassung von psychischen Belastungsfolgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version (IES-R). / Assessment of post-traumatic

- stress reactions: The Impact of Event Scale-Revised (IES-R). *Diagnostica*, 44, 130-141. doi:10.1037/t55092-000
- Maiti, P., Singh, S. B., Muthuraju, S., Veleri, S., & Ilavazhagan, G. (2007). Hypobaric hypoxia damages the hippocampal pyramidal neurons in the rat brain. *Brain Res*, 1175, 1-9. doi:10.1016/j.brainres.2007.06.106
- Malhi, G. S., Coulston, C. M., Fritz, K., Lampe, L., Bargh, D. M., Ablett, M., . . . Mitchell, A. J. (2014). Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity? *Aust N Z J Psychiatry*, 48(6), 542-547. doi:10.1177/0004867413513342
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(10161), 2299-2312. doi:10.1016/s0140-6736(18)31948-2
- Mason, A. M., Cawley, C. M., & Barrow, D. L. (2009). Surgical management of intracranial aneurysms in the endovascular era : review article. *J Korean Neurosurg Soc*, 45(3), 133-142. doi:10.3340/jkns.2009.45.3.133
- McEwen, B. S. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 933, 265-277. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05830.x
- McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective Retention of Corticosterone by Limbic Structures in Rat Brain. *Nature*, 220(5170), 911-912. doi:10.1038/220911a0
- McFarlane, A. C. (1997). The prevalence and longitudinal course of PTSD. Implications for the neurobiological models of PTSD. *Ann N Y Acad Sci*, 821, 10-23. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48265.x
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 34(1), 41-54. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2612082/pdf/20090100s00005p41.pdf>
- Meng, H., Wang, Z., Hoi, Y., Gao, L., Metaxa, E., Swartz, D. D., & Kolega, J. (2007). Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*, 38(6), 1924-1931. doi:10.1161/strokeaha.106.481234
- Merei, F. T., & Gallyas, F. (1980). Role of the structural elements of the arterial wall in the formation and growth of intracranial saccular aneurysms. *Neurol Res*, 2(3-4), 283-303. doi:10.1080/01616412.1980.11739584
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., & Sandercock, P. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 366(9488), 809-817. doi:10.1016/s0140-6736(05)67214-5
- Moret, J., Cognard, C., Weill, A., Castaings, L., & Rey, A. (1997). The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Interv Neuroradiol*, 3(1), 21-35. doi:10.1177/159101999700300103
- Mueller, S. G., Schuff, N., Yaffe, K., Madison, C., Miller, B., & Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 31(9), 1339-1347. doi:10.1002/hbm.20934
- Müller, R., & Rentrop, M. (2014). *Affektive Störungen*. München: Elsevier, Urban & Fischer.

- Murayama, Y., Nien, Y. L., Duckwiler, G., Gobin, Y. P., Jahan, R., Frazee, J., . . . Vinuela, F. (2003). Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*, *98*(5), 959-966. doi:10.3171/jns.2003.98.5.0959
- Naggara, O. N., Lecler, A., Oppenheim, C., Meder, J. F., & Raymond, J. (2012). Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology*, *263*(3), 828-835. doi:10.1148/radiol.12112114
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, *53*(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Neki, H., Kohyama, S., Otsuka, T., Yonezawa, A., Ishihara, S., & Yamane, F. (2018). Optimal first coil selection to avoid aneurysmal recanalization in endovascular intracranial aneurysmal coiling. *J Neurointerv Surg*, *10*(1), 50-54. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012877
- Nelson, M. D., & Tumpap, A. M. (2017). Posttraumatic stress disorder symptom severity is associated with left hippocampal volume reduction: a meta-analytic study. *CNS Spectr*, *22*(4), 363-372. doi:10.1017/s1092852916000833
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*(1), 13-25. doi:10.1016/s0896-6273(02)00653-0
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., Linn, F. H., de Rooij, N. K., & Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*, *8*(7), 635-642. doi:10.1016/s1474-4422(09)70126-7
- Nixon, A. M., Gunel, M., & Sumpio, B. E. (2010). The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *J Neurosurg*, *112*(6), 1240-1253. doi:10.3171/2009.10.Jns09759
- O'Doherty, D. C., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, *232*(1), 1-33. doi:10.1016/j.psychres.2015.01.002
- Oehlschlägel, J. M., H. (1991). Konzentrationsleistung ohne Konzentration? Zur Schätzung wahrer Leistungswerte im Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2. *Diagnostica*, *37*, 42-51.
- Orosz, Z., Csiszar, A., Labinskyy, N., Smith, K., Kaminski, P. M., Ferdinandy, P., . . . Ungvari, Z. (2007). Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *292*(1), H130-139. doi:10.1152/ajpheart.00599.2006
- Osei-Bonsu, P. E., Spiro, A., 3rd, Schultz, M. R., Ryabchenko, K. A., Smith, E., Herz, L., & Eisen, S. V. (2012). Is DSM-IV criterion A2 associated with PTSD diagnosis and symptom severity? *J Trauma Stress*, *25*(4), 368-375. doi:10.1002/jts.21720
- Otawara, Y., Ogasawara, K., Kubo, Y., Tomitsuka, N., Watanabe, M., Ogawa, A., . . . Yamadate, K. (2004). Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. *Surg Neurol*, *62*(1), 28-31; discussion 31. doi:10.1016/j.surneu.2003.07.012
- Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., & Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*, *129*(1), 52-73. doi:10.1037/0033-2909.129.1.52



- Paolini, S., Kanaan, Y., Wagenbach, A., Fraser, K., & Lanzino, G. (2005). Cerebral vasospasm in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*, *147*(11), 1181-1188; discussion 1188. doi:10.1007/s00701-005-0613-4
- Patestas, M. A., & Gartner, L. P. (2016). *Æ textbook of neuroanatomy*. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell.
- Pereda, N., & Forero, C. G. (2012). Contribution of criterion A2 to PTSD screening in the presence of traumatic events. *J Trauma Stress*, *25*(5), 587-591. doi:10.1002/jts.21736
- Perks, A., Chakravarti, S., & Manninen, P. (2009). Preoperative Anxiety in Neurosurgical Patients. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *21*(2), 127-130. doi:10.1097/ANA.0b013e31819a6ca3
- Petermann, F. (2011). Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, *59*(3), 251-253. doi:10.1024/1661-4747/a000077
- Petridis, A. K., Kamp, M. A., Cornelius, J. F., Beez, T., Beseoglu, K., Turowski, B., & Steiger, H.-J. (2017). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Deutsches Arzteblatt international*, *114*(13), 226-236. doi:10.3238/arztebl.2017.0226
- Piccolo, L. R., & Noble, K. G. (2018). Perceived stress is associated with smaller hippocampal volume in adolescence. *Psychophysiology*, *55*(5), e13025. doi:10.1111/psyp.13025
- Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Glatz, N., Dimitrova, N., Heinrichs, M., & Halfon, O. (2009). The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(6), 924-938. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.006
- Poldrack, A., Maercker, A., Margraf, J., Kloten, D., Gavlik, J. M., & Zwipp, H. (1999). Posttraumatic stress symptomatology and thought control strategies in victims of motor vehicle accidents. *9*, 190-198.
- Powell, J., Kitchen, N., Heslin, J., & Greenwood, R. (2002). Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *72*(6), 772-781. doi:10.1136/jnnp.72.6.772
- Pugsley, M. K., & Tabrizchi, R. (2000). The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods*, *44*(2), 333-340. doi:10.1016/s1056-8719(00)00125-8
- Raaymakers, T. W. (1999). Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, *53*(5), 982-988. doi:10.1212/wnl.53.5.982
- Raaymakers, T. W., Rinkel, G. J., & Ramos, L. M. (1998). Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, *51*(4), 1125-1130. doi:10.1212/wnl.51.4.1125
- Rahim, T., & Rashid, R. (2017). Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*, *21*(4), 314-317. doi:10.1080/13651501.2017.1324036
- Reicherzer, M. (2014). *Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Foy, D. W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*, *152*(11), 1675-1677. doi:10.1176/ajp.152.11.1675
- Rinkel, G. J. (2005). Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol*, *4*(2), 122-128. doi:10.1016/s1474-4422(05)00993-2

- Rinkel, G. J., Djibuti, M., Algra, A., & van Gijn, J. (1998). Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1), 251-256. doi:10.1161/01.str.29.1.251
- Rordorf, G., Bellon, R. J., Budzik, R. E., Jr., Farkas, J., Reinking, G. F., Pergolizzi, R. S., . . . Putman, C. M. (2001). Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(1), 5-10. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/ajnr/22/1/5.full.pdf>
- Rybojad, B., & Aftyka, A. (2018). Validity, reliability and factor analysis of the Polish version of the Peritraumatic Distress Inventory. *Psychiatr Pol*, 52(5), 887-901. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/75122
- Rybojad, B., Aftyka, A., & Milanowska, J. (2019). Peritraumatic distress among emergency medical system employees: A proposed cut-off for the Peritraumatic Distress Inventory. *Ann Agric Environ Med*, 26(4), 579-584. doi:10.26444/aaem/105436
- Sapolsky, R. M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273(5276), 749-750. doi:10.1126/science.273.5276.749
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*, 5(5), 1222-1227. doi:10.1523/jneurosci.05-05-01222.1985
- Schievink, W. I. (1997). Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*, 336(1), 28-40. doi:10.1056/nejm199701023360106
- Schmaal, L., Hibar, D. P., Sämann, P. G., Hall, G. B., Baune, B. T., Jahanshad, N., . . . Veltman, D. J. (2017). Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular psychiatry*, 22(6), 900-909. doi:10.1038/mp.2016.60
- Schmitt, M., Altstötter-Gleich, C., Hinz, A., Maes, J. & Brähler, E. . (2006). Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung. *Diagnostica*, 52, 51 - 59.
- Schmitt, M., Beckmann, M., Dusi, D., Maes, J., Schiller, A., & Schonauer, K. (2003). Messgüte des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V). *Diagnostica*, 49(4), 147-156. doi:10.1026//0012-1924.49.4.147
- Schmitt, M., Hübner, A., & Maes, J. (2010). Validierung des Vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V) an Fremdeinschätzungen. *Diagnostica*, 56(3), 125-132. doi:10.1026/0012-1924/a000019
- Schmitt, M., & Maes, J. (2000). Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI). *Diagnostica*, 46(1), 38-46. doi:10.1026//0012-1924.46.1.38
- Schramm, E., Berger M. (2019). *Unipolare Depression: Psychotherapie*. München: Elsevier.
- Schultz, C., & Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci*, 34, 6-17. doi:10.1159/000360925
- Sembi, S., Tarrier, N., O'Neill, P., Burns, A., & Faragher, B. (1998). Does post-traumatic stress disorder occur after stroke: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13(5), 315-322. doi:10.1002/(sici)1099-1166(199805)13:5<315::aid-gps766>3.0.co;2-p
- Shiban, E., Lehmborg, J., Hoffmann, U., Thiel, J., Probst, T., Friedl, M., . . . Shiban, Y. (2018). Peritraumatic distress fully mediates the relationship between posttraumatic stress symptoms preoperative and three months postoperative in patients undergoing spine surgery. *Eur J Psychotraumatol*, 9(1), 1423824. doi:10.1080/20008198.2018.1423824

- Sho, E., Sho, M., Singh, T. M., Nanjo, H., Komatsu, M., Xu, C., . . . Zarins, C. K. (2002). Arterial enlargement in response to high flow requires early expression of matrix metalloproteinases to degrade extracellular matrix. *Exp Mol Pathol*, *73*(2), 142-153. doi:10.1006/exmp.2002.2457
- Simgen, A. (2020). Einsatz von Flow-Divertern zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Der Radiologe*, *60*(4), 303-309. doi:10.1007/s00117-020-00662-w
- Snaith, R. P. (2003). The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*, *1*, 29. doi:10.1186/1477-7525-1-29
- Spallazzi, M., Dobisch, L., Becke, A., Berron, D., Stucht, D., Oeltze-Jafra, S., . . . Düzel, E. (2019). Hippocampal vascularization patterns: A high-resolution 7 Tesla time-of-flight magnetic resonance angiography study. *Neuroimage Clin*, *21*, 101609. doi:10.1016/j.nicl.2018.11.019
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Albuquerque, F. C., Zabramski, J. M., Hills, N. K., Partovi, S., . . . Wallace, R. C. (2013). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*, *119*(1), 146-157. doi:10.3171/2013.3.Jns12683
- Spiotta, A. M., Wheeler, A. M., Smithson, S., Hui, F., & Moskowitz, S. (2012). Comparison of techniques for stent assisted coil embolization of aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, *4*(5), 339. doi:10.1136/neurintsurg-2011-010055
- Starke, R. M., Thompson, J. W., Ali, M. S., Pascale, C. L., Martinez Lege, A., Ding, D., . . . Dumont, A. S. (2018). Cigarette Smoke Initiates Oxidative Stress-Induced Cellular Phenotypic Modulation Leading to Cerebral Aneurysm Pathogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *38*(3), 610-621. doi:10.1161/atvbaha.117.310478
- Stemmler, M., & Kornhuber, J. H. V. (2018). *Demenzdiagnostik*. Göttingen: Hogrefe.
- Su, S. H., Xu, W., Hai, J., Yu, F., Wu, Y. F., Liu, Y. G., & Zhang, L. (2014). Cognitive function, depression, anxiety and quality of life in Chinese patients with untreated unruptured intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*, *21*(10), 1734-1739. doi:10.1016/j.jocn.2013.12.032
- Tanaka, K. Z. (2020). Heterogeneous representations in the hippocampus. *Neurosci Res*. doi:10.1016/j.neures.2020.05.002
- Texakalidis, P., Sweid, A., Mouchtouris, N., Peterson, E. C., Sioka, C., Rangel-Castilla, L., . . . Jabbour, P. (2019). Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg*, *130*, 277-284. doi:10.1016/j.wneu.2019.07.093
- Thiel, A. (2011). Aneurysmen im Gehirn: Standardisierung ist unmöglich. *Dtsch Arztebl International*, *108*(43), 2281-2282. Retrieved from <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=111110>
- Thompson, B. G., Brown, R. D., Jr., Amin-Hanjani, S., Broderick, J. P., Cockroft, K. M., Connolly, E. S., Jr., . . . Torner, J. (2015). Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *46*(8), 2368-2400. doi:10.1161/str.0000000000000070
- Tölle, R., Windgassen, K., & Lempp, R. (2014a). *Affektive Störungen/Affektive Psychosen*. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Tölle, R., Windgassen, K., & Lempp, R. (2014b). *Reaktive, neurotische und psychosomatische Störungen bei Erwachsenen*. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Tsyben, A., Paldor, I., & Laidlaw, J. (2016). Cerebral vasospasm and delayed ischaemic deficit following elective aneurysm clipping. *J Clin Neurosci*, *34*, 33-38. doi:10.1016/j.jocn.2016.06.006

- Ujiie, H., Tachibana, H., Hiramatsu, O., Hazel, A. L., Matsumoto, T., Ogasawara, Y., . . . Kajiya, F. (1999). Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, *45*(1), 119-129; discussion 129-130. doi:10.1097/00006123-199907000-00028
- Ujiie, H., Tamano, Y., Sasaki, K., & Hori, T. (2001). Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*, *48*(3), 495-502; discussion 502-493. doi:10.1097/00006123-200103000-00007
- van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, *19*(5), 604-607. doi:10.1161/01.str.19.5.604
- Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Tanghe, H. L., Vincent, A. J., Hofman, A., Krestin, G. P., . . . van der Lugt, A. (2007). Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*, *357*(18), 1821-1828. doi:10.1056/NEJMoa070972
- Vlak, M. H., Rinkel, G. J., Greebe, P., & Algra, A. (2013). Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*, *44*(4), 984-987. doi:10.1161/strokeaha.111.000329
- Vlak, M. H. M., Algra, A., Brandenburg, R., & Rinkel, G. J. E. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *10*(7), 626-636. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0
- Walha, K., Ricolfi, F., Béjot, Y., Nonent, M., & Ben Salem, D. (2013). Hippocampus: a "forgotten" border zone of brain ischemia. *J Neuroimaging*, *23*(1), 98-101. doi:10.1111/j.1552-6569.2011.00610.x
- Weißhahn, G. (2003). *Angst und Depression - BDI*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Wermer, M. J., Kool, H., Albrecht, K. W., & Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery*, *60*(1), 91-97; discussion 97-98. doi:10.1227/01.Neu.0000249215.19591.86
- Wichmann, S., Kirschbaum, C., Böhme, C., & Petrowski, K. (2017). Cortisol stress response in post-traumatic stress disorder, panic disorder, and major depressive disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, *83*, 135-141. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.06.005
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*, *531*(1-2), 225-231. doi:10.1016/0006-8993(90)90778-a
- Woon, F. L., Sood, S., & Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *34*(7), 1181-1188. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.016
- Wostrack, M., Friedrich, B., Hammer, K., Harmening, K., Stankewitz, A., Ringel, F., . . . Ryang, Y. M. (2014). Hippocampal damage and affective disorders after treatment of cerebral aneurysms. *J Neurol*, *261*(11), 2128-2135. doi:10.1007/s00415-014-7464-y
- Yamashiro, S., Nishi, T., Koga, K., Goto, T., Kaji, M., Muta, D., . . . Fujioka, S. (2007). Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(5), 497-500. doi:10.1136/jnnp.2006.098871

- Zanaty, M., Chalouhi, N., Tjoumakaris, S. I., Fernando Gonzalez, L., Rosenwasser, R. H., & Jabbour, P. M. (2014). Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature. *Neurol Res*, *36*(4), 308-313. doi:10.1179/1743132814y.0000000327
- Zhou, S., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2018). Genetics of Intracranial Aneurysms. *Stroke*, *49*(3), 780-787. doi:10.1161/strokeaha.117.018152
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, *67*(6), 361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Zimmerman, M. E., Ezzati, A., Katz, M. J., Lipton, M. L., Brickman, A. M., Sliwinski, M. J., & Lipton, R. B. (2016). Perceived Stress Is Differentially Related to Hippocampal Subfield Volumes among Older Adults. *PLoS One*, *11*(5), e0154530. doi:10.1371/journal.pone.0154530
- Zwanzger, P., & Schneider, F. (2017). Angststörungen (F40, F41). In F. Schneider (Ed.), *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (pp. 365-377). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

## **9 Curriculum Vitae**

## 10 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle namentlich bestimmte Personen erwähnen und mich bedanken. Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater PD. Dr. Benjamin Friedrich. Ich möchte mich für seine unendliche Geduld und unermüdlichen Einsatz bei der Erhebung der Daten und Unterstützung dieser Arbeit bedanken. Zu jedem Zeitpunkt habe ich mich in einer freundschaftlichen Atmosphäre bestens aufgehoben und verstanden gefühlt. Ich hätte mir keine bessere Betreuung und keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Claus Zimmer und dem gesamten Institut der Neuroradiologie für die Überlassung der These und die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten. Namentlich hervorzuheben ist an dieser Stelle Herr Dr. Dennis Hedderich, der mich ausgiebig bei der Analyse verschiedener Bildgebung unterstützt und mir darüber hinaus viele wertvolle Ratschläge gegeben hat.

Der Abteilung für Neurochirurgie und Herrn Prof. Dr. Bernhard Meyer danke ich für die Unterstützung durch Ihre Abteilung, besonders bei der Akquirierung der Studienteilnehmer. Hierbei gilt mein besonderer Dank auch Dr. Arthur Wagner.

Ich möchte mich außerdem bei allen Studienteilnehmern sehr herzlich bedanken, die ich in dem schwierigen Lebensabschnitt vor und nach der Intervention eines Aneurysmas begleiten durfte. Mir ist bewusst, dass dies keine Selbstverständlichkeit ist.

Meiner Mama, meinen Kommilitonen und sehr guten Freunden - besonders Ignazio Piseddu -, die diese Jahre des Studiums so unglaublich bereichert und mich bei dieser Dissertation durch Rat und Korrektur lesen unterstützt haben, gilt mein tiefster Dank.

Zuletzt gebührt ein besonderer Dank Herrn PD. Dr. Dr. Lucas Ritschl. Er ist nicht nur der Mentor dieser Arbeit gewesen, sondern bereits seit vielen Jahren in sämtlichen Lebenslagen für mich persönlich ein unschätzbare Ratgeber, dem ich voll und ganz vertraue.