

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)

**Manifestation und Pathogenese einer Depression in Patienten mit einem guten funktionellen Outcome nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung**

Katrin Hammer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Bernhard Meyer
2. apl. Prof. Dr. Florian Ringel

Die Dissertation wurde am 10.05.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

*Für meine Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
2	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....	3
2.1	Affektive Störungen .....	5
2.1.1	Depression .....	5
2.1.2	Therapie der Depression .....	6
2.1.3	Poststroke-Depression .....	6
2.1.4	Auftreten affektiver Störungen nach Subarachnoidalblutung .....	7
2.1.5	Angst .....	8
2.1.6	Therapie der Angststörungen .....	9
2.1.7	Posttraumatische Belastungsstörung .....	9
2.2	Morphologische Grundlagen .....	10
2.2.1	Intrakranielle Aneurysmen .....	10
2.2.2	Subarachnoidalblutung .....	12
2.2.3	Komplikationen und Folgen einer Subarachnoidalblutung .....	12
2.2.4	Klassifikation nach Hunt und Hess .....	14
2.2.5	Einteilung nach Fisher .....	15
2.3	Therapie von intrakraniellen Aneurysmen und SAB .....	15
2.3.1	Chirurgisches Clipping .....	16
2.3.2	Endovaskuläres Coiling .....	17
2.4	Der Hippocampus .....	18
2.5	Grundlagen der MRT-Bildgebung .....	19
2.5.1	DWI und DTI .....	20
2.5.2	Magnet-Resonanz-Spektroskopie .....	21
3	MATERIAL UND METHODEN .....	24
3.1	Patientenkollektiv .....	24
3.2	Neuropsychologische Testung .....	26
3.2.1	Hospital Anxiety and Depression Scale .....	26
3.2.2	Beck-Depressions-Inventar II .....	27
3.3	Bildgebung .....	28
3.4	Statistische Methoden .....	30
4	ERGEBNISSE .....	31
4.1	Auswertung der klinischen Daten .....	31
4.1.1	Ergebnisse der neuropsychologischen Testung .....	35
4.1.2	BDI-II .....	36

4.2	Ergebnisse Bildgebung .....	38
4.2.1	Hippocampus Volumetrie.....	38
4.2.2	MR-Spektroskopie .....	39
4.2.3	Diffusion-Tensor Imaging.....	40
4.3	Korrelation der Neuropsychologischen Testung mit der Bildgebung .....	41
5	DISKUSSION .....	44
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	56
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	58
8	DANKSAGUNG .....	71

Abbildung 1	Schematische Darstellung des Circulus arteriosus Willisii mit Prädilektionsstellen intrakranieller Aneurysmen .....	10
Abbildung 2	Ausrichtung und Längsmagnetisierung der Spins.....	20
Abbildung 3	MR-Spektroskopie .....	22
Abbildung 4	Messung des Hippocampusvolumen und Gesamtvolumen des Gehirns.....	28
Abbildung 5	DTI .....	29
Abbildung 6	Spektroskopie .....	30
Abbildung 7	Patientenkollektiv Geschlechterverteilung.....	31
Abbildung 8	Patientenkollektiv Behandlungsmethode .....	32
Abbildung 9	Patientenkollektiv Blutungsanamnese.....	32
Abbildung 10	Auswertung der HADS in Bezug auf die Behandlungsmethode .....	35
Abbildung 11	Auswertung des BDI in Bezug auf die Behandlungsmethode .....	36
Abbildung 12	HADS der einzelnen Subgruppen .....	37
Abbildung 13	Unterschiede der Hippocampusgröße in der Volumetrie in Bezug auf die Behandlung.....	38
Abbildung 14	MR-Spektroskopie, Konzentrationen von NAA nach Clipping vs. Coiling .....	39
Abbildung 15	Fraktionelle Anisotropie in den verschiedenen Behandlungsgruppen.....	40
Abbildung 16	Bestimmung des ADC-Wertes im Hippocampus nach Clipping vs. Coiling ...	41
Abbildung 17	Korrelation der HADS-Ergebnisse mit den FA-Werten .....	42
Abbildung 18	Inverse Korrelation des NAA-Verlusts zu den HADS-Testergebnissen .....	43
Tabelle 1	Einteilung nach Hunt und Hess .....	14
Tabelle 2	Einteilung nach Fisher.....	15
Tabelle 3	Modifizierte Rankin Skala.....	24
Tabelle 4	Abgefragte Symptome in der ursprünglichen Form des BDI.....	27
Tabelle 5	BDI II Schweregradeinteilung.....	27
Tabelle 6	Gruppierung nach Behandlungsmethode .....	33
Tabelle 7	Gruppierung nach Blutungsereignis oder inzidentellem Aneurysma.....	34

## 1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	5-Hydroxytryptamin
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AcomA.	Arteria communicans anterior
Art.	Arteriell
BDI	Beck Depressions Inventar
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EVD	Externe Ventrikeldrainage
Evtl.	Eventuell
FA	Fraktionelle Anisotropie
GCS	Glasgow Coma Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression scale
HH	Hunt und Hess
ICD	International Classification of Diseases
ISAT	International subarachnoid aneurysm trial
LDL	Low Density Lipoprotein
mHz	Megahertz
mm	Millimeter
mM	Millimol
mRs	modifizierte Rankin Skala
MRS	Magnet-Resonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
ppm	parts per million
PSD	Poststroke Depression
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
QOL	Quality of life
RA	Relative Anisotropie

SAB	Subarachnoidalblutung
SSRI	Selective Serotonin Reuptake inhibitors
T	Tesla
v.a.	vor allem
WFNS	World federation of Neurosurgery
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

In den letzten Jahrzehnten konnten die Überlebensraten und das funktionelle Outcome von Patienten nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) deutlich verbessert werden (Hop et al., 1997; Rinkel und Algra, 2011). Dies ist vor allem auf die rasche Diagnostik mittels Computertomographie und die zeitnah erfolgende chirurgische oder endovaskuläre Therapie zurückzuführen (Dorhout Mees et al., 2012; van Gijn und van Dongen, 1980). Insbesondere die Einführung mikrochirurgischer Techniken reduzierte die Komplikationsraten, wie intraoperative Ruptur und Blutung und ermöglichte die endgültige Ausschaltung des Aneurysmas. Auch Aneurysmen, die aufgrund ihrer Lage schwierig zur operieren waren, konnten nun mit einer Verbesserung des funktionellen Outcomes therapiert werden (Leibrock et al., 1982).

Dennoch ist zu bedenken, dass die operative Versorgung selbst von unrupturierten Aneurysmen, mit einer Letalität von 2,3 – 3,8% im ersten Jahr ein beachtliches Risiko darstellt (Brisman et al., 2006).

Eine einschneidende Veränderung in der Entwicklung der intrakraniellen Aneurysmaversorgung tat sich Anfang der 90er Jahre mit der Einführung der Guglielmi Detachable Coils auf. Hierbei wird über transfemorale Zugang und digitaler Substrationsangiographie eine Platinspirale, genannt Coil, in das Aneurysma eingeführt und dieses somit verschlossen. So konnte erstmals auf eine Kraniotomie verzichtet werden (Guglielmi et al., 1991a; Guglielmi et al., 1991b). Einen ersten Vergleich dieser beiden Methoden in Bezug auf Sterblichkeit und funktionelles Outcome lieferte 2002 die ISAT-Studie. Hierbei handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte Studie in die 2143 Patienten mit rupturierten Aneurysma, die für beide Behandlungsmethoden in Frage kamen, eingeschlossen wurden. Nach einem Jahr zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse für die endovaskuläre Therapie in Bezug auf Überleben und Folgeerkrankungen (Molyneux et al., 2002).

Trotz der fortschrittlichen Entwicklung der Therapieformen und höherer Überlebensraten ist bei vielen Patienten mit gutem klinischen Outcome eine Verminderung der Lebensqualität aufgrund kognitiver und psychologischer Defizite zu beobachten (Al-Khindi et al., 2010). Dies manifestiert sich insbesondere im Auftreten von Depression und Angst (Powell et al., 2002). Nahezu die Hälfte der Patienten entwickelt innerhalb des ersten Jahres eine Depression (Kreiter et al., 2013a).

Es wurde bereits in einigen Arbeiten über das Auftreten von affektiven Störungen bei Patienten nach Subarachnoidalblutung berichtet. Bislang wurde jedoch noch nicht untersucht ob es zu den psychischen Auffälligkeiten morphologische Veränderungen im Gehirn gibt. Auch stellt sich die Frage ob Patienten mit Blutungsanamnese im Vergleich zu jenen mit unrupturierten Aneurysma vermehrt zu Depressionen und Angst neigen.

In Hinblick auf diese Problematik gibt es speziell für Patienten nach Subarachnoidalblutung erst wenig Literatur. Bislang bestehen keine systematischen Studien über den Zusammenhang affektiver Störungen nach SAB und struktureller Veränderungen im Gehirn, welche mittels Bildgebung dargestellt werden können. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit folgenden Fragestellungen:

- Lassen sich messbare, neuropsychologische Veränderungen bei Patienten nach Aneurysmabehandlung feststellen?
- Gibt es einen Unterschied bezüglich neuropsychologischer Veränderungen zwischen Patienten mit rupturierten oder inzidentellen Aneurysma, d.h. spielt die Blutungsanamnese eine Rolle?
- Können mittels moderner Bildgebung wie MR-Spektroskopie, DTI und Volumetrie des Hippocampus morphologische Veränderungen dargestellt werden?
- Welche Rolle spielt die Wahl der Behandlungsmethode, sei es neurochirurgisches Clipping oder endovaskuläres Coiling, in der Entstehung von Angst oder Depressionen?
- Können neuropsychologische Defizite mit morphologischen Veränderungen in der MRT-Bildgebung korreliert werden?
- Neigen Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung eher zur Entwicklung von Angst und Depression als jene, die an einem inzidentellen Aneurysma behandelt wurden?



## 2.1 Affektive Störungen

### 2.1.1 Depression

„Eine Depression ist eine weit verbreitete psychische Störung, die durch Traurigkeit, Interesselosigkeit und Verlust an Genussfähigkeit, Schuldgefühle und geringes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche gekennzeichnet sein kann.“ *WHO-Definition*

Die Depression zählt zu den affektiven Störungen und nimmt zumeist einen phasenhaften Verlauf. Sie kann bipolar, das heißt ein Wechsel aus depressiven und manischen Episoden und unipolar mit nur einer Stimmungskomponente verlaufen (Deisenhammer und Hausmann, 2012).

Es gibt verschiedene Theorien für die Entstehung von Depressionen. Der Monoamin-Mangel wurde bereits vor über 50 Jahren als Auslöser einer Depression vermutet (Bunney und Davis, 1965). Hierbei handelt es sich um einen Mangel an Serotonin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Diese Botenstoffe wirken zum einem antidepressiv und regulieren unter anderem die Gefühlsempfindung und Leistungsfähigkeit. Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan gebildet und beeinflusst beträchtlich die Stimmungslage, wirkt im ZNS inhibitorisch und antidepressiv (Deisenhammer und Hausmann, 2012). Es konnte festgestellt werden, dass Suizidalität, Aggression sowie Impulsivität mit einer verminderten Konzentration von 5-Hydroxindolessigsäure, dem Abbauprodukt von Serotonin im Liquor einhergehen (Brown und Linnoila, 1990).

Eine weitere Theorie der Entstehung von Depressionen ist die Genetische-Umwelt-Hypothese welche besagt, dass die Vulnerabilität für die Entwicklung einer Depression vererbbar sein kann, zumeist aber einen auslösenden Faktor zur vollständigen Krankheitsausbildung benötigt. Wichtige Symptome der Depression sind verminderter Antrieb sowie Entschlussunfähigkeit, Interessenverlust und reduzierte körperliche Aktivität (Deisenhammer und Hausmann, 2012).

Vom Affekt her zeigen sich die Patienten häufig starr und in der Stimmung gedrückt. Sie beschreiben ein „Gefühl der Gefühllosigkeit“, dadurch ist es ihnen nahezu unmöglich Freude oder Trauer zu verspüren (Felber, 2002). Auf körperlicher Ebene kommt es häufig zu Appetitverlust mit daraus resultierender Gewichtsabnahme. Über Schlafstörungen berichten die meisten Patienten. Ein sehr bedauerliches Merkmal der Depression stellt die hohe Suizidrate dar. Die meisten Patienten geben an, zumindest gelegentlich, Suizidgedanken zu

haben. Bei schwerster Depressivität werden die Freitode mit hoher Konsequenz und relativ unberechenbar durchgeführt (Felber, 2002).

Nach ICD-10 werden depressive Episoden in leicht, mittelgradig und schwer eingeteilt. Die Schwere der Depression wird nach Anzahl der Symptome bestimmt wobei mindestens 2-3 der oben genannten Auffälligkeiten für mindestens 2 Wochen anhalten müssen. Es wird zwischen Major Depression, mit schwer ausgeprägter Symptomatik und Minor Depression, mit einem etwas milderen Zustandsbild, unterschieden (Deisenhammer und Hausmann, 2012; ICD-10).

### 2.1.2 Therapie der Depression

Als Medikamente der ersten Wahl haben sich „Reuptake inhibitors“ etabliert. Ihre Funktion beruht auf Hemmung der Transportsysteme von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin. Dadurch bleiben die Monoamine länger im synaptischen Spalt, was für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist. Die Psychotherapie ist eine weitere sehr wichtige Komponente in der Therapie der Depression (Felber, 2002).

### 2.1.3 Poststroke-Depression

Die Poststroke-Depression beschreibt eine depressive Symptomatik nach einem ischämischen Schlaganfall. Hiervon sind mehr als 30% der Überlebenden betroffen, was sie zu einer der häufigsten Folgeerkrankungen macht (Hackett et al., 2005). Ihr Auftreten ist assoziiert mit einer negativen Auswirkung auf die Lebensqualität und einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Ayerbe et al., 2014).

Vor allem die Schwere des Insults und das Ausmaß der anschließenden körperlichen sowie kognitiven Beeinträchtigung sind die wichtigsten Auslösefaktoren für die Poststroke-Depression (Hackett und Anderson, 2005). Die am schwersten ausgeprägten Depressionen betreffen Patienten mit Läsionen in der linken Hemisphäre, insbesondere linker Frontallappenläsion (Barker-Collo, 2007; Lipsey et al., 1983). Die Symptome der Poststroke-Depression treten bei den meisten Betroffenen sehr zeitnah nach dem Insult auf (Ayerbe et al., 2013; Robinson et al., 1983). Das Risiko für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik steigt vor allem bei Patienten nach schweren Insulten mit körperlichen Einbußen sowie kognitiver Beeinträchtigung, Dysphasie, höherem Alter und sozialer Isolation (Hackett und Anderson, 2005; Kauhanen et al., 1999). Eine Shuntanlage bei chronischen Hydrozephalus erhöht das Auftreten von affektiven Störungen ebenfalls (Wong et al., 2014).

Es hat sich herausgestellt, dass es bei ischämischen Insulten zu Änderungen der neuronalen Regelkreise im emotionalen Bereich sowie von Monoaminkonzentrationen kommt (Robinson et al., 1975). Im tierexperimentellen Versuch konnte gezeigt werden, dass es nach induziertem Schlaganfall zu einer verminderten Expression des 5-HT<sub>1a</sub> Serotoninrezeptors im Gyrus dentatus des Hippocampus kommt, insbesondere dann wenn die Tiere zusätzlich noch Stress und Alleinhaltung ausgesetzt waren. So konnte eine Poststroke-Depression simuliert werden (Wang et al., 2009). Auch beim Menschen kann man beobachten, dass sie nach einem Schlaganfall aufgrund etwaiger Beeinträchtigungen häufig Stress ausgesetzt sind. Eine reduzierte Expression des 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptors zeigte sich vergleichsweise auch bei der Untersuchung der Hippocampi von suizidierten Patienten mit bekannter depressiver Störung (Lopez et al., 1998).

Es wird davon ausgegangen, dass oxidativer Stress für die Entwicklung von Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Ng et al., 2008). Sauerstoff ist essentiell für Stoffwechselfvorgänge, Mitosen sowie Immunantworten, jedoch wirken zu hohe Mengen seiner freien Radikale toxisch und können zelluläre Strukturen schädigen (Davies, 1995; Filomeni und Ciriolo, 2006). Unter physiologischen Bedingungen gibt es normalerweise zahlreiche Reparatur- sowie Abwehrmechanismen (Davies, 2000). Dennoch ist speziell das Gehirn anfällig für oxidative Schäden. Durch den hohen Sauerstoffverbrauch kommt es zur vermehrten Anreicherung freier Radikale. Zudem entsteht durch den hohen Lipidanteil reichlich oxidatives Substrat. Die oxidativen Abwehrmechanismen sind im Gehirn nicht so ausgeprägt wie in anderen Geweben (Halliwell, 2006; Valko et al., 2007). Oxidativer Stress spielt auch bei der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls eine wichtige Rolle. Auch hier besteht ein Ungleichgewicht zwischen der zellulären Produktion freier Radikale und verringerter zellulärer Abwehr. Dadurch kommt es zur neuronalen Schädigung (Radak et al., 2014).

Diese Imbalance führt in weiterer Folge auch zu oxidativen und nitrativen Veränderungen in den Aminosäuren von Proteinen, da diese den Hauptangriffspunkt für reaktiven Sauerstoff und Stickstoff darstellen. Diese oxidativen Veränderungen haben die Bildung von Nitrotyrosinen zur Folge, was als Marker für oxidativen Schaden in Zellen und Geweben gilt (Frischer et al., 2009; Witherick et al., 2010).

#### 2.1.4 Auftreten affektiver Störungen nach Subarachnoidalblutung

Neben neurologischen Ausfällen und körperlicher Behinderung welche schwerwiegende Folgen nach einer aneurysmatischen SAB sind, ist das Auftreten einer Depression und

vermehrter Angst ein häufiges Symptom auch bei Patienten mit gutem funktionellem Outcome (Al-Khindi et al., 2010). Bereits mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit dieser Thematik (Hutter et al., 1995; Orbo et al., 2008).

Trotz höherer Überlebensraten und verbesserter funktioneller und körperlicher Genesung in den letzten Jahren, ist das psychische Outcome der Betroffenen häufig deutlich reduziert (Al-Khindi et al., 2010; Vetkas et al., 2013). Man geht davon aus dass ca. 47% der Patienten im ersten Jahr an depressiven Verstimmungen leiden (Kreiter et al., 2013b). Über Persönlichkeitsveränderungen berichtet nahezu die Hälfte der Betroffenen, auch können Gedächtnisprobleme, Schlafstörungen, Müdigkeit sowie Probleme bei der beruflichen Reintegration die Patienten vor große Herausforderungen stellen (Hellowell et al., 1999; Ogden et al., 1997). Etwa 40% der Betroffenen können nicht mehr den selben Beruf ausüben wie vor der SAB und viele, die die Möglichkeit haben ihre vorherige Tätigkeit auszuüben, schaffen dies nicht mehr im selben Ausmaß (Fertl et al., 1999; Vilkki et al., 2004).

Angst spielt ebenfalls eine erhebliche Rolle in den Folgemonaten nach einer SAB. Ungefähr 40-60% der Patienten haben mäßige bis schwere Ängste, die sie an ihren sozialen Aktivitäten und ihrer Arbeitsfähigkeit hindern. Insbesondere in den ersten 2 Jahren besteht bei vielen Betroffenen ein hoher Leidensdruck. Um für diese Patienten die Lebensqualität zu verbessern wird die Notwendigkeit einer professionellen Betreuung nach dem Krankenhausaufenthalt immer größer (Morris et al., 2004; von Vogelsang et al., 2015).

### 2.1.5 Angst

Angst ist ein natürliches Grundgefühl des Menschen, zu dem es vor allem in bedrohlichen oder ungewissen Situationen kommt und ihr Auftreten ist evolutionsgeschichtlich wichtig zur Vorbereitung auf Flucht oder Kampf. Neben dem normalen Auftreten von Angst in der dazu passenden Situation, kann es auch zur krankhaften Ausbildung, den Angststörungen, kommen (Kasper, 2002).

Die Entstehung von Angststörungen ist multifaktoriell. Auch hier spielen wie bei der Depression genetische Faktoren und Störungen in den Neurotransmitterregelkreisen eine Rolle. Zum einem können psychosoziale Faktoren wie Verlusterlebnisse, Misshandlungen oder somatische Erkrankungen ein Auslöser sein. Häufig sind sie mit anderen psychischen Störungen und somatischen Erkrankungen assoziiert (Rothenhäusler und Täschner, 2012). Psychische Symptome sind beispielsweise die Angst zu sterben, Angst vor Kontrollverlust, Unruhe und Vernichtungsgefühle (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

Körperlich verspüren die Patienten häufig Herzrasen, Palpitationen, vermehrtes Schwitzen, Zittern, Brustschmerzen und Parästhesien. Sie treten zumeist ohne Auslöser auf. (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

#### 2.1.6 Therapie der Angststörungen

Eine kognitiv-verhaltenstherapeutische Psychotherapie sowie medikamentöse Behandlung stellen die Therapie der Wahl dar. Hierzu zählt vor allem die Gabe von Antidepressiva über mindestens 6 Monate (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

#### 2.1.7 Posttraumatische Belastungsstörung

Nach schweren psychischen Traumata und belastenden Lebensereignissen kann es zu psychischen Folgestörungen kommen, die unter dem Begriff posttraumatische Belastungsstörung zusammengefasst werden (Kasper, 2002; Rothenhäusler und Täschner, 2012).

Das hierfür auslösende Trauma stellt ein belastendes, bedrohliches oder katastrophenartiges Ereignis dar, welches bei fast jedem Menschen eine tiefe Verzweiflung auslösen würde (Kasper, 2002; Rothenhäusler und Täschner, 2012).

Die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) beschreibt das wiederholte Erleben eines traumatischen Ereignisses. Ihre Häufigkeit beträgt ca. 3,5% bei Betroffenen nach einem Trauma und tritt zumeist innerhalb von 6 Monaten auf. Klinisch zeigen die Patienten emotionalen Rückzug, Teilnahmslosigkeit, Anhedonie, Schlafstörungen, Schreckhaftigkeit und Reizbarkeit (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

Die PTBS muss jedoch nicht immer in vollem Maße ausgeprägt sein, was man als subsyndromale PTBS bezeichnet. Hierbei fehlen Merkmale wie das wiederholte Erleben der Traumatisierung, jedoch können vegetative Übererregbarkeit sowie Vermeidungsverhalten vorhanden sein (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

Zur Therapie der PTBS haben sich Psychotherapie kombiniert mit Medikamentengabe bewährt. (Rothenhäusler und Täschner, 2012).

## 2.2 Morphologische Grundlagen

### 2.2.1 Intrakranielle Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen sind Erweiterungen aller Wandschichten von Blutgefäßen und entwickeln sich bei etwa 1-5 % der Bevölkerung (Wiebers et al., 2003). Sie sind am häufigsten an den Teilungsstellen des Circulus arteriosus Willisii zu finden. Mit etwa 33%, sind diese in der A. communicans anterior sowie der A. cerebri anterior lokalisiert, in 20% der Fälle in der A. carotis interna, der A. cerebri media und der A. communicans posterior (Masuhr et al., 2013).

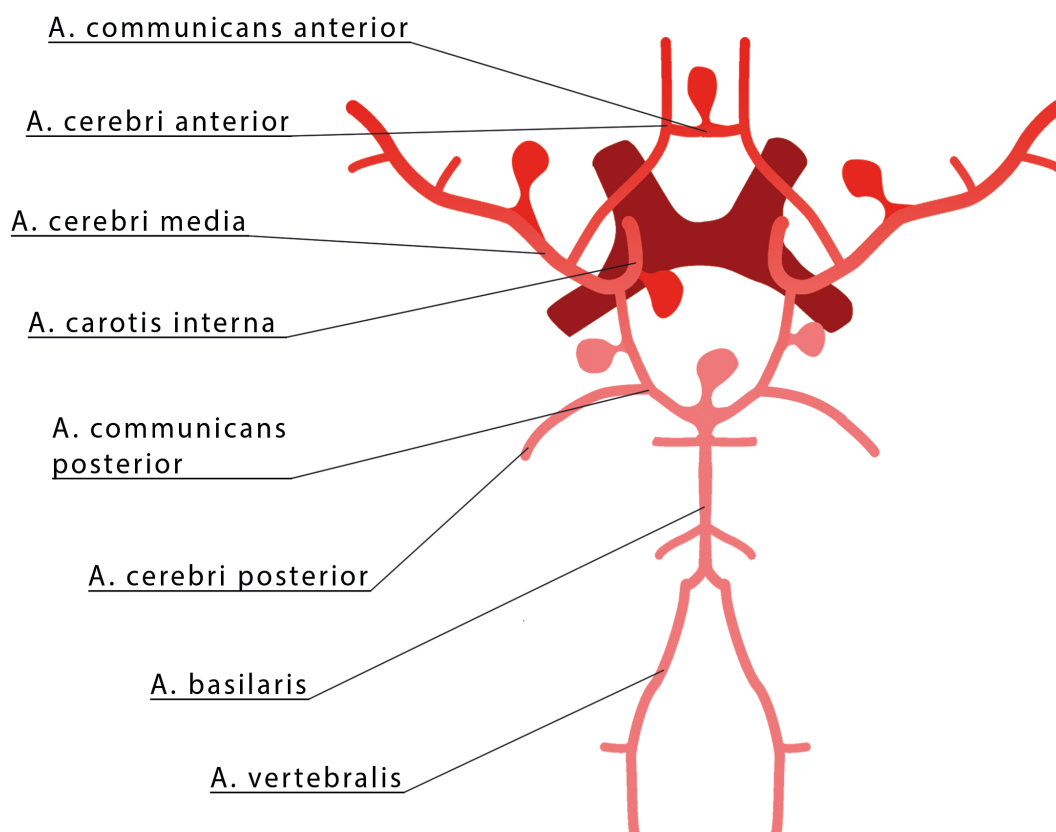


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Circulus arteriosus Willisii mit Prädilektionsstellen intrakranieller Aneurysmen

Zerebrale Aneurysmen sind in 85% der Fälle ursächlich für eine Subarachnoidalblutung (van Gijn et al., 2007). Meist sind sie durch bestimmte Faktoren erworben, jedoch gibt es genetische Erkrankungen und dadurch bedingte familiäre Häufigkeiten (Schievink, 1997). Hier sind die wichtigsten Vertreter die autosomal dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung, das Ehlers-Danlos-Syndrom, das Marfan-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ I. Ein hetero- und homozygoter Mangel an Alpha-1-Antitrypsin wird als Risikofaktor diskutiert (Schievink, 1997; Schievink et al., 1996; Schievink et al., 1994).

Bei den erworbenen Faktoren spielen Rauchen und eine langjährige arterielle Hypertonie mit Abstand die größte Rolle, da es hierbei zu degenerativen Wandveränderungen kommen kann (Kang et al., 2015; Lithell, 1994; Xia et al., 2016).

Intrazerebrale Aneurysmen sind zumeist sakkulär und entstehen durch Defekte in der Gefäßwand (Spendel, 2008). Die Tunica media besteht zum Großteil aus glatten Muskelzellen, welche in Kollagen und elastische Fasern eingebettet sind. Finden sich in dieser Schicht Defekte kann es zum Prolaps der Tunica intima und somit zur Entstehung von Aneurysmen kommen (Spendel, 2008). Mikroskopisch betrachtet zeigen sich deren Wände völlig desorganisiert, charakteristisch ist das Fehlen der Lamina elastica interna sowie eine kaum vorhandene Tunica media (Brisman et al., 2006). Häufig lassen sich artherosklerotische Veränderungen durch Anhäufung und Oxidation von Lipiden und Schaumzellbildung nachweisen. Dies führt zur Wanddegeneration und begünstigt die Ruptur. Patienten mit unrupturierten Aneurysmen weisen höhere Antikörpertiter gegen oxidiertes LDL auf. Möglicherweise wirkt diese gesteigerte Immunantwort protektiv gegen weitere Wandveränderungen der Aneurysmen und führt zu deren Stabilität (Frösen et al., 2013).

Das Risiko der Aneurysmaruptur steigt mit dem Durchmesser (van Gijn et al., 2007). Aneurysmen mit einer Größe  $< 7$  mm haben ein 5-Jahres-Rupturrisiko von weniger als 1% im vorderen und 2,5% im hinteren Circulus art. Willisii. Ab einer Größe von  $>$  als 2,5 cm beträgt das Rupturrisiko über 40% (Wiebers et al., 2003). Rauchen, arterielle Hypertonie und starker Alkoholkonsum erhöhen das Risiko für eine SAB (Schievink, 1997).

Personen mit positiver Familienanamnese neigen eher zu großen und multiplen Aneurysmen und erleiden häufiger im jungen Alter eine Subarachnoidalblutung (Bromberg et al., 1995; Ronkainen et al., 1993; Ruigrok et al., 2004).

### 2.2.2 Subarachnoidalblutung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung beschreibt ein hochakutes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches für den Patienten fatale Auswirkungen haben kann. Sie ist die Ursache für etwa 5% aller Schlaganfälle und obwohl das Risiko mit dem Alter zunimmt sind etwa die Hälfte der Patienten unter 55 Jahre alt (van Gijn et al., 2007). Die Inzidenz beträgt 7,8 pro 100.000 Personenjahre in Europa und Nordamerika, in Finnland ist diese mit 21,4 pro 100.000 Personenjahre deutlich höher (Linn et al., 1996). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Brisman et al., 2006).

Pathophysiologisch kommt es aufgrund einer Aneurysmaruptur zum Eindringen von Blut in den normalerweise mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum. Dadurch kommt es zum Anstieg des intrakraniellen Druckes mit der Gefahr der akuten Einklemmung. In weiterer Folge kommt es zur Liquorzirkulations- und resorptionsstörung (Masuhr et al., 2013). Neben vegetativen Symptomen wie Erbrechen, Pulsanstieg, Schweißausbrüchen und Meningismus kommt es häufig zu Bewusstseinstörungen die initial nur leicht ausgeprägt sein können. Eine Pupillendifferenz kann auf die Seite der Blutung hinweisen (Masuhr et al., 2013).

Das Hauptsymptom der aneurysmatischen SAB ist der plötzliche oder sehr zeitnah auftretende, starke „wie noch nie“ verspürte Kopfschmerz (Linn et al., 1998). Eher selten treten zu Beginn generalisierte oder fokale Anfälle auf (Pinto et al., 1996). Krampfanfälle während einer SAB gelten als schlechter prognostischer Faktor und deuten auf ein schlechtes funktionelles Outcome sowie auf die Entwicklung eine Epilepsie hin (Butzkueven et al., 2000).

Bei Verdacht auf eine SAB wird zur sofortigen klinischen Diagnostik die Computertomographie, als schnell verfügbares, bildgebendes Verfahren, herangezogen. Eine durchgeführte CT-Angiographie hilft bei der Therapieentscheidung (van Gijn et al., 2007). Wenn in der Computertomographie keine Blutung zu sehen, die klinische Symptomatik jedoch richtungsweisend ist, muss innerhalb von 12 Stunden eine Lumbalpunktion durchgeführt werden um die Diagnose zu sichern bzw. auszuschließen (van der Wee et al., 1995).

### 2.2.3 Komplikationen und Folgen einer Subarachnoidalblutung

Der akute Hydrozephalus stellt eine schwere Komplikation der SAB dar, welche ungefähr 65% der Patienten betrifft. Hierbei muss die umgehende Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) erfolgen (Dorai et al., 2003; Hasan et al., 1989; van Gijn et al., 1985). Bei vielen Patienten normalisiert sich die Liquorzirkulation wieder, so dass die EVD



entfernt werden kann. Jedoch entwickelt ein nicht unerheblicher Anteil der Betroffenen einen chronischen Hydrozephalus und benötigt eine langfristige interne Liquorableitung. Zwischen 30-80% der Patienten mit akutem Hydrozephalus sind nach Subarachnoidalblutung auf eine dauerhafte Shuntanlage angewiesen (Chan et al., 2009; Mehta et al., 1996).

Eine weitere schwere Komplikation mit hoher Mortalitätsrate ist die Rezidivblutung eines bereits rupturierten Aneurysmas. In den ersten 14 Tagen ist das Risiko einer Nachblutung am höchsten mit 4% am ersten Tag und 1,5% an den weiteren Tagen. Ungefähr die Hälfte der Patienten bluten in den folgenden 6 Monaten nach (Winn et al., 1977). Bei der Risikoabschätzung einer Nachblutung spielt der Durchmesser eine wichtige Rolle, was bedeutet, dass bei großen Aneurysmen eine sofortige operative oder endovaskuläre Therapie zur Vermeidung einer Rezidivblutung eingeleitet werden sollte (Boogaarts et al., 2015).

Der zerebrale Vasospasmus tritt zumeist in einem Zeitraum von 3 bis 14 Tagen nach Subarachnoidalblutung auf mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 6. – 8. Tag. Diese Komplikation äußert sich durch ein verzögertes ischämisches neurologisches Defizit (Delayed ischemic neurological deficit, DIND) und betrifft 20-30% der Patienten (Kassell et al., 1985; Kelman und Reavey-Cantwell, 2014).

Die Mortalität nach Subarachnoidalblutung ist hoch. Sie beträgt 22% innerhalb der ersten 30 Tage und 27% nach einem Jahr. Prädiktoren für Mortalität sind ein hoher Hunt und Hess Grad, Ausbildung eines Subduralhämatoms sowie Ruptur eines Aneurysmas >15mm (Karamanakos et al., 2012). Ungefähr 12% der Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren eine Epilepsie (Huttunen et al., 2015).

Trotz der Schwere der Erkrankung konnte die Mortalitätsrate in den letzten Jahren reduziert werden (Hop et al., 1997). Wie bereits angesprochen ist das Auftreten neuropsychologischer Veränderungen bei den Patienten dennoch häufig. Die Entwicklung von Depressionen betrifft ca. ein Drittel der Patienten nach Subarachnoidalblutung (Hutter et al., 1995).

Oft leiden die Patienten an dauerhafter Müdigkeit, was mit kognitiven sowie physischen Einbußen einhergeht. Diese macht sich insbesondere bei bestehender Angst und Depression bemerkbar (Passier et al., 2011).

Es ist davon auszugehen, dass von den Patienten die vor der SAB einer beruflichen Tätigkeit nachgegangen sind, etwa die Hälfte nicht mehr bzw. nicht mehr in vollem Umfang in das ursprüngliche Arbeitsumfeld integriert werden können (Carter et al., 2000; Wermer et al., 2007). Bei Patienten mit einem schlechten klinischen Outcome und bedeutenden innerklinischen Komplikationen wie Sepsis, Reinfarkte, Pneumonie sowie vorbestehenden Depressionen, ist sogar eine Arbeitsunfähigkeit von über 90% zu erwarten (Taufique et al.,

2016). Die berufliche Reintegration ist ein wesentlicher Teil der Rehabilitation. Das Auftreten affektiver Störungen ist mit einem Anstieg der Arbeitsunfähigkeit assoziiert, weshalb die Detektion von Angst und Depressionen nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung sehr wichtig ist (Al Yassin et al., 2017).

#### 2.2.4 Klassifikation nach Hunt und Hess

Der Hunt und Hess Grad (HH-Grad) dient der Einteilung des Schweregrades einer Subarachnoidalblutung und erlaubt eine Einschätzung über das operative Risiko, den optimalen Operationszeitpunkt sowie der Prognose des Patienten. Er ist eine überarbeitete Version des Grading-Systems nach Botterel aus dem Jahr 1956 (Hunt und Hess, 1968).

Die Schwere des neurologischen Defizits, der meningealen Entzündungsreaktion sowie das Vorhandensein weiterer klinischer Symptome fließen als wichtigste Faktoren in diese Skala ein (Hunt und Hess, 1968).

Neben der HH-Einteilung wird oft der auf der Glasgow Coma Scale (GCS) basierende World Federation Neurosurgery Score (WFNS) verwendet (Teasdale et al., 1988). Zusätzlich zur GCS wird auch das Vorhandensein eines neurologischen Defizites berücksichtigt. Das WFNS System erlaubt unter Umständen eine objektivere Einschätzung im Vergleich zur HH-Einteilung.

<b>Klassifikation nach Hunt und Hess 1968</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Perioperative Mortalität</b>
<b>Grad I</b>	Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen	0 - 5%
<b>Grad II</b>	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmungen	1-10%
<b>Grad III</b>	Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle	10 – 15 %
<b>Grad IV</b>	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, evtl. Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen	60 – 70%
<b>Grad V</b>	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen	70 – 100%

Tabelle 1 Einteilung nach Hunt und Hess

### 2.2.5 Einteilung nach Fisher

Die Fisher-Grad Einteilung in der kranialen Computertomographie dient der Beschreibung des Ausmaßes einer Subarachnoidalblutung und wurde 1980 veröffentlicht. Hierbei spielt die Menge und Verteilung des Blutes im Subarachnoidalraum, welche mittels Computertomographie detektiert wird, eine wichtige Rolle für die spätere Entstehung eines zerebralen Vasospasmus (Fisher et al., 1980). Wenn kein Blut erkennbar ist kommt es in der Regel nicht zum Vasospasmus. Bei Fisher Grad 3 ist das Auftreten dieser schweren Komplikation sehr wahrscheinlich (Fisher et al., 1980; Kistler et al., 1983).

Der Score dient der Einschätzung der möglichen vitalen Bedrohung durch den Vasospasmus (Fisher et al., 1980).

<b>Fisher-Grad</b>	<b>CT-Befund</b>
<b>1</b>	Kein Blut sichtbar
<b>2</b>	Diffus Blut sichtbar oder lokalisierte Blut-Clots von < 1mm Dicke in der Inselzisterne, der Cisterna ambiens oder im Interhemisphärenspalt
<b>3</b>	Blut-Clots von > 1mm Dicke in der Inselzisterne, der Cisterna ambiens oder im Interhemisphärenspalt
<b>4</b>	Intrazerebrale oder interhemisphäre Blutclots mit und ohne SAB

Tabelle 2 Einteilung nach Fisher

### 2.3 Therapie von intrakraniellen Aneurysmen und SAB

Intrakranielle Aneurysmen können operativ mittels Clipping oder endovaskulär durch Coiling therapiert werden. Ziel der Behandlung ist es die Blutzirkulation des Aneurysmas zu unterbinden ohne dabei das betroffene Blutgefäß zu schädigen (Schievink, 1997). Die chirurgische Variante galt jahrzehntelang als Standardtherapie. In den 90er-Jahren ergaben sich durch die Einführung der Guglielmi Detachable Coils jedoch völlig neue Möglichkeiten,

um Aneurysmen deutlich weniger invasiv zu versorgen. Wichtig ist sich zu vergegenwärtigen, dass unabhängig von der Therapieoption, eine Versorgung innerhalb von 24 Stunden ein deutlich verbessertes Outcome und eine geringere Mortalität innerhalb von 6 Monaten für den Patienten mit sich bringt (Phillips et al., 2011).

### 2.3.1 Chirurgisches Clipping

Walter E. Dandy war der erste Operateur der 1937 durch Anlage eines Silberclips an ein Aneurysma der A. carotis interna ein intrakranielles Aneurysma operativ ausschaltete. Entwickelt wurde der Clip von dem Neurochirurgen Harvey W. Cushing (Dandy, 1938; Schievink, 1997). Dieser Eingriff galt als Meilenstein in der cerebrovaskulären Chirurgie. Nach diesem Erfolg wurde die Methode ständig verbessert und etablierte sich zur Standardmethode in der Aneurysmatherapie (Schievink, 1997).

Im Jahr 1968 wurde von dem Neurochirurgen Mahmut Gazi Yarsagil die Aneurysmachirurgie mithilfe des Operationsmikroskops eingeführt. Diese Technik wurde zum damaligen Zeitpunkt bereits lange in der Otologie verwendet, hatte sich in der Neurochirurgie aber noch nicht durchgesetzt. Yarsagil erkannte schnell ihren Vorteil gegenüber den konventionellen Techniken. Neben der dadurch verbesserten Möglichkeit zur intrakraniellen Tumorsektion konnte er auch eine deutlich weniger traumatische Methode zur Aneurysmaausschaltung zeigen. Zur Darstellung des Aneurysmas führte er eine kleine frontolaterale, sphenoidotemporale Kraniotomie durch. Anschließend resezierte er den Keilbeinflügel. Hierdurch gelang es ihm die weitere Trepanation ohne große Schäden an umliegenden Strukturen durchzuführen. Mit dem Mikroskop war es auch möglich den Aneurysmahals genau darzustellen um anschließend den Clip optimal zu positionieren (Yasargil, 1972).

Seit der Einführung mikrochirurgischer Techniken hat sich die Mortalität um etwa die Hälfte reduziert (Adams et al., 1976). Weitere Entwicklungen der Technik verbesserten die klinischen Ergebnisse zusätzlich, wie beispielsweise die Indozyaningrün-Videoangiographie. Mit dieser Methode ist es möglich die Durchgängigkeit von Gefäßen intraoperativ zu überprüfen um eine Stenosierung durch den Clip darzustellen (Raabe et al., 2005).

Durch endoskopische intrakranielle OP-Techniken kann die Kraniotomie so klein wie möglich gehalten und dadurch weniger invasiv vorgegangen werden (Mori, 2014). Hierdurch gelingt eine gute Darstellung der intrakraniellen Anatomie, was das Clipping erleichtert. Im Anschluss daran ist eine genaue Beurteilung über die Lage des Clips und den Erfolg der Operation möglich (Fischer und Mustafa, 1994).

Dennoch können bei der operativen Versorgung schwerwiegende Komplikationen auftreten. Während und nach dem Eingriff kann es durch eine Aneurysmaruptur zu Blutungen kommen. Die Möglichkeit eines ischämischen Schlaganfalls durch Gefäßabklemmung stellt ein mögliches Risiko dar (Bekelis et al., 2014). Wie bereits erwähnt liegt die Mortalität bei der operativen Versorgung unrupturierter Aneurysmen zwischen 2,6% - 3,8% (Brisman et al., 1998).

### 2.3.2 Endovaskuläres Coiling

Die im Jahre 1990 durch den Neurochirurgen Guido Guglielmi eingeführte Methode des endovaskulären Coilings revolutionierte die Aneurysmathherapie. Sie beruhte zum damaligen Zeitpunkt auf dem Prinzip der Elektrothrombose. Guglielmi untersuchte die Methode zuerst an Schweinen, indem er einen Venenpouch an die A. carotis communis vernähte und dadurch ein Aneurysma erzeugte. Nach 3-15 Tagen verschloss er die Aneurysmen. Hierfür wählte er einen transfemorale Zugang und führte zu Beginn einen Angiographiekatheter ein um Form und Größe des Aneurysmas zu bestimmen. Anschließend führte er über den Führungsdraht einen gebogenen Mikrokatheter in den Aneurysmahals ein. Über diesen wurde nun der entwundene Platincoil in den Aneurysmasack eingebracht. Dieser passte sich unmittelbar der Form und Größe der Gefäßaussackung an. Nun kam es durch die Anlage von positiven Gleichstrom zur Thrombosierung im Aneurysma, da sich die negativ geladenen Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten und Fibrinogen an die positiv geladene Platinspirale anlagerten (Guglielmi et al., 1991b).

Nach dem großen Erfolg der Tierversuchsreihe, kam es 1990 zur ersten klinischen Studie in welche 15 Patienten eingeschlossen wurden. Die Verwendung von „detachable“ Coils, brachte den Vorteil, dass die Coils ideal im Aneurysma positioniert werden konnten. Erst durch Anlage von Strom werden diese vom Führungsdraht abgelöst, somit konnte eine Fehlplatzierung korrigiert werden. Auch hier zeigten sich hervorragende Ergebnisse und kaum Komplikationen (Guglielmi et al., 1991a; Pierot und Wakhloo, 2013). Der große Vorteil dieser Behandlungsmethode ist, dass auf eine Kraniotomie verzichtet werden kann. Der Nachteil ist die höhere Rezidivrate, insbesondere bei Patienten mit Aneurysmen, die initial mittels Coiling nicht komplett ausgeschaltet werden können (Raymond et al., 2003).

## 2.4 Der Hippocampus

Der Hippocampus ist eine paarig angelegte Struktur im Temporallappen, medial des Seitenventrikels und bildet den Großteil des Archikortex. Er gehört zusammen mit dem Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum und Corpus mammillare zum Limbischen System. Der Hippocampus wird in drei Hauptstrukturen untergliedert, dem Gyrus dentatus, das durch die hippocampale Fissur getrennte Cornu ammonis und dem Subiculum, weshalb man auch von Hippocampusformation spricht (Trepel, 2008).

Der Gyrus dentatus besteht dem Stratum granulosum und dem Stratum moleculare und umgibt einen Teil des Cornu ammonis. Dieses wiederum wird in 4 Bereiche, CA1-CA4, unterteilt. In CA1 finden sich kleine Pyramidenzellen, welche zu CA2 hin immer größer werden und deren Anordnung sich bis CA4 immer mehr auflockert. Es folgt das Subiculum und im Anschluss daran der sechschichtige entorhinale Gyrus parahippocampalis. Weitere wichtige Zellschichten sind das Stratum oriens und das Stratum pyramidale (Trepel, 2008).

Der Hippocampus, hierbei insbesondere der Gyrus dentatus, erhält visuelle, auditorische, somatosensible sowie olfaktorische Afferenzen von der Area entorhinalis, welche im Gyrus cinguli liegt. Weitere Afferenzen stammen aus dem Thalamus, Gyrus cinguli sowie Septum. Die Efferenzen gehen größtenteils vom Subiculum aus und werden über den Fornix an Septum, Corpus amygdaloideum, Hypothalamus und Corpora mammillaria weitergeleitet. Der hierbei entstehende Papez-Neuronenkreis hat eine wichtige Funktion bei der Weiterleitung von Inhalten in das Kurz- und Langzeitgedächtnis (Trepel, 2008).

Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle beim Lernen und der Gedächtnisbildung. Er ist verantwortlich für die Bildung des deklarativen, semantischen, episodischen und räumlichen Gedächtnis. Neue Inhalte werden vom Isocortex an die Area entorhinalis weitergeleitet und anschließend im Hippocampus gefiltert. Hierbei ist es möglich, dass neue von alten Informationen getrennt werden, da der Hippocampus für das Kurzzeitgedächtnis und der Isocortex für das Langzeitgedächtnis zuständig ist. Die Area entorhinalis bildet die Eingangsstation. Sie selbst entsteht im Periallocortex und besteht aus einer oberflächlichen und einer tiefen Schicht. Nachdem die neuen Informationen den Hippocampus durchlaufen kommt es zu ihrer Speicherung im Assoziationskortex (Trepel, 2008).

Der Hippocampus scheint sehr sensibel auf einen Anstieg von Glukokortikoiden, wie es bei vielen Patienten mit Depressionen der Fall ist, zu reagieren. Mittels MRT konnten bereits

verminderte Hippocampusvolumina bei Patienten mit Major Depression gemessen werden (Bremner, 1999; Bremner et al., 2000; Carroll et al., 1976).

## 2.5 Grundlagen der MRT-Bildgebung

Die Wissenschaftler Paul Lauterbur von der Universität Illinois und Peter Mansfield von der Universität Nottingham entdeckten die Grundprinzipien der Magnetresonanztomographie und wurden für diese Leistung im Jahr 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Pearson, 2003).

Für die Bildgebung mittels MRT sind Wasserstoffatomkerne notwendig. Im Kern eines Wasserstoffatoms befindet sich ein Proton. Das Proton weist einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin, auf. Ebenso verhält es sich aufgrund seiner rotierenden elektrischen Ladung selbst wie ein Magnet, dessen Lage durch den Magnetvektor  $B$  dargestellt werden kann. Wird nun von außen eine Kraft, durch z.B. ein Magnetfeld  $B_0$ , angelegt, die versucht die Rotationsachse zu ändern, so erfolgt eine Ausweichbewegung. Dies geschieht mit einer bestimmten Frequenz, der Lamorfrequenz, welche sich wie folgt berechnen lässt:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

$\omega_0$  = Lamorfrequenz in MHz

$\gamma$  = gyromagnetische Konstante, für Protonen 42,58 MHz/T

$B_0$  = Stärke des Magnetfeldes in Tesla

Die Lamorfrequenz ist proportional zum angelegten Magnetfeld (McRobbie et al., 2007; Weishaupt et al., 2009).

Die Ausrichtung der Kernspins in einem äußeren Magnetfeld kann parallel oder, energetisch ungünstiger, antiparallel erfolgen. Dies hängt von der Energie des einzelnen Protons ab. Die Längsmagnetisierung ergibt sich durch Summation der einzelnen Kernspinvektoren. Regt man das System nun an, indem man mittels einer elektromagnetischen Welle Energie einbringt, kommt es zur Kippung der Längsmagnetisierung in die XY-Ebene. Der

resultierende Vektor wird als  $M_{xy}$  bezeichnet. Diese Quermagnetisierung induziert in einer Empfangsspule eine Spannung und folglich ein messbares Signal (Weishaupt et al., 2009).

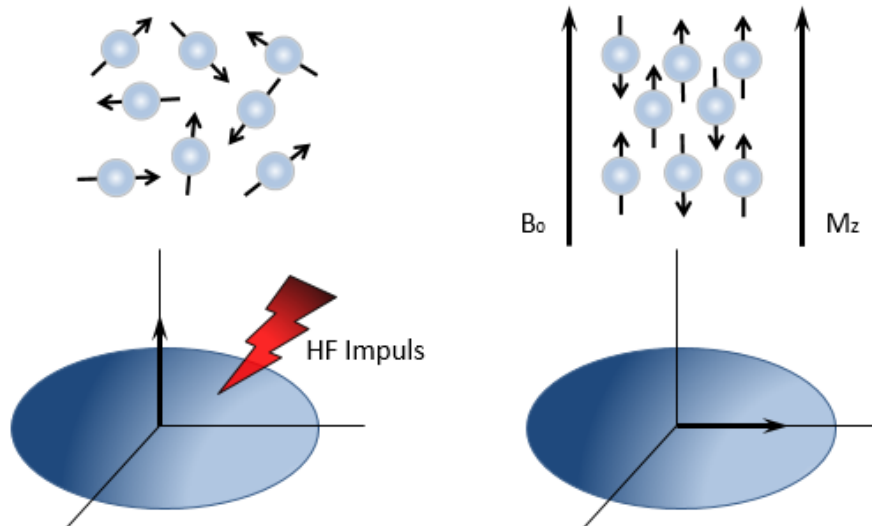


Abbildung 2 Ausrichtung und Längsmagnetisierung der Spins  
 Die Spins rotieren um ihre eigene Achse nach Anlegen eines Magnetfeldes kommt es zur parallelen oder antiparallelen Ausrichtung sowie zur Längsmagnetisierung in Z-Richtung. Nach Abgabe eines Hochfrequenzimpulses wird die Magnetisierung um  $90^\circ$  in die XY-Ebene umgeklappt (adaptiert von Weishaupt et al., 2009)

Wichtig für die Bildgebung sind Protonendichte und Relaxationszeiten. Bei den Relaxationszeiten unterscheidet man die Spin-Gitter-Relaxation  $T_1$  und die Spin-Spin-Relaxation  $T_2$ . Die Relaxationszeiten beschreiben, wie schnell sich die Protonen nach einem Impuls erholen und sich in ihre Ausgangslage zurückbegeben (McRobbie et al., 2007).

Diese Signaländerungen können nun in Empfängerspulen gemessen werden, was die Grundlage der Bildgebung darstellt.

### 2.5.1 DWI und DTI

#### Diffusions gewichtete Bildgebung (DWI)

Die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung beruht auf dem Prinzip der Brownschen Molekularbewegung, d.h. dass sich Moleküle temperaturabhängig im Wasser ständig bewegen. Da sich in Flüssigkeiten sehr viele Teilchen befinden, stoßen sich diese gegenseitig. Dadurch ändert sich die Diffusionsrichtung. Es ist zu beobachten, dass in einer freien



Flüssigkeit die Teilchen in alle Richtungen gleich schnell diffundieren, was als Isotropie bezeichnet wird (Cercignani und Horsfield, 2001).

Die DWI-Bildgebung wurde 1986 von Denis Le Bihan entwickelt (Le Bihan et al., 1986). Mit ihr kann die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe gemessen werden. Eine unbehinderte Diffusion der Wassermoleküle äußert sich in der Diffusions-gewichteten MRT als Signalabfall. Daher erscheint beispielsweise Liquor, in dem eine Diffusionsbewegung der Wassermoleküle sozusagen uneingeschränkt ablaufen kann, hypointens. Hingegen führen unterschiedliche Bedingungen zu einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit der Wassermoleküle (Diffusionsrestriktion), wodurch sich eine Signalanhebung ergibt (Stegemann et al., 2006). Eine solche Diffusionseinschränkung ist exemplarisch bei tumorösen und ischämischen Prozessen im Hirn beobachtbar.

Als Maß für die Stärke der Diffusionsbewegung in Richtung des applizierten Gradientenimpulses und als Indikator für die Diffusionsgeschwindigkeit wird häufig der Apparente Diffusionskoeffizient Wert (ADC-Wert) herangezogen. Im Falle einer eingeschränkten Diffusion und somit langsamer Diffusionsgeschwindigkeiten werden diese Areale in der ADC-Bildgebung mit erniedrigter Signalintensität abgebildet. Bei höheren Diffusionsgeschwindigkeiten ergibt sich hingegen eine höhere Signalintensität (Stegemann et al., 2006).

Diffusion Tensor Imaging, kurz DTI, ist die weiterentwickelte Methode des DWI, die auch die Richtungsabhängigkeit der Diffusion berücksichtigt. Mittels DTI kann man unter anderem die Anisotropie eines Gewebes bestimmen. Exemplarisch erhält man Informationen über die Integrität der weißen Hirnsubstanz. Ihr Wertebereich liegt zwischen 0, was für eine rein isotrope Diffusion spricht, und 1, was eine rein anisotrope Diffusion darstellt. Als wichtigste Parameter erhält man Werte für die Relative Anisotropie (RA) und die fraktionelle Anisotropie (FA). Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Anisotropie in schwierig zu diffundierenden Geweben hoch ist. Bei Krankheitsprozessen, welche mit einer Schädigung der weißen Substanz einhergehen, erhöht sich die Diffusion des Marklagers, was sich in der Abnahme der Anisotropie spiegelt. Somit stellt die DTI ein wichtige diagnostische Möglichkeit dar, in welcher schon frühzeitig Schädigungen des Hirngewebes dargestellt werden können (Stegemann et al., 2006).

### 2.5.2 Magnet-Resonanz-Spektroskopie

Die in vivo Spektroskopie ist ein MR-gestütztes Verfahren zur Identifikation und Messung der Konzentration verschiedener Metabolite im menschlichen Gewebe. Benutzt werden

hauptsächlich Nuclei von Wasserstoff, Phosphat, Fluor, Kohlenstoff und Natrium. Diese Stoffe weisen idealerweise eine hohe Bewegungsrate zwischen Intra- und Extrazellulärraum auf und treten in Konzentrationen von 0,5-1 mM auf. Sie sind Bestandteile wichtiger Stoffwechselmetabolite, welche in der Spektroskopie gemessen werden. Hierdurch ist es möglich Informationen über Stoffwechselfvorgänge zu erhalten. Zudem kann beurteilt werden wie sich bei diversen Pathologien, das metabolische Verhalten in den Geweben verändert. Die Messung beginnt üblicherweise mit einer 1H-MRS Bildgebung zur Darstellung der Anatomie (Brandao, 2013; van der Graaf, 2010). Für die Auswertung ist es wichtig, dass Wasser supprimiert wird, da es am häufigsten vorkommt und einen großen Peak besitzt. Dadurch wäre die Darstellung der anderen Metabolite unkenntlich. Anschließend erhält man ein Spektrum in welchem man die einzelnen Metabolite und ihre Peaks dargestellt sieht (Brandao, 2013).

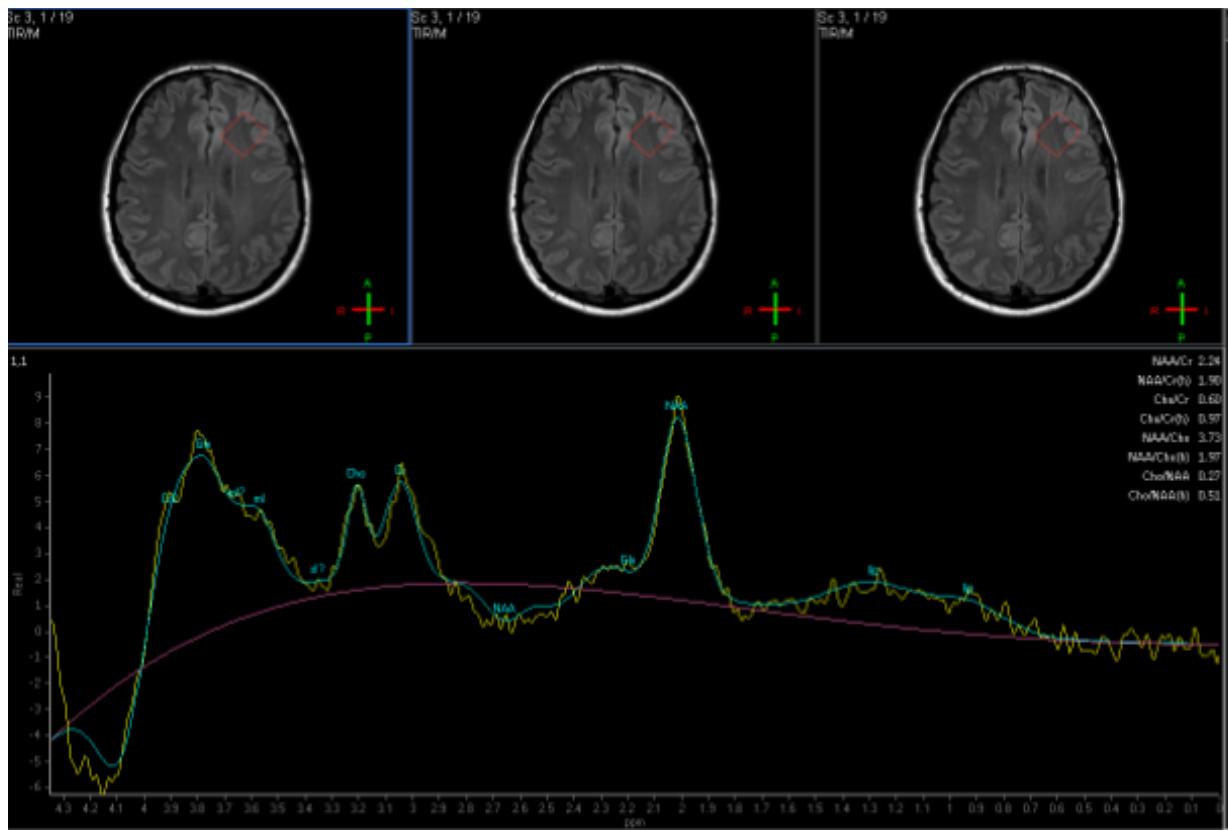


Abbildung 3 MR-Spektroskopie

Klinikum rechts der Isar, München

#### Wichtige Metabolite der Spektroskopie:

1. N-Acetylaspartat oder kurz NAA kommt in der grauen und weißen Substanz des zentralen und peripheren Nervensystems vor. Es wird in den Mitochondrien von Neuronen synthetisiert. Von dort wird es in das Zytoplasma und entlang der Axone transportiert. NAA stellt einen wichtigen Marker für die Dichte und Vitalität von Nervenzellen dar. Eine verminderte Konzentration spricht für einen neuronalen Schaden, wie man es beispielsweise bei malignen Tumoren beobachten kann. NAA hat normalerweise den höchsten Peak im Spektrum, welcher bei 2,02 ppm liegt (Brandao, 2013).
2. Kreatin/Phosphokreatin zirkuliert im Blut zu verschiedenen Organen wie Gehirn, Muskel oder Nieren und gelangt über ein spezielles Transportsystem in die Zellen. Es spielt eine wichtige Rolle im Energiehaushalt und gibt Auskunft über die Aktivität des jeweiligen Gewebes. Sein Peak liegt bei 3,0 ppm. Es wird als Kreatinin über die Nieren ausgeschieden, weshalb sich erhöhte Konzentrationen bei Erkrankungen wie Niereninsuffizienz ergeben (Brandao, 2013; Hajek und Dezortova, 2008).
3. Cholin hat seinen Peak bei 3,2 ppm. Es setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, wobei Phosphocholin und Glycerophosphocholin die Hauptbestandteile sind. Der Cholinkomplex gibt Auskunft über die Intaktheit von Zellmembranen und die Synthese ihrer Bestandteile. Verminderte CholinKonzentrationen finden sich beim Infarktgeschehen oder Entzündungen. Einen Cholinanstieg kann man bei malignen Tumoren feststellen (Brandao, 2013; Hajek und Dezortova, 2008).
4. Lactat ist in der Spektroskopie schwierig zu messen. Sein Peak liegt in der Regel bei 1,33 ppm. Unter anaeroben Stoffwechselbedingungen steigt seine Konzentration, beispielsweise bei cerebraler Hypoxie. In entzündlich veränderten Gewebe oder Zysten findet man ebenfalls eine erhöhte Konzentration (Brandao, 2013).
5. Glux-Komplex hat seinen Peak bei 2,5 ppm und ist beispielsweise bei hepatischer Enzephalopathie erhöht (Brandao, 2013).

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die Patientenrecherche erfolgte über eine klinikinterne Datenbank mit Falldaten zu Aneurysmabehandlungen. Es wurden jene Patienten ausgewählt, die sich im zeitlichen Rahmen der Studie befanden. Im SAP-basierten Patienteninformationssystem wurden anschließend die klinischen Parameter begutachtet, die für den Studieneinschluss vorausgesetzt wurden. Hierfür wurden die Graduierung nach Hunt und Hess, Fisher-Grad, Blutungsanamnese, Art der Intervention und das funktionelle Patientenoutcome berücksichtigt.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden:

1. Behandlung eines zerebralen Aneurysmas innerhalb der letzten 2 Jahre durch Clipping oder Coiling.
2. mRS < 2

Die Modifizierte Rankin Skala, kurz mRS, dient der Einteilung der Schwere der Behinderung nach einem Schlaganfall. Ein Wert < 2 beschreibt ein maximal leichtes neurologisches Defizit nach einem Apoplex (Rankin, 1957). Ein gutes neurologisches Outcome war ein sehr wichtiges Einschlusskriterium. Die Patienten mussten in der Lage sein die neuropsychologischen Tests alleine und vollständig zu bearbeiten. Es ist bekannt, dass ein schlechter funktioneller Zustand nach einem Insult oder SAB zur Entwicklung von Depressionen führt, weshalb schwere Komorbiditäten ein Ausschlusskriterium waren.

<b>Modifizierte Rankin Skala</b>	
Schweregrad (Rankin) 0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
Schweregrad (Rankin) 1	Insult ohne relevante Beeinträchtigung
Schweregrad (Rankin) 2	leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
Schweregrad (Rankin) 3	mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
Schweregrad (Rankin) 4	schwerer Apoplex: Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
Schweregrad (Rankin) 5	invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
Schweregrad (Rankin) 6	tödlicher Ausgang

Tabelle 3 Modifizierte Rankin Skala

3. Es durfte unabhängig von der Art der Behandlung zu keinen schweren Komplikationen wie Ischämie, Blutung oder Infektion gekommen sein. Die OP-Berichte sowie Krankengeschichten wurden hierfür geprüft um etwaige Ausschlusskriterien zu entdecken.
4. Die Patienten durften keine behandlungswürdigen psychiatrischen Vorerkrankungen aufweisen, wie eine bereits durchgemachte schwere Depression.
5. Es durften keine schweren körperlichen Komorbiditäten wie beispielsweise ein Tumorleiden oder andere schwere Erkrankungen vorliegen.
6. Die Patienten sollten nicht an Klaustrophobie leiden, da eine Sedierung für die MRT-Untersuchung nicht vorgesehen war.
7. Die üblichen Gegenanzeigen für eine MR-Untersuchung durften nicht vorhanden sein wie beispielsweise ein Herzschrittmacher.

Weitere miterfasste Daten waren:

- Behandlungsmethode
- Blutungsanamnese
- Hunt & Hess - Grad
- Fisher-Grad
- Aneurysmalokalisation
- Aneurysmagröße
- Zahl der bisher stattgefundenen Interventionen
- Anzahl der Aneurysmen
- EVD-Anlage
- Shuntanlage

Die Patienten wurden über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Nach der ausführlichen Aufklärung und dem schriftlichen Einverständnis wurde mit ihnen ein Termin zur neuropsychologischen Testung und bildgebenden Untersuchung vereinbart.

## 3.2 Neuropsychologische Testung

Für die neuropsychologische Testung kamen die Hospital Anxiety and Depression Scale, kurz HADS und der Beck-Depressions-Inventar II, kurz BDI-II, zur Anwendung. Beide sind seit Jahrzehnten angewandte Standardtests.

### 3.2.1 Hospital Anxiety and Depression Scale

Die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt und ist ein bis heute verwendetes Standardverfahren zur Ermittlung von Angst und Depressionen insbesondere bei somatischen Patienten (Zigmond und Snaith, 1983). Die deutsche Version wurde erstmals 1991 eingeführt und nennt sich HADS-D. Es handelt sich dabei um ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches etwa 2-6 Minuten Bearbeitungszeit benötigt. Die Auswertungszeit beträgt weniger als eine Minute. Der Fragebogen besteht aus je sieben Angst- und Depressionsitems und misst die Ausprägung dieser Störungen. Über die Angstsкала, wird eine generalisierte Angstsymptomatik erfasst, nicht aber die gezielte Angst vor bestimmten Situationen wie zum Beispiel vor einem medizinischen Eingriff. Dies ist so erwünscht, da der Test darauf abzielt eine länger bestehende Angstsymptomatik zu aufzudecken (Hermann-Lingen et al., 2011).

Die Depressionsitems sind zur Erfassung einer endogenomorphen Symptomatik, d.h. die herabgesetzte Fähigkeit Freude zu erleben, konzipiert. (Klein, 1974; Snaith, 1987). Die Antwortmöglichkeiten der Items sind vierstufig und reichen von 0 bis 3 Punkten, das bedeutet dass pro Subskala (Depression HADS-D/D oder Angst HADS-D/A) eine Gesamtpunktzahl von 0-21 erreicht werden kann. Zigmond und Snaith gaben zur Auswertung des Testergebnisses pro Subskala drei Wertebereiche an wobei Werte zwischen 0 und 7 Punkten als unauffällig, Werte zwischen 8 und 10 Punkten als grenzwertig und Werte über 11 Punkten als auffällig zu interpretieren sind. Im auffälligen Wertebereich kann noch zwischen schwerer (11-14 Punkte) und sehr schwerer Symptomatik (15-21 Punkte) unterschieden werden (Hermann-Lingen et al., 2011). Das ideale Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität wird mit einem cut-off-Wert von +8 angegeben (Bjelland et al., 2002).

### 3.2.2 Beck-Depressions-Inventar II

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Messung der Schwere einer Depression. Er wurde im Jahr 1961 von Aaron T. Beck et al. konstruiert und besteht aus 21 Items, welche folgende Symptome abfragen:

1. Depressive Stimmung	8. Selbstbeschuldigung	15. Arbeitsschwierigkeiten
2. Pessimismus	9. Suizidvorstellungen	16. Schlafstörungen
3. Versagensgefühle	10. Weinen	17. Ermüdbarkeit
4. Selbstunzufriedenheit	11. Reizbarkeit	18. Appetitverlust
5. Schuldgefühle	12. Sozialer Rückzug	19. Gewichtsverlust
6. Bestrafung	13. Entschlusslosigkeit	20. Beschäftigung mit körperlichen Symptomen
7. Selbstablehnung	14. Veränderung des Körperbildes	21. Libidoverlust

Tabelle 4 Abgefragte Symptome in der ursprünglichen Form des BDI

Auf jede Frage gibt es vier Antwortmöglichkeiten, welche in eine Rangfolge gegliedert sind. Pro Frage können 0-3 Punkte erzielt werden. Die erste Version dieses Testverfahrens wurde als Interview durchgeführt (Beck et al., 1961). Das Testverfahren wurde mehrmals überarbeitet (1978 BDI-I, 1996 BDI-II) und an die Kriterien des DSM-IV angepasst. Im BDI-II wurden 4 Items, nämlich Gewichtsverlust, Veränderung des Körperbilds, intensive Beschäftigung mit körperlichen Symptomen, Arbeitsschwierigkeiten, entfernt und stattdessen die Symptome Unruhe, Gefühl der Wertlosigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Energieverlust eingeführt (Steer et al., 1999).

Die unten aufgelisteten Punktezahlen geben den Schweregrad der Symptomatik an:

<b>&lt; 13</b>	keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
<b>13-19</b>	leichtes depressives Syndrom
<b>20-28</b>	mittelgradiges depressives Syndrom
<b>= 29</b>	schweres depressives Syndrom

Tabelle 5 BDI II Schweregradeinteilung

### 3.3 Bildgebung

Für die Untersuchung der Patienten wurde eine multimodale MRT-Bildgebung durchgeführt. Hierfür wurde ein 3 Tesla Ganzkörpertomograph benutzt (Philips Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, Niederlande).

Zur genauen Beurteilung des Hirngewebes oder etwaiger struktureller Veränderungen, durch operative Zugangswege oder Verletzungen des Hippocampus, wurde eine axiale T2 FLAIR gewichtete Sequenz benutzt.

Für die Volumetrie des Hippocampus und des Frontalhirns wurde eine hochauflösende 3D iso T1w Sequenz (MP-Rage, FOV 240/240/150, Voxel size 1mm iso, TR/TE 7730/55) durchgeführt.

Anschließend wurde eine DTI-Sequenz (6 Richtungen, FOV 224/224/146, TR/TE 7730/55) zur Bestimmung der fraktionellen Anisotropie (FA) sowie des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) (Abb.1) und eine single-voxel Spektroskopie (Voxel 20x20x20mm, 1024 samples, TR/TE 2000/37) der Hippocampi, sowie des frontalen Marklagers als Referenz, durchgeführt.

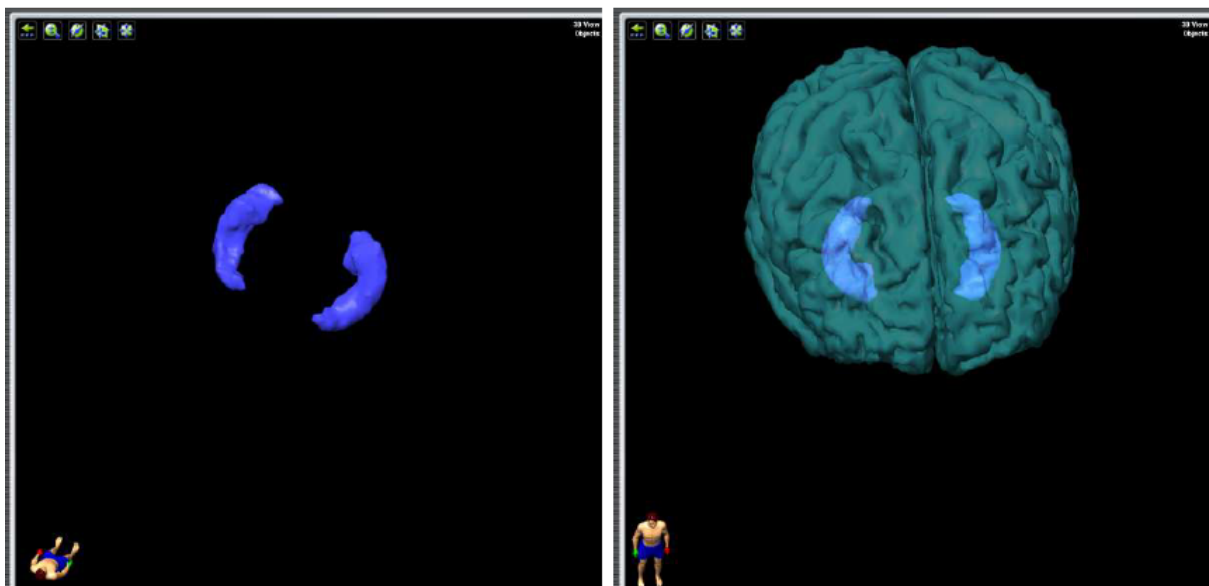


Abbildung 4 Messung des Hippocampusvolumen und Gesamtvolumen des Gehirns  
Semiautomatische, atlasbasierte Segmentierung der Hippocampi (links) sowie zusätzlich des gesamten Gehirns (rechts)



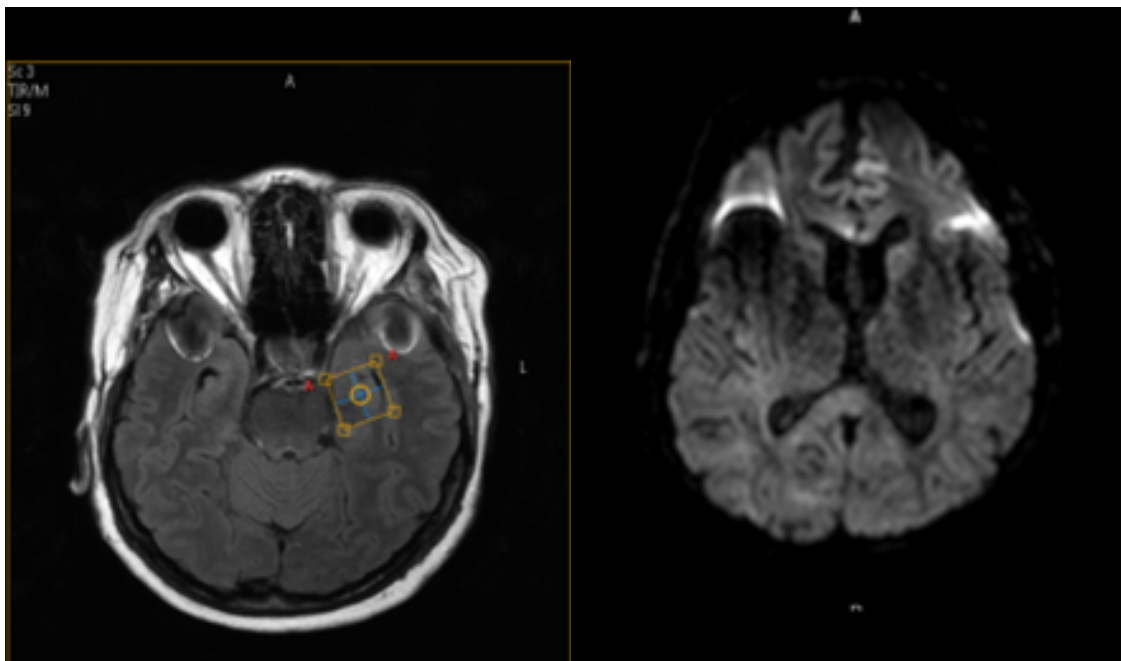
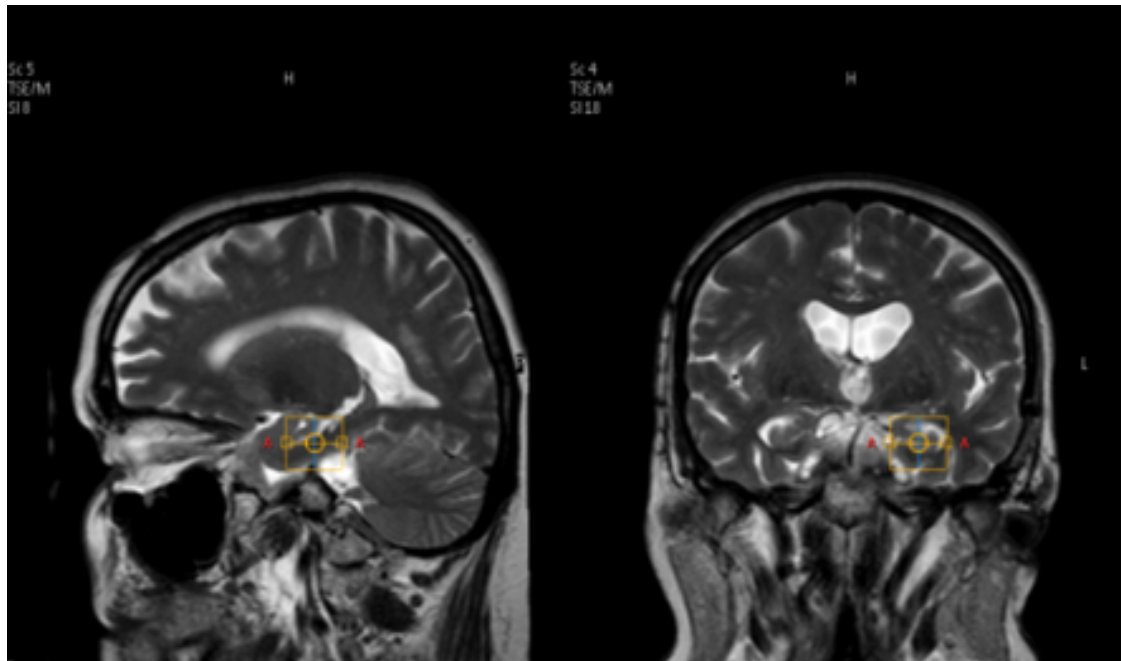


Abbildung 5 DTI  
DTI (unten rechts), FLAIR (links unten) aus dem Patientenkollektiv dieser Arbeit, Klinikum rechts der Isar, München

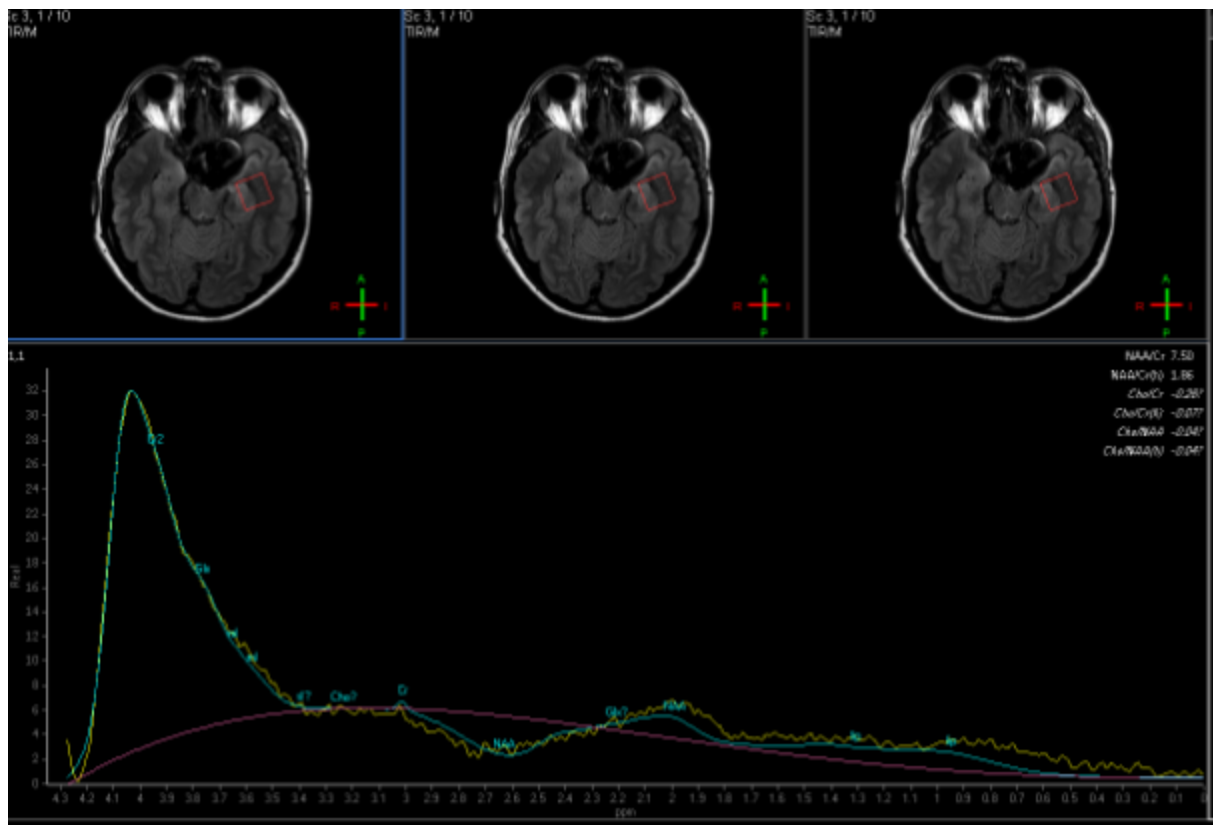


Abbildung 6 Spektroskopie  
single-voxel Spektroskopie aus dem Patientenkollektiv dieser Arbeit, Klinikum rechts der Isar, München

### 3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 20 (IBM, Armonk, USA) und SigmaPlot 11 (Sysat, San Jose, USA). Mit einer einfaktoriellen ANOVA war es möglich Unterschiede zwischen den Gruppen darzustellen. Die Berechnung der Korrelationen zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte mit einer Spearman Korrelation. Der p-Wert für die Statistische Signifikanz wurde mit  $<0.05$  angenommen.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Auswertung der klinischen Daten

Es wurden 63 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Operation bzw. der endovaskulären Intervention und der Studienteilnahme betrug 530 +/- 381 Tage.

Bei zwei Patienten der Clipping-Gruppe, waren die Artefakte in der Bildgebung aufgrund der Clips so groß, dass eine genaue Beurteilung der Anatomie nicht möglich war. Durch die eingebrachten Clips kam es zu Verzerrungen in der T1-Sequenz, weswegen die Hippocampusgröße nicht genau gemessen werden konnte. Diese Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden.

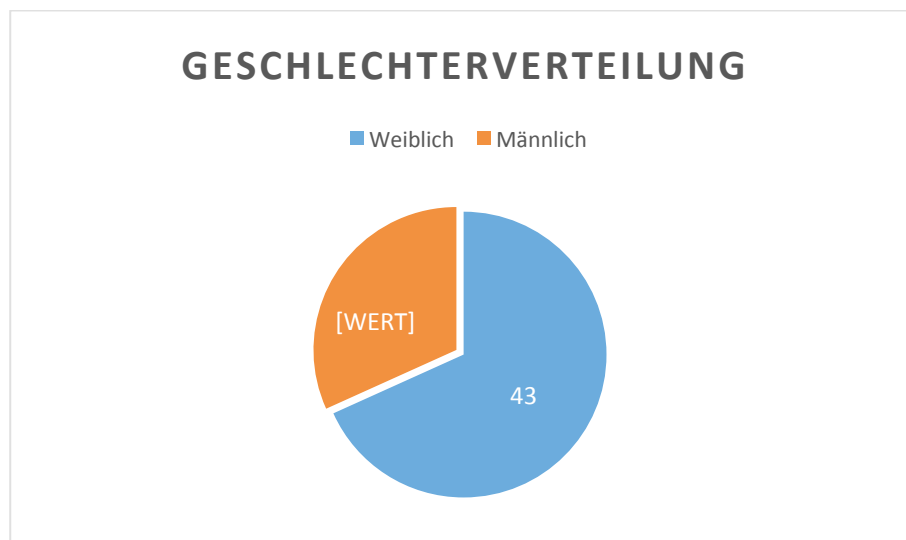


Abbildung 7 Patientenkollektiv Geschlechterverteilung

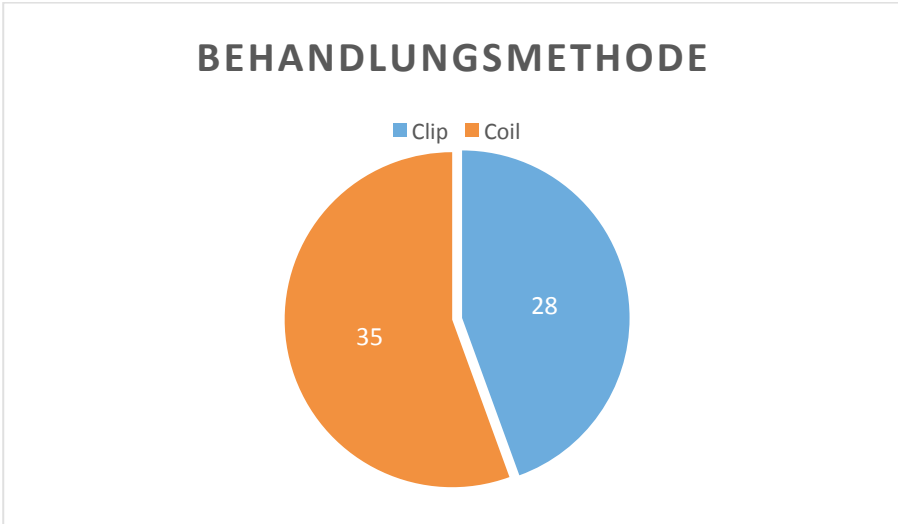


Abbildung 8 Patientenkollektiv Behandlungsmethode

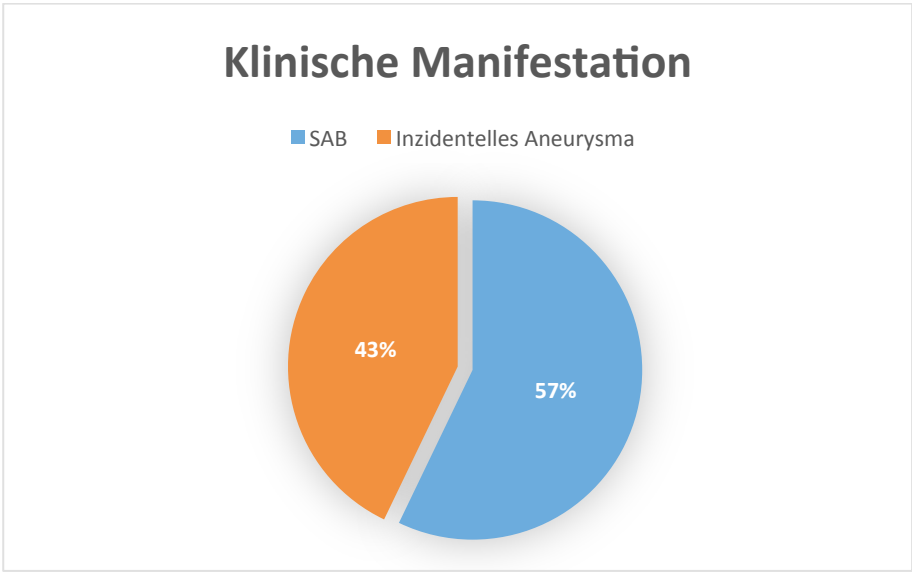


Abbildung 9 Patientenkollektiv Blutungsanamnese

<b>Klinische Daten</b>	<b>Clip</b>	<b>Coil</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenzahl</b>	28	35	
<b>Geschlecht</b>	64,3% weiblich	71,4% weiblich	0,553
<b>Alter</b>	54,4 +/- 9,6 (33;76)	56,9 +/- 12,7 (24;78)	0,388
<b>SAB</b>	53,60 %	60%	0,615
<b>H&amp;H - Grad</b>	2,1 +/- 0,7	2,1 +/- 0,9	0,9

Tabelle 6 Gruppierung nach Behandlungsmethode

Wie in Tab. 6 ersichtlich erhielten 28 Patienten das mikrochirurgische Clipping und 35 Patienten das endovaskuläre Coiling als Behandlungsmethode ( $p=0,553$ ). Von den geclippten Patienten waren 64,3% weiblich und 35,7% männlich. Bei den gecoilten Patienten verhielt sich die Geschlechterverteilung ähnlich mit 71,4% weiblichen und 28,4% männlichen Patienten ( $p=0,388$ ).

In der Clipping-Gruppe hatten 53,60% und in der Coiling-Gruppe 60% der Patienten eine Subarachnoidalblutung erlitten ( $p=0,615$ ).

Der HH-Grad war in beiden Gruppen nahezu identisch mit 2,1 +/- 0,7 bei Clipping bzw. +/- 0,9 bei Coiling ( $p = 0,9$ ).

Das durchschnittliche Alter in der Clipping-Gruppe war 54,4 +/- 9,6 Jahre und in der Coiling-Gruppe 56,9 +/- 12,7 Jahre. Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass sich innerhalb der Vergleichsgruppen keine signifikanten Unterschiede der klinischen Parameter erkennen lassen. Daher war es möglich Gruppenanalysen in Bezug auf die Blutungsanamnese sowie Behandlungsmethode durchzuführen um herauszufinden ob diese Einfluss auf neuropsychologische und/oder bildgebende Veränderungen haben.

<b>Klinische Daten</b>	<b>Keine Blutung</b>	<b>Blutung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenzahl</b>	27	36	
<b>Geschlecht</b>	74,1% weiblich	63,9% weiblich	0,398
<b>Alter</b>	57,1 +/-11,7 (24;75)	54,8 +/- 11,3 (31;78)	0,445
<b>Behandlungsmethode</b>	48,1% Coiling	58,3% Coiling	0,615

Tabelle 7 Gruppierung nach Blutungsereignis oder inzidentellem Aneurysma

In Tab. 7 wurden die Patienten nach der Blutungsanamnese eingeteilt. Bei 36 Patienten fand ein akutes Blutungsereignis statt, 27 Patienten hatten ein inzidentelles Aneurysma ohne Blutung. Auch hier gab es keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Parametern.

48,1% der Patienten ohne Blutung wurden mittels Coiling und 51,9% mittels Clipping behandelt. In der Patientengruppe mit Blutung wurden 58,3% gecoilt und 41,7% der Patienten geclippt (p=0,615). Das durchschnittliche Alter in der Gruppe ohne Blutung war 57,1 +/- 11,7 Jahre und in der Blutungsgruppe 54,8 +/- 11,3 Jahre (p=0,445).

#### 4.1.1 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

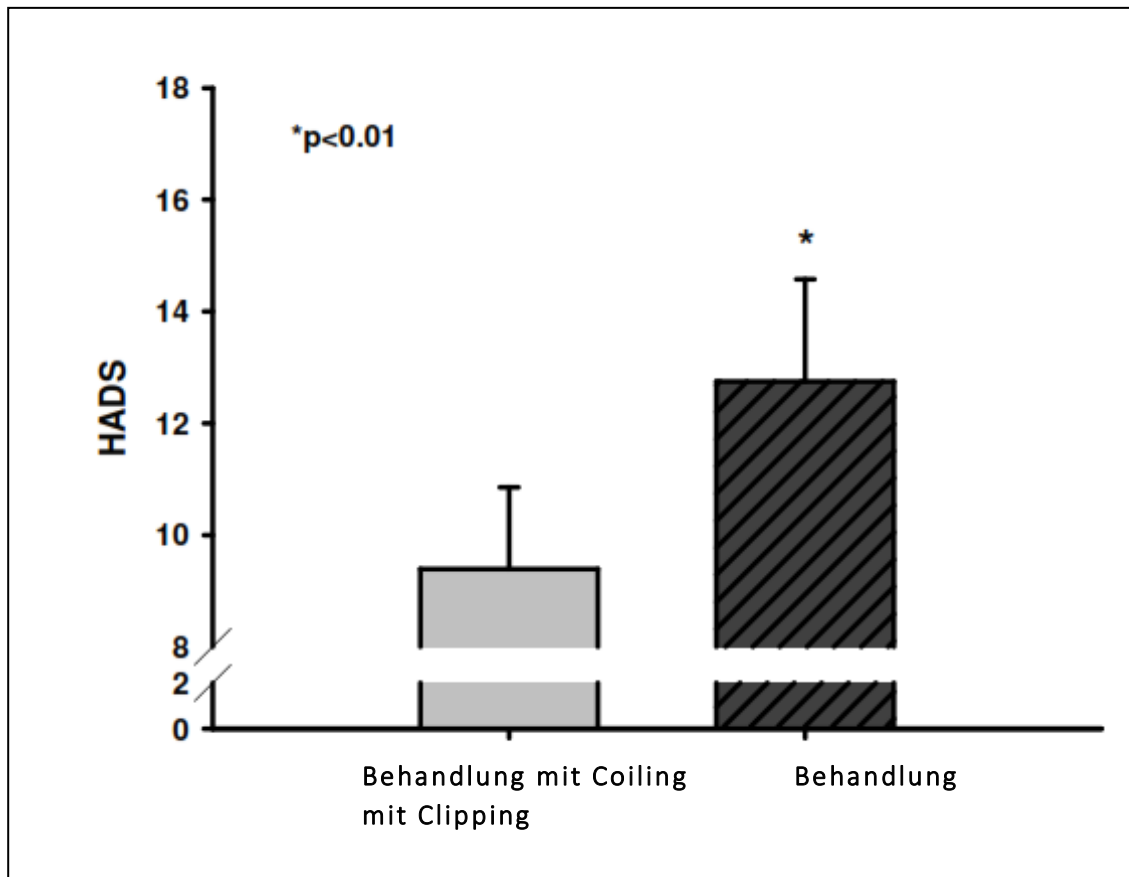


Abbildung 10 Auswertung der HADS in Bezug auf die Behandlungsmethode

Abb. 10 zeigt die Ergebnisse der HADS. Es erfolgte die Unterteilung der Studienteilnehmer nach Therapieform. Hier ist deutlich zu sehen, dass Patienten die als Behandlungsmethode mikrochirurgisch geclippt wurden signifikant höhere Punktezahlen bei der Auswertung aufwiesen. Sie hatten im Durchschnitt einen HADS-Wert von 13,9 +/- 6,8.

Patienten nach Coiling wiesen im Vergleich dazu Punktwerte von 9,7 +/- 7,8 ( $p < 0,01$ ) auf. Somit ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten und den Auswertungen der HADS.

Bezogen auf die Blutungsanamnese konnte kein signifikanter mit Hilfe des HADS-Scores festgestellt werden. Patienten mit einer Blutung hatten bei der Auswertung der HADS eine durchschnittliche Punktzahl von 7,5 +/- 1,4. Patienten nach Coiling eines inzidentellen Aneurysmas 7,6 +/- 1,3 ( $p = 0,755$ ). Bei der Differenzierung in die beiden Unterkategorien der HADS, nämlich Angst und Depression, zeigten sich in beiden schlechtere Ergebnisse in der

Clipping-Gruppe. In dieser genauen Aufschlüsselung wurde die statistische Signifikanz jedoch verfehlt. Dennoch zeigte sich, dass Patienten nach chirurgischen Clipping im Trend höhere Werte hatten. Sie waren zum einen ängstlicher (Clip: 7,71 +/- 1,07; Coil: 5,4 +/- 0,86;  $p=0,102$ ) und zum anderen depressiver (Clip: 6,21 +/- 0,88; Coil 4,3 +/- 0,9;  $p=0,14$ ).

Nach Zusammenfügen der Ergebnisse beider Unterkategorien konnte die oben genannte Signifikanz gezeigt werden.

#### 4.1.2 BDI-II

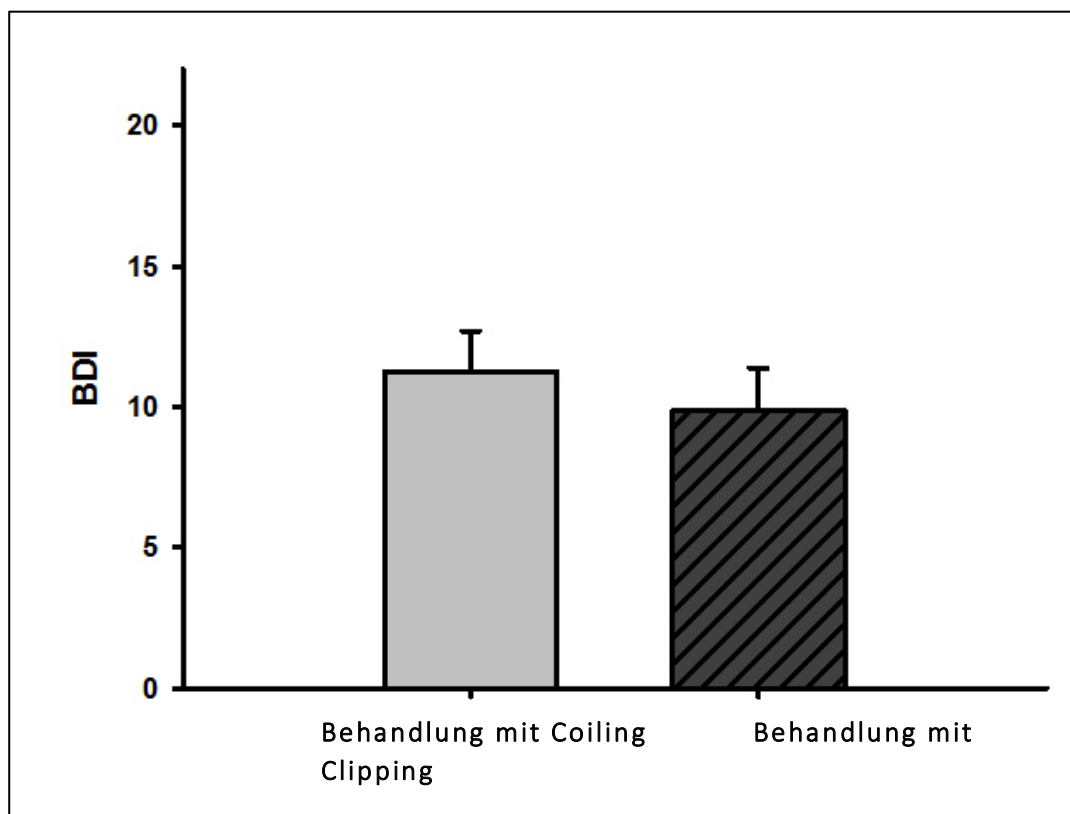


Abbildung 11 Auswertung des BDI in Bezug auf die Behandlungsmethode

Bei der Auswertung der Ergebnisse des BDI - II konnte, wie Abb. 11 zeigt, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmethoden festgestellt werden.

Patienten die mittels Coiling behandelt wurden erreichten beim BDI-II eine Punktezah von 9,1 +/- 1,53. Nach Clipping waren die Punktezahlen 7,61 +/- 1,44 ( $p=0,51$ ).

Es zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutungsanamnese. Patienten mit SAB hatten Werte von 10,5 +/- 1,35 und Patienten mit inzidentellem Aneurysma 10,4 +/- 1,72 ( $p=0,96$ ).



Bei der Auswertung der neuropsychologischen Tests und weiterer klinischer Aspekte konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. So führten klinische Faktoren wie Aneurysmalokalisation, Aneurysmagröße, Alter, Shunt- oder EVD-Anlage nicht zu einem Anstieg der Testwerte.

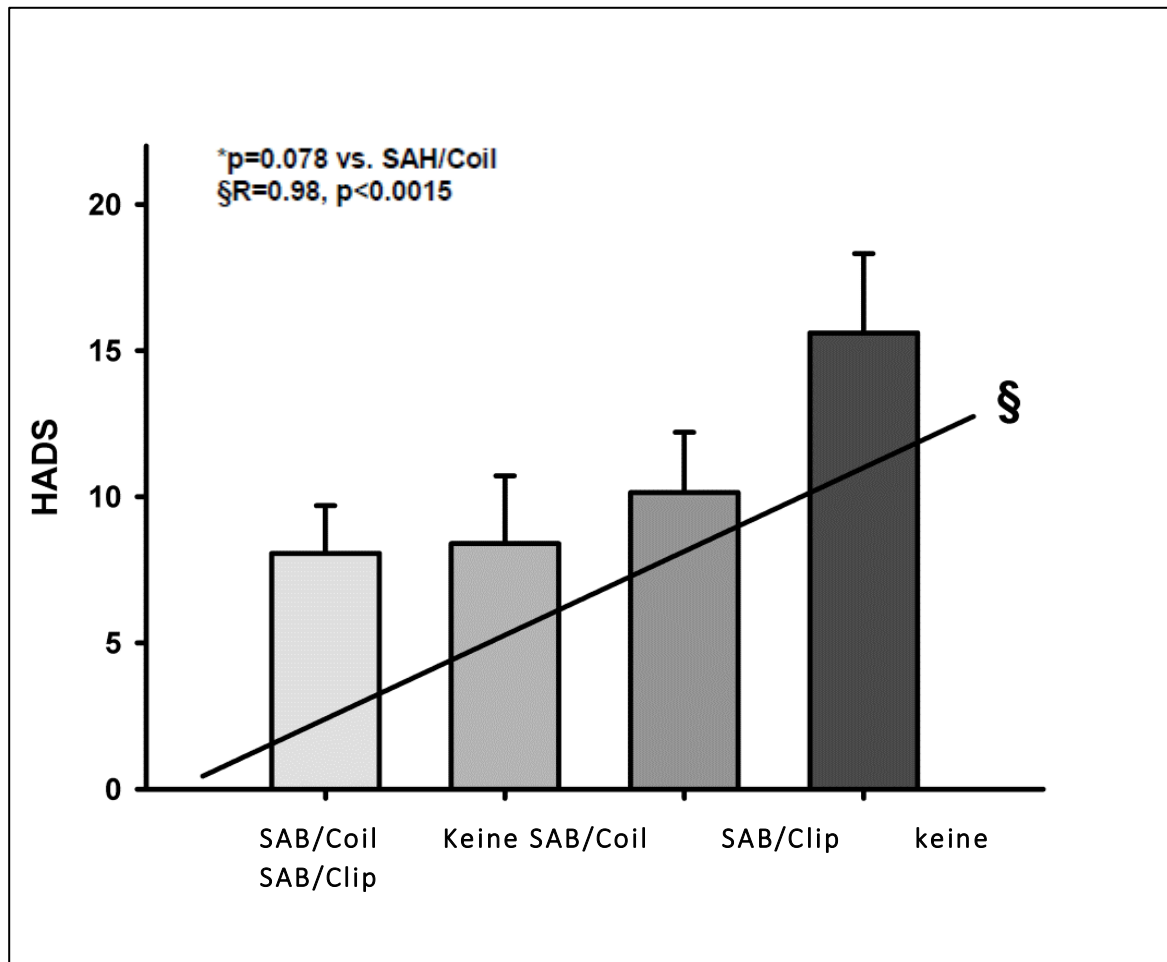


Abbildung 12 HADS der einzelnen Subgruppen

In Abb. 12 wurden die klinischen Daten in Subgruppen zusammengefasst und mit den Ergebnissen der HADS analysiert.

Folgende Merkmale wurden hierbei berücksichtigt:

1. SAB behandelt mit Coiling
2. Inzidentelles Aneurysma behandelt mit Coiling
3. SAB behandelt mit Clipping
4. Inzidentelles Aneurysma behandelt mit Clipping

Hierbei zeigte sich nach mathematischer Kurvenanpassung (global curve fitting) und anschließender nicht-linearer Regression eine hochsignifikante Korrelation. Der HADS-Wert

war bei Patienten, welche an einem inzidentellen Aneurysma neurochirurgisch operiert worden waren hochsignifikant höher als bei Patienten, die mit einer Subarachnoidalblutung gecoilt wurden ( $p < 0,0015$ ; Korrelationskoeffizient  $R = 0,98$ ).

Wieder lässt sich mit diesem Ergebnis zeigen, dass das operative Clipping, welches bei einem inzidentellen Aneurysma zumeist sogar geplant ist, im Follow-Up höhere Raten von Depression und Angst verursacht als bei Patienten die aufgrund einer akuten SAB gecoilt wurden.

## 4.2 Ergebnisse Bildgebung

### 4.2.1 Hippocampus Volumetrie

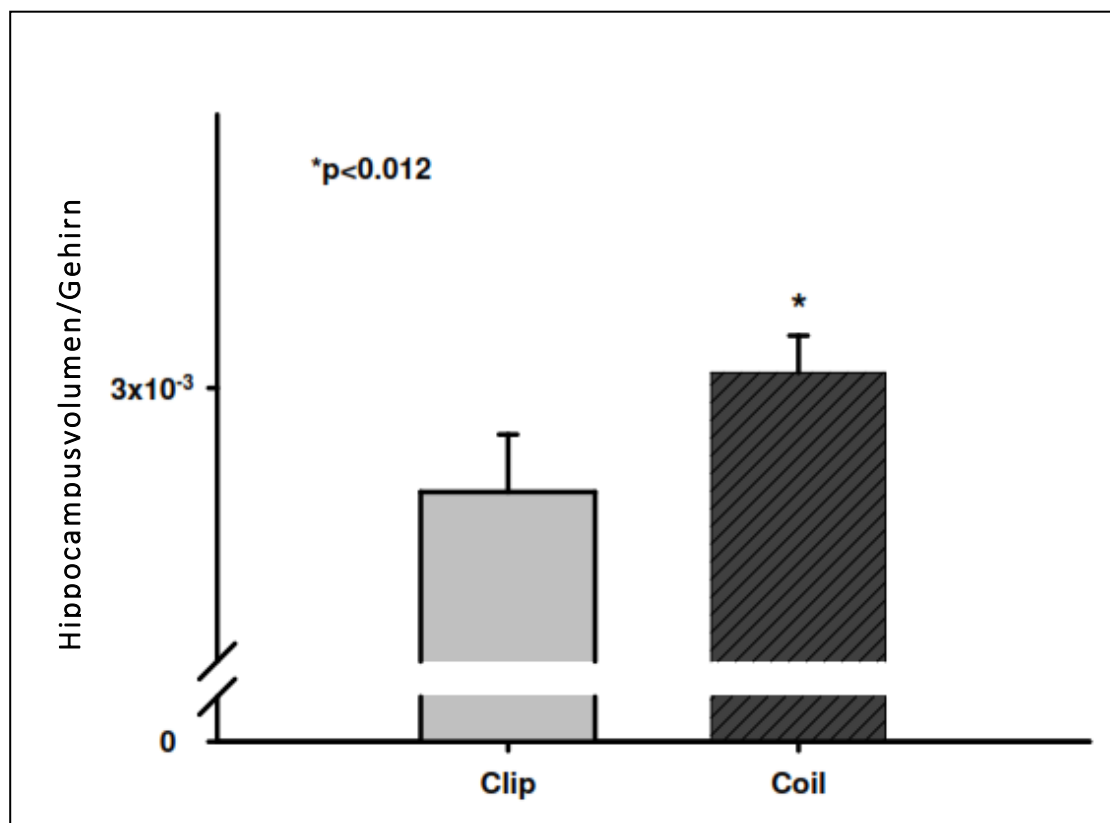


Abbildung 13 Unterschiede der Hippocampusgröße in der Volumetrie in Bezug auf die Behandlung

In der Hippocampusvolumetrie (Abb. 13) zeigten sich deutliche Größenunterschiede in Bezug auf die Behandlungsmethode. Patienten nach Clipping wiesen ein signifikant niedrigeres Hippocampusvolumen auf als Patienten nach Coiling. Die Größenverhältnisse der Hippocampi wurden immer in Relation zum Hirnvolumen gemessen. Das Verhältnis

Hippocampusvolumen/Gehirn nach Clipping betrug  $0,0028 \pm 0,0001$ , nach Coiling  $0,003 \pm 0,00007$  ( $p=0,012$ ).

Keine signifikanten Unterschiede der Hippocampusvolumina konnten unter Einbeziehung der Blutungsanamnese gezeigt werden. Hier hatten Patienten nach Subarachnoidalblutung ein Hippocampusvolumen von  $0,0028 \pm 0,0001$  und Patienten mit inzidenteller Aneurysmabehandlung  $0,0027 \pm 0,0001$  ( $p=0,568$ ).

#### 4.2.2 MR-Spektroskopie

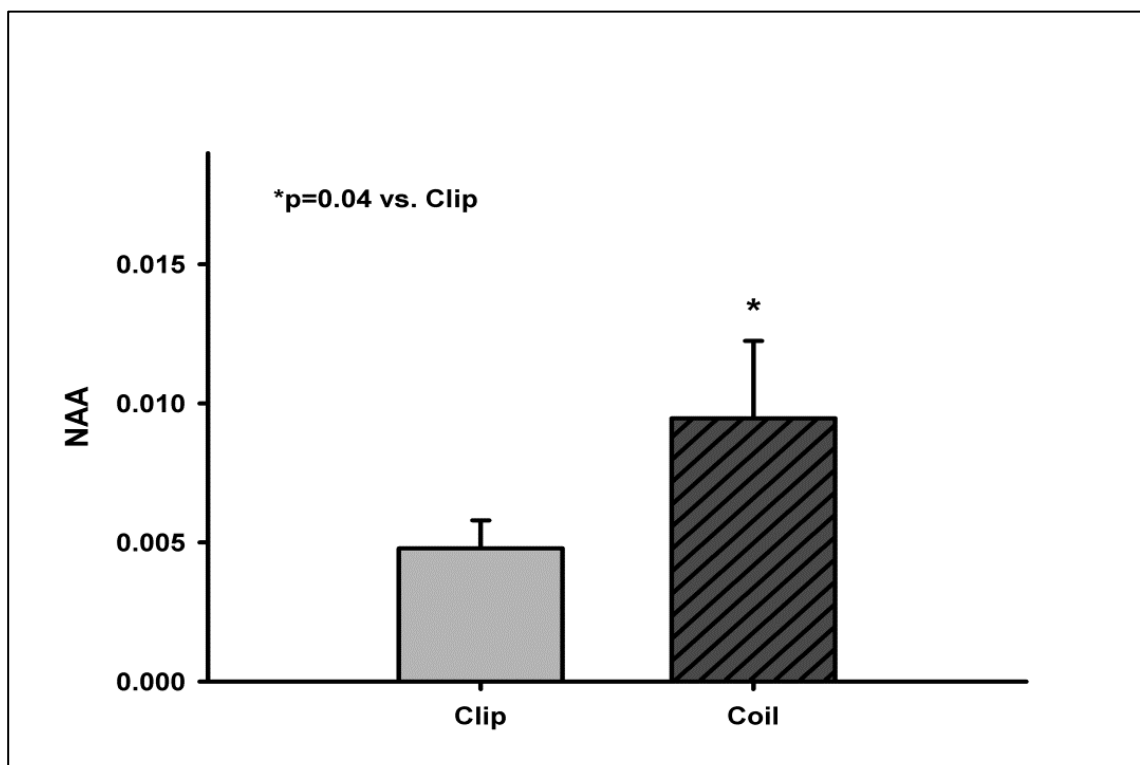


Abbildung 14 MR-Spektroskopie, Konzentrationen von NAA nach Clipping vs. Coiling

In der MR-Spektroskopie (Abb. 14) zeigten Patienten die chirurgisch behandelt worden waren einen signifikanten Verlust von N-Acetylaspartat in beiden Hippocampi ( $0,0038 \pm 0,006$  a.u.) im Vergleich zu endovaskulär behandelten Patienten ( $0,01 \pm 0,003$  a.u.  $p=0,04$ ).

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit SAB im Vergleich zu jenen ohne Blutung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei der Auswertung der single-voxel-Spektroskopie zeigte sich der Glux-Komplex in der Clipping-Gruppe deutlich erniedrigt.

Dieses Ergebnis verfehlte nur knapp die Signifikanz (Clip: 0,009 +/- 0,0012 a.u; vs. Coil: 0,012 +/- 0,0007 a.u; p=0,079). Bei den anderen gemessenen Metaboliten wie beispielsweise Kreatin oder Cholin konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

#### 4.2.3 Diffusion-Tensor Imaging

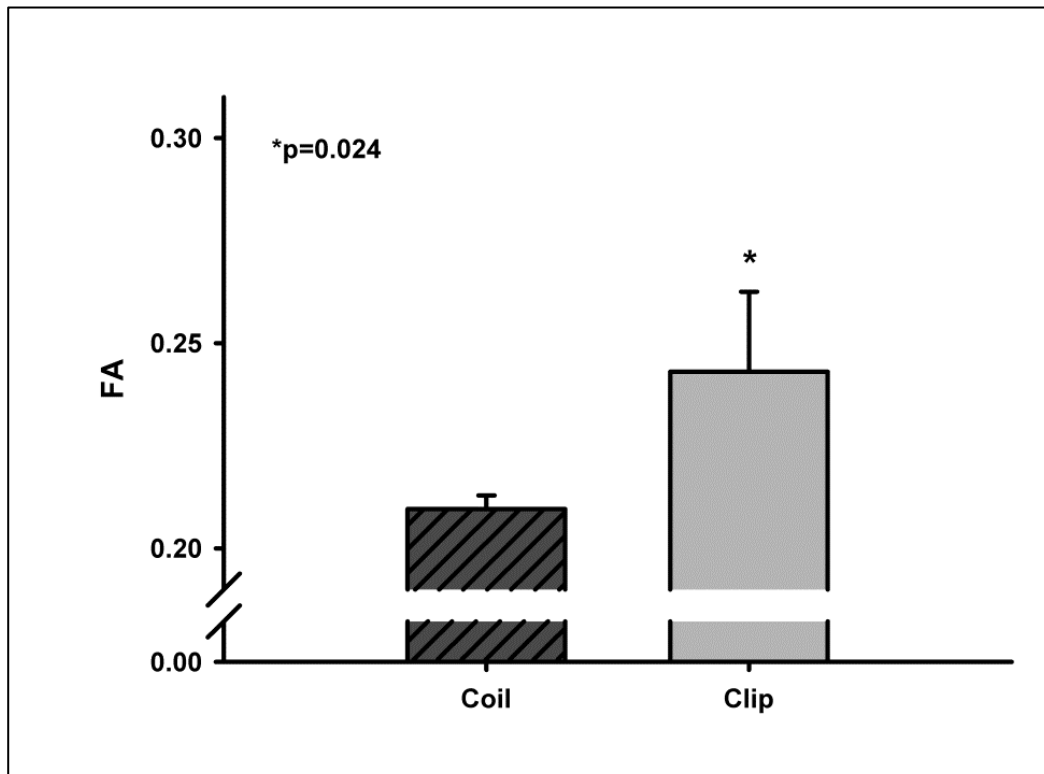


Abbildung 15 Fraktionelle Anisotropie in den verschiedenen Behandlungsgruppen

In der DTI-Bildgebung konnten die Fraktionelle Anisotropie sowie der ADC im Hippocampus bestimmt werden. Die daraus resultierenden Ergebnisse zeigten, dass bei den Studienteilnehmern der Clipping-Gruppe eine signifikante Erhöhung des FA-Wertes vorlag, im Vergleich zu den Patienten nach Coiling (FA nach Clipping: 0,243 +/- 0,0195; FA nach Coiling: 0,213 +/- 0,0058; p=0,02; Abb. 6)

Erneut zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des FA-Wertes in Bezug auf die Blutungsanamnese.

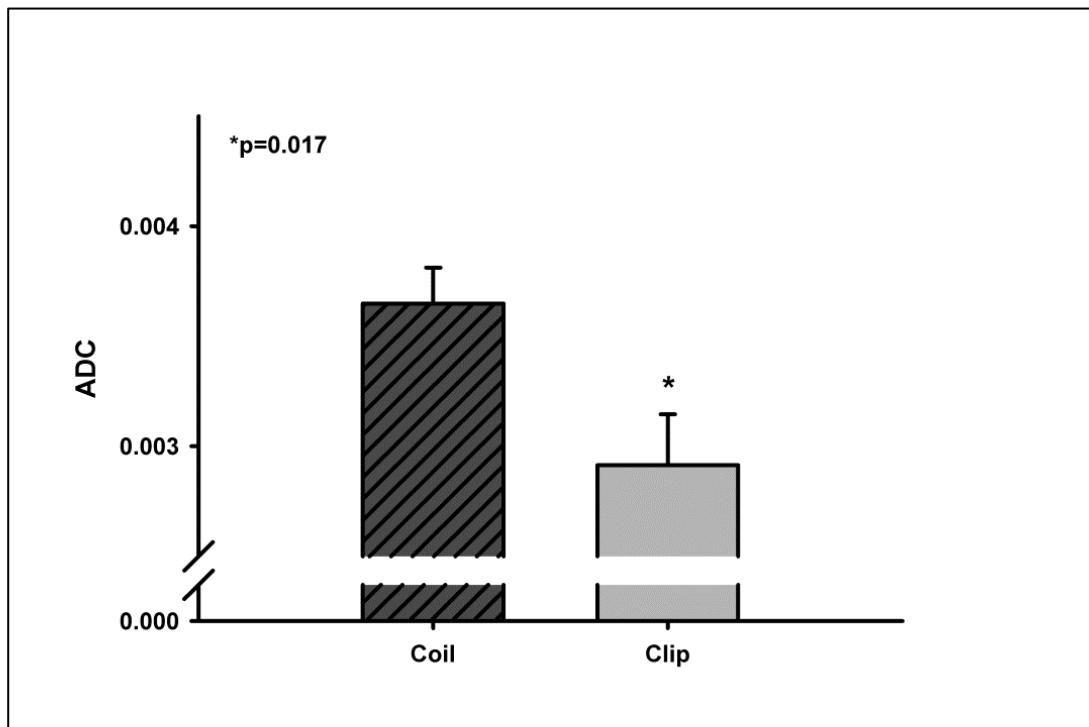


Abbildung 16 Bestimmung des ADC-Wertes im Hippocampus nach Clipping vs. Coiling

Bei der Berechnung der ADC-Werte in den Hippocampi zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied des ADC-Wertes in Bezug auf die Behandlungsmethode. Patienten nach neurochirurgischen Clipping wiesen einen ADC-Wert von  $0,00291 \pm 0,000231 \text{ mm}^2/\text{sec}$  auf. In der Coilinggruppe war der durchschnittliche ADC-Wert  $0,0036 \pm 0,00016 \text{ mm}^2/\text{sec}$ ; ( $p=0,017$ ).

Die ADC-Werte zeigten in Bezug auf eine stattgehabte Blutung und andere klinische Faktoren keine signifikanten Unterschiede.

### 4.3 Korrelation der Neuropsychologischen Testung mit der Bildgebung

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der neuropsychologischen Defizite und den Veränderungen in der Bildgebung. Durch die DTI-Bildgebung konnten deutliche Veränderungen der Mikrostruktur, vor allem im Hippocampus gemessen werden. Hierfür wurden die HADS-Testergebnisse der Patienten mit den FA-Werten in den Hippocampi korreliert. Wie in Abb. 17 dargestellt zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen diesen Ergebnissen.

Mit Anstieg der HADS-Werte zeigte sich hochsignifikant eine Erhöhung der Fraktionellen Anisotropie.

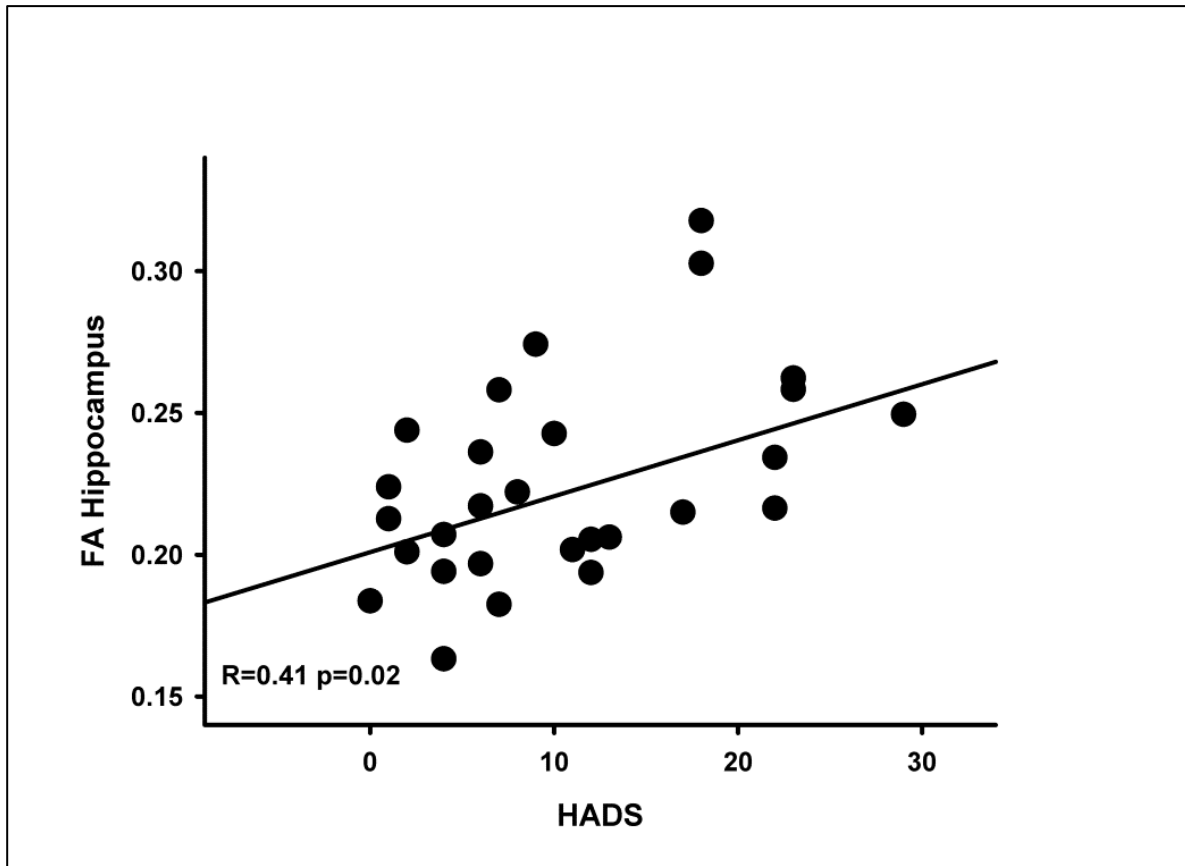


Abbildung 17 Korrelation der HADS-Ergebnisse mit den FA-Werten

Weiteres zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen einer Zunahme der HADS-Werte und einem Abfall der NAA-Werte., d.h. dass eine zunehmende affektive Störung signifikant mit einem Abfall von N-Acetyl-Aspartat einherging (Abb. 18).

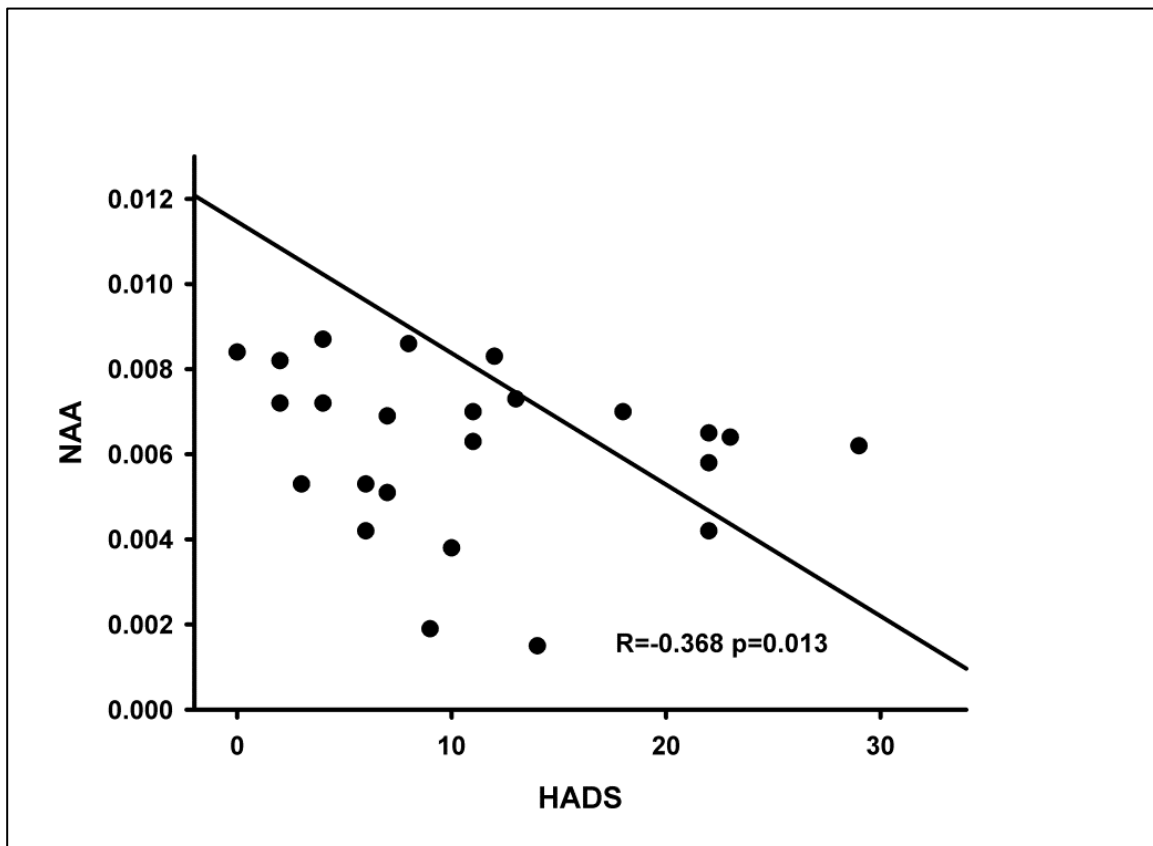


Abbildung 18 Inverse Korrelation des NAA-Verlusts zu den HADS-Testergebnissen

## 5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv das neuropsychologische Outcome von Patienten nach Behandlung einer Subarachnoidalblutung oder eines inzidentellen Aneurysmas untersucht. Es sollte herausgefunden werden ob die Blutungsanamnese und die Behandlungsmodalität eine Rolle für die postoperative bzw. postinterventionelle Entwicklung affektiver Störungen spielt.

Insbesondere sollte der Frage nachgegangen werden ob Patienten mit einer akuten Subarachnoidalblutung im Verlauf depressiver und ängstlicher sind als jene die an einem inzidentellen Aneurysma behandelt wurden.

Erstmals wurde bei einer Arbeit mit dieser Fragestellung zusätzlich zur neuropsychologischen Testung eine begleitende MRT-Bildgebung des Hippocampus durchgeführt. Diese zusätzliche Untersuchung diente der Entdeckung struktureller Veränderungen, die mit Auffälligkeiten in der neuropsychologischen Testung in Einklang zu bringen sind.

In vorliegender Studie wurden 63 Patienten eingeschlossen, welche in den vergangenen zwei Jahren aufgrund eines zerebralen Aneurysmas behandelt worden waren.

Als Kernaussage dieser Arbeit geht hervor, dass die Methode des neurochirurgischen Clippings deutlich mit der Entstehung einer Depression und vermehrter Angst einhergeht.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung durch die HADS zeigte dies sehr deutlich mit einem signifikanten Anstieg der Depression- und Angstwerte in der Clipping-Gruppe. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsmodalität, in diesem Fall das neurochirurgische Clipping, zur Entwicklung affektiver Störungen beiträgt.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass eine akute Subarachnoidalblutung, ein sehr einschneidendes und traumatisierendes Erlebnis ist, welches aber nicht zwangsläufig zur Entwicklung einer Depression oder vermehrter Angst führt.

Jedoch scheint die Behandlung selbst, in diesem Fall das Clipping, für den Patienten angstauslösend zu sein und depressive Veränderungen zu verursachen. Im Vergleich verursacht das chirurgische Clipping mehr Angst und Depressivität als das Coiling. Bei gemeinsamer Auswertung der beiden Subkategorien der HADS, nämlich Angst und Depression, konnte ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Möglicherweise ist auch das postoperative Setting nach Clipping belastender, als es nach endovaskulärer Therapie der Fall ist.



Auffallend war, dass Patienten die aufgrund eines inzidentellen Aneurysmas die Behandlungsmethode des Clippings erhielten, die höchsten HADS-Werte erreichten. In der Subgruppenanalyse zeigte sich hier sogar ein hochsignifikantes Ergebnis. Patienten die keine akute Blutung erlitten hatten und an einem zerebralen Aneurysma geclippt wurden, waren in der neuropsychologischen Testung hochsignifikant depressiver und ängstlicher als Patienten, die an einem gebluteten Aneurysma gecoilt wurden.

In der MRT-Bildgebung zeigten die Hippocampusvolumina bei Patienten mit SAB im Vergleich zu jenen ohne Blutung keine signifikanten Unterschiede. Jedoch war auch hier die Größe der Hippocampi bei Studienteilnehmern der Clipping-Gruppe im Vergleich zur Coiling-Gruppe signifikant reduziert.

In der single-voxel Spektroskopie konnte ein signifikanter Verlust von NAA in den Hippocampi der geclippten Patienten festgestellt werden. Zusätzlich war eine Tendenz zur Erniedrigung des Glu<sub>2</sub>-Komplexes in dieser Gruppe erkennbar, diese verfehlte jedoch eine Signifikanz.

Die Fraktionelle Anisotropie in der DTI-Bildgebung zeigte sich signifikant erhöht nach chirurgischer Aneurysmabehandlung und auch der ADC war bei diesen Patienten signifikant erniedrigt.

In der Korrelation konnte gezeigt werden, dass bei höher werdenden HADS-Werte auch die Fraktionelle Anisotropie in der Bildgebung zunimmt. Somit lässt sich erkennen, dass ein auffälliges neuropsychologisches Testergebnis mit einer geschädigten Mikroarchitektur der Hippocampi einhergeht.

In einer weiteren inversen Korrelation wurde dargestellt, dass höher werdende HADS-Punktezahlen mit einem zunehmenden Verlust von NAA assoziiert sind.

In der Coiling-Gruppe konnten weder in der neuropsychologischen Testung noch in der Bildgebung erwähnenswerte Veränderungen festgestellt werden. Auch hier zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf eine stattgehabte Blutung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Patienten, die aufgrund eines zerebralen Aneurysmas operiert worden waren, im Follow-Up deutlich depressiver und ängstlicher sind, als Patienten die als Behandlungsmethode das endovaskuläre Coiling erhielten. Dies lässt sich zum einen durch die eindeutigen neuropsychologischen Testergebnisse und zum anderen durch die bildmorphologischen Veränderungen bestätigen. Patienten nach Coiling zeigten

weder in der Bildgebung noch bei der neuropsychologischen Testung relevante Auffälligkeiten.

Das mikrochirurgische Clipping war jahrzehntelang die Standardtherapie intrazerebraler Aneurysmen. Mit dieser Methode ist es möglich sie komplett vom Blutkreislauf auszuschalten. Jedoch kann dieser Eingriff von zahlreichen Risiken begleitet sein. Durch die in den 90er Jahren von Guglielmi eingeführte Methode des endovaskulären Coilings wurde es möglich, die Behandlung von Aneurysmen weniger invasiv zu gestalten und auf eine Kraniotomie zu verzichten.

In einer großen multizentrischen Studie im Jahre 2003, der ISAT-Studie, wurden die beiden Behandlungsmethoden miteinander verglichen. Es wurden 2143 Patienten mit rupturierten Aneurysma eingeschlossen die für beide Behandlungsmethoden in Frage kamen. Es konnte gezeigt werden, dass das endovaskuläre Coiling mit einem Rückgang des relativen Risikos für Mortalität um mehr als 23% einhergeht. Auch das Risiko für eine postinterventionelle Abhängigkeit in Form von schlechten physischen Outcome reduzierte sich um mehr als 20% (Molyneux et al., 2002; Molyneux et al., 2005).

Die in dieser Arbeit gewählten Methoden zur neuropsychologischen Testung waren die Hospital Anxiety and Depression Scale und der Beck-Depression-Inventar II. Bei beiden Tests handelt es sich um häufig angewandte und standardisierte Selbstbeurteilungsverfahren. Die HADS ist aufgrund ihrer guten Sensitivität und Spezifität ein weltweit anerkanntes Screeninginstrument. Sie dient bei psychiatrischen, somatischen Erkrankungen und auch in der Allgemeinbevölkerung als nützliches Instrument zur Diagnostik affektiver Störungen und zeichnet sich durch eine gute Test-Retest-Reliabilität aus. Mit der HADS kann durch Angst- und Depressionsitems zwischen diesen beiden Auffälligkeiten unterschieden werden. Der Test zeichnet sich durch eine hohe Objektivität aus, da er sowohl in der Durchführung als auch in der Auswertung unabhängig von den Studienbetreuern ist. Sowohl die Testung als auch die Auswertung nehmen wenig Zeit in Anspruch und zeichnen sich durch eine einfache Handhabung aus (Bjelland et al., 2002; Hermann-Lingen et al., 2011; Spinhoven et al., 1997; White et al., 1999).

Die Studienteilnehmer konnten ungestört, ohne Beisein der Studienleiter oder Angehörigen die Fragen beantworten. Dadurch konnte eine äußere Beeinflussung und eine hierdurch verursachte Veränderung der Testergebnisse verhindert werden.

Die Auswertung der HADS zeigte bei den operativ versorgten Patienten einen signifikanten Anstieg sowohl bei Depression als auch bei Angst. In Bezug auf die Blutungsanamnese konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auffallend war, dass Patienten, die an einem inzidentellen Aneurysma geclippt worden waren, die höchsten HADS-Punktezahlen erreichten. Es lässt sich dabei vermuten, dass der operative Eingriff für die Entwicklung von vermehrter Angst und Depression von entscheidender Bedeutung ist. Dem ist aber entgegenzusetzen ob jenen Patienten, die mit rupturierten Aneurysma und akuter Blutung in die Klinik gekommen sind, die Situation völlig bewusst war. Die Versorgung erfolgt dann als Notfalleingriff, über dessen Notwendigkeit nicht diskutiert wird und der von dem betroffenen Patienten als eine „Rettung“ wahrgenommen wird. Patienten mit inzidentellen Aneurysma erleben den gesamten Behandlungsvorgang bei völliger Klarheit. Zumeist ist die Diagnose ein Zufallsbefund und häufig sind sie gesundheitlich vollkommen unbeeinträchtigt. Der weitere Verlauf bis hin zur Operation wird aktiv wahrgenommen. Die Betroffenen haben Zeit über ihre Erkrankung nachzudenken und sich mit Risiken und Komplikationen auseinanderzusetzen. Schon aufgrund dieser Tatsache kann Angst entstehen. Die Indikation zu einer „Hirnoperation“ wird von den ansonsten völlig gesunden Patienten oft nicht gänzlich akzeptiert.

In der Coiling-Gruppe zeigten sich im Vergleich keine Auffälligkeiten in der HADS-Auswertung. Dies mag vermutlich an der Intervention selbst liegen. Die Methode ist deutlich weniger invasiv und erfordert keine Kraniotomie. Es kommt nicht zur Traumatisierung des Hirngewebes und ein anschließender langwieriger intensivmedizinischer Aufenthalt ist in der Mehrzahl der Fälle nicht notwendig. Das Fehlen einer Operation im engeren Sinne macht die präventive Aneurysmaversorgung akzeptabler. Auch hier gab es keinen Unterschied bei den Ergebnissen der HADS in Bezug auf die Blutungsanamnese.

Der BDI-II wurde in dieser Arbeit als zusätzliche neuropsychologische Testung genutzt. Obwohl sich bei der HADS-Auswertung hochsignifikante Ergebnisse präsentierten, zeigten sich beim BDI-II keine relevanten Auffälligkeiten. Es ist jedoch eingrenzend zu erwähnen, dass er primär zur Messung der Schwere einer bereits manifesten Depression entwickelt wurde und hierfür auch gut validiert ist. Mittlerweile findet der Test auch als Screeninginstrument zunehmend Verwendung, jedoch gilt seine Aussagekraft als limitiert (Subica et al., 2014). Dennoch hat er eine hohe Reliabilität bei der Unterscheidung zwischen depressiven und nicht depressiven Patienten (Wang und Gorenstein, 2013). Dieser Test wurde

ergänzend zur HADS benutzt um eine Depression zu detektieren und auch Informationen über die Schwere zu erhalten. Dass der HADS hochsignifikante Ergebnisse lieferte und sich beim BDI keine auffälligen Werte zeigten, kann möglicherweise dadurch verursacht sein, dass die HADS zusätzlich zur Depression auch Angstsymptome erfragt.

Somit drängt sich die Frage auf, ob bei den Studienteilnehmern nicht die Depression sondern die Angst vorherrschend ist. Angst als Urinstinkt des Menschen spielt bei vielen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Auch ist sie eines der Hauptsymptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung. Es ist durchaus denkbar, dass es bei den Patienten dieser Studie zur Entwicklung einer PTBS gekommen ist. Die Tatsache an einem Hirnarterienaneurysma erkrankt zu sein, bzw. eine akute SAB zu erleiden und sich einer Operation am Gehirn zu unterziehen kann als sehr belastend empfunden werden und angstausslösend sein.

Noble et. al beschäftigten sich 2008 mit der Thematik einer Posttraumatischen Belastungsstörung nach SAB. Sie fanden heraus, dass fast 40% der Studienteilnehmer unter diesen Symptomen litten (Noble et al., 2011). Auch Schlafstörungen und hieraus entstehende Müdigkeit äußerten sich bei den in dieser Studie untersuchten Patienten durch eine verminderte Lebensqualität. Als Schlussfolgerung ging hervor, wie wichtig es sei, den Patienten Coping Strategien zu präsentieren, welche sie anwenden können. Hierdurch kann die Inzidenz einer PTBS nach SAB deutlich reduziert werden (Noble et al., 2008). Die Lebensqualität ist besonders dadurch beeinträchtigt, dass die Betroffenen große Angst vor einer Rezidivblutung haben. Sie sind pessimistischer und negativer eingestellt, was ein schlechteres Outcome, trotz guter physischer Situation, zur Folge hat (Noble et al., 2011).

Die in vorliegender Arbeit angewandten Tests dienten nicht zur Detektion einer PTBS. Hierfür hätten weitere standardisierte Testverfahren angewandt werden müssen.

Aus den Ergebnissen der HADS kann jedoch vermutet werden, dass bei Patienten möglicherweise eine PTBS vorliegt. Um diese Theorie zu untermauern müssten weitere Untersuchungen erfolgen. Hierfür sind spezielle Testungen für eine PTBS notwendig und ergänzende Patienteninterviews.

Die Erkenntnis über die Möglichkeit einer PTBS bei Patienten nach Clipping kann als Ansatzpunkt für weitere Studien genommen werden.

Die bildgebende Untersuchung erfolgte am selben Tag wie die neuropsychologische Testung. Durch die semiautomatische, atlasbasierte Hippocampusvolumetrie konnte eine genaue

Darstellung der Hippocampi erfolgen. Hier zeigte sich ein signifikanter Größenunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Patienten nach Clipping wiesen deutlich geringere Hippocampusvolumina auf als jene nach Coiling. Auch hier hatte, wie bei der neuropsychologischen Testung, die Blutungsanamnese keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse.

Zur Hippocampusatrophie kommt es physiologischerweise im Alter (Du et al., 2006). Erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Hippocampusatrophie. Stress und Belastungsfaktoren führen zu vermehrten Cortisolausschüttung. Das limbische System und der Hippocampus reagieren sehr sensitiv auf Veränderungen von Glukokortikoidkonzentrationen und spielen bei deren Rückkopplungsmechanismus eine wichtige Rolle. Dies betrifft zum einen den zirkadianen Rhythmus, aber auch die Reaktionen auf Stress und Belastung (Jacobson und Sapolsky, 1991). Ihrer Unabdingbarkeit zum Trotz erhöhen lange bestehende, erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen das gesundheitliche Risiko, wie die Entwicklung von Diabetes, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie (Brindley und Rolland, 1989). Es konnte gezeigt werden, dass Stress und erhöhte Plasmacortisolspiegel, wie es auch bei der Depression der Fall ist, zu einer Verminderung des Hippocampusvolumen führt (Checkley, 1996), was auch im Tierversuch bestätigt werden konnte (Zhang et al., 2015).

Ein Zusammenhang mit der Verringerung des Hippocampusvolumens und verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wurde in mehreren Arbeiten bestätigt.

Bremner et al. untersuchten in ihrer Arbeit mit MRT-Bildgebung die Hippocampusvolumina von 16 Patienten mit bekannter depressiver Störung (Bremner et al., 2000). Hierbei zeigte sich der linke Hippocampus im Vergleich mit gesunden Probanden signifikant größenreduziert. Auch hier erfolgte ein Vergleich der Größenverhältnisse mit anderen Hirnregionen (Bremner et al., 2000).

Auch van der Flier et al. machten sich zur Untersuchung von Gedächtnisstörungen die Hippocampusvolumetrie zu Nutze (van der Flier et al., 2004). Sie stellten ebenfalls eine signifikante Größenreduktion des Hippocampus und der parahippocampalen Region in der Bildgebung fest. Die Studienpatienten mit verminderten Hippocampusvolumina und Gedächtnisstörungen zeigten auch Anzeichen einer Depression (Campbell und MacQueen, 2006; van der Flier et al., 2004). Gedächtnisstörungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht miterfasst. Da diese jedoch häufig im Zuge einer Depression und nach SAB auftreten,

hätten die Patienten mit reduzierten Hippocampusvolumina möglicherweise auch hier Auffälligkeiten gezeigt.

Bendel et al. waren die ersten, die Veränderungen der Hippocampusvolumina und Amygdala nach SAB untersuchten (Bendel et al., 2006). Auch sie verglichen die Unterschiede in Bezug auf die Behandlungsmethode. Es erfolgte zusätzlich eine neuropsychologische Testung (Intelligenz, Lernen und Gedächtnis sowie Psychomotorik). Änderungen des Affekts wurden nicht untersucht. Hier zeigten sich die Volumina der Hippocampi und Amygdala bei Patienten nach SAB im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich Größenreduziert. Beim Vergleich der Behandlungsmethode stellte sich heraus, dass Patienten nach Coiling keine signifikante Volumenreduktion der temporomesialen Region aufwiesen. Bei Patienten nach Clipping zeigten sich hier signifikante Größenunterschiede der Amygdala. Wie auch in der hier vorliegenden Arbeit, stellte sich somit auch in dieser 2005 veröffentlichten Studie heraus, dass die operative Aneurysmabehandlung zu Volumenreduktionen von temporomesialen Strukturen führt, wenngleich auch kein signifikanter Verlust des Hippocampusvolumen gezeigt werden konnte. Auf eine psychologische Testung wurde in dieser Studie verzichtet. In Korrelation konnte aber gezeigt werden, dass die Ergebnisse der kognitiv-neuropsychologischen Testung mit der Größenreduktion temporaler Strukturen einhergingen (Bendel et al., 2006). Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der vorliegenden Arbeit, wobei hier Störungen des Affekts beurteilt wurden und nicht kognitive Funktionen. Allerdings ist zu erwähnen dass zusätzlich Patienten mit inzidentellen Aneurysma miteinbezogen wurden, was in der Studie von Bendel nicht der Fall war.

Durch die DTI-Bildgebung konnte festgestellt werden, dass die Fraktionelle Anisotropie bei geclippten Patienten signifikant erhöht und der ADC deutlich vermindert war. Es ist davon auszugehen, dass es bei Patienten nach Clipping zum Untergang von Neuronen gekommen ist, was sich durch eine Verminderung der grauen Substanz äußert. In weiterer Folge ergeben sich eine Zunahme der weißen Substanz und eine Erhöhung der Fraktionellen Anisotropie. In dieser ist die Diffusion der Wassermoleküle gerichteteter, wodurch sich erhöhte FA-Werte messen ließen.

Die Fraktionelle Anisotropie ist in der DTI-Bildgebung ein Maß für die Konnektivität der weißen Hirnsubstanz. Mit ihr kann die Intaktheit der Fasertrakte gezeigt werden. Pro

Lebensjahrzehnt nimmt sie physiologischerweise um etwa 3% ab. So lässt sich im Alter eine verringerte FA messen. Häufig geht ein Rückgang der FA mit kognitiven Defiziten einher (Grieve et al., 2007).

Der Abfall des ADC spricht für eine Vermehrung der schwer zu diffundierenden Fasertrakte und somit der weißen Substanz, die mit einer Verringerung der grauen Substanz einhergeht. Mit der Methode des DTI konnte eine strukturelle Schädigung der grauen Substanz dargestellt werden.

Die durchgeführte MR-Spektroskopie zeigte bei Patienten nach Clipping einen signifikanten Verlust von NAA. N-Acetyl-Aspartat befindet sich in hohen Konzentrationen in Neuronen und gilt als wichtiger Parameter für ihre Vitalität (Stanley, 2002; Urenjak et al., 1993). Verringerte Konzentrationen von NAA sprechen für neuronalen Zelluntergang, wie man es bei vielen Krankheiten beobachten kann. Insbesondere beim ischämischen Schlaganfall kommt es bereits nach wenigen Stunden zu einer Reduktion von NAA. Auch bei M. Alzheimer, Hirntumoren oder Multipler Sklerose kann man einen Rückgang dieser Substanz beobachten (Moffett et al., 2007).

Veränderungen des hippocampalen Stoffwechsels wurden bereits mehrfach untersucht. Blasi et al. untersuchten Patienten mit Depression mit psychotischen Begleitsymptomen mit H1-MRS und legten dabei besonderes Augenmerk auf den Hippocampus. Sie konnten im Vergleich zum gesunden Patientenkollektiv im Hippocampus signifikant niedrigere Werte von NAA und Kreatin feststellen (Blasi et al., 2004).

Im Jahr 2006 beschäftigten sich Ende et al. mit kortikalen und temporalen Stoffwechseleränderungen bei Patienten mit bekannter unipolarer Depression. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion des Cholincomplexes im Hippocampus bei Patienten mit Major Depression (Ende et al., 2007). Auch Haarman et al. untersuchten die Hippocampi von Patienten mit bipolarer Störung und konnten in der Spektroskopie einen signifikanten Verlust von NAA nachweisen (Haarman et al., 2015).

Kobayashi et al. beschäftigten sich mit dem neuropsychologischen Outcome von Patienten mit unrupturierten Aneurysma, die neurochirurgisch geclippt worden waren (Kobayashi et al., 2000). Sie machten sich hierfür die Spektroskopie zu Nutze. Speziell Patienten mit AcomA.-Aneurysmen zeigten eine signifikante Reduktion von NAA und Kreatin in der weißen Substanz des Frontallappens. In dieser Studie erfolgte die genaue Unterteilung der Aneurysmalokalisation. Hier zeigten die Patienten mit AcomA.-Aneurysmata signifikante Auffälligkeiten sowohl in der Spektroskopie als auch in der neuropsychologischen Testung.

Ein Vergleich mit endovaskulär behandelten Patienten fand nicht statt, vermutlich weil das Coiling erst später zur Routinebehandlung wurde, während das Clipping schon seit Jahrzehnten etabliert war. Die Patientenzahl war mit 21 verhältnismäßig klein. Dennoch zeigte sich auch hier, dass das mikrochirurgische Clipping mit metabolischen Veränderungen im Gehirn einhergehen kann (Kobayashi et al., 2000).

Hütter et al. untersuchten in einer Studie von 1995 insgesamt 90 Patienten nach Subarachnoidalblutung mit darauffolgendem Clipping (Hutter et al., 1995). In dieser Arbeit ging es um die Beurteilung der Lebensqualität und neuropsychologischer Auffälligkeiten. Die Patienten durften nicht älter als 60 Jahre sein und durften keine schweren neurologischen Defizite aufweisen. Hierfür verwendeten die Studienleiter die Glasgow-Outcome-Scale. Der Hunt und Hess Grad sowie die Fisher-Graduierung wurden mitberücksichtigt. Die Patienten durften keine psychiatrischen Vorerkrankungen aufweisen. Der Bildungsstatus wurde als Kriterium miteingefasst, was in vorliegender Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Alle Probanden erhielten die operative Behandlung innerhalb von 72 Stunden nach SAB. Die Patienten wurden auf kognitive Fähigkeiten (Gedächtnis, Konzentration, Sprache, Denken, Intelligenz) getestet. Zur Überprüfung der Lebensqualität wurde ein Selbstbeurteilungsverfahren mit 11 Items gewählt. Diese beinhalteten Fragen zu Freizeitaktivitäten, sozialen Beziehungen, Schlaf, Konzentration, geistige Leistungsfähigkeit, Motivation etc. Zur Überprüfung von Persönlichkeitsstörungen wurde der Freiburger Persönlichkeitsinventar verwendet. Für die Detektion einer Depression wurde, wie auch in dieser Studie, der BDI herangezogen. Eine Bildgebung erfolgte nicht. Die Patienten zeigten deutliche Auffälligkeiten in der Neuropsychologischen Testung. Ungefähr 30% wurden nach Auswertung des Beck-Depressions-Inventars als depressiv eingestuft. In der hier vorliegenden Arbeit gab es bei dieser Testung keine Auffälligkeiten, jedoch hochsignifikante Ergebnisse in der HADS. Es ist zu berücksichtigen, dass in der Studie von Hütter et al. alle Aneurysmen geclippt worden waren und es somit keinen Vergleich mit der Behandlungsmethode des Coilings gab. Die Ergebnisse zeigten signifikante Werte für Motivationsverlust, geistige Leistungsfähigkeit und Kopfschmerzen (Hutter et al., 1995).

Proust et al. beschäftigten sich 2009 mit dem funktionellen Outcome, Lebensqualität und neuropsychologische Veränderungen nach Ruptur eines Aneurysmas der A. communicans ant. (Proust et al., 2009). Sie verglichen in ihrer Arbeit Patienten nach Clipping und Coiling. Erstmals fand in dieser Studie eine MRT-Bildgebung statt um die Probanden auf strukturelle Hirnschäden zu untersuchen. Wie auch in hier vorliegender Studie gingen sie der



Fragestellung nach ob sich neuropsychologische Veränderungen mit Auffälligkeiten in der Bildgebung bestätigen lassen. Es ist zu erwähnen, dass nur Patienten mit Blutung aus einem AcomA.-Aneurysma untersucht wurden. Des Weiteren wurden keine Patienten mit inzidentellen Aneurysmen eingeschlossen sondern nur mit SAB. Da in vorliegender Arbeit SAB-Patienten und Patienten mit inzidentellen Aneurysma miteinander verglichen wurden, konnte als zusätzlichen Auslösefaktor einer Depression die Blutungsanamnese in Betracht gezogen werden. Proust et al. wollten in ihrer Arbeit die Auswirkungen der Behandlungsmethode in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten untersuchen und ob neuropsychologische Veränderungen mit strukturellen Auffälligkeiten einhergehen. Es wurden 36 operativ versorgte und 14 endovaskulär versorgte Patienten eingeschlossen. Auch hier mussten die Patienten ein gutes neurologisches Outcome aufweisen. Hierfür wurden die Glasgow-Outcome-Scale sowie der Mini-Mental-Test herangezogen. Angst und Depressivität wurden in dieser Studie mit der Goldberg-Skala und der Montgomery Asberg Depression Scale erfasst. Zu den Ausschlusskriterien zählten inzidentelle Aneurysmen oder eine andere Lokalisation als die

A.-communicans ant., Suchterkrankungen, eine psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte oder Ablehnung der Teilnahme. Die miterfassten sozioökonomischen Daten beinhalteten Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Beruf.

Die Ergebnisse von Proust et al. zeigten bei Patienten deren Aneurysmen mittels mikrochirurgischen Clipping behandelt worden waren, eine deutliche Reduktion des Sprachgedächtnisses. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Angst und Depression zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Die ergänzende MRT-Bildgebung wurde mit T2-gewichteten Sequenzen der Frontotemporalregion durchgeführt und mit den Fazekas-Kriterien ausgewertet. Es zeigten sich strukturelle Schäden im Corpus Callosum in der Clipping Gruppe. Hier sah man in der Bildgebung ebenfalls eine hochsignifikante Anhäufung T2-gewichteter Läsionen im Vergleich zur Coiling-Gruppe. Die Veränderungen des Sprachgedächtnisses konnten in der Bildgebung auf Schädigung des medialen Frontallappengyrus zurückgeführt werden.

Die Läsionen zeigten sich vor allem im Temporallappen, Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und in der Kapsula interna. Eine genaue Untersuchung, wie die des Hippocampus, wurde in vorliegender Arbeit von diesen Bereichen nicht gemacht. Hier wurde das Hirnparenchym mit der FLAIR-Sequenz auf strukturelle Schäden untersucht. Eine genaue Bildgebung des Hippocampus erfolgte bei der Studie von Proust nicht. Auch Spektroskopie, DTI und Hippocampusvolumetrie wurden nicht angewandt sodass in vorliegender Studie eine

viel differenziertere Aussage zum Ausmaß der Schädigung in der untersuchten Hirnregion erhält. Zusätzlich wurde die Blutungsanamnese als wichtiger Parameter miteingefasst.

Chan et al. beschäftigten sich als erste mit dem kognitiven Outcome von Patienten nach Coiling (Chan et al., 2002). Zu jenem Zeitpunkt waren bereits zahlreiche Studien über diese Behandlungsmethode in Bezug auf Morbidität, Mortalität etc. veröffentlicht worden, jedoch gab es nur wenige Daten über den kognitiven Zustand der Patienten. In dieser Arbeit wurden Patienten in Bezug auf die Behandlungsmethode verglichen. Die Patienten mussten sich in einem guten funktionellen Zustand befinden und durften keine psychiatrischen Vorerkrankungen aufweisen. Die Testung fand frühestens ein Jahr nach der SAB statt, um einen ausreichenden Zeitraum für Rehabilitation zu ermöglichen, um anschließend den endgültigen kognitiven Zustand zu überprüfen. Auch hier wurden nur Patienten mit rupturierten Aneurysma untersucht.

Es erfolgte die Untersuchung des Sprachgedächtnisses, räumlichen Gedächtnis, Motorik, exekutiver Funktionen, Sprache und visueller Wahrnehmung. Bei den Ergebnissen zeigten sich bei den Patienten nach Clipping signifikante Einbußen des Sprachgedächtnisses und exekutiver Funktionen. Im Vergleich zum gesunden Patientenkollektiv zeigten auch Patienten nach Coiling Einschränkungen in der oben genannten getesteten Funktionen jedoch in einer deutlich mildereren Form. Chan et al. führten, in ihrer Studie keine Testung auf affektive Störungen durch. Auch wurde auf eine Bildgebung um strukturelle Veränderungen nachzuweisen verzichtet (Chan et al., 2002).

Die oben genannten Studien von Proust und Chan zeigten das deutlich schlechtere kognitive und psychologische Outcome von Patienten nach mikrochirurgischen Clipping. Auch in vorliegender Studie konnte gezeigt werden, dass die operative Versorgung mit einer deutlichen Zunahme affektiver Störungen einhergeht. Die operativ versorgten Patienten waren deutlich depressiver und auch ängstlicher, insbesondere jene die an einem inzidentellen Aneurysma operiert worden waren.

In einer 2008 veröffentlichten Arbeit untersuchte eine Arbeitsgruppe aus Rom Patienten mit primären Hirntumoren die neurochirurgisch reseziert worden waren (D'Angelo et al., 2008). Sie evaluierten den affektiven Zustand der Patienten vor und nach der Operation. Über 50%

waren vor der Operation ängstlich oder hatten Angstzustände, was auch im Follow-Up nach dem Eingriff konstant blieb. Auffallend war jedoch ein hochsignifikanter Anstieg der depressiven Symptomatik nach der Kraniotomie. Zusätzlich war zu beobachten, dass die Tumorentität bei der postoperativen Entwicklung einer Depression nur eine geringe Rolle spielte. Zwischen Patienten mit benignen Tumoren, wie beispielsweise Meningeomen, und Patienten mit High-Grade Glioblastomen mit einer sehr schlechten Prognose, gab es keinen signifikanten Unterschied was die Entwicklung einer depressiven Symptomatik betraf. Auch hier konnte nicht genau nachvollzogen werden aus welchen Gründen sich die Ergebnisse so herausstellten. Man war zu Beginn der Studie vermutlich davon ausgegangen, dass die nahezu immer letal endende Erkrankung an einem Glioblastom eher zu Depressionen führt (D'Angelo et al., 2008).

Zur Entwicklung affektiver Störungen können auch Faktoren wie postoperative Schmerzen beitragen. Diese wurden lange Zeit unterschätzt, was vor allem daran liegt, dass das Hirngewebe selbst keine Nozizeptoren besitzt (Dunbar et al., 1999). Man ging davon aus, dass eine Kraniotomie ein vergleichsweise wenig schmerzhafter Eingriff ist (Dunbar et al., 1999), jedoch geben etwa 40-60% der Patienten postoperativ mäßige bis starke Schmerzen an (De Benedittis et al., 1996; Mordhorst et al., 2010). Vor allem in der ersten postoperativen Stunde ist die Schmerzintensität am größten und kann sich bis zum darauffolgenden Tag erstrecken (Hansen et al., 2013). In einigen Studien zur operativen Entfernung von Akustikusneurinomen wurde retrospektiv das Auftreten eines Post-Kraniotomie Kopfschmerzes untersucht. Hier zeigte sich, dass 70-90% der Patienten unmittelbar nach der Operation und etwa 10-20% der Betroffenen noch nach einem Monat unter diesen Beschwerden litten (Levo et al., 2000; Pedrosa et al., 1994). In diesem Zusammenhang konnten Rocha-Filho et al. zeigen, dass das Auftreten von Post-Kraniotomie Kopfschmerzen signifikant mit Angst und Depressionen korreliert (Rocha-Filho et al., 2008).

In Bezug auf die präoperative Angst ging man von mehreren ausschlaggebenden Faktoren aus, wie die Erkrankung an sich oder die bevorstehende Operation und Narkose (D'Angelo et al., 2008).

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Trotz schnellerer und verbesserter Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten ist das neuropsychologische Outcome von Patienten nach einer Aneurysmaausschaltung nicht zufriedenstellend. Vor allem Angst und Depressionen entwickeln sich bei fast der Hälfte der Betroffenen. Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, auslösende Faktoren hierfür zu finden. Es wurde zum einen der Frage nachgegangen ob die Blutungsanamnese für die Entstehung affektiver Störungen eine Rolle spielt. Zum anderen wurde untersucht ob es einen Zusammenhang mit der Behandlungsmethode und dem Auftreten von Depressionen oder Angst gibt. Nach Betrachtung der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass eine Kraniotomie, d.h. das direkte Öffnen des Schädels eine angstausslösende Komponente mit sich bringt.

In vorliegender Arbeit wurde mittels moderner MR-Bildgebung ergänzend untersucht ob Patienten mit diesen Störungen auch nachweisbare morphologische Veränderungen der Hirnarchitektur zeigen.

Es wurden 63 Patienten retrospektiv untersucht. Es erfolgte eine neuropsychologische Testung mit zwei standardisierten Fragebögen, der HADS und dem BDI-II. Im Anschluss wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Hier wurden FLAIR- und T1 gewichtete Sequenzen zur Bestimmung der Morphologie angefertigt. Diese wurde zusätzlich durch eine single-Voxel-Spektroskopie und DTI ergänzt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass Patienten unabhängig von der Blutungsanamnese nach neurochirurgischem Clipping deutlich depressiver und ängstlicher waren als nach endovaskulären Coiling. Die Ergebnisse in der HADS, sowohl auf der Depression-, als auch auf der Angstskala, waren in der Clippinggruppe signifikant erhöht. In der Bildgebung zeigten sich deutliche Größenunterschiede der Hippocampusvolumina. Diese waren bei geclippten Patienten signifikant verringert. Die single-Voxel-Spektroskopie zeigte einen signifikanten Verlust von NAA in den Hippocampi der Patienten in der Clippinggruppe als Zeichen eines neuronalen Zellverlusts. In der DTI zeigte sich bei jenen Patienten ein Anstieg der FA und eine Verringerung des ADC, was ebenfalls eine Umstrukturierung neuronaler Fasern im Rahmen eines Neuronenunterganges darstellt.

Ein wichtiges Ergebnis zeigte sich in der Subgruppenanalyse. Hierbei wurden die Patienten in Bezug auf Blutungsanamnese und Behandlungsmethode gegenüber gestellt. Patienten die an

einem inzidentellen Aneurysma geclippt worden waren, hatten signifikant höhere HADS-Werte.

Die Ergebnisse der HADS korrelierten mit den Werten der Bildgebung. In der Spektroskopie zeigte sich ein zunehmender Verlust an NAA bei gleichzeitig steigenden HADS-Punktezahlen.

In der DTI kam es bei steigenden HADS-Werten zu einem Anstieg der FA und Verringerung des ADC.

Die Notwendigkeit einer psychologischen Betreuung nach neurochirurgischen Clipping scheint dringend gegeben zu sein und würde sich als sinnvoll und protektiv erweisen. Zumindest sollte bei Patienten bei denen eine psychische Labilität bekannt ist, diese unterstützend als fester Bestandteil in die klinische Routine integriert werden.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, C. B., Loach, A. B. und O'Laoire S, A. (1976). **Intracranial aneurysms: analysis of results of microneurosurgery.** *Br Med J* 2, 607-609.
- Al-Khindi, T., Macdonald, R. L. und Schweizer, T. A. (2010). **Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Stroke* 41, e519-536.
- Al Yassin, A., Ouyang, B. und Temes, R. (2017). **Depression and Anxiety Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Are Associated With Higher Six-Month Unemployment Rates.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 29, 67-69.
- Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S., Wolfe, C. D. und Rudd, A. G. (2013). **The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register.** *Stroke* 44, 1105-1110.
- Ayerbe, L., Ayis, S., Crichton, S. L., Rudd, A. G. und Wolfe, C. D. (2014). **Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression.** *Neurology* 83, 2007-2012.
- Barker-Collo, S. L. (2007). **Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates.** *Arch Clin Neuropsychol* 22, 519-531.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. und Erbaugh, J. (1961). **An inventory for measuring depression.** *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.
- Bekelis, K., Missios, S., MacKenzie, T. A., Desai, A., Fischer, A., Labropoulos, N. und Roberts, D. W. (2014). **Predicting inpatient complications from cerebral aneurysm clipping: the Nationwide Inpatient Sample 2005-2009.** *J Neurosurg* 120, 591-598.
- Bendel, P., Koivisto, T., Hanninen, T., Kolehmainen, A., Kononen, M., Hurskainen, H., Pennanen, C. und Vanninen, R. (2006). **Subarachnoid hemorrhage is followed by temporomesial volume loss: MRI volumetric study.** *Neurology* 67, 575-582.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T. und Neckelmann, D. (2002). **The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review.** *J Psychosom Res* 52, 69-77.
- Blasi, G., Bertolino, A., Brudaglio, F., Sciota, D., Altamura, M., Antonucci, N., Scarabino, T., Weinberger, D. R. und Nardini, M. (2004). **Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study.** *Psychiatry Res* 131, 95-105.
- Boogaarts, H. D., van Lieshout, J. H., van Amerongen, M. J., de Vries, J., Verbeek, A. L., Grotenhuis, J. A., Westert, G. P. und Bartels, R. H. (2015). **Aneurysm diameter as a risk factor for pretreatment rebleeding: a meta-analysis.** *J Neurosurg* 122, 921-928.

Brandao, L. A. (2013). **MR Spectroscopy of the Brain, An Issue of Neuroimaging Clinics**, Elsevier Health Sciences

Bremner, J. D. (1999). **Does stress damage the brain?** *Biol Psychiatry* 45, 797-805.

Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L. und Charney, D. S. (2000). **Hippocampal volume reduction in major depression.** *Am J Psychiatry* 157, 115-118.

Brindley, D. N. und Rolland, Y. (1989). **Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis.** *Clinical science (London, England : 1979)* 77, 453-461.

Brisman, J., M.D., Song, J., M.D. und Newell, D., M.D. (1998). **Unruptured intracranial aneurysms-- risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators.** *N Engl J Med* 339, 1725-1733.

Brisman, J. L., Song, J. K. und Newell, D. W. (2006). **Cerebral aneurysms.** *N Engl J Med* 355, 928-939.

Bromberg, J. E., Rinkel, G. J., Algra, A., Greebe, P., van Duyn, C. M., Hasan, D., Limburg, M., ter Berg, H. W., Wijdicks, E. F. und van Gijn, J. (1995). **Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage.** *Bmj* 311, 288-289.

Brown, G. L. und Linnoila, M. I. (1990). **CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence.** *J Clin Psychiatry* 51 *Suppl*, 31-41; discussion 42-33.

Bunney, W. E., Jr. und Davis, J. M. (1965). **Norepinephrine in depressive reactions. A review.** *Arch Gen Psychiatry* 13, 483-494.

Butzkueven, H., Evans, A. H., Pitman, A., Leopold, C., Jolley, D. J., Kaye, A. H., Kilpatrick, C. J. und Davis, S. M. (2000). **Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage.** *Neurology* 55, 1315-1320.

Campbell, S. und MacQueen, G. (2006). **An update on regional brain volume differences associated with mood disorders.** *Curr Opin Psychiatry* 19, 25-33.

Carroll, B. J., Curtis, G. C., Davies, B. M., Mendels, J. und Sugerman, A. A. (1976). **Urinary free cortisol excretion in depression.** *Psychol Med* 6, 43-50.

Carter, B. S., Buckley, D., Ferraro, R., Rordorf, G. und Ogilvy, C. S. (2000). **Factors associated with reintegration to normal living after subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 46, 1326-1333; discussion 1333-1324.

Cercignani, M. und Horsfield, M. A. (2001). **The physical basis of diffusion-weighted MRI.** *Journal of the Neurological Sciences* 186, *Supplement 1*, S11-S14.

- Chan, A., Ho, S. und Poon, W. S. (2002). **Neuropsychological sequelae of patients treated with microsurgical clipping or endovascular embolization for anterior communicating artery aneurysm.** *Eur Neurol* 47, 37-44.
- Chan, M., Alaraj, A., Calderon, M., Herrera, S. R., Gao, W., Ruland, S. und Roitberg, B. Z. (2009). **Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *J Neurosurg* 110, 44-49.
- Checkley, S. (1996). **The neuroendocrinology of depression.** *International Review of Psychiatry* 8, 373-378.
- D'Angelo, C., Mirijello, A., Leggio, L., Ferrulli, A., Carotenuto, V., Icolaro, N., Miceli, A., D'Angelo, V., Gasbarrini, G. und Addolorato, G. (2008). **State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study.** *J Neurosurg* 108, 281-286.
- Dandy, W. E. (1938). **INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: CURED BY OPERATION.** *Ann Surg* 107, 654-659.
- Davies, K. J. (1995). **Oxidative stress: the paradox of aerobic life.** *Biochem Soc Symp* 61, 1-31.
- Davies, K. J. (2000). **Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems.** *IUBMB Life* 50, 279-289.
- De Benedittis, G., Lorenzetti, A., Migliore, M., Spagnoli, D., Tiberio, F. und Villani, R. M. (1996). **Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery.** *Neurosurgery* 38, 466-469; discussion 469-470.
- Deisenhammer, E. und Hausmann, A. (2012). **Affektive Störungen (ICD-10 F3).** In: *Lehrbuch Psychiatrie*, Hrsg. Fleischhacker, W. W. und Hinterhuber, H., Springer Vienna.
- Dorai, Z., Hynan, L. S., Kopitnik, T. A. und Samson, D. (2003). **Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 52, 763-769; discussion 769-771.
- Dorhout Mees, S. M., Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Algra, A. und Rinkel, G. J. (2012). **Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome.** *Stroke* 43, 2126-2129.
- Du, A.-T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., Reed, B. R., Miller, B. L., Norman, D., Chui, H. C. und Weiner, M. W. (2006). **Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus.** *Neurobiology of aging* 27, 733-740.
- Dunbar, P. J., Visco, E. und Lam, A. M. (1999). **Craniotomy procedures are associated with less analgesic requirements than other surgical procedures.** *Anesth Analg* 88, 335-340.



- Ende, G., Demirakca, T., Walter, S., Wokrina, T., Sartorius, A., Wildgruber, D. und Henn, F. A. (2007). **Subcortical and medial temporal MR-detectable metabolite abnormalities in unipolar major depression.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257, 36-39.
- Felber, W. (2002). **Affektive Störungen.** In: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Hrsg. Linden, M., Gastpar, M. T. und Kasper, M., Springer Vienna, S. 117-149.
- Fertl, E., Killer, M., Eder, H., Linzmayer, L., Richling, B. und Auff, E. (1999). **Long-term functional effects of aneurysmal subarachnoid haemorrhage with special emphasis on the patient's view.** *Acta Neurochir (Wien)* 141, 571-577.
- Filomeni, G. und Ciriolo, M. R. (2006). **Redox control of apoptosis: an update.** *Antioxid Redox Signal* 8, 2187-2192.
- Fischer, J. und Mustafa, H. (1994). **Endoscopic-guided clipping of cerebral aneurysms.** *Br J Neurosurg* 8, 559-565.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P. und Davis, J. M. (1980). **Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning.** *Neurosurgery* 6, 1-9.
- Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, P. S. und Lassmann, H. (2009). **The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains.** *Brain* 132, 1175-1189.
- Frösen, J., Tulamo, R., Heikura, T., Sammalkorpi, S., Niemelä, M., Hernesniemi, J., Levonen, A.-L., Hörkkö, S. und Ylä-Herttua, S. (2013). **Lipid accumulation, lipid oxidation, and low plasma levels of acquired antibodies against oxidized lipids associate with degeneration and rupture of the intracranial aneurysm wall.** *Acta Neuropathologica Communications* 1, 1-13.
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R. und Gordon, E. (2007). **Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study.** *Am J Neuroradiol* 28, 226-235.
- Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J. und Duckwiler, G. (1991a). **Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience.** *J Neurosurg* 75, 8-14.
- Guglielmi, G., Vinuela, F., Sepetka, I. und Macellari, V. (1991b). **Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results.** *J Neurosurg* 75, 1-7.

- Haarman, B. C., Burger, H., Doorduyn, J., Renken, R. J., Sibeijn-Kuiper, A. J., Marsman, J. B., de Vries, E. F., de Groot, J. C., Drexhage, H. A., Mendes, R., Nolen, W. A. und Riemersma-Van der Lek, R. F. (2016). **Volume, metabolites and neuroinflammation of the hippocampus in bipolar disorder - A combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography study**. *Brain Behav Immun* 56, 21-33.
- Hackett, M. L. und Anderson, C. S. (2005). **Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies**. *Stroke* 36, 2296-2301.
- Hackett, M. L., Yapa, C., Parag, V. und Anderson, C. S. (2005). **Frequency of Depression After Stroke: A Systematic Review of Observational Studies**. *Stroke* 36, 1330-1340.
- Hajek, M. und Dezortova, M. (2008). **Introduction to clinical in vivo MR spectroscopy**. *European Journal of Radiology* 67, 185-193.
- Halliwell, B. (2006). **Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?** *J Neurochem* 97, 1634-1658.
- Hansen, M. S., Brennum, J., Moltke, F. B. und Dahl, J. B. (2013). **Suboptimal pain treatment after craniotomy**. *Dan Med J* 60, A4569.
- Hasan, D., Vermeulen, M., Wijdicks, E. F., Hijdra, A. und van Gijn, J. (1989). **Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage**. *Stroke* 20, 747-753.
- Hellawell, D. J., Taylor, R. und Pentland, B. (1999). **Persisting symptoms and carers' views of outcome after subarachnoid haemorrhage**. *Clin Rehabil* 13, 333-340.
- Hermann-Lingen, C., Buss, U. und Snaith, R. P. (2011). **Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)** Bern: Verlag Hans Huber.
- Hop, J. W., Rinkel, G. J., Algra, A. und van Gijn, J. (1997). **Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review**. *Stroke* 28, 660-664.
- Hunt, W. E. und Hess, R. M. (1968). **Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms**. *J Neurosurg* 28, 14-20.
- Hutter, B. O., Gilsbach, J. M. und Kreitschmann, I. (1995). **Quality of life and cognitive deficits after subarachnoid haemorrhage**. *Br J Neurosurg* 9, 465-475.
- Huttunen, J., Kurki, M. I., von Und Zu Fraunberg, M., Koivisto, T., Ronkainen, A., Rinne, J., Jaaskelainen, J. E., Kalviainen, R. und Immonen, A. (2015). **Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based, long-term follow-up study**. *Neurology* 84, 2229-2237.

ICD-10 URL: <http://www.icd-code.de/icd/code/F32.0.html>

- Jacobson, L. und Sapolsky, R. (1991). **The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis.** *Endocr Rev* 12, 118-134.
- Kang, H. G., Kim, B. J., Lee, J., Kim, M. J., Kang, D. W., Kim, J. S. und Kwon, S. U. (2015). **Risk Factors Associated With the Presence of Unruptured Intracranial Aneurysms.** *Stroke* 46, 3093-3098.
- Karamanakos, P. N., von Und Zu Fraunberg, M., Bendel, S., Huttunen, T., Kurki, M., Hernesniemi, J., Ronkainen, A., Rinne, J., Jaaskelainen, J. E. und Koivisto, T. (2012). **Risk factors for three phases of 12-month mortality in 1657 patients from a defined population after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *World Neurosurg* 78, 631-639.
- Kasper, S. (2002). **Angststörungen, Zwangsstörung, Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen.** In: *Psychiatrie und Psychotherapie*, Hrsg. Linden, M., Gastpar, M. T. und Kasper, M., Springer Vienna, S. 151-190.
- Kassell, N., Sasaki, T., Colohan, A. und Nazar, G. (1985). **Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Stroke* 16, 562-572.
- Kauhanen, M., Korpelainen, J. T., Hiltunen, P., Brusin, E., Mononen, H., Maatta, R., Nieminen, P., Sotaniemi, K. A. und Myllyla, V. V. (1999). **Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits.** *Stroke* 30, 1875-1880.
- Kelman, C. und Reavey-Cantwell, J. (2014). **Endovascular management of cerebral vasospasm.** *Neurosurg Focus* 37, 1.
- Kistler, J. P., Crowell, R. M., Davis, K. R., Heros, R., Ojemann, R. G., Zervas, T. und Fisher, C. M. (1983). **The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study.** *Neurology* 33, 424-436.
- Klein, D. F. (1974). **Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision.** *Arch Gen Psychiatry* 31, 447-454.
- Kobayashi, M., Takayama, H., Suga, S., Okazaki, A. und Mihara, B. (2000). **Changes in proton magnetic resonance spectroscopy and Wechsler adult intelligence scale revised after clipping of unruptured aneurysms.** *No Shinkei Geka* 28, 691-698.
- Kreiter, K. T., Rosengart, A. J., Claassen, J., Fitzsimmons, B. F., Peery, S., Du, Y. E., Connolly, E. S. und Mayer, S. A. (2013). **Depressed mood and quality of life after subarachnoid hemorrhage.** *J Neurol Sci* 335, 64-71
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E. und Laval-Jeantet, M. (1986). **MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.** *Radiology* 161, 401-407

- Leibroek, L. G., Epstein, M. H. und Long, D. (1982). **Comparison of clinical result between microsurgical and direct visual intracranial aneurysm surgery.** *Neurosurgery* 10, 417-421.
- Levo, H., Pyykko, I. und Blomstedt, G. (2000). **Postoperative headache after surgery for vestibular schwannoma.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109, 853-858.
- Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A. und van Gijn, J. (1996). **Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis.** *Stroke* 27, 625-629.
- Linn, F. H., Rinkel, G. J., Algra, A. und van Gijn, J. (1998). **Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 791-793.
- Lipsey, J. R., Robinson, R. G., Pearlson, G. D., Rao, K. und Price, T. R. (1983). **Mood change following bilateral hemisphere brain injury.** *Br J Psychiatry* 143, 266-273.
- Lithell, H. (1994). **Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients.** *Am J Hypertens* 7, 2s-6s.
- Lopez, J. F., Chalmers, D. T., Little, K. Y. und Watson, S. J. (1998). **A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression.** *Biol Psychiatry* 43, 547-573.
- Masuhr, K. F., Masuhr, F. und Neumann, M. (2013). **Hirn- und Rückenmarkerkrankungen.** In: *Duale Reihe Neurologie*, Hrsg. Masuhr, K. F., Masuhr, F. und Neumann, M., Thieme, S. 339-413.
- McRobbie, D. W., Moore, E. A., Graves, M. J. und Prince, M. R. (2007). **MRI from Picture to Proton,** Cambridge University Press
- Mehta, V., Holness, R. O., Connolly, K., Walling, S. und Hall, R. (1996). **Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Can J Neurol Sci* 23, 40-45.
- Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N. und Namboodiri, A. M. (2007). **N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology.** *Prog Neurobiol* 81, 89-131.
- Molyneux, A., Kerr, R., Stratton, I., Sandercock, P., Clarke, M., Shrimpton, J. und Holman, R. (2002). **International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.** *Lancet* 360, 1267-1274.
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A. und 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, 809-817.

- Mordhorst, C., Latz, B., Kerz, T., Wisser, G., Schmidt, A., Schneider, A., Jahn-Eimermacher, A., Werner, C. und Engelhard, K. (2010). **Prospective assessment of postoperative pain after craniotomy.** *J Neurosurg Anesthesiol* 22, 202-206.
- Mori, K. (2014). **Keyhole concept in cerebral aneurysm clipping and tumor removal by the supraciliary lateral supraorbital approach.** *Asian J Neurosurg* 9, 14-20.
- Morris, P. G., Wilson, J. T. und Dunn, L. (2004). **Anxiety and depression after spontaneous subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 54, 47-52; discussion 52-44.
- Ng, F., Berk, M., Dean, O. und Bush, A. I. (2008). **Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications.** *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 851-876.
- Noble, A. J., Baisch, S., Covey, J., Mukerji, N., Nath, F. und Schenk, T. (2011). **Subarachnoid hemorrhage patients' fears of recurrence are related to the presence of posttraumatic stress disorder.** *Neurosurgery* 69, 323-332; discussion 332-323.
- Noble, A. J., Baisch, S., Mendelow, A. D., Allen, L., Kane, P. und Schenk, T. (2008). **Posttraumatic stress disorder explains reduced quality of life in subarachnoid hemorrhage patients in both the short and long term.** *Neurosurgery* 63, 1095-1104; discussion 1004-1095.
- Ogden, J. A., Utle, T. und Mee, E. W. (1997). **Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 41, 25-34.
- Orbo, M., Waterloo, K., Egge, A., Isaksen, J., Ingebrigtsen, T. und Romner, B. (2008). **Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *J Neurol* 255, 1770-1776.
- Passier, P. E., Post, M. W., van Zandvoort, M. J., Rinkel, G. J., Lindeman, E. und Visser-Meily, J. M. (2011). **Predicting fatigue 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *J Neurol* 258, 1091-1097.
- Pearson, H. (2003). **Magnetic pioneers net Nobel for putting medicine in the picture.** *Nature* 425, 547.
- Pedrosa, C. A., Ahern, D. K., McKenna, M. J., Ojemann, R. G. und Acquadro, M. A. (1994). **Determinants and impact of headache after acoustic neuroma surgery.** *Am J Otol* 15, 793-797.
- Phillips, T. J., Dowling, R. J., Yan, B., Laidlaw, J. D. und Mitchell, P. J. (2011). **Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome?** *Stroke* 42, 1936-1945.
- Pierot, L. und Wakhloo, A. K. (2013). **Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status.** *Stroke* 44, 2046-2054.

- Pinto, A. N., Canhao, P. und Ferro, J. M. (1996). **Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage.** *J Neurol* 243, 161-164.
- Powell, J., Kitchen, N., Heslin, J. und 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, 772-781.
- Proust, F., Martinaud, O., Gerardin, E., Derrey, S., Leveque, S., Bioux, S., Tollard, E., Clavier, E., Langlois, O., Godefroy, O., Hannequin, D. und Freger, P. (2009). **Quality of life and brain damage after microsurgical clip occlusion or endovascular coil embolization for ruptured anterior communicating artery aneurysms: neuropsychological assessment.** *J Neurosurg* 110, 19-29.
- Raabe, A., Nakaji, P., Beck, J., Kim, L. J., Hsu, F. P., Kamerman, J. D., Seifert, V. und Spetzler, R. F. (2005). **Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery.** *J Neurosurg* 103, 982-989.
- Radak, D., Resanovic, I. und Isenovic, E. R. (2014). **Link between oxidative stress and acute brain ischemia.** *Angiology* 65, 667-676.
- Rankin, J. (1957). **Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis.** *Scott Med J* 2, 200-215.
- Raymond, J., Guilbert, F., Weill, A., Georganos, S. A., Juravsky, L., Lambert, A., Lamoureux, J., Chagnon, M. und Roy, D. (2003). **Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils.** *Stroke* 34, 1398-1403.
- Rinkel, G. J. und Algra, A. (2011). **Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage.** *Lancet Neurol* 10, 349-356.
- Robinson, R. G., Shoemaker, W. J., Schlumpf, M., Valk, T. und Bloom, F. E. (1975). **Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour.** *Nature* 255, 332-334.
- Robinson, R. G., Starr, L. B., Kubos, K. L. und Price, T. R. (1983). **A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation.** *Stroke* 14, 736-741.
- Rocha-Filho, P. A., GherPELLI, J. L., de Siqueira, J. T. und Rabello, G. D. (2008). **Post-craniotomy headache: characteristics, behaviour and effect on quality of life in patients operated for treatment of supratentorial intracranial aneurysms.** *Cephalalgia* 28, 41-48.
- Ronkainen, A., Hernesniemi, J. und Ryyanen, M. (1993). **Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977-1990.** *Neurosurgery* 33, 787-796; discussion 796-797.

- Rothenhäusler, H. B. und Täschner, K. L. (2012). **Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen** In: Kompendium Praktische Psychiatrie: und Psychotherapie, Springer Vienna, S. 333-370.
- Ruigrok, Y. M., Rinkel, G. J., Algra, A., Raaymakers, T. W. und Van Gijn, J. (2004). **Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage**. *Neurology* 62, 891-894.
- Schievink, W. I. (1997). **Intracranial aneurysms**. *N Engl J Med* 336, 28-40.
- Schievink, W. I., Katzmann, J. A., Piepgras, D. G. und Schaid, D. J. (1996). **Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms**. *J Neurosurg* 84, 781-784.
- Schievink, W. I., Schaid, D. J., Rogers, H. M., Piepgras, D. G. und Michels, V. V. (1994). **On the inheritance of intracranial aneurysms**. *Stroke* 25, 2028-2037.
- Snaith, R. P. (1987). **The concepts of mild depression**. *Br J Psychiatry* 150, 387-393.
- Spendel, M. C. (2008). **Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen**. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 9, 20-30.
- Spinhoven, P., Ormel, J., Sloekers, P. P., Kempen, G. I., Speckens, A. E. und Van Hemert, A. M. (1997). **A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects**. *Psychol Med* 27, 363-370.
- Stanley, J. A. (2002). **In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders**. *Can J Psychiatry* 47, 315-326.
- Steer, R. A., Ball, R., Ranieri, W. F. und Beck, A. T. (1999). **Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in clinically depressed outpatients**. *J Clin Psychol* 55, 117-128.
- Stegemann, T., Heimann, M., Dusterhus, P. und Schulte-Markwort, M. (2006). **Diffusion tensor imaging (DTI) and its importance for exploration of normal or pathological brain development**. *Fortschr Neurol Psychiatr* 74, 136-148.
- Subica, A. M., Fowler, J. C., Elhai, J. D., Frueh, B. C., Sharp, C., Kelly, E. L. und Allen, J. G. (2014). **Factor structure and diagnostic validity of the Beck Depression Inventory-II with adult clinical inpatients: comparison to a gold-standard diagnostic interview**. *Psychol Assess* 26, 1106-1115.
- Taufique, Z., May, T., Meyers, E., Falo, C., Mayer, S. A., Agarwal, S., Park, S., Connolly, E. S., Claassen, J. und Schmidt, J. M. (2016). **Predictors of Poor Quality of Life 1 Year After Subarachnoid Hemorrhage**. *Neurosurgery* 78, 256-264.

- Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B. und De Villiers, J. C. (1988). **A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1457.
- Trepel, M. (2008 ). **Archikortex und limbisches System.** In: Neuroanatomie, Elsevier, Urban & Fischer München [u.a.] S. 233-237.
- Urenjak, J., Williams, S. R., Gadian, D. G. und Noble, M. (1993). **Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types.** *J Neurosci* 13, 981-989.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M. und Telser, J. (2007). **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease.** *Int J Biochem Cell Biol* 39, 44-84.
- van der Flier, W. M., van Buchem, M. A., Weverling-Rijnsburger, A. W., Mutsaers, E. R., Bollen, E. L., Admiraal-Behloul, F., Westendorp, R. G. und Middelkoop, H. A. (2004). **Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes.** *J Neurol* 251, 671-675.
- van der Graaf, M. (2010). **In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications.** *Eur Biophys J* 39, 527-540.
- van der Wee, N., Rinkel, G. J., Hasan, D. und van Gijn, J. (1995). **Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan?** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, 357-359.
- van Gijn, J., Hijdra, A., Wijndicks, E. F., Vermeulen, M. und van Crevel, H. (1985). **Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *J Neurosurg* 63, 355-362.
- van Gijn, J., Kerr, R. S. und Rinkel, G. J. (2007). **Subarachnoid haemorrhage.** *Lancet* 369, 306-318.
- van Gijn, J. und van Dongen, K. J. (1980). **Computed tomography in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and ruptured aneurysm.** *Clin Neurol Neurosurg* 82, 11-24.
- Vetkas, A., Lepik, T., Eilat, T., Ratsep, T. und Asser, T. (2013). **Emotional health and quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Acta Neurochir (Wien)* 155, 1107-1114.
- Vilkki, J. S., Juvela, S., Siironen, J., Ilvonen, T., Varis, J. und Porras, M. (2004). **Relationship of local infarctions to cognitive and psychosocial impairments after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Neurosurgery* 55, 790-802; discussion 802-793.
- von Vogelsang, A. C., Forsberg, C., Svensson, M. und Wengstrom, Y. (2015). **Patients Experience High Levels of Anxiety 2 Years Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.** *World Neurosurg* 83, 1090-1097.



- Wang, S. H., Zhang, Z. J., Guo, Y. J., Teng, G. J. und Chen, B. A. (2009). **Decreased expression of serotonin 1A receptor in the dentate gyrus in association with chronic mild stress: a rat model of post-stroke depression.** *Psychiatry Res* 170, 245-251.
- Wang, Y. P. und Gorenstein, C. (2013). **Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review.** *Rev Bras Psiquiatr* 35, 416-431.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. und Marincek, B. (2009). **Wie funktioniert MRI?**, 6. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg
- Wermer, M. J., Kool, H., Albrecht, K. W. und Rinkel, G. J. (2007). **Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood.** *Neurosurgery* 60, 91-97; discussion 97-98.
- White, D., Leach, C., Sims, R., Atkinson, M. und Cottrell, D. (1999). **Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents.** *Br J Psychiatry* 175, 452-454.
- Wiebers, D. O., Whisnant, J. P., Huston, J., 3rd, Meissner, I., Brown, R. D., Jr., Piepgras, D. G., Forbes, G. S., Thielen, K., Nichols, D., O'Fallon, W. M., Peacock, J., Jaeger, L., Kassell, N. F., Kongable-Beckman, G. L. und Torner, J. C. (2003). **Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.** *Lancet* 362, 103-110.
- Winn, H. R., Richardson, A. E. und Jane, J. A. (1977). **The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: I. The incidence of late hemorrhage in cerebral aneurysm: a 10-year evaluation of 364 patients.** *Ann Neurol* 1, 358-370.
- Witherick, J., Wilkins, A., Scolding, N. und Kemp, K. (2010). **Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment.** *Autoimmune Dis* 2011, 164608.
- Wong, G. K., Lam, S. W., Chan, S. S., Lai, M., Tse, P. P., Mok, V., Poon, W. S. und Wong, A. (2014). **Neuropsychiatric disturbance after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *J Clin Neurosci* 21, 1695-1698.
- Xia, N., Liu, Y., Zhong, M., Zhuge, Q., Fan, L., Chen, W., Yang, Y. und Zhao, B. (2016). **Smoking Associated with Increased Aneurysm Size in Patients with Anterior Communicating Artery Aneurysms.** *World Neurosurg* 87, 155-161.
- Yasargil, M. G. (1972). **Intracranial microsurgery.** *Proc R Soc Med* 65, 15-16.
- Zhang, H., Zhao, Y. und Wang, Z. (2015). **Chronic corticosterone exposure reduces hippocampal astrocyte structural plasticity and induces hippocampal atrophy in mice.** *Neurosci Lett* 592, 76-81.

Zigmond, A. S. und Snaith, R. P. (1983). **The hospital anxiety and depression scale**. Acta Psychiatr Scand 67, 361-370.

## **8 DANKSAGUNG**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer danke ich für die Überlassung des Themas und Ermöglichung der Studiendurchführung sowie Promotion an seiner Klinik.

Frau PD Dr. med. Maria Wostrack möchte ich für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit, insbesondere für ihren unermüdlichen Einsatz und für die stetige Erreichbarkeit danken.

Herrn Dr. med. Benjamin Friedrich danke ich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung während der gesamten Studiendurchführung.

Von ganzen Herzen danken möchte ich meinen Eltern für ihre grenzenlose Liebe und Unterstützung.

Danke an meine Schwester Marisa, einfach für alles.