

Metabolische Veränderungen im Gehirn bei aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Claudia Anke Lehnen geb. Hildebrand

aus Hof/Saale

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Elke Hattingen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.01.2018

Aus der Radiologischen Universitätsklinik
FE Neuroradiologie
Abteilungsleiterin: Prof. Dr. med. Elke Hattingen
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	7
2.	Einleitung.....	10
2.1	Subarachnoidalblutung	10
2.2	Folgeschäden der SAB.....	17
2.3	Definition des Vasospasmus.....	19
2.4	Bildgebende Methoden.....	21
2.5	Neuere Methoden zum Nachweis globaler Hirnschäden.....	22
2.6	Die Magnetresonanzspektroskopie (¹ H-MRS)	23
2.6.1	Physikalische Grundlagen.....	23
2.6.2	Metaboliten	25
2.7	Fragestellung.....	31
3.	Patienten und Methoden.....	32
3.1	Patienten	32
3.2	MR-Messungen	33
3.3	Auswertung	35
3.3.1	¹ H-MRS.....	35
3.3.2	DSC-MRT	36
3.4	Statistische Analyse	37
4.	Ergebnisse	38
4.1	Vergleich SAB ^o gegen Kontrolle	38
4.2	Vergleich SAB ⁺ , SAB ⁻ und Kontrolle	40
4.3	Korrelation zwischen Metaboliten und Hunt & Hess Skala.....	44
5.	Diskussion	46
6.	Zusammenfassung	57
7.	Tabellenverzeichnis	59
8.	Abbildungsverzeichnis	60
9.	Literatur	61

10. Danksagung..... 79

Abkürzungsverzeichnis

ACA	<i>Arteria Cerebri Anterior</i>
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ADP	Adenosindiphosphat (C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₁₀ P ₂)
ATP	Adenosintriphosphat (C ₁₀ H ₁₆ N ₅ O ₁₃ P ₃)
aSAB	Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
a.u.	<i>arbitrary units</i>
CBF	Zerebraler Blutfluss
CBV	Zerebrales Blutvolumen
CCT	Zerebrale Computertomographie
CSI	<i>Chemical Shift Imaging</i>
Cho	Cholin (C ₅ H ₁₄ CINO)
Cr	Kreatin (C ₄ H ₉ N ₃ O ₂)
CSD	<i>Cortical Spreading Depolarization</i>
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DIND	<i>Delayed Ischaemic Neurological Deficits</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
DSC	<i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>
DSEPI	<i>Data Selection and Evaluation of Parameter Images</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>

EBI	<i>Early Brain Injury</i>
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FOV	<i>Field of View</i>
Gln	Glutamin ($C_5H_{10}N_2O_3$)
Glu	Glutamat ($C_5H_9N_2O_3^-$)
Glx	Glutamin und Glutamat
1H MRS	Protonen-Magnetresonanztomographie
HH	Hunt & Hess
Lac	Laktat ($C_3H_5O_3^-$)
MCA	<i>Arteria Cerebri Media</i>
MR	Magnetresonanz
MTT	<i>Mean Transit Time</i>
NAA	N-Acetyl-Aspartat ($C_6H_9NO_5$)
NO	Stickstoffmonoxid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ppm	<i>Parts per million</i> (10^{-6})
rMTT	<i>Relative Mean Transit Time</i>
SAB	Subarachnoidalblutung
SAB ⁺	Patienten mit Subarachnoidalblutung und Perfusionsstörung und/oder Infarkten
SAB ⁻	Patienten mit Subarachnoidalblutung ohne Perfusionsstörung oder Infarkten

SAB°	Alle Patienten mit Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
T	Tesla
TAI	<i>Traumatic Axonal Injury</i>
TCD	Transkraniale Dopplersonographie
TE	Echozeit
TMS	Tetramethylsilan (C ₄ H ₁₂ Si)
TOF	<i>Time of Flight</i>
TR	Repetitionszeit
TTP	<i>Time to Peak</i>
WFNS	World Federation of Neurological Societies
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist definiert als akute Blutung in den Subarachnoidalraum. Es werden etwa 3 % aller Schlaganfälle durch eine SAB verursacht.

Definition und Inzidenz

Die Inzidenz der SAB variiert nach geographischer Region. In China (2 pro 100.000 Einwohner) sowie Mittel- und Südamerika (4 pro 100.000) liegt sie viel niedriger, als zum Beispiel in Japan und Finnland (19-23 pro 100.000) (Macdonald und Schweizer 2017; Rooij et al. 2007). Allein in Deutschland sind jährlich fast 11.000 Menschen betroffen (Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes 2017). Menschen mit schwarzem Hautkolorit haben ein 2,1-fach höheres Risiko als Weiße (Broderick *et al.* 1992). Zudem gibt es deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Demnach haben Frauen ein 1,6-mal höheres Risiko zu erkranken als Männer (Broderick *et al.* 1992). Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 40-60 Jahren.

Die SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität verknüpft ist (van Gijn et al. 2007). Etwa 15 % der Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erleiden, versterben bevor sie das Krankenhaus erreichen (Ohkuma et al. 2001). Komplikationen wie Nachblutungen und ischämische Infarkte können den neurologischen Zustand in den ersten Wochen der klinischen Behandlung verschlechtern. So versterben 25% aller Patienten mit einer SAB in den ersten 24h und 50 % innerhalb eines Monats nach Auftreten der Blutung (Broderick et al. 1994). Die Überlebenden nach SAB haben häufig Langzeitfolgen, wie neurokognitive Beeinträchtigungen und Epilepsie. Jedoch konnte in einer Single-Center-Studie, die an der Universität Bonn durchgeführt wurde, gezeigt werden, dass 24% der Patienten mit einer hochgradigen (Hunt und Hess III/IV) aneurysmalen SAB nach 6 Monaten ein positives Outcome (modifizierte Rankin- Skala 0-2) erreichen (Schuss et al. 2016).

Aneurysmale und nicht aneurysmale SAB

Als Ursache für eine SAB wird zwischen aneurysmalen Blutungen und nicht-aneurysmalen Blutungen unterschieden. In der letzteren Gruppe ist mit ca. 10 % die benigne perimesenzepale SAB die häufigste. Bei dieser Form ist angiographisch keine Blutungsquelle nachweisbar, und sie zeigt im CCT ein typisches Verteilungsmuster. Die Ursache der Blutung bleibt meist unklar (Dorn *et al.* 2008). Weitere, seltenere Ursachen für eine nicht-aneurysmale SAB sind Traumata, Aufspaltung der Gefäßwandschichten (Dissektion), Gefäßwandentzündungen (Vaskulitiden) und Gefäßmissbildungen wie arteriovenöse Malformationen (5 %) (Poeck und Hacke 2006).

In 85 % der Fälle ist jedoch ein Aneurysma für eine Subarachnoidalblutung verantwortlich (van Gijn and Rinkel 2001). Dabei handelt es sich um eine lokalisierte Ausstülpung einer arteriellen Gefäßwand in Folge angeborener oder erworbener Gefäßwandveränderungen. Aneurysmen entwickeln sich meist im Erwachsenenalter mit steigendem Risiko einer Ruptur. Als Ursache wird in der Mehrzahl der Fälle davon ausgegangen, dass die Aneurysmen durch eine embryonale Fehlbildung der mittleren muskulären Schicht der Arterienwand (Tunica Media) entstehen. Gabelungsstellen arterieller Gefäße sind auf Grund von Strukturunregelmäßigkeiten in der Kollagenmatrix typische Lokalisationen für Aneurysmen (Finlay *et al.* 1998; Rowe *et al.* 2003). Zudem kommt es an diesen Stellen durch den kleinen Kurvenradius zu erhöhtem hämodynamischen Stress, was Entstehung und Wachstum von Aneurysmen fördert (Meng *et al.* 2007). Es sind auch verschiedene seltene Erbkrankheiten bekannt, wie das Ehler-Danlos-Syndrom oder das autosomal-dominante polyzystische Nierensyndrom, die mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Aneurysmen einhergehen. Aber auch unabhängig von diesen Erkrankungen, gibt es Familien in denen zerebrale Aneurysmen gehäuft auftreten (Bourcier *et al.* 2015). Diese erblichen Aneurysmen haben ein höheres Risiko zu rupturieren, als solche ohne familiäre Häufung (Broderick *et al.* 2009).

Klinik, Klassifikation und Therapie der SAB

Sehr typisches Symptom der SAB sind plötzliche Kopfschmerzen, welche meist in einer hohen und vorher unbekanntem Intensität auftreten („Vernichtungskopfschmerz“). Dieser Schmerz kann sich rasant vom Nacken oder okzipital über den gesamten Kopf ausbreiten und sich nach wenigen Stunden auch zu Lumboischialgien ausdehnen. Häufig treten gleichzeitig vegetative Symptome auf, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Blutdruckanstieg oder Herzrhythmusstörungen. Etwa die Hälfte der Patienten erleidet eine Bewusstseinsstörung, welche bei massiven Blutungen auch in einen längeren komatösen Zustand übergehen kann. Zeichen eines Meningismus (Nackensteifigkeit, Photophobie) können vorhanden sein, entstehen aber häufig erst Stunden nach dem eigentlichen Kopfschmerzereignis und sind daher kein zwingendes Kriterium (Kirkpatrick 2002). Ungefähr ein Viertel der SAB Patienten hat im Vorfeld eine kleinere Warnblutung (*warning leaks*) mit einem nur kurzzeitigen Kopfschmerzereignis, welches daher meist nicht weiterverfolgt wird.

Als auslösende Faktoren für eine Aneurysmenruptur wurden Kaffee- und Cola-Konsum, Aufregung, Defäkation, Geschlechtsverkehr und extreme sportliche Betätigung festgestellt (Vlak *et al.* 2011). Ein Drittel der Betroffenen erleidet eine SAB jedoch ohne erkennbaren Grund im Schlaf.

Da der Schweregrad der Blutung bei Aufnahme des Patienten für die Prognose eine entscheidende Rolle spielt, wurden mehrere Einteilungen der SAB vorgeschlagen, wobei sich die Klassifikation nach Hunt & Hess durchgesetzt hat (Hunt & Hess 1968). Hierbei wird die Schwere der Blutung anhand von Bewusstseinslage und neurologischen Defiziten in fünf verschiedene Grade eingeteilt (Tab.1). Inzwischen wurde von der *World Federation of Neurological Societies* (WFNS) eine Ergänzung durchgeführt (Teasdale *et al.* 1988). Durch die weltweite Akzeptanz der *Glasgow Coma Scale* (Teasdale und Jennett 1974) als Beurteilungsparameter der Bewusstseinslage für Kopfverletzungen, wurde diese in die Klassifikation integriert. Als weiterer Punkt wurde das Vorhandensein einer Hemiparese oder Aphasie in die neue Skala aufgenommen (Tab.2). Die Hunt & Hess Einteilung und die WFNS-Skala komplettieren sich gegenseitig und sind als Klassifikation bei der SAB Standard.

Grad	Klinischer Befund
I	Asymptomatisch, leichter Kopfschmerzen/ Meningismus
II	Starke Kopfschmerzen, Meningismus Kein fokal-neurologisches Defizit außer Hirnnervenstörungen
III	Somnolenz, Verwirrtheit Leichtes fokal-neurologisches Defizit
IV	Sopor Mäßige bis schwere Hemiparese Vegetative Störungen
V	Koma Einklemmungszeichen

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung der Subarachnoidalblutung nach (Hunt & Hess 1968; Schwab *et al.* 2012)

Grad	Glascow Coma Scale	Hemiparese/Aphasie
I	15	Nein
II	13-14	Nein
III	13-14	Ja
IV	7-12	Ja/Nein
V	3-6	Ja/Nein

Tab. 2 Einteilung nach der World Federation of Neurological Surgeons; WFNS (Schwab *et al.* 2012)

Die zerebrale Computertomographie (CCT) wird zur Diagnostik bei Verdacht auf eine SAB verwendet. Das Ausmaß der Blutung wird anhand der Fisher Graduierung bestimmt (Tab.3).

Grad	
0	Kein Blut sichtbar
1	Lokaler, dünner Blutfilm
2	Diffuse, schmale SAB (>1mm)
3	Zisternale Tamponade (>1mm, lokal oder diffus)
4	Intraparenchymatöse oder – ventrikuläre Einblutung mit oder ohne SAB

Tab. 3 Modifizierte CT-Graduierung der SAB nach Fisher (Die ursprüngliche Graduierung entstand Ende der 70'er Jahre und entspricht nicht mehr der heutigen CT-Auflösung.) (Steiger und Reulen 2006)

Ist das CCT negativ, es besteht klinisch aber weiterhin der Verdacht auf eine SAB, wird eine Liquorpunktion (6-12 Stunden nach initialer Blutung) durchgeführt. Hierbei ist xanthochromer (gelblicher) Liquor nach Zentrifugation ein starkes Indiz für eine SAB. Des Weiteren kann im Liquor der Ferritin-Wert bestimmt werden. Bei Erhöhung (>15ng/ml) ist dies ein sehr sensibler, jedoch nicht spezifischer Marker zum Nachweis einer SAB (Tumani et al. 2010). Siderophagen, welche Hämosiderin phagozitieren, können auch viele Wochen nach einer stattgehabten SAB noch im Liquorzentrifugat nachweisbar sein (van Gijn and Rinkel 2001).

Aneurysmadetektion und Darstellung

Das Aneurysma selbst wird mittels Angiographie diagnostiziert. Die konventionelle und invasive Katheterangiographie mit digitaler Subtraktion (DSA) ist der Goldstandard. Heutzutage sind vor allem die CT-Angiographie (CTA) und MR-Angiographie (MRA) alternative Verfahren zur Darstellung rupturierter Aneurysmen. Vorteile der CTA und MRA gegenüber der DSA sind zum einen die relativ schnelle Verfügbarkeit, zum anderen das nicht-invasive Vorgehen und das Ausbleiben damit verbundener Risiken wie Blutungen oder Infektionen (Kouskouras *et al.* 2004). Die DSA mit 3D Rotationsangiographie ist trotzdem das sensitivste Verfahren um Aneurysmen nachzuweisen und zu rekonstruieren. Sie hat eine höhere räumliche Auflösung als die CTA und MRA und kann auch Aneurysmen darstellen die kleiner als 3-4mm sind (McKinney *et al.* 2008).

Therapie

Das Therapieziel ist die Vermeidung einer Reblutung durch Ausschalten des Aneurysmas vom Blutstrom. Als Therapieoptionen zur Behandlung von Aneurysmen stehen sich das neurochirurgische *Clipping* und das endovaskuläre *Coiling* gegenüber. Das Grundprinzip der operativen Therapie besteht darin, den Hals des Aneurysmas durch eine Titanklammer (*clip*) zu verschließen. Schon 1931 wurde von Norman Dott die erste Operation (*Clipping*) an einem intrakraniellen Aneurysma durchgeführt (Dott 1933). Durch die Einführung des Operationsmikroskops und die Weiterentwicklung der chirurgischen Instrumente sowie Clips konnten die Komplikationen der Aneurysmachirurgie dabei im Laufe der Zeit immer weiter vermindert werden (Chicoine 2003).

Als *Coiling* wird die endovaskuläre Intervention zur Ausschaltung von Aneurysmen bezeichnet, das heißt der Zugang erfolgt von innen über die, das Aneurysma tragende, Hirnarterie. Dabei wird das Aneurysma über einen dünnen Katheter sondiert und mit Platin-Mikrospiralen (*coils*) ausgefüllt, welche anschließend elektrolytisch, thermisch oder mechanisch abgelöst werden. Ziel hierbei ist die möglichst vollständige

Ausschaltung des Aneurysmas aus der Blutbahn, stabilisiert durch Bildung einer Endothelschicht über dem Aneurysmaeingang. In den 90'er Jahren hat man den Ansatz verfolgt, durch Auslösen einer Thrombose das Aneurysma zu verschließen. Guglielmi *et al.* kombinierten in den 80'er und frühen 90'er Jahren das Konzept der Elektrothrombose mit der endovaskulären Technologie, entwickelten somit ein abtrennbares Coilsystem und legten damit den Grundstein für die endovaskuläre Therapie von intrakraniellen Aneurysmen. Hierdurch kann ein effektives und oftmals dem *Clipping* äquivalentes Ergebnis erreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Krankenhausaufenthalt im Vergleich zum *Clipping* verkürzt wird und es zu schnelleren Erholung des Patienten kommt (Johnston *et al.* 2002; Molyneux *et al.* 2005).

Die ISAT-Studie (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) ist eine randomisierte, multizentrische Studie, die bei Patienten mit rupturiertem Aneurysma den klinischen Ausgang beider Behandlungsmethoden vergleicht. Hierbei wurden die Patienten jeweils für den endovaskulären Arm (*Coiling*) bzw. den neurochirurgischen Arm (*Clipping*) randomisiert (Molyneux *et al.* 2002). Initial zeigten sich wenige Unterschiede im Outcome der beiden Behandlungsarme. Allerdings waren die Ergebnisse der 1-Jahres-Verlaufskontrolle so überzeugend, dass es zu einer frühzeitigen Beendigung der Studie kam. Es zeigte sich, dass das endovaskuläre *Coiling* im Vergleich zum *Clipping* eine absolute Risikoreduktion von 6,9 % und eine relative Risikoreduktion von 22 % bezüglich eines klinisch schlechten Ausgangs aufwies. Die Langzeitverlaufskontrolle ergab, dass das Nachblutungsrisiko nach *Coiling* höher ist als nach *Clipping*. Dennoch war das Risiko gering und vergleichbar dem Risiko, eine SAB von einem anderen Aneurysma zu erleiden (Molyneux *et al.* 2009). Die ISAT-Studie hat somit bewiesen, dass endovaskuläres *Coiling* für gewisse rupturierte Aneurysmen eine sichere und effektive Alternative zum neurochirurgischen *Clipping* ist.

Generell wird daher die endovaskuläre Aneurysmathherapie oft bevorzugt, wobei je nach Lokalisation und Morphologie bei anderen Aneurysmen das *Clipping* hinsichtlich Kosten und klinischem Ausgang teils noch überlegen erscheint (Takao and Nojo 2007). Bei jedem Patienten müssen individuell die Lage, Form und Größe des Aneurysmas, Alter und Begleiterkrankungen des Patienten als auch die Erfahrung des behandelnden

Arztes berücksichtigt werden, bevor man sich für die eine oder andere Behandlung entscheidet (Seibert *et al.* 2011; Wiebers *et al.* 2003).

1.2 Folgeschäden der SAB

Ein Patient mit nachgewiesener SAB sollte schon allein wegen der hohen Gefahr der Nachblutung intensivmedizinisch überwacht werden. Intensivmedizinische Behandlung wird mit HH Grad ≥ 3 oder WFNS ≥ 3 notwendig. Patienten in weniger ernstem Zustand (1-2 HH) können notfalls bis zur Behandlung auf Normalstation verbleiben, solange hier eine engmaschige klinische Überwachung garantiert werden kann (Coppadoro and Citerio 2011).

Nachblutung

Abgesehen von der Ruptur an sich, ist die häufig auftretende Nachblutung einer der wichtigsten Faktoren, welcher den klinischen Ausgang bestimmt (Claassen *et al.* 2004). Eine durch eine Nachblutung bedingte, plötzliche Verschlechterung des klinischen Zustandes lässt sich bei bis zu 15 % der Patienten verzeichnen (Fujii *et al.* 1996). Die Dunkelziffer liegt wahrscheinlich um noch einiges höher, da sich die plötzliche Verschlechterung häufig vor der ersten Diagnostik ereignet. Bislang gibt es noch keine Möglichkeit diese frühen Nachblutungen medikamentös zu verhindern, die einzige Therapie ist die endovaskuläre oder chirurgische Aneurysmaausschaltung. Es wird geschätzt, dass ohne Behandlung des Aneurysmas 40 % der Patienten innerhalb eines Monats eine Nachblutung erleiden (Coppadoro and Citerio 2011). Die Letalität für Rezidivblutungen liegt bei 70 %. Vier Wochen bis ein halbes Jahr nach der Erstblutung sinkt das Nachblutungsrisiko kontinuierlich von anfänglich 1-2 % pro Tag auf konstant ca. 3 % jährlich (Molyneux *et al.* 2009; Winn *et al.* 1977). Dieser Wert ist nur geringfügig höher als das Rupturrisiko pro Jahr für klinisch nicht auffällig gewordene Aneurysmen (Wiebers *et al.* 2003).

Hydrozephalus

Ein akuter Hydrozephalus, eine krankhafte Erweiterung der liquorgefüllten inneren Flüssigkeitsräume des Gehirns, ist eine häufig auftretende Komplikation bei aneurysmaler SAB, welcher sich bei noch nicht bewusstlosen Patienten durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und psychischen Veränderungen bis zur Bewusstseinsstrübung bemerkbar macht. Der Hydrozephalus tritt meist innerhalb von 24 Stunden nach der SAB auf, kann sich aber auch noch zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln. Meist handelt es sich in diesem Rahmen um einen Hydrocephalus malresorptivus, eine Resorptionsstörung des Liquors, die durch Verklebung des Subarachnoidalraumes und insbesondere der Granulationes arachnoidales entsteht. Die Diagnose wird meist durch ein CCT gesichert. Eine Behandlung des Hydrozephalus ist unverzüglich durchzuführen, wobei dies durch eine externe Liquordrainage oder eine lumbale Drainage erfolgen kann. Bei der lumbalen Entlastung darf wegen der Gefahr der Einklemmung das Foramen magnum nicht verlegt sein (Steiner *et al.* 2013).

Ischämien

Innerhalb der ersten zwei Wochen nach einer aneurysmalen SAB kann es zu zerebralen Ischämien sowie neurologischen Defiziten kommen, den so genannten *delayed ischaemic neurological deficits* (DIND). Diese treten bei bis zu einem Drittel der Patienten auf (Lawton und Vates 2017; Rowland *et al.* 2012; van Gijn und Rinkel 2001). Trotz intensiver Forschung ist die Pathogenese der DIND nach SAB noch ungeklärt (Foreman 2016). Als Hauptursache der Infarkte werden intrakranielle Vasospasmen angesehen.

1.3 Definition des Vasospasmus

Zerebrale Vasospasmen sind umschriebene intrakranielle Gefäßverengungen, welche bei bis zu der Hälfte der behandelten Patienten auftreten. Vasospasmen werden meist zwischen dem 3. und 14. Tag nach SAB beobachtet und erreichen ihr Maximum um den 7. Tag (Poeck und Hacke 2006; Weir *et al.* 1978). Die Mechanismen zur Entwicklung von Vasospasmen sind auch nach jahrelanger Forschung noch nicht vollkommen verstanden. Eine wichtige Rolle haben vasoaktive Substanzen (Endotheline, Polypeptide), welche durch die Lyse der im Subarachnoidalraum befindlichen Erythrozyten freigesetzt werden und zu einer erhöhten Kontraktur der glatten Gefäßmuskulatur führen (Macdonald und Weir 1991; Seifert *et al.* 1995). Andere Studien zeigten, dass die endotheliale Dysfunktion durch entzündliche Veränderungen in den Gefäßwänden einen Vasospasmus verursachen kann (Dumont *et al.* 2003; Sasaki and Kikkawa 2013). Die Entstehung der zerebralen Gefäßkonstriktionen ist vermutlich ein komplexer, multifaktorieller Mechanismus (Kosty 2005).

Theorie der Vasospasmen

Vasospasmen führen zu einer Reduktion der Hirnperfusion mit potentiell nachfolgenden neurologischen Defiziten sowie zerebralen Infarkten (Coppadoro and Citerio 2011). Sie sind mit Abstand die bedeutendste Ursache der Sterblichkeit und der bleibenden Morbidität bei Patienten mit erfolgreich behandelten rupturierten Aneurysmen (Kassell *et al.* 1990). Viele klinische Studien wurden mit dem Ziel durchgeführt, diese Kette an Ereignissen zu unterbrechen. Beruhend auf den Studienergebnissen bekamen Patienten häufig ein komplexes Therapieschema aus Calciumantagonisten, hypertensiver, hypervolämischer Hämodilution (triple H-Therapie), sowie intraarteriell verabreichten Vasodilatoren (Dorsch and Nicholas 2002). Die Wirksamkeit invasiver Katheterbehandlungen, Methoden wie die intraarterielle Verabreichung von Vasodilatoren und die Ballon-Angioplastie, konnte bislang nicht belegt werden. Auch die Behandlung mit intravenös verabreichten selektiven Endothelin A Antagonisten, wie z.B. Clazosentan (Vajkoczy *et al.* 2005), hatte keinen signifikant positiven Effekt auf die Sterblichkeit und den klinischen Ausgang der Patienten (Macdonald *et al.* 2013; Stein *et*

al. 2006). Neuere Studien zeigen, dass Vasospasmen keine unabdingbare Voraussetzung für das Auftreten einer DIND und/oder eines schlechten klinischen Ausgangs sind (Dankbaar *et al.* 2009). So entwickeln 21 % der SAB Patienten ohne Vasospasmen und nur 20-30 % der SAB Patienten mit Vasospasmen eine DIND (Alaraj *et al.* 2009). Vasospasmen führen somit nicht notwendigerweise zu zerebralen Infarkten (positiver Vorhersagewert 70 %) (Rabinstein *et al.* 2004) und DINDs kommen ebenso in Abwesenheit von Vasospasmen vor (Stein *et al.* 2006). Daraus folgt, dass die mit unseren diagnostischen Verfahren erkennbaren Vasospasmen nicht der einzige Grund für DIND nach SAB sind.

Theorien der Schäden durch andere Mechanismen

Eine häufige Ursache für zerebrale Infarkte nach SAB ohne den Nachweis von Vasospasmen sind Behandlungskomplikationen. Des Weiteren kann der erhöhte intrakranielle Druck während des initialen Blutungsereignisses zu Hypoxie und Herniationen führen, was ebenfalls Infarkte zu Folge haben kann (Hoh *et al.* 2004). Es bleibt allerdings weiterhin ein Anteil von ungefähr 17 % Infarkten, bei dem die Ätiologie der DIND unklar bleibt (Wagner *et al.* 2013b). Hier werden verschiedene fokale und generalisierte pathophysiologische Mechanismen diskutiert, die zu DIND in Abwesenheit von in der Angiographie erkennbaren Vasospasmen führen. Es werden zum einen inflammatorische und thrombogene Reaktionen als auch der lokal toxische Effekt des Blutgerinnsels dafür verantwortlich gemacht (Dreier *et al.* 2000; Stein *et al.* 2006). Des Weiteren wurden Störungen in der zerebralen Autoregulation oder Veränderungen in der Mikrozirkulation als Gründe für DIND herangezogen (Dankbaar *et al.* 2009; Ohkuma *et al.* 2000). Ein weiterer wichtiger Mechanismus in der Entstehung von DIND in Abwesenheit von Vasospasmen scheint die kortikale Streudepolarisation zu sein (Dreier *et al.* 2006).

1.4 Bildgebende Methoden

Nachweis des Vasospasmus

Zum Nachweis von Vasospasmen werden die klinische Untersuchung, die transkranielle Dopplersonographie (TCD) und die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) angewandt. Die DSA ist bei der Identifikation von Vasospasmen der Goldstandard. Sie zeigt Verengungen in mittleren und großen intrakraniellen Arterien. Die TCD zeigt frühe Veränderungen in den Arterien. Das Expertenteam der *American Academy of Neurology* favorisiert die Verwendung der TCD, da schwere Vasospasmen mit hoher Zuverlässigkeit identifiziert werden können, vor allem in der A. cerebri media (Sloan *et al.* 1989). In letzter Zeit wurden auch die CT-Angiographie (CTA) und die MR-Angiographie verwendet, um Vasospasmen zu detektieren.

Die Hirnperfusionsmessung liefert wichtige Informationen über eine Veränderung der regionalen Durchblutung des Hirngewebes. Eine Folge des Vasospasmus, die Perfusionsverzögerung, ist mittels der in den Perfusionsmessungen im CT und MRT ermittelten Signal(Dichte)-Zeitkurven berechenbaren Verlängerung der Transitzeit (*mean transit time* MTT) oder der Zeit bis zum Kurvenmaximum (*time to peak* TTP) erkennbar (Greenberg *et al.* 2010).

Nachweis des Hirninfarkts

Im Falle einer akuten neurologischen Verschlechterung bzw. Symptomatik hilft die CCT oder die MRT einschließlich der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), die Ursache hierfür festzustellen. Die CCT ohne Kontrastmittel zeigt vor allem akute Blutungen und Infarkte, wenn diese bereits mehrere Stunden alt sind. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit wird initial häufig eine CCT durchgeführt. Die DWI weist hingegen den akuten ischämischen Infarkt am zuverlässigsten nach.

Das diffusionsgewichtete MRT stellt indirekt die Diffusion von Wasserstoffatomen im Extrazellularraum dar. Wenn sich ein zytotoxisches Hirnödem entwickelt, sinkt der apparente Diffusionskoeffizient (ADC) des Wassers, und es kommt zu einem in Relation

zum übrigen Hirngewebe hellen Signal in der DWI. Innerhalb von 30 Minuten nach dem initialen Ereignis kann sich bereits eine Signalsteigerung in der DWI zeigen (Burdette *et al.* 1998). Im Vergleich dazu hängt die Dichte im CT und das T2-gewichtete MR-Signal von einem wesentlichen Anstieg des extrazellulären Wassers ab, sodass sich eine Veränderung hier erst im subakuten Infarktstadium bei Ausbildung eines vasogenen Ödems entwickelt (Mullins *et al.* 2002). Erwähnt werden muss, dass das PET noch immer als Goldstandard bei der Darstellung der Hirnperfusion gilt. Diese Bildgebung wird allerdings dadurch limitiert, dass nur einige Zentren ein PET besitzen, seine Anwendung invasiv und komplex ist und zudem Strahlenexposition verursacht (Heiss and Sobesky 2008).

1.5 Neuere Methoden zum Nachweis globaler Hirnschäden

Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

DTI ist eine relativ neue MR Bildgebungstechnik, welche die gerichtete Kohärenz der Wasserdiffusion *in vivo* misst. Aufgrund der uniformen, kolinearen und hochgradig anisotropen Struktur der weißen Hirnsubstanz ist die DTI besonders geeignet, deren mikroskopische Struktur zu untersuchen. Vor allem bei Patienten mit Schädelhirntraumata (SHT) wurde diese Bildgebung angewandt, da traumatische axonale Nervenschäden (*traumatic axonal injury* = TAI) möglicherweise einen großen Anteil an der kognitiven Dysfunktion nach SHT haben (Hulkower *et al.* 2013). TAI sind mikroskopische Verletzungen, welche bei umfangreichen Hirnschäden auftreten. Auch bei Patienten mit Schizophrenie konnte anhand der DTI anderweitig nicht nachweisbare Veränderungen in der Konnektivität der weißen Substanz gefunden werden (Mandl *et al.* 2013). Eine aktuelle Studie bei SAB Patienten konnte mittels DTI eine Schädigung der für die Bewegungssteuerung wichtige Pyramidenbahn im Mittelhirn nachweisen (Yeo *et al.* 2012). Zudem konnte eine transiente Schädigung des für die Gedächtnisfunktion wichtigen Fornix und Cingulum durch DTI dargestellt werden (Hattingen *et al.* 2007; Hong *et al.* 2012).

^1H MR-Spektroskopie

Die ^1H MR-Spektroskopie ist eine nicht-invasive Methode um in-vivo Stoffwechselprodukte im Gehirn nachzuweisen, welche mittels konventioneller MRT oder CT nicht sichtbar sind.

1.6 Die Magnetresonanzspektroskopie (^1H -MRS)

Mittels Magnetresonanzspektroskopie lässt sich u.a. die chemische Umgebung einzelner Atome verschiedener Elemente untersuchen und somit sowohl die Struktur von Molekülen aufklären als auch ihre Konzentration in der untersuchten Probe bestimmen.

1.6.1 Physikalische Grundlagen

Die magnetische Kernresonanz wurde 1946 von Purcell und Bloch unabhängig voneinander entdeckt (Bloch 1946; Purcell *et al.* 1946). Bereits 6 Jahre später erhielten beide Forscher für Ihre grundlegenden Arbeiten den Nobelpreis in Physik.

Das Vorliegen eines magnetischen Moments einiger Atomkerne ist das Grundprinzip der Magnetresonanzspektroskopie. Atomkerne bestehen aus positiv geladenen Protonen und elektrisch neutralen Neutronen. Die Summe der Anzahl an Protonen und Neutronen eines Atomkerns ergibt die Nukleonenzahl. Ist diese ungerade, wie zum Beispiel im Wasserstoffkern, dann besitzen diese Atomkerne einen Drehimpuls, den sogenannten Kernspin I.

Bringt man nun ein biologisches Gewebe in ein äußeres Magnetfeld B_0 mit der Richtung z resultiert eine Präzession der Magnetisierungsvektoren der enthaltenen Protonen entlang dieser Richtung. Die Summe der Vektoren ergibt die Nettomagnetisierung. Diese ist jedoch in Längsrichtung nicht messbar. Um eine Auslenkung der Magnetisierung zu erreichen, wird ein Hochfrequenzimpuls verwendet. Dieser Hochfrequenzimpuls versetzt das Proton in einen Zustand höherer Energie

(Umorientierung des magnetischen Moments, ΔE ist proportional zur Stärke des Magnetfelds am Atomkern), nach dem Ausschalten des Impulses kehrt das Proton wieder in den Gleichgewichtszustand zurück. Die dabei freiwerdende Energie induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung. Die Spule zeichnet ein zeitlich moduliertes Hochfrequenzsignal auf. Anhand einer mathematischen Rechenoperation, der sogenannten Fourier-Analyse, kann jedes beliebige Signal in seine Frequenzkomponenten und zugehörigen Amplituden zerlegt werden (Albes 2013; Reiser *et al.* 2008).

Die Resonanzfrequenz von Protonen hängt dabei neben der Stärke des äußeren (statischen) Magnetfelds B_0 auch von lokalen (variablen) Magnetfeldern auf atomarer Ebene ab. Da Protonen in verschiedener chemischer Nachbarschaft unterschiedlichen Magnetfeldern ausgesetzt sind (individuelle Elektronendichten führen zu individuellen Induktionsströmen, welche wiederum das äußere Magnetfeld unterschiedlich stark beeinflussen), weisen diese Protonen unterschiedliche Resonanzfrequenzen auf. Diese charakteristischen Resonanzfrequenzen lassen auf die elektronische Umgebung der Protonen rückschließen, sowie über ihre magnetischen Wechselwirkungen mit benachbarten Atomkernen. Mittels ^1H MRS lassen sich daher anhand der charakteristischen Resonanzfrequenzen, der in einem Molekül enthaltenen Protonen, sowohl einzelne Metabolite voneinander unterscheiden, als auch ihre relative Konzentration über die Integrale ihrer einzelnen Signale im Spektrum abschätzen (Hesse *et al.* 2005). Um eine von der Stärke des äußeren Magnetfelds unabhängige Zuordnung der Signale zu ermöglichen, wird in der ^1H MRS die Resonanzfrequenz der Protonen in Tetramethylsilan (TMS = $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) als Referenz genutzt und die Resonanzfrequenz anderer Protonen dazu ins Verhältnis gesetzt. Die Resonanz von TMS ist im ^1H -Spektrum der Nullpunkt der Skala (Albes 2013). Der Frequenzunterschied anderer Protonen wird „chemische Verschiebung“ (*chemical shift*) genannt und in *parts per million* (ppm) angegeben.

1.6.2 Metaboliten

Zur Darstellung der Metabolitenveränderungen gibt es grundsätzlich zwei Ansätze. Man kann einerseits die absoluten Konzentrationen in mmol/l berechnen oder andererseits relative Metabolitenquotienten bilden.

In letzterer Methode wird als Referenzmetabolit meist Kreatin oder derselbe Metabolit aus einer gesunden Hirnregion verwendet. Dabei wird davon ausgegangen, dass gemessene Kreatinkonzentrationen bei gesunden Menschen interindividuell vergleichbar sind. Ist dies jedoch nicht der Fall, ergeben sich zu hohe bzw. zu niedrige Quotienten. Werden andere Metaboliten, die zum Beispiel im selben erkrankten Gewebe gemessen wurden, ins Verhältnis gesetzt, so heben sich gleichsinnige Konzentrationsänderungen auf und werden aus dem Quotienten nicht ersichtlich. Aus diesem Grund ist die Ermittlung der absoluten Konzentrationen zu bevorzugen, durch diese Methode sind Daten aus verschiedenen Zentren auch besser vergleichbar.

Es können nicht alle neurochemischen Komponenten des Gehirns mit der ^1H -MR-Spektroskopie gemessen werden. Die Metaboliten, die für diese Arbeit von Bedeutung sind, werden im Folgenden näher beschrieben.

N – Acetyl – Aspartat (NAA)

Die Aminosäure N-Acetyl-Aspartat (NAA) ist nach Glutamat der zweithäufigste Metabolit des menschlichen ZNS. Seine Bedeutung für das Hirngewebe wird auch dadurch deutlich, dass es in der ^1H -MRS die stärkste Signalintensität liefert. Der Peak des NAA befindet sich bei 2,01 ppm. NAA wurde zum ersten Mal im Jahr 1956 von Tallan *et al.* beschrieben, jedoch ist seine biologische Rolle noch immer nicht komplett geklärt. NAA kommt fast ausschließlich in Neuronen vor und gilt daher als sensitiver Marker für gesunde und funktionstüchtige Neurone (Michaelis *et al.* 1993; Rango *et al.* 1995; Soher *et al.* 1996). In den letzten Jahren wurden für die funktionelle Rolle von NAA im Nervensystem vier Haupthypothesen formuliert: 1) NAA ist als organischer Osmolyt ein Gegenspieler des Anioneneffekts in Neuronen, 2) NAA ist eine unmittelbare Vorstufe für die Enzym-vermittelte Biosynthese des wichtigen neuronalen Dipeptids N-

Acetylaspartyglutamat (NAAG), 3) NAA liefert für die Lipid- und Myelinsynthese in Oligodendrozyten einen großen Anteil des Aspartats, und 4) NAA ist am Energiemetabolismus in neuronalen Mitochondrien beteiligt (Moffett et al. 2007). Die Konzentration von NAA ist bei gesunden Erwachsenen sehr stabil, während man bei verschiedensten neurologischen Erkrankungen eine Erniedrigung an NAA im Gehirn nachgewiesen hat (Moffett *et al.* 2007; Rigotti *et al.* 2011).

Bei Erkrankungen, die zu einem Verlust der neuronalen Integrität führen, wie z. B. Gehirnfarkte oder multipler Sklerose, ist häufig ein Abfall der NAA-Signalintensität zu erkennen (Rigotti *et al.* 2007). Ebenso wurde nachgewiesen, dass die NAA-Konzentration im Gehirn bei Patienten mit Hirntumoren, Schädelhirntraumata, Alzheimer-Demenz oder Schizophrenie pathologisch erniedrigt ist (Duijn et al. 1992; Federico et al. 1994; Garnett et al. 2000; Moffett et al. 2007; Porto et al. 2011; Maudsley et al. 2017).

Da NAA in den Mitochondrien synthetisiert wird (Abb.1), kann es als Marker für die Integrität und Funktion der Mitochondrien in Neuronen angesehen werden (Ariyannur *et al.* 2008).

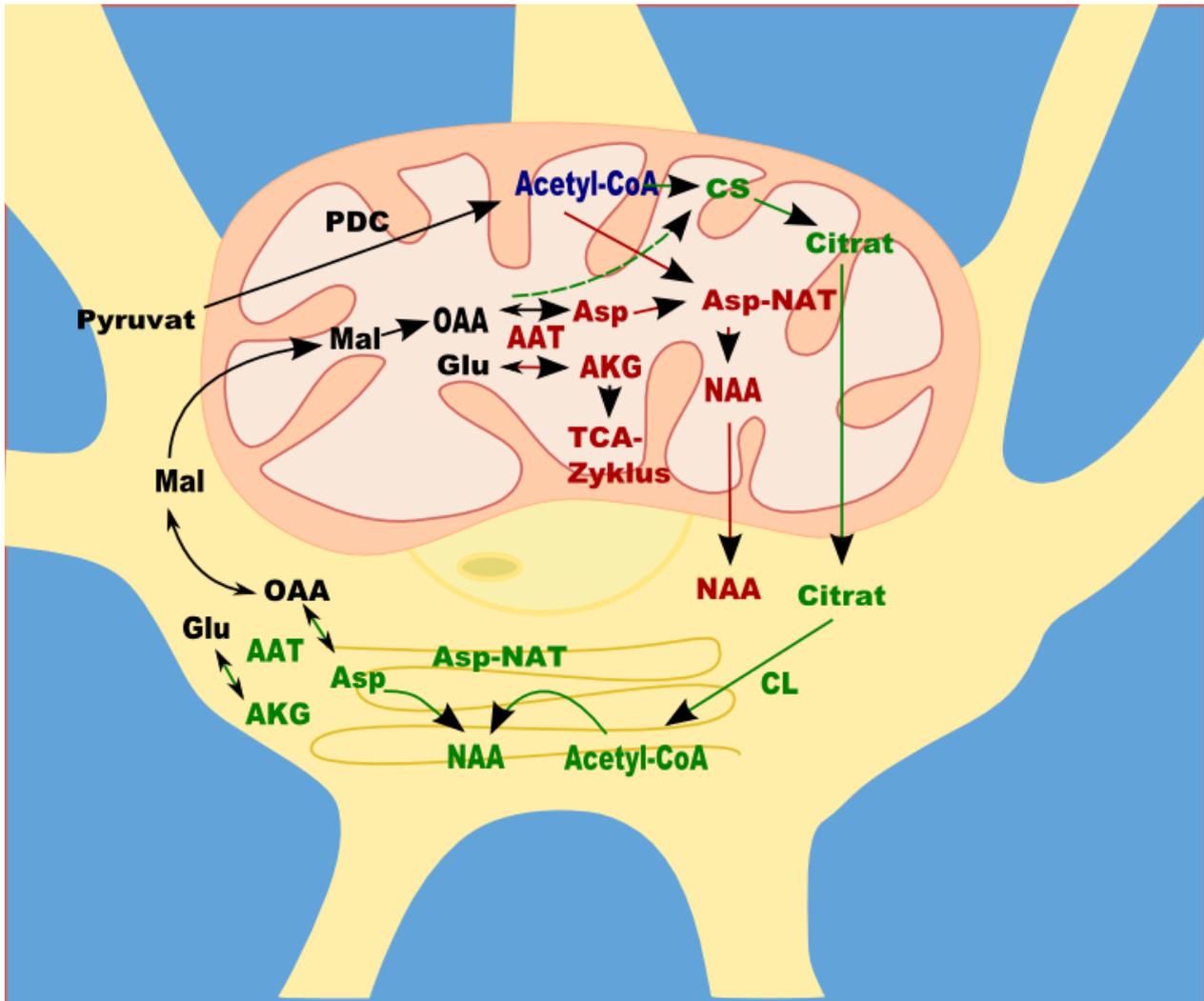


Abb. 1 NAA-Synthese im Neuron: NAA kann aus Acetyl-CoA auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert werden. Zum einen im Mitochondrium aus Aspartat und Acetyl-CoA mittels Asp-NAT (roter Pfad), zum anderen im Endoplasmatischen Retikulum durch die zytoplastische Asp-NAT, welche Acetyl-CoA aus Citrat verwendet (grüner Pfad). AAT: Aspartat-Aminotransferase; Asp-NAT: Aspartat-N-Acetyltransferase; CL: Citratlyase; CS: Citratsynthase; Glu: Glutamat; Mal: Malat; OAA: Oxalacetat; PDC: Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex nach (Moffett *et al.* 2013).

Gesamt-Cholin (Cho)

Trotz seiner normalerweise eher niedrigen Konzentrationen führt Cho zu einem signalintensiven Peak bei 3,20 ppm. Gesamt-Cholin (Cho) setzt sich aus freiem Cholin und aus cholinhaltigen Verbindungen wie Phosphocholin und Glycerolphosphocholin zusammen, welche hauptsächlich zum Cho-Signal beitragen. Sie sind Metaboliten des Phospholipidstoffwechsels und spielen eine entscheidende Rolle in der Struktur und Funktion von Zellmembranen. Schwankungen im Cho-Signal werden daher mit Veränderungen im Zellmembranauf- oder abbau in Verbindung gebracht. Eine Cho-Erhöhung kann auf eine Zunahme der Zellmembrandichte hinweisen, wie unter anderem im Fall von malignen Tumoren wie Prostatakarzinomen, Mammakarzinomen oder Hirntumoren (Glunde et al. 2011; Herminghaus et al. 2002). Auch in neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Sklerose konnten erhöhte Cho-Werte festgestellt werden und wurden hier mit der Beschädigung des Myelins durch Entzündung oder Demyelinisierung in Zusammenhang gebracht (Bracken et al. 2011; Hattingen et al. 2011).

Gesamt- Kreatin (Cr)

Das Gesamt-Kreatin setzt sich aus Kreatin und Phosphokreatin zusammen. Das Hauptsignal des Cr tritt bei 3,03 ppm auf. In einer von der Kreatinkinase katalysierten Reaktion dient Phosphokreatin als Phosphatgruppendedonator, um aus Adenosindiphosphat (ADP) den Energieträger Adenosintriphosphat (ATP) zu bilden. Aus diesem Grund wird das Kreatin-Signal zur Untersuchung des Energiestoffwechsels herangezogen. Da bei gesunden Probanden die Konzentration an Cr relativ stabil ist, wird es in der ¹H-MRS häufig als interne Referenz für die Quantifizierung genutzt. Eine deutliche Erniedrigung des Cr-Signals tritt zum Beispiel in Meningeomen oder Gehirn-Metastasen auf (Howe et al. 2003). In einigen Gliomen kann erhöhtes Kreatin als ein indirektes Maß der Infiltrationsaktivität der Tumorzellen in das normale Gliagewebe gelten (Galanaud et al. 2003; Hattingen et al. 2008b). In diesem Zusammenhang zeigten Hattingen et al.

(2008a), dass erhöhtes Kreatin in WHO Grad II Gliomen ein schnelleres Voranschreiten des Krankheitsverlaufes zur Folge haben kann.

Glutamin (Gln) und Glutamat (Glu)

Glutamat und Glutamin sind aufgrund ihrer annähernd gleichen chemischen Verschiebung in der ^1H -MRS bei Feldstärken unter 3 T nicht getrennt voneinander zu detektieren und werden daher häufig als Glx zusammengefasst. In ^1H -MRS mit höheren Feldstärken mit entsprechend höherem Signal-Rausch-Abstand und besserer spektraler Auflösung (4 T-7 T), sowie durch die Weiterentwicklung der spektralen Bearbeitungstechniken ist es inzwischen möglich, Glutamat und Glutamin auch einzeln zu evaluieren (Ramadan *et al.* 2013). Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des ZNS. Glutamin dient als Regulator des Glutamat-Haushalts. Eine Glx-Erhöhung konnte zum Beispiel bei der hepatischen Enzephalopathie beobachtet werden. Dies erklärt sich dadurch, dass durch den erhöhten Blut-Ammoniak-Spiegel die Glutamin-Synthese angeregt wird (Rovira *et al.* 2008). Ebenso wurde eine Glx-Erhöhung in verschiedenen psychischen und neurologischen Erkrankungen, wie multipler Sklerose, Hirntumoren und Epilepsie festgestellt (Ramadan *et al.* 2013). Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder leichter kognitiven Beeinträchtigung eine Erniedrigung an Glx gezeigt (Riese *et al.* 2015; Rupsingh *et al.* 2011; Zeydan *et al.* 2017).

Laktat

Die Laktat-Konzentration liegt im gesunden Hirngewebe in der Regel unterhalb der Nachweisgrenze. Das Vorliegen von Laktat spricht für einen Zustand der Hypoxie, da Laktat als Endprodukt bei der anaeroben Glykolyse entsteht. Erhöhte Laktatkonzentrationen treten daher bei Beeinträchtigungen der zerebralen Blutversorgung auf, wie z. B. nach einem Schlaganfall, Traumata oder Tumoren (Yanai *et al.* 1997).

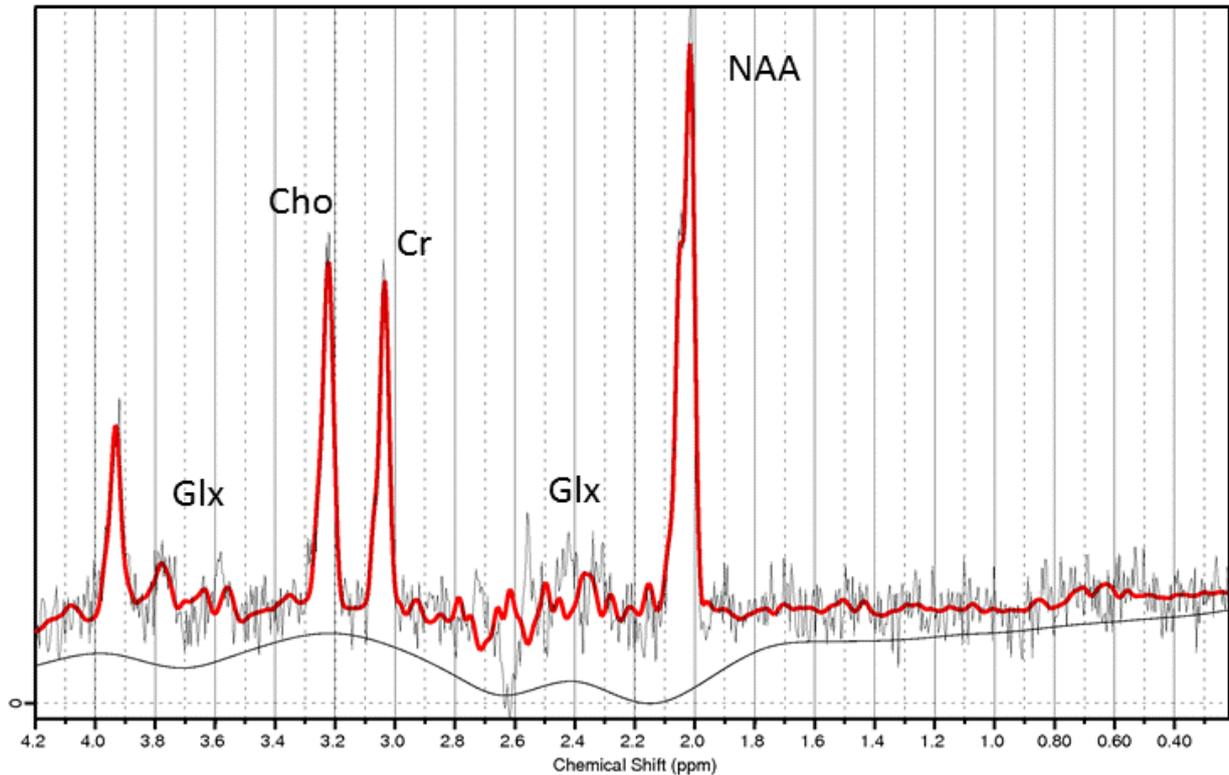


Abb. 2 Beispiel eines ^1H MR-Spektrums eines SAB-Patienten aus unserer SAB-Studie. Rote Kurve: LCMoDel Fit. Während NAA, Cho und Cr eindeutige Peaks liefern, ist Glx nicht als einzelnes Signal zu sehen. Die beiden Glx-Beschriftungen geben den Bereich an, in dem die entsprechenden Signale liegen. Die Quantifizierung erfolgt durch den LCMoDel Fit mit Modellspektren, die die Signalform von Glx rekonstruieren.

1.7 Fragestellung

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Subarachnoidalblutungen einen über die Vasospasmen induzierten und andauernden Hirnschaden verursachen. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass auch bei unauffälligen MR-Untersuchungen Patienten nach einer SAB weiterhin unter kognitiven Einschränkungen wie Fatigue, Depression oder Schlaflosigkeit leiden. Diese Symptome können auch noch Jahre nach der akuten SAB vorhanden sein und sind unabhängig vom Vorliegen von Infarktarealen (Ellmore et al. 2013; Kutlubaev et al. 2012; Ljunggren et al. 1985; Macdonald und Schweizer 2017; Ogden et al. 1993; Romner et al. 1989).

Durch ^1H -MRS können metabolische Veränderungen und durch MR Perfusionsmessung Veränderungen der Perfusion in jeder Hirnregion detektiert werden, soweit keine Artefakte vor allem durch schädelbasisnahe Magnetfeldinhomogenitäten vorhanden sind. Dies kann, basierend auf der zugrunde liegenden Anatomie, in definierten Hirnarealen und im Verhältnis zu den arteriellen Stromgebieten durchgeführt werden. Die Kombination der beiden Bildgebungsverfahren erscheint daher geeignet, um metabolische Veränderungen nach SAB in hämodynamisch normalen Hirnarealen und in Hirnarealen mit veränderter Durchblutung zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

Das Ziel dieser Studie war es, mittels ^1H -MRS herauszufinden, ob metabolische Veränderungen bei Patienten mit aSAB sich auf die perfusionsgestörten Hirnareale beschränken, oder ob, und wenn ja in welchem Ausmaß, sich auch im normal perfundierten Hirngewebe Veränderungen zeigen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Studie wurde in der Neuroradiologie der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt am Main durchgeführt. Es handelte sich dabei um eine prospektive Studie.

Die Daten der MR-Untersuchungen waren Teil der klinischen Studien der *Co-operative Study of Brain Injury Depolarizations* (COSBID), welche durch die lokale Ethikkommission genehmigt wurde. Die Magnetresonanzspektroskopie (¹H-MRS) wurde dem regulären MR-Studienprotokoll hinzugefügt.

In die Studie wurden Patienten mit akuter aneurysmatischer SAB aufgenommen. Bei Nachweis dieser wurde zusätzlich eine ¹H-MRS durchgeführt. Vorhandene Kontraindikationen für MR-Untersuchungen wie implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder Gefäßclips aus ferromagnetischem Material stellten ein Ausschlusskriterium dar. Die Kontrollgruppe bildete sich aus Patienten mit inzidentellen Aneurysmen (Seifert *et al.* 2008). Dies wurde ebenfalls von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Die ¹H-MRS wurde zusätzlich durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde alters- und geschlechtsspezifisch auf die Patienten mit aSAB abgestimmt. Insgesamt ergaben sich nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 69 Studienteilnehmer. Die Anzahl der Patienten mit aSAB betrug 58, davon waren 42 weiblich. Das Alter lag zwischen 32 und 81 Jahren, was ein Durchschnittsalter von 55 Jahren ergab. Die Kontrollgruppe bestand aus 11 Personen, davon waren 8 weiblich. Ihr Alter lag zwischen 23 und 73 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 50 Jahren.

Die MR-Untersuchung wurde bei den Patienten in der Zeit zwischen der Initialblutung und dem Ende des Auftretens von Vasospasmen (maximal 14 Tage) durchgeführt (Weir *et al.* 1978). Bei klinischer Verschlechterung wurde die Untersuchung wiederholt, wodurch Zeit und Anzahl der Folge-MRTs angesichts der individuellen, klinischen Notwendigkeit variieren. So hatten 28 der 58 Patientin zwischen einem und acht Folge-MRTs (im Mittel zwei). Die Folge-MRTs wurden in einem Zeitraum von 3 bis 21 Tage nach der Initialblutung durchgeführt.

2.2 MR-Messungen

Die Standard Magnetresonanztomographie des Gehirns wurde auf einem 3-Tesla-MR-Gerät (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Für alle Studienteilnehmer war das Protokoll identisch. Es umfasste eine T2-gewichtete Sequenz, T2*-gewichtete Sequenz, *single shot echo-planare* diffusionsgewichtete Aufnahmen ($b = 1000$) mit ADC (*apparent diffusion coefficient*) Karten, sowie *Time-of-Flight*-MR-Angiographie (MRA; 3D *multi-light* TOF) und MR-Perfusionsmessung. Die MR-Perfusionsmessung wurde nach intravenöser Kontrastmittelgabe (0,05 mmol/kg) von Gadobutrol (*Power Injektor*, Flussrate 5 ml/s) gefolgt von einem 20 ml Bolus mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung mit der gleichen Flussrate mittels einer stark T2*-gewichteten echoplanaren *Dynamic Susceptibility Contrast*, DSC) durchgeführt.

Die Spektroskopie wurde am selben MRT unter Benutzung derselben 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Hierzu wurde eine zweidimensionale (2D) *chemical shift imaging* Technik verwendet. Als spezielle Methode wurde die *chemical shift imaging semiLASER* (CSI-semiLASER) Sequenz benutzt (Scheenen *et al.* 2008). Die 2D ¹H-MRS wurde axial beidseitig auf Höhe des Centrums semiovale platziert. Das Zielvolumen wurde auf eine Größe von 100 x 700 x 15 mm³ angepasst. Vor der räumlichen Fourier-Transformation, wurde die Matrix auf 36 x 36 extrapoliert. Dies resultierte in einer Voxelgröße von 7,5 x 7,5 x 15 mm³.

Parameter	Wert	Einheit
Feldstärke	3	Tesla
Echozeit	35	ms
Repetitionszeit	1500	ms
Matrix	16x16	
Field of View	240 x 240	mm ²
Matrix	16 x 16	
Schichtdicke	15	mm
Dauer	04:45	min
Ziel-/und Shimvolumen	100 x 70 x 15	mm ³
Extrapolierte Matrix	36 x 36	
Resultierende Voxelgröße	7,5 x 7,5 x 15	mm ³

Tab. 4 Messparameter der ¹H-MR-Spektroskopie

2.3 Auswertung

2.3.1 ¹H-MRS

Die ¹H-MRS Spektren wurden offline an einem Linux Arbeitsplatz analysiert. Dazu wurde ein graphisches Benutzer-Interface verwendet (*Data Selection and Evaluation of Parameter Images*; DSEPI), welches von U. Pilatus und D. Vronski im Brain Imaging Center Frankfurt am Main entwickelt wurde. Mittels DSEPI wurden bildgesteuert (basierend auf den Referenzbildern) die FIDs (*Free Induction Decay*) von den aSAB-Daten ausgelesen. Die Analyse der FIDs erfolgte mithilfe des Spektren-Bearbeitungs-Programms LCMoDel (Provencher 1993, <http://s-provencher.com>). LCMoDel wertet die Spektren anhand von Linearkombinationen von Modellspektren aus, was als das geeignetste Verfahren zur Analyse von Spektren mit kurzen Echozeiten angesehen wird (Kanowski *et al.* 2004). Zur Korrektur der Grundlinie wurden bekannte Signale von Makromolekülen herangezogen. Die vom Programm bereitgestellte Cramér-Rao-Ungleichung wurde verwendet, um Qualität und Reliabilität der Spektren zu beurteilen, Daten mit Werten unter 20 % wurden nicht in die Analyse eingeschlossen (Provencher 1993). Alle Spektren der ausgewählten Voxel wurden zusätzlich visuell nach den von Kreis beschriebenen Kriterien auf Artefakte untersucht (Kreis 2004) und nur Spektren mit entsprechender Qualität in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren wurde eine unabhängige Messung an einem kalibrierten Phantom durchgeführt. In Bezug auf diese Daten wurde die absolute Metabolitenkonzentration berechnet. Die Konzentrationen wurden in Relation zueinander angegeben (*arbitrary units*, a.u.), ihre Werte in mmol/l entsprechen jedoch ungefähr den veröffentlichten Daten.

Zum einen wurden die Metabolitenkonzentrationen (NAA, Cho, Glx, Cr) in den vier verschiedenen arteriellen Stromgebieten (linke ACA, rechte ACA, linke MCA, rechte MCA) gemittelt, wobei die *Regions of Interest* (ROIs) der 4 Gefäßterritorien anhand der zu Grunde liegenden Anatomie definiert wurden (Vatter *et al.* 2011). Zum anderen wurden die Metabolitenkonzentrationen im gesamten gemessenen Bereich (ACA und MCA beider Hemisphären) gemittelt. Dieser Wert erhielt die Bezeichnung „global“. Es wurde nicht versucht, Voxel mit verminderter Perfusion oder infarziertem Gewebe

auszuschließen. Bei den Patienten mit mehreren Folge-MRTs wurden die Metabolitenwerte aller MRTs für jedes Stromgebiet gemittelt.

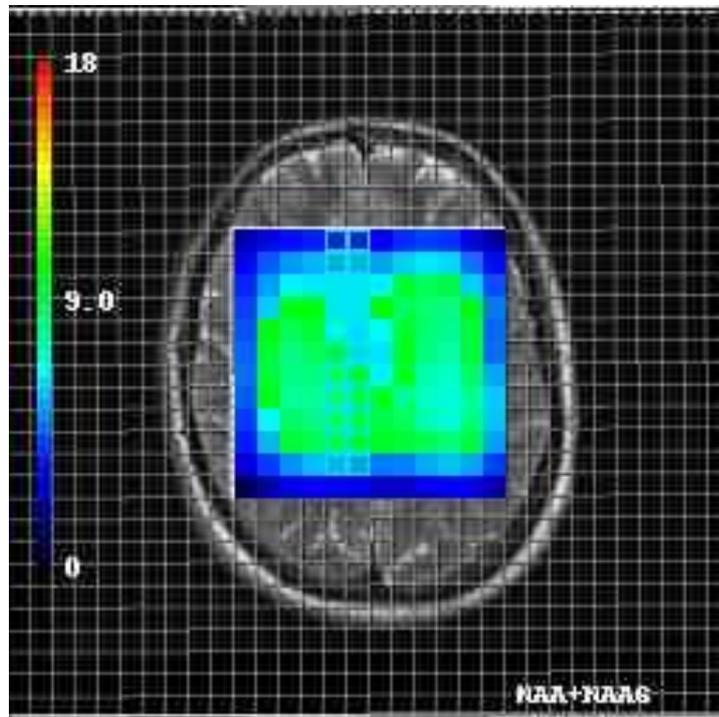


Abb. 3 Beispiel einer NAA-Konzentrationskarte durch ^1H MRS der ROI aus unserer Studie– hervorgehoben das Stromgebiet der rechten ACA. Die Farbe repräsentiert die Konzentration an NAA (blau - wenig, grün/gelb - viel).

2.3.2 DSC-MRT

Zur Analyse der relativen MTT der MR-Perfusionsdaten verwendeten wir die Syngo®-Software (Siemens Medical Systems) mit den Standardalgorithmen, welche sich auf die *First-Pass*-Daten beziehen (Ostergaard *et al.* 1996; Rosen *et al.* 1990). Die MTT-Karten wurden mithilfe des im Zentralvolumentheorem spezifizierten Verhältnisses berechnet: $\text{MTT} = \text{CBV}/\text{CBF}$ (Sorensen *et al.* 1999). Auf der gleichen Ebene des ^1H -MRS-Schnittbildes wurden grauskalierte rMTT-Karten generiert. Diese glich man mit den kongruenten DWI/ADC-Karten und T2-gewichteten Bildern ab. Es wurde in allen vier ROIs (ACA und MCA von beiden Hemisphären) überprüft, ob eine Perfusionsstörung (>2 s MTT Verringerung im Vergleich zum kontralateral gesunden Gewebe) oder infarzierte Areale vorliegen (Vatter *et al.* 2011). Dementsprechend wurden die ROIs als perfusionsgestört oder unauffällig definiert.

2.4 Statistische Analyse

Für die statistischen Analysen wurde das Programm STATISTICA (Version 7.0, StatSoft) verwendet.

Zur statistischen Analyse wurden vier Gruppen definiert:

- a) alle Patienten mit aSAB: SAB^o (n = 58),
- b) aSAB Patienten mit Infarkt und/oder Perfusionsstörung: SAB⁺ (n = 46)
- c) aSAB Patienten ohne Infarkt oder Perfusionsstörung: SAB⁻ (n = 12)
- d) Kontrollgruppe: Kontrolle (n = 11)

Wenn Patienten mehrere MRTs erhalten hatten, wurde eine Mittelung der Daten durchgeführt. War in einem MRT eine Perfusionsstörung oder Infarkt vorhanden, wurden die Daten der Gruppe SAB⁺ hinzugefügt.

1. Es sollte untersucht werden, ob sich die Metabolitenkonzentrationen (NAA, Cho, Cr, Lac) der arteriellen Stromgebiete (ACA und MCA beider Hemisphären) zwischen den einzelnen Gruppen unterschied. Hierzu wurden die Daten mit ANOVA analysiert. Signifikante Unterschiede für die einzelnen Metaboliten wurden durch Kontrastanalyse in ANOVA bestimmt.
2. Im Originalspektrum wurde zudem untersucht, ob ein Laktatpeak (positives Doubletsignal bei $\sigma = 1,3$ ppm) vorhanden ist.
3. Das NAA/Cho-Verhältnis wurde für alle aSAB Patienten berechnet.
4. Für die Konzentrationen und das Verhältnis wurde mittels Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho) untersucht, ob eine Korrelation mit dem Hunt & Hess Grad besteht.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich SAB° gegen Kontrolle

Im Folgenden wurden alle Patienten die eine aSAB aufwiesen mit der Kontrollgruppe verglichen.

Alle Patienten mit aSAB (SAB°) zeigten dabei eine signifikante globale NAA-Erniedrigung. Darüber hinaus stellte sich NAA in der SAB°-Gruppe im Vergleich zur Kontrolle auch in jedem einzelnen Stromgebiet erniedrigt dar. Cho wies global bei allen Patienten mit aSAB eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. In den Stromgebieten zeigte sich Cho nur im Bereich der ACA signifikant erhöht. Im Bereich der MCA setzte sich dieser Trend fort, erreichte aber keine Signifikanz. Glx zeigte dahingegen weder eine globale noch eine Veränderung im ACA-Stromgebiet. Jedoch stellte sich eine signifikante Erniedrigung von Glx im Stromgebiet der linken MCA dar. Bei Cr konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (Wagner et al. 2013a).

		NAA			Glx			Cho			Cr		
Stromgebiet	Seite	SAB°	Kontrolle	p-Wert	SAB°	Kontrolle	p-Wert	SAB°	Kontrolle	p-Wert	SAB°	Kontrolle	p-Wert
ACA	rechts	9,67 [1,73]	11,56 [0,93]	0,00	11,61 [2,28]	11,97 [1,27]	0,61	2,71 [0,50]	2,39 [0,22]	0,04	8,18 [1,19]	8,44 [0,87]	0,5
	links	9,98 [2,05]	11,55 [0,97]	0,02	11,64 [2,64]	12,82 [1,46]	0,16	2,77 [0,59]	2,41 [0,28]	0,06	8,28 [1,34]	8,64 [0,91]	0,39
MCA	rechts	9,24 [1,91]	11,13 [1,00]	0,00	9,06 [2,08]	9,64 [1,29]	0,37	2,28 [0,48]	2,02 [0,31]	0,09	6,61 [1,15]	6,78 [0,53]	0,63
	links	10,34 [2,18]	12,24 [0,85]	0,01	10,22 [2,50]	12,10 [1,41]	0,02	2,71 [0,57]	2,41 [0,29]	0,1	7,84 [1,26]	8,18 [0,53]	0,38
global		9,84 [1,75]	11,62 [0,81]	0,00	10,67 [2,32]	11,63 [1,31]	0,12	2,63 [0,49]	2,31 [0,24]	0,04	7,76 [1,20]	8,01 [0,68]	0,44

Tab. 5 Darstellung der Metabolitenkonzentrationen (in a.u.) bei SAB° (n=58) und der Kontrollgruppe (n=11) im Vergleich mit den zugehörigen p-Werten, in eckigen Klammern die Standardabweichung

3.2 Vergleich SAB⁺, SAB⁻ und Kontrolle

Die Gruppen SAB⁺, SAB⁻ und Kontrolle wurden untereinander verglichen.

In keiner der drei Gruppen konnten Laktatspitzen nachgewiesen werden. Cr zeigte in keiner der Vergleichsreihen signifikante Veränderungen. Cho war weder im Vergleich von SAB⁺ gegen Kontrolle noch im Vergleich SAB⁺ gegen SAB⁻ signifikant verändert. NAA zeigte im Vergleich SAB⁺ gegen SAB⁻ ebenfalls keine Signifikanz.

Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse aufgeführt.

Die SAB⁺ -Gruppe zeigte eine signifikante globale NAA-Erniedrigung und zusätzlich eine NAA-Erniedrigung in jedem einzelnen Stromgebiet im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die SAB⁻-Gruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls eine signifikante NAA-Erniedrigung auf. Diese konnte sowohl global als auch in den einzelnen Stromgebieten gezeigt werden.

Glx wies beim Vergleich SAB⁺ gegen die Kontrolle nur im Bereich der linken MCA eine signifikante Erniedrigung auf. Weder global noch in den übrigen Stromgebieten zeigten sich signifikante Veränderungen. Es konnte allerdings eine globale Glx-Erniedrigung beim Vergleich SAB⁻ gegen die Kontrolle nachgewiesen werden. In diesem Vergleich zeigte sich auch in den Bereichen der linken MCA und linken ACA eine signifikante Glx-Erniedrigung. Beim Vergleich SAB⁺ gegen SAB⁻ ließ sich eine globale Glx-Erhöhung nachweisen. Eine Glx-Erhöhung zeigte sich ebenfalls in den Stromgebieten der linken ACA und linken MCA.

Cho wies nur im Vergleich SAB⁻ gegen die Kontrolle im Bereich der rechten ACA eine signifikante Erhöhung auf (Wagner et al. 2013a).

		SAB ⁻ gegen Kontrolle				SAB ⁺ gegen Kontrolle				SAB ⁺ gegen SAB ⁻			
Stromgebiet	Seite	NAA	Glx	Cho	Cr	NAA	Glx	Cho	Cr	NAA	Glx	Cho	Cr
ACA	Rechts	9,76 [2,23]	10,7 [2,38]	2,96 [0,67]	8,3 [1,47]	9,65 [1,60]	11,84 [2,21]	2,64 [0,44]	8,15 [1,12]				
	p-Wert	0,02	0,13	0,01	0,8	0,00	0,85	0,07	0,43	0,84	0,12	0,05	0,7
	Links	9,61 [2,76]	9,98 [2,85]	2,9 [0,78]	7,91 [1,81]	10,07 [1,85]	12,08 [2,43]	2,73 [0,53]	8,37 [1,20]				
	p-Wert	0,04	0,01	0,07	0,25	0,01	0,33	0,06	0,49	0,49	0,01	0,4	0,29
MCA	Rechts	9,33 [2,38]	8,26 [2,18]	2,4 [0,64]	6,6 [1,46]	9,22 [1,80]	9,26 [2,02]	2,25 [0,43]	6,61 [1,07]				
	p-Wert	0,03	0,08	0,09	0,7	0,00	0,55	0,10	0,61	0,87	0,14	0,35	0,97
	Links	9,54 [3,01]	8,34 [3,47]	2,72 [0,83]	7,16 [1,95]	10,55 [1,88]	10,73 [1,93]	2,71 [0,49]	8,28 [0,96]				
	p-Wert	0,01	0,00	0,26	0,11	0,01	0,03	0,06	0,58	0,15	0,00	0,95	0,04
Global		9,56 [2,34]	9,32 [2,69]	2,74 [0,71]	7,49 [1,65]	9,92 [1,56]	11,03 [2,11]	2,60 [0,42]	7,83 [1,05]				
	p-Wert	0,01	0,01	0,07	0,30	0,00	0,27	0,06	0,52	0,53	0,01	0,36	0,33

Tab. 6 Darstellung der Metabolitenkonzentrationen (in a.u.) der Gruppen SAB⁺ und SAB⁻ im Vergleich mit den zugehörigen p-Werten, in eckigen Klammern die Standardabweichungen

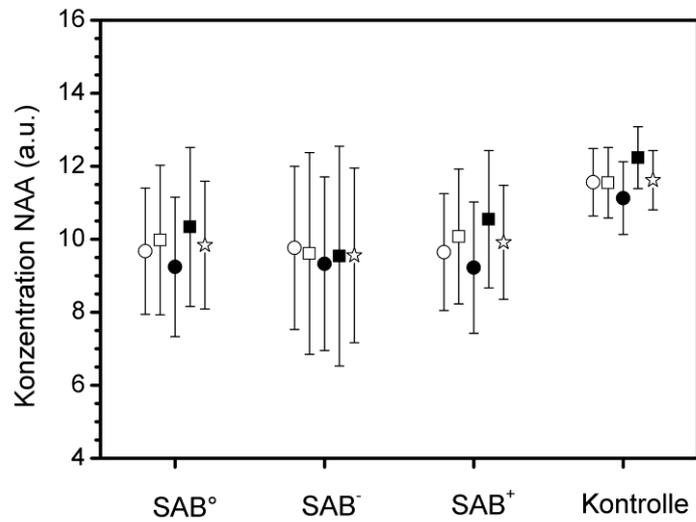


Abb. 4 Verteilung der NAA-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten (weißer Kreis: ACA rechts, weißes Quadrat: ACA links; schwarzer Kreis: MCA rechts; schwarzes Quadrat: MCA links; weißer Stern: global)

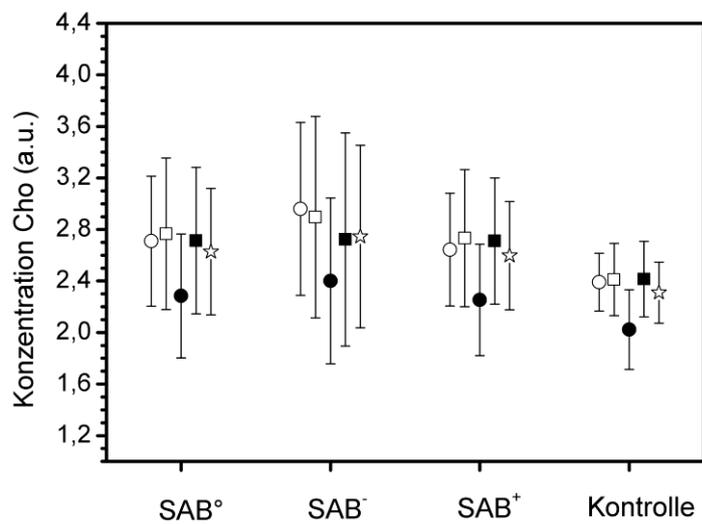


Abb. 5 Verteilung der Cho-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten (weißer Kreis: ACA rechts, weißes Quadrat: ACA links; schwarzer Kreis: MCA rechts; schwarzes Quadrat: MCA links; weißer Stern: global)

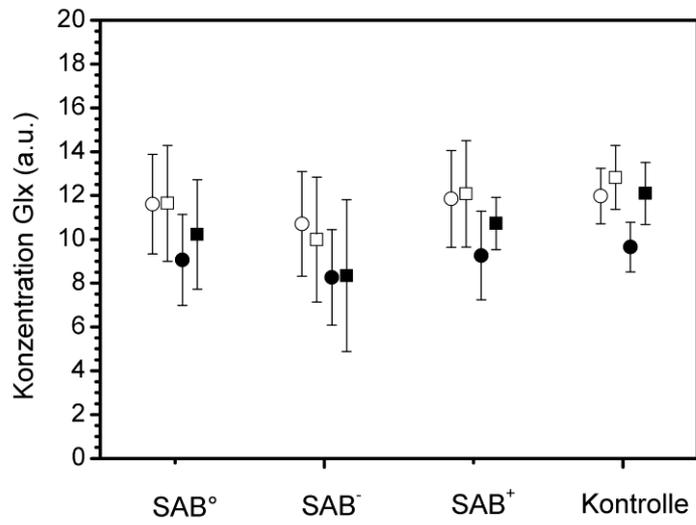


Abb. 6 Verteilung der Glx-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten (weißer Kreis: ACA rechts, weißes Quadrat: ACA links; schwarzer Kreis: MCA rechts; schwarzes Quadrat: MCA links)

3.3 Korrelation zwischen Metaboliten und Hunt & Hess Skala

Des Weiteren wurde das NAA/Cho-Verhältnis aller aSAB-Patienten berechnet und sowohl das Verhältnis, als auch die Konzentrationen mit der Hunt & Hess Skala der Patienten in Korrelation gesetzt. Dabei fand sich eine Signifikanz ($p < 0,05$) zwischen dem NAA/Cho-Verhältnis und der Hunt & Hess Skala (Spearman R, - 0,55). Ebenfalls konnte mit zunehmender Schwere der aSAB anhand der Hunt & Hess Skala ein Abfall an NAA festgestellt werden (Spearman R, -0,36). Darüber hinaus zeigte sich ein Anstieg an Cho mit ansteigender Hunt & Hess Skala (Spearman R, 0,27) (Wagner et al. 2013a).

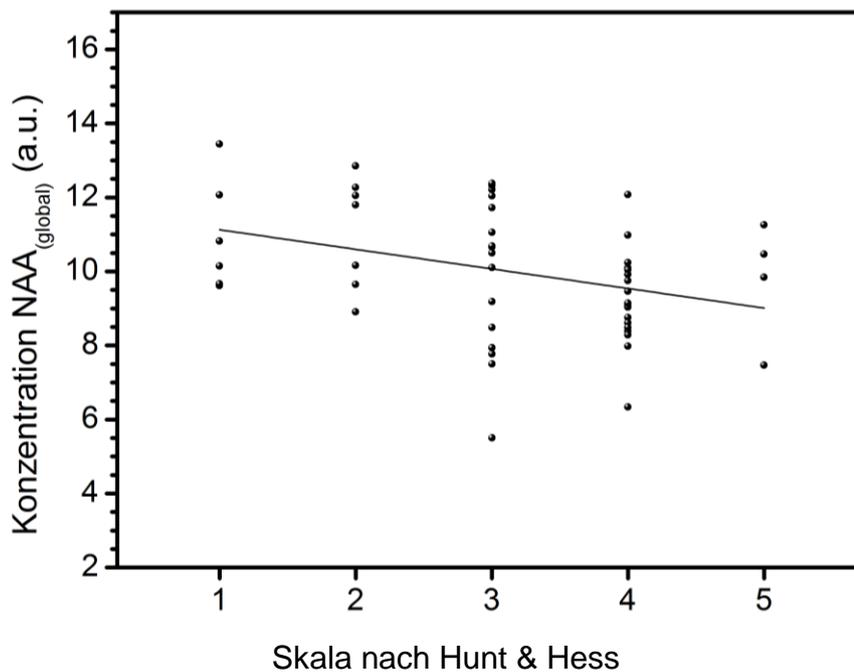


Abb. 7 Korrelation zwischen NAA-Konzentrationen und Hunt & Hess Skala



Abb. 8 Korrelation zwischen Cho-Konzentrationen und Hunt & Hess Skala

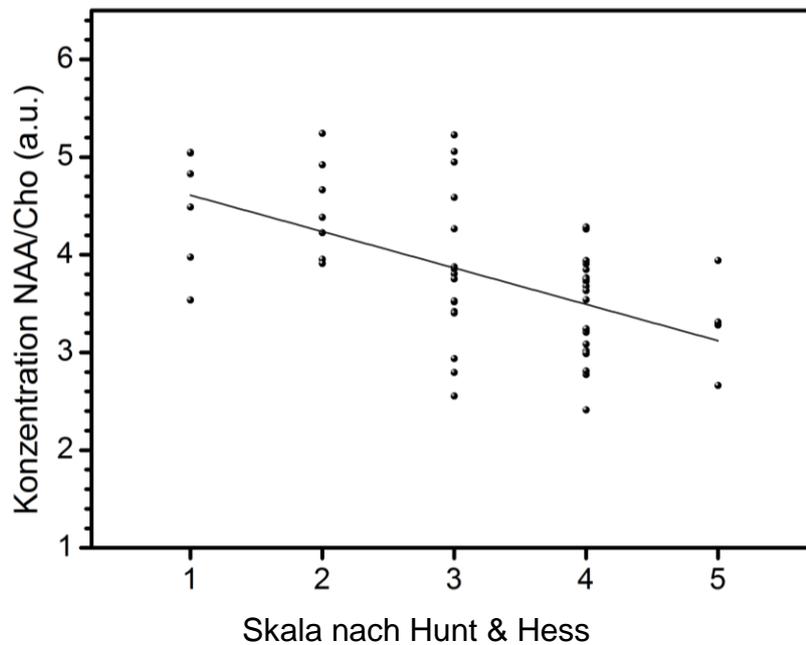


Abb. 9 Korrelation zwischen den Konzentrationen von NAA und Cho sowie deren Verhältnis und Hunt & Hess Skala

4. Diskussion

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass Patienten mit aSAB auch ohne Perfusionsstörung oder Infarkte signifikante metabolische Veränderungen des Hirngewebes aufweisen. Eine signifikante NAA-Erniedrigung konnte sowohl in der SAB⁺-Gruppe, als auch in der SAB⁻-Gruppe nachgewiesen werden.

Nur die SAB⁻-Gruppe wies eine Glx-Erniedrigung und gleichzeitig eine Erhöhung an Cho auf. In der SAB⁺-Gruppe zeigten Cho und Glx jeweils den gleichen Trend wie in der SAB⁻-Gruppe, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Bereits in früheren ¹H-MR-Spektroskopie Studien mit aSAB-Patienten wurde ein Abfall der NAA-Konzentration gezeigt (Dunne *et al.* 2005; Handa *et al.* 1997; Rowe *et al.* 1998). In diesen Studien wurde die NAA-Erniedrigung hauptsächlich den reversiblen und irreversiblen neuronalen Schäden zugeschrieben, welche aufgrund der zerebralen Minderperfusion entstanden. Als Hauptgrund der Perfusionsstörung wurden zerebrale Vasospasmen diskutiert.

Um die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen NAA-Konzentrationsabfall und Perfusionsstörung im Gehirn zu testen, haben wir auch bei aSAB-Patienten ohne Infarktareale oder Perfusionsstörung in der DWI bzw. DSC Perfusion die Metabolitenveränderungen gemessen. Die Erniedrigung der NAA-Konzentration und des NAA/Cho-Verhältnisses in der SAB⁻-Gruppe verdeutlicht, dass ein NAA-Konzentrationsabfall bei aSAB-Patienten nicht allein durch eine Perfusionsstörung als Folge von zerebralen Vasospasmen erklärt werden kann.

Es wurde bereits über neuronale Schäden bei aSAB-Patienten ohne messbare Perfusionsstörung diskutiert und verschiedene fokale und generalisierte pathophysiologische Mechanismen beschrieben, welche an neuronalen Schäden mitwirken (Cahill *et al.* 2006; Dreier 2011; Ohkuma *et al.* 2000; Stein *et al.* 2006). Es scheint sich demnach um einen multifaktoriellen Prozess zu handeln, welcher den neuronalen Schaden bei aSAB-Patienten hervorruft.

Eine bedeutende Entdeckung in diesem Kontext ist die „frühe Hirnverletzung“ (engl. *early brain injury*) nach aSAB. Der Begriff *early brain injury* (EBI) bezieht sich auf die

Verletzungen des Hirns als Ganzes innerhalb der ersten 72 Stunden nach dem initialen Ereignis der Blutung, also vor dem Auftreten von zerebralen Vasospasmen (Cahill et al. 2006; Carteron et al. 2017; Kusaka et al. 2004). Die initiale Blutung induziert gleich zu Beginn komplexe Pathomechanismen, welche in der EBI münden. Diese pathophysiologischen Prinzipien wurden größtenteils in Tierversuchen nachgewiesen und können mit Ergebnissen klinischer Studien in Zusammenhang gebracht werden. Sie beinhalten eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke, eine globale Verminderung des zerebralen Blutflusses, Hirnödeme sowie neuronalen Zelltod (Bederson et al. 1995; Cahill et al. 2006; Claassen et al. 2002; Fukuhara et al. 1998; Germanò et al. 2000; Nornes 1973; Ohkuma et al. 2000; Ostrowski et al. 2006; Park et al. 2004). Eine Kombination dieser Faktoren führt zu globalen ischämischen Hirnschäden, welche bei aSAB-Patienten nach dem Tod per Obduktion nachgewiesen werden können (Nau et al. 2002; Sehba et al. 2012). Trotz unterschiedlicher Schweregrade der aSAB treten diese pathophysiologischen intrakraniellen Vorgänge bei jedem Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägt auf. Es konnte gezeigt werden, dass aSAB-Patienten mit einem WFNS (ehem. Hunt & Hess) Grad I, jedoch ohne klinisch oder radiologisch nachweisbarer zerebraler Vasospasmen oder irgendwelcher peri- oder postoperativer Komplikationen, dennoch langfristige psychosoziale Beeinträchtigungen haben (Hütter et al. 1999; Kreiter et al. 2002). Bei Kreiter et al. zeigten bis zu 50 % der aSAB-Überlebenden kognitive Beeinträchtigungen mit bleibenden Konsequenzen für ihr Berufsleben. Cahill et al. sind der Meinung, dass diese langfristigen psychosozialen Veränderungen nicht allein durch zerebrale Vasospasmen erklärt werden können, sondern vielmehr eine Folge der EBI bzw. der globalen zerebralen Ischämie sind (Cahill et al. 2006). Diese globalen neuronalen Schäden in Abwesenheit messbarer zerebraler Minderperfusion könnten sich in den metabolischen Veränderungen in unserer Studie widerspiegeln.

Das subarachnoidale Blut scheint somit direktere Auswirkungen auf die Neuronen zu haben. Es wurde bereits beschrieben, dass Blut im Subarachnoidalraum Störungen in der Mikrozirkulation hervorruft (Ohkuma et al. 2000). Eine Akkumulation spasmogener Substanzen aus aktivierten Thrombozyten kann zu neuronalen Schäden der angrenzenden perivaskulären Räume führen und gegebenenfalls auch einen DIND nach

sich ziehen. Der Blutpfropf selbst scheint ebenfalls einen toxischen Effekt auf das angrenzende Hirnparenchym zu haben und kann möglicherweise neuronale Schäden verursachen (Dreier *et al.* 2000; Koźniewska *et al.* 2006; Weidauer *et al.* 2008). Durch Hämolyse entstehen hohe Konzentrationen an Kalium und Hämoglobin im Subarachnoidalraum, was in Kombination mit einer erniedrigten Konzentration an Glucose eine Ursache für die generalisierten neuronalen Schäden sein könnte (Astrup and Norberg 1976; Dreier *et al.* 2000; Dreier *et al.* 1998).

Nach einer aSAB wird die Gerinnungskaskade aktiviert, was potentiell ursächlich eine Entzündungsreaktion auslöst. Das Gefäßendothel spielt dabei eine entscheidende Rolle. Es scheint, dass die Endothelzellen direkt an der Bildung und Regulation des Thrombins beteiligt sind und auch die Hemmung der Fibrinolyse regulieren. Diese Effekte an den Endothelzellen werden vor allem von proinflammatorischen Zytokinen ausgelöst. Somit sind die beiden Reaktionen ein integraler Teil der jeweils anderen Kaskade und verstärken sich gegenseitig nach aSAB (Levi *et al.* 2003; Stein *et al.* 2006). Die aSAB verursacht auch Schäden am Gefäßendothel, was eine Desquamation nach sich ziehen kann und so sowohl eine Endothelaktivierung im Blut, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke als auch eine Thrombozytenaggregation zur Folge hat. Ob es zur Bildung von Mikrothromben durch einen der oben genannten Mechanismen kommt, hängt von den Gefäßdicken ab. Die Wahrscheinlichkeit einer Embolie ist in größeren Gefäßen höher, kleinere Arteriolen neigen eher zur Bildung von Thrombosen. Es wurde nachgewiesen, dass Mikroembolien neuronale Schäden und zerebrale Infarkte nach sich ziehen können (Rapp *et al.* 2003; Stein *et al.* 2006).

Eine zentrale Ursache neuronaler Schäden bei aSAB wird neuerdings der kortikalen Streudepolarisation (engl. *cortical spreading depolarization*, CSD) zugeschrieben. Die CSD ist die allgemeine Bezeichnung für Wellen im ZNS, welche durch einen nahezu vollständigen Zusammenbruch der Ionengradienten, sowie einer nahezu vollständig anhaltenden Depolarisation der Neuronen gekennzeichnet sind. Weitere Charakteristika sind Schwellungen der Neuronen, große Veränderung im langsamen elektrischen Potential und Hemmungen der elektrischen Hirnaktivität (engl. *spreading depression*). Es gibt verschiedene Auslöser einer CSD, unter anderem Kalium, Glutamat, Hypoxie, Hypoglykämie oder Ischämie (Dreier 2011). Nach einer aSAB kann der basale

extrazelluläre Kalium-Spiegel aus unterschiedlichen Gründen erhöht sein. Sowohl eine Abnahme der Aktivität der Na-K-ATPase aufgrund von Vasospasmen in basalen Zerebralarterien, Mikrothromben, oder aus dem Blutpfropf im Subarachnoidalraum freigesetztes Kalium können eine Erklärungen sein (Dreier *et al.* 2000; Dreier *et al.* 1998; Erdemli *et al.* 1998; Windmüller *et al.* 2005). Die CSD breitet sich entlang des Gradienten von hoher zu niedriger Konzentration der Noxe aus (Aitken *et al.* 1998; Jing *et al.* 1994). Durch die erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration kommt es zum Ungleichgewicht der Ionenkonzentrationen und somit zu einem vermehrten Einstrom von Natrium und Kalzium in die Zelle. Durch das Ausfallen der Natrium-Kalium-ATPase wird dieser Effekt noch verstärkt und ein suffizienter Konzentrationsgradient verhindert. Die Folgen sind ein nahezu vollständiger Verlust der elektrochemischen Energie von Dendriten mit passiver Ionenverteilung über der Membran, eine intrazelluläre Hyperosmolalität mit Zellschwellung (zytotoxisches Ödem), sowie eine extrazelluläre Hypoosmolalität mit einer Abnahme des Extrazellulärvolumens (Dreier 2011; Kager *et al.* 2002; Kraig and Nicholson 1978).

Unter physiologischen Bedingungen läuft bei einer CSD im Gehirn eine normale neurovaskuläre Antwort ab, Glutamat sowie Vasodilatoren wie NO und Arachidonsäurederivate werden freigesetzt. Die Ionenflussrichtungen ähneln normaler neuronaler Erregung und der Nettoeffekt ist eine Vasodilatation (Lauritzen *et al.* 1990; Windmüller *et al.* 2005). Durch die Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase ist der Metabolismus angeregt und der Energieverbrauch erhöht. Der zerebrale Blutfluss steigert sich um mehr als 100 % nach CSD, was *spreading hyperemia* genannt wird (Lauritzen 1994). Dadurch kommt es zu einem größeren Angebot an oxidativen Substraten um die Reserven der energieabhängigen Pumpen in der Zellmembran wiederaufzufüllen. Diese Pumpen sorgen anschließend für die Wiederherstellung des Ionengleichgewichts und des normalen Polarisierungszustandes der Neuronen. Die *spreading hyperemia* dauert in etwa zwei Minuten. Somit ist eine kurz andauernde Veränderung im langsamen elektrischen Potential und eine kurz andauernde *spreading depression* typisch für eine normale hyperämische Reaktion (Dreier 2011).

Unter gewissen pathologischen Bedingungen kann die CSD zu neuronalen Schäden führen. Dies ist der Fall, wenn es zu einer inversen hämodynamischen Antwort kommt,

die in einer schweren Vasokonstriktion resultiert. Anschließend kann es zu einer sich ausbreitenden Hypoperfusion kommen, welche zu einem verlängerten langsamen elektrischen Potential führt (engl. *spreading ischemia*) (Hinzman *et al.* 2014).

Es konnte in Experimenten gezeigt werden, dass es durch einen NO-Mangel und eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration zu einer Veränderung im Nettoeffekt der extraluminale Ionen kommt. Dies hat einen Wechsel von Vasodilatation zu Vasokonstriktion zur Folge (Dreier *et al.* 1998; Windmüller *et al.* 2005). Nach einer aSAB wurde klinisch und experimentell ein NO-Mangel nachgewiesen. Mögliche Erklärungen hierfür sind die NO-Bindung an Hämoglobin aus dem subarachnoidalen Blutpfropf (engl. *NO scavenging*), endogene Inhibitoren der NO-Synthase, Entkopplung der endothelialen NO-Synthase oder die Aktivierung der Rho-Kinase (Dreier 2011; Dreier *et al.* 1998). Die bereits oben beschriebene erhöhte Kaliumkonzentration zusammen mit dem NO-Mangel nach aSAB führt zu einer inversen hämodynamischen Antwort. Erhöhtes Kalium und der NO-Mangel verstärken die Vasokonstriktion zusätzlich durch die Hemmung der vasodilatatorischen Effekte nach CSD. Dies führt zu einer Verminderung der Mikrozirkulation und einem Mangel an oxidativen Substraten. Dieses Ungleichgewicht zwischen Energiebedarf und -angebot kann zu neuronalen Schäden nach aSAB führen (Dreier 2011; Dreier *et al.* 1998).

In der prospektiven, multizentrischen *Co-Operative Study on Brain Injury Depolarizations (COSBID)* untersuchten Dreier *et al.* 18 Patienten mit aSAB. Dabei wurden bei den Patienten bis zu zehn Tage lang CSDs mittels Elektrokortikographie gemessen, der klinische Zustand der Patienten alle sechs Stunden überprüft und DINDs durch mehrfache CT und/oder MRT-Bildgebung nachgewiesen. 13 der 18 Patienten zeigten CSDs, davon erlitten sieben Patienten eine klinische DIND. In der CT- und/oder MRT-Bildgebung konnten nur bei vier dieser sieben Patienten Infarkte nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten Patienten mit mittels Elektrokortikographie nachgewiesenen kortikalen Depressionen von mehr als 10 Minuten ein schlechteres neurologisches *Outcome*. Nach Dreier *et al.* unterstützen diese Daten die Hypothese, dass bei aSAB CSDs mit verlängerter Depression Indikatoren eines progressiven neuronalen Schadens im Gehirn sind. Auch in anderen Studien konnten pathologische Veränderungen im Hirngewebe, welche mit DSA oder transkranieller

Dopplersonographie nicht nachweisbar sein können, mit und ohne messbare Perfusionsdefizite in Zusammenhang gebracht werden (Bosche *et al.* 2010; Dreier *et al.* 2009; Uhl *et al.* 2003; Woitzik *et al.* 2012). In unserer Studie wurden metabolische Veränderungen ebenfalls in Gebieten ohne Perfusionsstörung oder Infarkten gezeigt. CSD könnte ein Hauptgrund für diese metabolischen Veränderungen sein.

Es wurde bereits beschrieben, dass NAA ein sensibler Marker für die Funktionsfähigkeit der Neuronen ist. Eine NAA-Reduktion könnte daher nicht nur auf einen neuronalen Schaden, sondern auch auf eine neuronale Dysfunktion hinweisen. NAA wird durch die Acetylierung der Aminogruppe von Aspartat mittels Acetyl-CoA synthetisiert. Diese Reaktion wird durch das Enzym Aspartat-N-Acetyltransferase katalysiert. Die Aspartat-N-Acetyltransferase kommt ausschließlich im zentralen Nervensystem vor (Truckenmiller *et al.* 1985). Einige Studien zu der subzellulären Lokalisation dieses Enzyms deuten darauf hin, dass das Vorkommen der Aspartat-N-Acetyltransferase hauptsächlich auf Mitochondrien begrenzt ist (Arun *et al.* 2009; Truckenmiller *et al.* 1985). So wurde in den letzten Jahren postuliert, dass NAA ein Marker für mitochondriale Dysfunktion im Gehirn sein könnte (Ariyannur *et al.* 2008; Arun *et al.* 2009; Dautry *et al.* 2000; Moffett *et al.* 2007; Schweinsburg *et al.* 2005; Signoretti *et al.* 2001; Truckenmiller *et al.* 1985). Demzufolge könnte die NAA-Erniedrigung bei aSAB-Patienten ebenfalls Grund einer reduzierten NAA-Synthese in den funktionell eingeschränkten neuronalen Mitochondrien sein.

Des Weiteren konnten wir in der SAB-Gruppe eine Erniedrigung an Glx nachweisen. Dieser signifikante Abfall ist bei aSAB-Patienten mit Perfusionsstörung und/oder Infarkten nicht vorhanden. Wie bereits beschrieben setzt sich Glx aus Glutamat und Glutamin zusammen. Der Hauptbestandteil von Glx ist allerdings der Neurotransmitter Glutamat, weshalb der Großteil der Effekte von Glx auch auf Glu zurückgeführt werden kann.

Die Glx-Erniedrigung in unserer Studie könnte ein weiterer Hinweis auf eine beeinträchtigte Mitochondrienfunktion bei aSAB sein. In der Matrix der Mitochondrien läuft der Zitronensäurezyklus ab. Ein Bestandteil des Zitronensäurezyklus ist α -Ketoglutarat, welches durch nukleophile Addition von Ammoniak Glutamat bildet

(Ramadan *et al.* 2013). Aminosäuren sind zudem eine mögliche Energiequelle im Gehirnmetabolismus. In Abwesenheit von Glucose nimmt die Transaminierung von Glutamat zu Aspartat im Gehirn zu, was darauf hinweist, dass Glutamat eine alternative Energiequelle für die Aufrechterhaltung des ATP-Levels darstellt (Moffett *et al.* 2007; Yudkoff *et al.* 1994). Auch Boumezbeur *et al.* zeigten in Ihrer Studie, dass eine Glutamaterniedrigung bei alternden Menschen mit einer Reduktion an neuronaler Energieproduktion in Mitochondrien sowie einem veränderten mitochondrialen Metabolismus einhergeht. Aus diesem Grund könnte die generelle Erniedrigung an Glx in unserer Studie eine Folge des verminderten Energiemetabolismus in Mitochondrien bei aSAB sein.

Eine Glx-Reduktion konnte schon in verschiedenen anderen zerebralen Krankheiten nachgewiesen werden. So zeigten Dedeoglu *et al.* erniedrigte Glutamatkonzentrationen im Frontallappen von Mäusen mit Morbus Alzheimer. Ebenso wurde bei Patienten mit Schizophrenie mittels MRS eine Erniedrigung an Glutamat im Frontallappen festgestellt. Die Glutamatwerte sanken im Einklang mit den NAA-Werten und könnten eine Verbindung zwischen der NAA-Reduktion und der glutamergen Neurotransmission andeuten (Moffett *et al.* 2007; Ohrmann *et al.* 2005; Ohrmann *et al.* 2005).

Wu *et al.* zeigten in ihrer Studie, dass Glutamat nach aSAB bei Ratten extrazellulär erhöht ist. Sie vermuteten, dass die Ischämie zu erhöhten extrazellulären Glutamatkonzentrationen führen könnte, sei es durch eine erhöhte Freisetzung des Glutamat durch die Neurone oder durch eine geminderte Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt (Wu *et al.* 2011). In der MRS wird jedoch nur das gesamte Glutamat gemessen und somit keine synaptischen Veränderungen des Neurotransmitters erfasst. Die nicht signifikante Verminderung an Glx bei aSAB-Patienten mit Perfusionsstörung und Infarkten in unserer Studie könnte durch die vermehrte Exzitation des Neurotransmitters Glutamat zustande kommen, verursacht durch neuronale Stressreaktionen. Eine solche Erhöhung würde einer generellen Verminderung aus oben genannten Gründen entgegenwirken, sodass netto keine Glutamatveränderung mehr messbar ist.

Laktat, das Endprodukt der Glykolyse und somit ein hilfreiches Maß des Metabolismus, ist im reifen Gehirn normalerweise nicht nachweisbar. Nach einem Schlaganfall konnte das Vorkommen von Laktat im Gehirn jedoch nachgewiesen werden (Saunders 2000; Woo *et al.* 2010) und wurde somit als sensitiver Marker ischämischer und hypoxischer Krankheiten diskutiert, einschließlich Mitochondriopathien und aSAB (Bianchi *et al.* 2007; Lin *et al.* 2003; Saunders 2000; Schubert *et al.* 2008). Schubert *et al.* konnten an Ratten einen Laktat-Anstieg innerhalb der ersten 30 Minuten nach SAB nachweisen. Auch in vivo wurde kurz nach der initialen Blutung eine Erhöhung an Laktat gezeigt, aufgrund des Auswascheffekts ging die Konzentration jedoch schnell auf Normalwerte zurück (Dunne *et al.* 2005). In unserer in vivo Studie konnten wir keine Erhöhung an Laktat bei aSAB-Patienten nachweisen. Weder Patienten mit noch ohne Perfusionsstörung wiesen einen Laktatanstieg auf. Unsere Ergebnisse stimmen hier mit anderen Studien überein (Handa *et al.* 1997; Macmillan *et al.* 2002). Eine Erklärung für das Ausbleiben des Laktat-Anstiegs könnte, die schon diskutierte, kurze Zeitspanne dieses reversiblen Vorgangs sein (Graham *et al.* 1993; Schubert *et al.* 2008).

Neben Metaboliten, welche eher mit neuronalen Funktionen in Verbindung gebracht werden, haben wir weitere Metaboliten bestimmt, die mit Funktionen des Stützgewebes korrelieren.

In der Gruppe aller aSAB-Patienten konnten wir eine signifikante Erhöhung der Cho-Konzentration feststellen, welche sich dahingegen zwischen der SAB⁺- und der SAB⁻-Gruppe nicht signifikant unterschied. Die cholinhaltigen Metabolite werden spektroskopisch nachweisbar, wenn Phosphocholin synthetisiert oder abgebaut wird. Es ist daher Marker des Zellmembranmetabolismus. das heißt anaboler oder kataboler Veränderungen vor allem glialer, aber auch neuronaler Zellmembranen (Bracken *et al.* 2011; Macmillan *et al.* 2002). Bei SAB-Patienten könnte der Anstieg des Cholins auf einen vermehrten Zellmembranabbau infolge eines erhöhten Zellmembranzerfalls hindeuten.

Macmillan *et al.* haben in Ihrer Studie unter anderem sechs Patienten mit aSAB mit T2-gewichteter MR-Bildgebung und ¹H-MRS untersucht. Dabei haben sie die Metabolitenkonzentrationen von Hirnarealen verglichen, die sich in T2-gewichteten

Bildern als „normal“ und „abnormal“ darstellten. Hierbei konnten sie, wie in unserer Studie auch, in normal erscheinender weißer Substanz sowohl eine NAA-Erniedrigung als auch eine Cho-Erhöhung feststellen. Die Cho-Erhöhung wurde durch das Freiwerden von Cho-Anteilen beim Zellmembranabbau erklärt, da ein großer Anteil des Cho-Signals das katabole Glycerophosphocholin darstellt. Dies konnte mit katabolischen Prozessen an der Zellmembran aufgrund von Neuronenschäden, in Zusammenhang gebracht werden (Kennedy *et al.* 2014; Macmillan *et al.* 2002). Wir stellen deshalb die Hypothese auf, dass der Cho-Anstieg in unserer Studie vor allem das Ergebnis neuronaler Zellmembranschäden sein könnte, bzw. zumindest teilweise auch mit einem insgesamt vermehrten Zellmembranumsatz korreliert.

Diese These konnte weiterhin von unserem Ergebnis unterstützt werden, dass eine Erhöhung der Cho-Konzentration auch positiv mit einem steigenden Hunt & Hess Grad korreliert.

Die Rolle von Cr im Gehirn ist noch nicht gänzlich verstanden. Das Cr-Signal besteht aus Kreatin und Phosphokreatin, welche in höchster Konzentration in Astrozyten und Oligodendrozyten vorkommen (Dringen *et al.* 1998). Da Phosphokreatin als kurzzeitiges Energiereservoir dient um in Neuronen ATP zu generieren, könnte erhöhtes Cr ein Hinweis auf einen hochregulierten Stoffwechsel sein und somit als Marker für die zelluläre Energieproduktion dienen (Kato *et al.* 1996; Ongür *et al.* 2009). Ob Cr noch eine andere biochemische Rolle in aSAB spielt, bleibt jedoch weiterhin unklar (Hattingen *et al.* 2008a). In unserer Studie zeigten sich keine Cr-Veränderungen zwischen aSAB-Patienten und der Kontrollgruppe.

Technische Einschränkungen

Die quantitative Bestimmung von Metaboliten kann abhängig von ihrer Lokalisation durch das Spulensensitivitätsprofil beeinflusst werden (Volz *et al.* 2010), wohingegen Metabolitenverhältnisse nicht von der Spulenladung und Pulsinhomogenität abhängig sind.

Wir können nicht ausschließen, dass vorübergehend auftretende (passagere) Intervalle mit Minderperfusion vor der MR-Untersuchung stattgefunden haben (Wagner *et al.* 2013b). Allerdings zeigen unsere Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Perfusionsstörung. Wäre eine anhaltende Auswirkung durch eine potentielle passagere Minderperfusion vor der MR-Untersuchung vorhanden, wäre der zu beobachtende Effekt vielleicht abgemildert worden.

Es ist zudem zu erwähnen, dass unsere Studie MRS-Ergebnisse von aSAB-Patienten nur mit Patienten mit inzidentellen Aneurysma vergleicht. Dadurch können Effekte, die vom nicht-rupturierten Aneurysma selbst ausgelöst werden, ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend haben wir metabolische Veränderungen bei Patienten mit und ohne Perfusionsstörung oder Infarkte zeigen können. Genau genommen waren diese Veränderungen in der SAB⁻-Gruppe sogar ausgeprägter als in der SAB⁺-Gruppe. Dieses Ergebnis impliziert globale metabolische Veränderungen bei aSAB-Patienten, unabhängig von einer sichtbaren Perfusionsstörung. Die erniedrigten NAA- und Glx-Konzentrationen weisen auf eine beeinträchtigte Mitochondrienfunktion hin, welche für neurologische Schäden bei aSAB relevant sein könnten. In zukünftigen Studien wäre es sinnvoll zu erörtern, in wie weit diese metabolischen Veränderungen zu funktionellen neurologischen Einschränkungen führen. Ob und wie sich die metabolischen Veränderungen auf den klinischen Verlauf der Patienten auswirken, stand nicht im Fokus dieser Studie. Jedoch würden auch hier weitere Studien zur Verlaufskontrolle mit klinischen und bildgebenden Untersuchungen weitere Klarheit verschaffen.

Des Weiteren scheint die Perfusionsstörung bei aSAB zusätzliche metabolische Veränderungen durch zunehmenden neuronalen Stress zu verursachen. Dieser könnte in gewissem Ausmaß die globalen metabolischen Veränderungen insbesondere des

Glutamats bei Patienten mit Perfusionsstörungen kaschieren. Um hier einen besseren Einblick zu bekommen, wäre es sinnvoll in weiteren Studien eine Differenzierung zwischen synaptischen und metabolischen Glutamat und Glutamin vorzunehmen.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden 2013 in der Fachzeitschrift *American Journal of Neuroradiology* unter dem Titel *Metabolic changes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage apart from perfusion deficits: neuronal mitochondrial injury?* publiziert (Wagner et al. 2013a).

5. Zusammenfassung

Eine aneurysmale Subarachnoidalblutung (aSAB) hat häufig Perfusionsstörungen und Infarkte zur Folge. Mehrere Studien haben allerdings gezeigt, dass auch bei unauffälligen MR-Untersuchungen Patienten nach einer aSAB weiterhin Einschränkungen wie Fatigue, Depression oder Schlaflosigkeit aufweisen können. Diese Symptome können auch noch Jahre nach akuter aSAB vorhanden sein und sind unabhängig vom Vorliegen von Infarkten. Dies legt eine globalere Hirnschädigung nahe, die nicht allein durch die bildgebend nachzuweisenden Infarkte und Durchblutungsstörungen erklärbar ist.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob zerebrale Schäden unabhängig von sichtbaren Perfusionsdefiziten bei aSAB-Patienten auftreten. Hierfür haben wir bei aSAB-Patienten ohne Infarkte oder Perfusionsstörungen die zerebralen Metabolite MR-spektroskopisch gemessen. Eine Änderung ihrer jeweiligen Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen weist dabei eine Schädigung des neuronalen oder glialen Hirngewebes nach.

Wir führten an 58 Patienten mit aSAB eine 3T MR-Bildgebung einschließlich ^1H -MR-Spektroskopie, diffusionsgewichteter Sequenz und MR-Perfusionsmessung durch. Die Kontrollgruppe bildeten elf alters- und geschlechtsgleiche symptomfreie Menschen mit inzidentellen Aneurysmen. Die Beteiligten wurden in vier Gruppen aufgeteilt: Kontrollgruppe, alle aSAB-Patienten (SAB°), aSAB-Patienten mit Perfusionsstörung und/oder Infarkt (SAB^+) und aSAB-Patienten ohne Perfusionsstörung oder Infarkt (SAB^-). Es wurden Veränderungen von N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Glutamat und Glutamin (Glx), Laktat (Lac) und Creatin (Cr) verglichen. Signifikante Unterschiede für die einzelnen Metaboliten wurden durch Kontrastanalyse in ANOVA bestimmt.

Die Ergebnisse stellten sich wie folgt dar. NAA als Marker gesunden neuronalen Gewebes zeigte sich bei allen aSAB-Patienten gegenüber der Kontrolle signifikant erniedrigt. Cho als Marker erhöhten Zellmembranumsatzes war bei allen aSAB-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. In der SAB^- -Gruppe war Glx signifikant erniedrigt, und zwar sowohl gegenüber der Kontrollgruppe, als auch gegenüber der SAB^+ -Gruppe.

Die signifikante Erniedrigung von NAA und Glx bei aSAB-Patienten ohne Perfusionsstörung oder Infarkt weist stark auf eine globale metabolische Veränderung neuronalen Gewebes hin, unabhängig von messbaren Perfusionsdefiziten. Diese globalen metabolischen Veränderungen könnten Schäden in den neuronalen Mitochondrien widerspiegeln. Des Weiteren scheint eine Perfusionsstörung bei aSAB-Patienten erhöhten neuronalen Stress mit einer Glx Erhöhung zu induzieren. Diese Veränderungen könnten in gewissem Ausmaß die fehlende Glx Erniedrigung bei SAB-Patienten mit Perfusionsstörung und/oder Infarkt erklären.

6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klinische Stadieneinteilung der Subarachnoidalblutung nach (Hunt & Hess 1968; Schwab et al. 2012)	13
Tab. 2 Einteilung nach der World Federation of Neurological Surgeons; WFNS (Schwab et al. 2012).....	13
Tab. 3 Modifizierte CT-Graduierung der SAB nach Fisher (Die ursprüngliche Graduierung entstand Ende der 70'er Jahre und entspricht nicht mehr der heutigen CT-Auflösung.) (Steiger und Reulen 2006)	14
Tab. 4 Messparameter der ¹ H-MR-Spektroskopie	34
Tab. 5 Darstellung der Metabolitenkonzentrationen (in a.u.) bei SAB° (n=58) und der Kontrollgruppe (n=11) im Vergleich mit den zugehörigen p-Werten, in eckigen Klammern die Standardabweichung	39
Tab. 6 Darstellung der Metabolitenkonzentrationen (in a.u.) der Gruppen SAB ⁺ und SAB ⁻ im Vergleich mit den zugehörigen p-Werten, in eckigen Klammern die Standardabweichungen	41

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 NAA-Synthese im Neuron nach (Moffett <i>et al.</i> 2013).....	27
Abb. 2 Beispiel eines ¹ H MR-Spektrums eines SAB-Patienten.....	30
Abb. 3 Beispiel einer NAA-Konzentrationskarte durch ¹ H MRS der ROI aus unserer Studie– hervorgehoben das Stromgebiet der rechten ACA.....	36
Abb. 4 Verteilung der NAA-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten	42
Abb. 5 Verteilung der Cho-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten	42
Abb. 6 Verteilung der Glx-Konzentrationen in den vier Gruppen aufgeteilt nach Stromgebieten	43
Abb. 7 Korrelation zwischen NAA-Konzentrationen und Hunt & Hess Skala	44
Abb. 8 Korrelation zwischen Cho-Konzentrationen und Hunt & Hess Skala.....	45
Abb. 9 Korrelation zwischen den Konzentrationen von NAA und Cho sowie deren Verhältnis und Hunt & Hess Skala.....	45

8. Literatur

- Aitken PG, Tombaugh GC, Turner DA, Somjen GG. Similar propagation of SD and hypoxic SD-like depolarization in rat hippocampus recorded optically and electrically. *J Neurophysiol* 1998; 80(3): 1514–1521.
- Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Peri-operative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2009; 31(6): 651–659.
- Albes G. *Facharztprüfung Radiologie*. Stuttgart - New York: Thieme; 2013.
- Ariyannur PS, Madhavarao CN, Namboodiri, Aryan M A. N-acetylaspartate synthesis in the brain: mitochondria vs. microsomes. *Brain Res* 2008; 1227: 34–41.
- Arun P, Moffett JR, Namboodiri, Aryan M A. Evidence for mitochondrial and cytoplasmic N-acetylaspartate synthesis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2009; 55(4): 219–225.
- Astrup J, Norberg K. Potassium activity in cerebral cortex in rats during progressive severe hypoglycemia. *Brain Res* 1976; 103(2): 418–423.
- Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke* 1995; 26(6): 1086–1092.
- Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, Battini R, Cioni G. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep* 2007; 27(1-3): 69–85.
- Bloch F. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* 1946; 70(7-8): 460–474.
- Bosche B, Graf R, Ernestus R-I, Dohmen C, Reithmeier T, Brinker G, Strong AJ, Dreier JP, Woitzik J. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol* 2010; 67(5): 607–617.
- Boumezbeur F, Mason GF, de Graaf, Robin A, Behar KL, Cline GW, Shulman GI, Rothman DL, Petersen KF. Altered brain mitochondrial metabolism in healthy aging as assessed by in vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30(1): 211–221.

- Bourcier R, Redon R, Desal H. Genetic investigations on intracranial aneurysm: Update and perspectives. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 2015; 42(2): 67–71.
- Bracken BK, Jensen JE, Prescott AP, Cohen BM, Renshaw PF, Ongür D. Brain metabolite concentrations across cortical regions in healthy adults. *Brain Res* 2011; 1369: 89–94.
- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326(11): 733–736.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25(7): 1342–1347.
- Broderick JP, Brown RD, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw ECJ, Connolly ES. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2009; 40(6): 1952–1957.
- Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(3): 791–795.
- Cahill J, Cahill WJ, Calvert JW, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26(11): 1341–1353.
- Carteron L, Patet C, Solari D, Messerer M, Daniel RT, Eckert P, Meuli R, Oddo M. Non-Ischemic Cerebral Energy Dysfunction at the Early Brain Injury Phase following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in neurology* 2017; 8: 325.
- Chicoine MR. Microsurgery and clipping: the gold standard for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15(1): 61–63.
- Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke* 2002; 33(5): 1225–1232.

- Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, Fitzsimmons B-FM, Connolly ES, Mayer SA. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 832–838.
- Coppadoro A, Citerio G. Subarachnoid hemorrhage: an update for the intensivist. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77(1): 74–84.
- Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf, Irene C, Velthuis BK, Wermer, Marieke J H, Rinkel, Gabriel J E. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2009; 51(12): 813–819.
- Dautry C, Vaufrey F, Brouillet E, Bizat N, Henry PG, Condé F, Bloch G, Hantraye P. Early N-acetylaspartate depletion is a marker of neuronal dysfunction in rats and primates chronically treated with the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20(5): 789–799.
- Dedeoglu A, Choi J-K, Cormier K, Kowall NW, Jenkins BG. Magnetic resonance spectroscopic analysis of Alzheimer's disease mouse brain that express mutant human APP shows altered neurochemical profile. *Brain Res* 2004; 1012(1-2): 60–65.
- Dorn F, Liebig T, Rothoerl R.D. Die spontane Subarachnoidalblutung. *Nervenheilkunde* 2008(27): 430–439.
- Dorsch, Nicholas W C. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(2): 128–133.
- Dott NM. Intracranial aneurysms cerebral arterio-radiography and surgical treatment. *Edinb Med J* 1933(40): 219–234.
- Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17(4): 439–447.
- Dreier JP, Ebert N, Priller J, Megow D, Lindauer U, Klee R, Reuter U, Imai Y, Einhüpl KM, Victorov I, Dirnagl U. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg* 2000; 93(4): 658–666.
- Dreier JP, Körner K, Ebert N, Görner A, Rubin I, Back T, Lindauer U, Wolf T, Villringer A, Einhüpl KM, Lauritzen M, Dirnagl U. Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia

- when K⁺ is increased in the subarachnoid space. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18(9): 978–990.
- Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, Tolias C, Oliveira-Ferreira AI, Fabricius M, Hartings JA, Vajkoczy P, Lauritzen M, Dirnagl U, Bohner G, Strong AJ. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 2009; 132(Pt 7): 1866–1881.
- Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, Lehmann T-N, Sarrafzadeh A, Willumsen L, Hartings JA, Sakowitz OW, Seemann JH, Thieme A, Lauritzen M, Strong AJ. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006; 129(Pt 12): 3224–3237.
- Dringen R, Verleysdonk S, Hamprecht B, Willker W, Leibfritz D, Brand A. Metabolism of glycine in primary astroglial cells: synthesis of creatine, serine, and glutathione. *J Neurochem* 1998; 70(2): 835–840.
- Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW, Weiner MW. Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992; 183(3): 711–718.
- Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C-L, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003; 53(1): 123–135.
- Dunne VG, Bhattachayya S, Besser M, Rae C, Griffin JL. Metabolites from cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlate with vasospasm and clinical outcome: a pattern-recognition 1H NMR study. *NMR Biomed* 2005; 18(1): 24–33.
- Ellmore TM, Rohlfes F, Khursheed F. fMRI of working memory impairment after recovery from subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2013; 4: 179.
- Erdemli G, Xu YZ, Krnjević K. Potassium conductance causing hyperpolarization of CA1 hippocampal neurons during hypoxia. *J Neurophysiol* 1998; 80(5): 2378–2390.
- Federico F, Conte C, Simone IL, Giannini P, Liguori M, Picciola E, Tortorella C, Ferrari E. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with ischemic stroke. *Ital J Neurol Sci* 1994; 15(8): 413–420.
- Finlay HM, Whittaker P, Canham PB. Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 1998; 29(8): 1595–1601.

- Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *Journal of clinical neurophysiology official publication of the American Electroencephalographic Society* 2016; 33(3): 174–182.
- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996; 84(1): 35–42.
- Fukuhara T, Douville CM, Elliott JP, Newell DW, Winn HR. Relationship between intracranial pressure and the development of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38(11): 710–717.
- Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Barrie-Attarian M, Ranjeva J-P, Fuentès S, Viout P, Figarella-Branger D, Cozzone PJ. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *Journal of neurosurgery* 2003; 98(2): 269–276.
- Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, Styles P, Cadoux-Hudson TA. Evidence for cellular damage in normal-appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury: A magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1403–1409.
- Germanò A, d'Avella D, Imperatore C, Caruso G, Tomasello F. Time-course of blood-brain barrier permeability changes after experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 2000; 142(5): 575–581.
- Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. 2017. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Fälle je 100000 Einwohner). Gliederungsmerkmale: Jahre, Wohnsitz, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD-4-Steller, Art der Standardisierung. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=2&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATACUBE=_XWD_30&D.000=PAGE&D.001=PAGE&D.002=PAGE&D.003=PAGE&D.972=PAGE&D.946=DOWN&D.100=ACROSS&D.011=PAGE#SOURCES. (Zugriffsdatum: 21.07.2017)
- Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(12): 835–848.
- Graham GD, Blamire AM, Rothman DL, Brass LM, Fayad PB, Petroff OA, Prichard JW. Early temporal variation of cerebral metabolites after human stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Stroke* 1993; 24(12): 1891–1896.

- Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, Johnson CE, Comunale JP, Sanelli P. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(10): 1853–1860.
- Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75(1): 1–7.
- Handa Y, Kaneko M, Matuda T, Kobayashi H, Kubota T. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic changes in brain during chronic cerebral vasospasm in primates. *Neurosurgery* 1997; 40(4): 773–781.
- Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, Hübers A, Wahl M, Ziemann U. Combined (1)H and (31)P spectroscopy provides new insights into the pathobiochemistry of brain damage in multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2011; 24(5): 536–546.
- Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, Zanella FE, Pilatus U. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 2008a; 50(9): 759–767.
- Hattingen E, Raab P, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H, Pilatus U. Myo-inositol: a marker of reactive astrogliosis in glial tumors? *NMR in biomedicine* 2008b; 21(3): 233–241.
- Hattingen E, Rathert J, Raabe A, Anjorin A, Lanfermann H, Weidauer S. Diffusion tensor tracking of fornix infarction. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(6): 655–656.
- Heiss W-D, Sobesky J. Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke. *Keio J Med* 2008; 57(3): 125–131.
- Herminghaus S, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Raab P, Lanfermann H, Schlote W, Zanella FE. Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. *NMR Biomed* 2002; 15(6): 385–392.
- Hesse M, Meier H, Zeeh B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed. Stuttgart etc.: G. Thieme; 2005.
- Hinzman JM, Andaluz N, Shutter LA, Okonkwo DO, Pahl C, Strong AJ, Dreier JP, Hartings JA. Inverse neurovascular coupling to cortical spreading depolarizations in severe brain trauma. *Brain* 2014; 137: 2960–2972.

- Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, Pryor JC, Rabinov JD, Rordorf GA, Carter BS, Ogilvy CS. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 55(4): 779–789.
- Hong JH, Choi BY, Chang CH, Kim SH, Jung YJ, Byun WM, Jang SH. Injuries of the cingulum and fornix after rupture of an anterior communicating artery aneurysm: a diffusion tensor tractography study. *Neurosurgery* 2012; 70(4): 819–823.
- Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, Wilkins P, Opstad KS, Doyle VL, McLean MA, Bell BA, Griffiths JR. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003; 49(2): 223–232.
- Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(11): 2064–2074.
- Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28(1): 14–20.
- Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 1999; 72: 157–174.
- Jing J, Aitken PG, Somjen GG. Interstitial volume changes during spreading depression (SD) and SD-like hypoxic depolarization in hippocampal tissue slices. *J Neurophysiol* 1994; 71(6): 2548–2551.
- Johnston SC, Higashida RT, Barrow DL, Caplan LR, Dion JE, Hademenos G, Hopkins LN, Molyneux A, Rosenwasser RH, Vinuela F, Wilson CB. Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. *Stroke* 2002; 33(10): 2536–2544.
- Kager H, Wadman WJ, Somjen GG. Conditions for the triggering of spreading depression studied with computer simulations. *J Neurophysiol* 2002; 88(5): 2700–2712.

- Kanowski M, Kaufmann J, Braun J, Bernarding J, Tempelmann C. Quantitation of simulated short echo time 1H human brain spectra by LCModel and AMARES. *Magn Reson Med* 2004; 51(5): 904–912.
- Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73(1): 18–36.
- Kato T, Murashita J, Shioiri T, Hamakawa H, Inubushi T. Effect of photic stimulation on energy metabolism in the human brain measured by ³¹P-MR spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8(4): 417–422.
- Kennedy MA, Gable K, Niewola-Staszewska K, Abreu S, Johnston A, Harris LJ, Reggiori F, Loewith R, Dunn T, Bennett, Steffany A L, Baetz K. A neurotoxic glycerophosphocholine impacts PtdIns-4, 5-bisphosphate and TORC2 signaling by altering ceramide biosynthesis in yeast. *PLoS Genet* 2014; 10(1).
- Kirkpatrick PJ. Subarachnoid haemorrhage and intracranial aneurysms: what neurologists need to know. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 73: 28–33.
- Kosty T. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28(2): 122–134.
- Kouskouras C, Charitanti A, Giavroglou C, Foroglou N, Selviaridis P, Kontopoulos V, Dimitriadis AS. Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. *Neuroradiology* 2004; 46(10): 842–850.
- Koźniewska E, Michalik R, Rafałowska J, Gadamski R, Walski M, Frontczak-Baniewicz M, Piotrowski P, Czernicki Z. Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 11: 145–160.
- Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 1978; 3(11): 1045–1059.
- Kreis R. Issues of spectral quality in clinical 1H-magnetic resonance spectroscopy and a gallery of artifacts. *NMR Biomed* 2004; 17(6): 361–381.
- Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Stern Y, Connolly ES, Mayer SA. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33(1): 200–208.

- Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(8): 916–925.
- Kutlubaev MA, Barugh AJ, Mead GE. Fatigue after subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *J Psychosom Res* 2012; 72(4): 305–310.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994; 117 (Pt 1): 199–210.
- Lauritzen M, Hansen AJ, Kronborg D, Wieloch T. Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(1): 115–122.
- Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2017; 377(3): 257–266.
- Levi M, Keller TT, van Gorp E, Cate H ten. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60(1): 26–39.
- Lin D, Crawford T, Barker P. Proton MR spectroscopy in the diagnostic evaluation of suspected mitochondrial disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(1): 33–41.
- Ljunggren B, Sonesson B, Säveland H, Brandt L. Cognitive impairment and adjustment in patients without neurological deficits after aneurysmal SAH and early operation. *J Neurosurg* 1985; 62(5): 673–679.
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2). *Acta Neurochir* 2013; 115: 27–31.
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 2017; 389(10069): 655–666.
- Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22(8): 971–982.
- Macmillan CSA, Wild JM, Wardlaw JM, Andrews, P J D, Marshall I, Easton VJ. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: in vivo occult pathology demonstrated by magnetic resonance spectroscopy may not be "ischaemic". A primary study and review of the literature. *Acta Neurochir* 2002; 144(9): 853–862.

- Mandl, René C W, Rais M, van Baal, Gertrudis Caroline M, van Haren, Neeltje E M, Cahn W, Kahn RS, Hulshoff Pol, Hilleke E. Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(9): 2353–2365.
- Maudsley AA, Govind V, Saigal G, Gold SG, Harris L, Sheriff S. Longitudinal MR Spectroscopy Shows Altered Metabolism in Traumatic Brain Injury. *J Neuroimaging* 2017.
- McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2008; 29(3): 594–602.
- Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz DD, Kolega J. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke* 2007; 38(6): 1924–1931.
- Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hänicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993; 187(1): 219–227.
- Moffett JR, Arun P, Ariyannur PS, Namboodiri, Aryan M A. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. *Front Neuroenergetics* 2013; 5: 11.
- Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri, Aryan M A. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007; 81(2): 89–131.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002; 11(6): 304–314.
- Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 427–433.

- Molyneux AJ, Kerr, Richard S C, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. 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* 2005; 366(9488): 809–817.
- Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, Halpern EF, Ay H, He J, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 2002; 224(2): 353–360.
- Nau R, Haase S, Bunkowski S, Brück W. Neuronal apoptosis in the dentate gyrus in humans with subarachnoid hemorrhage and cerebral hypoxia. *Brain Pathol* 2002; 12(3): 329–336.
- Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1973; 39(2): 226–234.
- Ogden JA, Mee EW, Henning M. A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993; 33(4): 572–587.
- Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2000; 31(7): 1621–1627.
- Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management. *Stroke* 2001; 32(5): 1176–1180.
- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Spitzberg K, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res* 2005; 73(2-3): 153–157.
- Ongür D, Prescot AP, Jensen JE, Cohen BM, Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2009; 172(1): 44–48.
- Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I:

- Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996; 36(5): 715–725.
- Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006; 28(4): 399–414.
- Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang JH. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(10): 2412–2417.
- Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Heidelberg: Springer; 2006.
- Porto L, Kieslich M, Franz K, Lehrnbecher T, Zanella F, Pilatus U, Hattingen E. MR spectroscopy differentiation between high and low grade astrocytomas: a comparison between paediatric and adult tumours. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(3): 214–221.
- Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30(6): 672–679.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* 1946; 69(1-2): 37–38.
- Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson, John L D, Wijidicks, Eelco F M. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(8): 1862–1866.
- Ramadan S, Lin A, Stanwell P. Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR Biomed* 2013; 26(12): 1630–1646.
- Rango M, Spagnoli D, Tomei G, Bamonti F, Scarlato G, Zetta L. Central nervous system trans-synaptic effects of acute axonal injury: a ¹H magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Med* 1995; 33(5): 595–600.
- Rapp JH, Pan XM, Yu B, Swanson RA, Higashida RT, Simpson P, Saloner D. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli 100 microm in Size. *Stroke* 2003; 34(8): 1976–1980.
- Reiser M, Semmler W, Hricak H. *Magnetic resonance tomography*. Berlin: Springer; 2008.
- Riese F, Gietl A, Zölch N, Henning A, O’Gorman R, Kälin AM, Leh SE, Buck A, Warnock G, Edden RAE, Luechinger R, Hock C, Kollias S, Michels L. Posterior cingulate γ -aminobutyric acid and glutamate/glutamine are reduced in amnesic mild cognitive

- impairment and are unrelated to amyloid deposition and apolipoprotein E genotype. *Neurobiology of aging* 2015; 36(1): 53–59.
- Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O. Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(10): 1843–1849.
- Rigotti DJ, Kirov II, Djavadi B, Perry N, Babb JS, Gonen O. Longitudinal whole-brain N-acetylaspartate concentration in healthy adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(6): 1011–1015.
- Romner B, Sonesson B, Ljunggren B, Brandt L, Säveland H, Holtås S. Late magnetic resonance imaging related to neurobehavioral functioning after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1989; 25(3): 390–397.
- Rooij NK de, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78(12): 1365–1372.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14(2): 249–265.
- Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(9): 1612–1621.
- Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB. Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *J Vasc Res* 2003; 40(4): 406–415.
- Rowe J, Blamire AM, Domingo Z, Moody V, Molyneux A, Byrne J, Cadoux-Hudson T, Radda G. Discrepancies between cerebral perfusion and metabolism after subarachnoid haemorrhage: a magnetic resonance approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64(1): 98–103.
- Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: Looking beyond vasospasm. *British journal of anaesthesia* 2012; 109(3): 315–329.
- Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiology of aging* 2011; 32(5): 802–810.
- Sasaki T, Kikkawa Y. Proposed mechanism of cerebral vasospasm: our hypothesis and current topics. *Acta Neurochir* 2013; 115: 53–56.
- Saunders DE. MR spectroscopy in stroke. *Br Med Bull* 2000; 56(2): 334–345.

- Scheenen, Tom W J, Klomp, Dennis W J, Wijnen JP, Heerschap A. Short echo time 1H-MRSI of the human brain at 3T with minimal chemical shift displacement errors using adiabatic refocusing pulses. *Magn Reson Med* 2008; 59(1): 1–6.
- Schubert GA, Poli S, Schilling L, Heiland S, Thomé C. Hypothermia reduces cytotoxic edema and metabolic alterations during the acute phase of massive SAH: a diffusion-weighted imaging and spectroscopy study in rats. *J Neurotrauma* 2008; 25(7): 841–852.
- Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome--A Single-Center Series. *World neurosurgery* 2016; 85: 125–129.
- Schwab S, Schellinger P, Werner C, Unterberg AW, Hacke W. *NeuroIntensiv. Berlin - Heidelberg*: Springer; 2012.
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Gonzalez R, Brown GG, Ellis RJ, Letendre S, Videen JS, McCutchan JA, Patterson TL, Grant I. Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Neurovirol* 2005; 11(4): 356–364.
- Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 2012; 97(1): 14–37.
- Seibert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol* 2011; 2: 45.
- Seifert V, Gerlach R, Raabe A, Güresir E, Beck J, Szelényi A, Setzer M, Vatter H, du Mesnil de Rochemont, Richard, Zanella F, Sitzer M, Berkefeld J. The interdisciplinary treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Deutsches Ärzteblatt international* 2008; 105(25): 449–456.
- Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg* 1995; 82(1): 55–62.
- Signoretti S, Marmarou A, Tavazzi B, Lazzarino G, Beaumont A, Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial

- dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001; 18(10): 977–991.
- Sloan MA, Haley EC, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989; 39(11): 1514–1518.
- Soher BJ, van Zijl, P C, Duyn JH, Barker PB. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Med* 1996; 35(3): 356–363.
- Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. *Radiology* 1999; 210(2): 519–527.
- Steiger HJ, Reulen HJ. *Manual Neurochirurgie*, 2nd ed.: ecomed Medizin; 2006.
- Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus* 2006; 21(3): 2.
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(2): 93–112.
- Takao H, Nojo T. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: decision and cost-effectiveness analysis. *Radiology* 2007; 244(3): 755–766.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81–84.
- Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers, J C. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51(11): 1457.
- Truckenmiller ME, Namboodiri MA, Brownstein MJ, Neale JH. N-Acetylation of L-aspartate in the nervous system: differential distribution of a specific enzyme. *J Neurochem* 1985; 45(5): 1658–1662.
- Tumani H, Petzold A, Wick M, Kühn H-J, Uhr M, Otto M, Regeniter A, Brettschneider J. Liquordiagnostik bei CT-negativer Subarachnoidalblutung. *Der Nervenarzt* 2010; 81(8): 973–979.

- Uhl E, Lehmborg J, Steiger H-J, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 2003; 52(6): 1307–1317.
- Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, Breu V, Schmiedek P. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005; 103(1): 9–17.
- van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369(9558): 306–318.
- van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124(Pt 2): 249–278.
- Vatter H, Güresir E, Berkefeld J, Beck J, Raabe A, du Mesnil de Rochemont, Richard, Seifert V, Weidauer S. Perfusion-diffusion mismatch in MRI to indicate endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82(8): 876–883.
- Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 626–636.
- Volz S, Nöth U, Rotarska-Jagiela A, Deichmann R. A fast B1-mapping method for the correction and normalization of magnetization transfer ratio maps at 3 T. *Neuroimage* 2010; 49(4): 3015–3026.
- Wagner M, Jurcoane A, Hildebrand C, Güresir E, Vatter H, Zanella FE, Berkefeld J, Pilatus U, Hattingen E. Metabolic changes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage apart from perfusion deficits: neuronal mitochondrial injury? *AJNR. American journal of neuroradiology* 2013a; 34(8): 1535–1541.
- Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, Hattingen E, du Mesnil de Rochemont, R, Weidauer S, Berkefeld J. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol* 2013b; 23(2): 87–95.
- Weidauer S, Vatter H, Beck J, Raabe A, Lanfermann H, Seifert V, Zanella F. Focal laminar cortical infarcts following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 2008; 50(1): 1–8.

- Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 1978; 48(2): 173–178.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362(9378): 103–110.
- Windmüller O, Lindauer U, Foddiss M, Einhüpl KM, Dirnagl U, Heinemann U, Dreier JP. Ion changes in spreading ischaemia induce rat middle cerebral artery constriction in the absence of NO. *Brain* 2005; 128(Pt 9): 2042–2051.
- Winn HR, Richardson AE, Jane JA. 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* 1977; 1(4): 358–370.
- Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, Winkler M, Dahlem YA, Manville J, Diepers M, Muench E, Kasuya H, Schmiedek P, Vajkoczy P. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(2): 203–212.
- Woo C-W, Lee BS, Kim ST, Kim K-S. Correlation between lactate and neuronal cell damage in the rat brain after focal ischemia: An in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopic (¹H-MRS) study. *Acta Radiol* 2010; 51(3): 344–350.
- Wu C-T, Wen L-L, Wong C-S, Tsai S-Y, Chan S-M, Yeh C-C, Borel CO, Cherng C-H. Temporal changes in glutamate, glutamate transporters, basilar arteries wall thickness, and neuronal variability in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg* 2011; 112(3): 666–673.
- Yanai S, Nisimaru N, Soeda T, Yamada K. Simultaneous measurements of lactate and blood flow during hypoxia and recovery from hypoxia in a localized region in the brain of the anesthetized rabbit. *Neurosci Res* 1997; 27(1): 75–84.
- Yeo SS, Choi BY, Chang CH, Kim SH, Jung Y-J, Jang SH. Evidence of corticospinal tract injury at midbrain in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012; 43(8): 2239–2241.

- Yudkoff M, Nelson D, Daikhin Y, Erecińska M. Tricarboxylic acid cycle in rat brain synaptosomes. Fluxes and interactions with aspartate aminotransferase and malate/aspartate shuttle. *J Biol Chem* 1994; 269(44): 27414–27420.
- Zeydan B, Deelchand DK, Tosakulwong N, Lesnick TG, Kantarci OH, Machulda MM, Knopman DS, Lowe VJ, Jack CR, Petersen RC, Öz G, Kantarci K. Decreased Glutamate Levels in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment: An sLASER Proton MR Spectroscopy and PiB-PET Study. *Journal of Neuroimaging*.
- Zeydan B, Deelchand DK, Tosakulwong N, Lesnick TG, Kantarci OH, Machulda MM, Knopman DS, Lowe VJ, Jack CR, Petersen RC, Öz G, Kantarci K. Decreased Glutamate Levels in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment: An sLASER Proton MR Spectroscopy and PiB-PET Study. *J Neuroimaging* 2017.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. Elke Hattingen, für die engagierte Betreuung meiner Promotion. Über all die Zeit hinweg stand Sie mir stets mit Rat & Tat zur Seite und verstand es mich durch Ihre positiven Rückmeldungen zu motivieren. Durch Ihre schnelle, zuverlässige und gründliche Bearbeitung von Fragen und Korrekturen, war sie mir eine großartige Unterstützung.

Ein weiterer großer Dank gilt Dr. Ulrich Pilatus aus dem *Brain Imaging Center* Frankfurt am Main für die Hilfe und Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie für die geduldigen Erklärungen.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Marlies Wagner für Ihre Hilfe bei der Veröffentlichung der Ergebnisse bedanken.

Ein ganz herzlicher Dank geht auch an meine Eltern und Geschwister, die immer an die Vollendung dieser Arbeit geglaubt haben. Ihre jahrelange Unterstützung und unermüdliche Motivation haben entscheidend zur Fertigstellung der Promotion beigetragen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem lieben Ehemann Thomas bedanken, der mich mit Motivation, Korrekturvorschlägen, Fürsorge und Geduld bis zur Ziellinie begleitet hat. Es ist schön, dass es dich gibt.