

**Magnetresonanztomographie  
(MRT) Sequenzoptimierung zur  
Darstellung komplexer  
Nanopartikel im  
Subarachnoidalraum im  
Kadavermodell des Hundes**

vorgelegt von  
**Rodja Aljoscha Jährig**  
Tierarzt aus Lich

Gießen 2023





## **Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet abrufbar über  
<http://dnb.ddb.de>

© 2023 by Verlag:

**Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH**, Gießen  
Printed in Germany

**ISBN 978-3-86345-672-6**

1. Auflage 2023

### **Verlag:**

DVG Service GmbH  
An der Alten Post 2  
35390 Gießen  
Tel.: 0641 984446-0  
[info@dvg.de](mailto:info@dvg.de)  
[www.dvg.de](http://www.dvg.de)

# **Magnetresonanztomographie (MRT) Sequenzoptimierung zur Darstellung komplexer Nanopartikel im Subarachnoidalraum im Kadavermodell des Hundes**

vorgelegt von

**Rodja Aljoscha Jährig**

Tierarzt aus Lich

Gießen 2023

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. (Bursa, Torun, Stara Zagora) Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. (Bursa, Torun, Stara Zagora) Martin Kramer  
Prof. Dr. Michael Röcken

Prüfer: Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold

Tag der Disputation: 25.04.2023

***Meiner Familie***



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1</b>	<b>Literaturübersicht..... 1</b>
1.1	Einleitung.....1
1.2	Stammzellen.....3
1.2.1	Definition.....3
1.2.2	Einteilung.....3
1.2.3	Aktuelle Forschung sowie neue Theorien für den Wirkmechanismus von mesenchymalen Stammzellen im Zielgewebe.....6
1.2.4	Stammzelltherapie in der Humanmedizin .....7
1.2.5	Stammzelltracking- verschiedene Methoden.....13
1.3	Magnetresonanztomographie.....15
1.3.1	Einleitung:.....15
1.3.2	Geschichte.....15
1.3.3	Funktionsweise und Aufbau des Magnetresonanztomographen (MRT).....16
1.3.4	Paramagnetismus und Diamagnetismus der Kontrastmittel .....20
1.4	Nanopartikel .....21
1.4.1	Definition.....21
1.4.2	Eigenschaften von Nanopartikeln .....21
1.4.3	Herstellen von superparamagnetischen Eisennanopartikel .....22
1.4.4	Medizinischer Einsatz von Eisennanopartikeln.....23
1.5	Stammzelltracking mithilfe des Magnetresonanztomographen .....26
1.5.1	Einleitung.....26
1.5.2	Stammzelltracking mit Nanopartikeln .....26
1.6	Neuroanatomie des Hundes.....29
<b>2</b>	<b>Material und Methoden ..... 30</b>
2.1	Hintergrund.....30
2.2	Durchführung der Studie.....30
2.3	Probandenbeschreibung.....34
2.4	Durchführung der MRT- Untersuchungen.....35
2.5	Herstellung von Verdünnungen der Eisen- Nanopartikel .....36
2.6	Messen der subjektiven Signalintensitäten.....37
2.7	Objektive Einschätzung der Signalintensitäten.....38
2.8	Studienziel.....38

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>40</b>
3.1	Einleitung.....	40
3.2	Objektive Signalintensität.....	40
3.3	Subjektive Signalintensität.....	42
3.4	Deskriptive Statistik.....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>59</b>
4.1	Allgemein.....	59
4.2	Kadavermodell.....	59
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	60
4.3.1	Messungen der T2- sowie Hämosequenzen vergleichend.....	61
4.3.2	Subjektive Messung T2- sowie Hämosequenzen.....	70
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>95</b>
8.1	Danksagung.....	95
8.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	96
8.3	Messergebnisse.....	97

## Abkürzungsverzeichnis

Bspw.:	beispielsweise
BDNF:	brain derived neurotrophic factor
BMSC:	bone marrow- derived stem cells
CD:	cluster of differentiation
ggf:	gegebenenfalls
ggr.:	geringgradig
HWS:	Halswirbelsäule
Kg:	Kilogramm
KM:	Kontrastmittel
IPSS:	induced pluripotent stem cells
Max.:	Maximum (maximum)
Mean.:	arithmetischer Durchschnitt (arithmetic mean.)
Min:	Minimum (minimum)
ml:	Milliliter
mRNA:	Boten- Ribonukleinsäure (messenger ribonucleid acid)
MSC:	Mesenchymale Stammzellen (mesenchymal stem cells)
MRT:	Magnetresonanztomographie
nm:	Nanometer
PET:	positron emission tomography
ROI:	Region Of Interest

Standabw.: Standardabweichung (standard deviation)

SPECT: single-photon emission computed tomography

SPIO: superparamagnetic ironoxid

TSPSC: tissue specific progenitor stem cells

T1: T1 (longitudinale Relaxationszeit) - Wichtung

T2: T2 (transversale Relaxationzeit) - Wichtung

u.a.: unter anderem

UCSC: urine derived stem cells

v.a.: vor allem

VEGF: vascular endothelial growth factor

z.B.: zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Sagittalschnitt. Der rote Pfeil stellt die schematische Darstellung der Kanülenposition während der Verabreichung des Kontrastmittels dar. Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie..... 31**
- Abbildung 2: MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels vor Kontrastmittelgabe. Die in der Farbe magenta umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal ist klar erkennbar (gemessene Werte der ROI: Fläche 52,6mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 985,2, Standardabweichung 251,2, Signalintensität minimum 71,0, Signalintensität maximum 1246,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie..... 32**
- Abbildung 3: MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels nach Kontrastmittelgabe. Die gelb umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal wird nahezu vollständig unterdrückt (gemessene Werte der ROI: Fläche 27,6mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 34,8, Standardabweichung 35,2, Signalintensität minimum 0, Signalintensität maximum 254,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie. .... 33**
- Abbildung 4: MRT des Kopfes eines Hundes in der Hämosequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels nach Kontrastmittelgabe. Die rot umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal ist überwiegend unterdrückt (gemessene Werte der ROI: Fläche 27,9 mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 105,1, Standardabweichung 56,2, Signalintensität minimum 37,0, Signalintensität maximum 327,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie..... 34**
- Abbildung 5: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend..... 47**
- Abbildung 6: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung,**

<b>KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Linie: Trend.....</b>	<b>48</b>
<b>Abbildung 7: subjektive Sichtbarkeit in der T2-gewichteten Sequenz auf Höhe des Okziputs nach Kontrastmittelgabe. T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Sichtbarkeit über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend.....</b>	<b>49</b>
<b>Abbildung 8: subjektive Heterogenität über 7 MRT Schnitte auf Höhe des Okziputs in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Heterogenität über 7 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend.</b>	<b>50</b>
<b>Abbildung 9: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz. ROI= Region Of Interest; Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend .....</b>	<b>51</b>
<b>Abbildung 10: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend .....</b>	<b>52</b>
<b>Abbildung 11: subjektive Sichtbarkeit auf Höhe des Okziputs in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Sichtbarkeit über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend .....</b>	<b>53</b>
<b>Abbildung 12: subjektive Heterogenität über 7 MRT Schnitte auf Höhe des Okziputs in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Heterogenität über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend.....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 13: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2- gewichteten Sequenz. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend.....</b>	<b>55</b>
<b>Abbildung 14: maximale Signalintensität auf Höhe des Okziputs des Liquorraumes bei 10 Probanden in der Hämosequenz. ROI= Region Of Interest; Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend .....</b>	<b>56</b>
<b>Abbildung 15: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Linie: Trend.....</b>	<b>57</b>
<b>Abbildung 16: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; KM=Kontrastmittel,</b>	

<b>Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend .....</b>	<b>58</b>
<b>Abbildung 17: Volumenberechnung sowie 3- dimensionale Darstellung des dorsalen Subarachnoidalraumes von Proband 1 mit einem Volumen von 1,9910 cm<sup>3</sup>. Verwendete Software: Horos (open source (Version 3.3.6)). Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere .....</b>	<b>64</b>

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Probandenbeschreibung mit Angabe von Rasse, Körpergewicht sowie Menge des verabreichten Kontrastmittels inklusiver verwendeter Verdünnungsstufe (D1-D10).....</b>	<b>35</b>
<b>Tabelle 2: Signalintensitäten der subjektiven sowie objektiven Messungen, gemittelten Werte von 7 MRT Schnitten auf Höhe des Okziputs, in der T2- gewichteten Sequenz. KM= Kontrastmittel; Signalintensität in Einheiten, Ø=Durchschnitt, Min= Minimalwert, Max= Maximalwert, Standabw= Standardabweichung; HWS=Halswirbelsäule. ....</b>	<b>44</b>
<b>Tabelle 3: Signalintensitäten der subjektiven sowie objektiven Messungen, gemittelten Werte von 7 MRT Schnitten auf Höhe des Okziputs, in der Hämosequenz. KM= Kontrastmittel; Signalintensität in Einheiten, Ø=Durchschnitt, Min= Minimalwert, Max= Maximalwert, Standabw= Standardabweichung; HWS=Halswirbelsäule.....</b>	<b>45</b>

# 1 Literaturübersicht

## 1.1 Einleitung

In der Human- wie auch der Tiermedizin werden Stammzellen im Rahmen der regenerativen Medizin erforscht und schrittweise klinisch eingesetzt.

Um Stammzellen nach Applikation in der Magnetresonanztomographie im Zielgewebe nachverfolgen zu können, werden sie mithilfe von Nanopartikeln, die als Kontrastmittel fungieren, markiert. Ein besonderer klinischer Schwerpunkt der regenerativen Medizin liegt hierbei auf der Forschung und dem Einsatz im Bereich der Neurologie (Nomura et al. 2005; Bang et al. 2005; Mazzini et al. 2006; Petrou et al. 2021).

In dieser Studie werden Eisennanopartikel als Kontrastgeber den Subarachnoidalraum von Hundekadavern appliziert.

Hierfür werden bei zehn ähnlich schweren Hunden Nanopartikel verschiedener Konzentration über den Atlanto-Okzipitalen-Zugang in den Subarachnoidalraum verabreicht. Anschließend wird das Signalverhalten der Nanopartikel in verschiedenen MRT-Sequenzen evaluiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es zu überprüfen, ob die hierfür genutzten Nanopartikel nach Applikation mittels Magnetresonanztomographie (MRT) detektierbar sind. Im nächsten Schritt wird eine mögliche Korrelation zwischen der Signalintensität und der Nanopartikelkonzentration überprüft. Daneben wird der Fragestellung nachgegangen, welchen Einfluss verschiedene MRT-Sequenzen auf die Detektierbarkeit der Partikel haben. Ferner wird eine Aussage dazu getroffen werden, in welcher MRT-Sequenz welche der verschiedenen Verdünnungsstufen der Nanopartikel zu messbaren, beziehungsweise sichtbaren Ergebnissen führen.

Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse können als Basis dienen, um ggf. Aussagen zur Lokalisation, Migration und Proliferation von applizierten Stammzellen machen zu können. Dabei kann die Magnetresonanztomographie wichtige Erkenntnisse über den Verbleib der Stammzellen und der Nanopartikel

im Zielgebiet liefern. Auch wird hierdurch die klinische Durchführbarkeit zum Einsatz von Nanopartikel im Subarachnoidalraum des Hundes überprüft.

Daneben soll die Darstellung von Eisennanopartikeln als Kontrastmittel aus der vorliegenden Studie helfen, MRT Untersuchungsprotokolle zu etablieren, um eine standardisierte Vorgehensweise bei weiteren Studien zu ermöglichen. Insgesamt kann diese Studie helfen, dass Tierversuche gemäß dem replace-reduce-refine-Prinzip (3 R-Prinzip) reduziert werden können.

## 1.2 Stammzellen

### 1.2.1 Definition

Stammzellen sind undifferenzierte, unbegrenzt teilungsfähige Zellen. Während sie beim Embryo als Ausgangsgewebe der Organentwicklung fungieren, sind sie beim adulten Säugetier die einzig verbleibenden Zellen mit der Fähigkeit zur Regeneration (Meinert und Schäffler 2017). Die reduzierte Regenerationsfähigkeit von verschiedenen Geweben sowie das Potential von Stammzellen zur Gewebedifferenzierung, Plastizität und Zellregeneration, machen Stammzellen sowohl in der Humanmedizin, als auch in der Tiermedizin zu einem überaus interessanten Forschungsgebiet (Herzog et al. 2003; Kraitchman et al. 2008; Barrow et al. 2015b).

### 1.2.2 Einteilung

Stammzellen werden in unterschiedliche Klassen eingeteilt. In der Literatur erfolgt dies häufig nach dem Ursprung der Stammzelle (Choumerianou et al. 2008; Tárnok et al. 2010). Hierbei werden zwei Hauptgruppen unterschieden:

Embryonale Stammzellen kommen, wie der Name sagt, im Embryo vor. Initial sind diese Stammzellen totipotent und besitzen damit die Fähigkeit zur Bildung eines vollständigen Organismus. Bei vorangeschrittener Zellteilung weisen sie eine Pluripotenz auf und dienen damit lediglich als Ausgangsgewebe eines der drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm) (Evans und Kaufman 1981; Martin 1981; Thomson und Marshall; Choumerianou et al. 2008).

Adulte postembryonale Stammzellen kommen nicht nur im Embryo sondern auch im erwachsenen Säugetier vor. Diese Stammzellen sind multipotent und können nur zu Zellen innerhalb einer Keimblattgruppe differenzieren. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Keimblattgruppen ist nicht mehr möglich (Pittenger et al. 1999; Morrison et al. 1999; Fortier 2005).

Untergruppen dieser adulten Stammzellen sind beispielsweise hämatopoetische, intestinale- oder mesenchymale Stammzellen.

Adulte Stammzellen sind beim Säugetier die einzig verbliebenen Zellen mit der Fähigkeit zur Regeneration (Meinert und Schäffler 2017).

Eine weitere Klassifizierung dieser Zellen wird nach ihrer Lokalisation im Körper vorgenommen. Hierbei unterscheidet man zwischen embryonalen Stammzellen, gewebespezifischen Vorläuferstammzellen (tissue specific progenitor stem cells (TSPSC)), Nabelschnurstammzellen (umbilical cord stomal cell (UCSC)), mesenchymalen Stammzellen (mesenchymal stem cells (MSC)) aus Knochenmark und Fettgewebe, Knochenmark-Stammzellen (bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSC)) sowie induzierten pluripotenten Stammzellen (induced pluripotent stem cells (IPSS)) (Mahla 2016).

#### 1.2.2.1 Mesenchymale Stammzellen

Als vielversprechende Einsatzmöglichkeit innerhalb der Stammzelltherapie bieten sich insbesondere mesenchymale Stammzellen (MSC) an. Ihnen wird in der Humanmedizin eine große zukünftige Bedeutung bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen beigemessen (Nomura et al. 2005; Thom et al. 2006; Mazzini et al. 2006; Chen et al. 2008). Insbesondere in der Neurologie konnten in Studien vielfach nach Einsatz von mesenchymalen Stammzellen sowohl bei akuten neurologischen Erkrankungen wie dem apoplektischen Insult als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson eine deutliche Besserung der Symptome gezeigt werden (Bang et al. 2005; Steinberg et al. 2018; Alessandrini et al. 2019).

Die „International Society for Cellular Therapy“ beschreibt in einer Veröffentlichung von Dominici und Mitarbeitern (2006) eine Definition von mesenchymalen Stammzellen (Dominici et al. 2006).

Dementsprechend müssen MSC an Kunststoff anheften, bestimmte Oberflächenantigene exprimieren sowie ein multipotentes Differenzierungspotential besitzen. Grundsätzlich entwickeln sich MSC nur zu

Zelllinien des Mesoderms und können sich deshalb in Muskelzellen, Sehnen, Knochen, Knorpel sowie Bindegewebe differenzieren (Friedenstein et al. 1968; Caplan 1991; Wakitani et al. 1995).

Eine bedeutsame Limitierung beim Einsatz von mesenchymalen Stammzellen ist der Zeit- und Kostenfaktor. So liegt die Gesamtpopulation von mesenchymalen Stammzellen bei Knochenmarksaspiration beim Menschen und der Katze bei sehr geringen 0,001% - 0,01% aller mononukleärer Zellen (Pittenger et al. 1999; Martin et al. 2002), was folglich dazu führt, dass die Gewinnung von größeren Mengen MSC sowohl zeit- als kostenintensiv ist. Von Gewinnung von MSC bis zum Einsatz der Zellen zur Behandlung vergehen 3-6 Wochen (Fortier und Travis 2011). Nach Kenntnisstand des Autors gibt es derzeit keine beschriebenen Zahlen über die Häufigkeit von MSC bei Knochenmarksaspiration beim Hund.

#### 1.2.2.1.1 Geschichte der Forschung an mesenchymalen Stammzellen

Die Erforschung von MSC beginnt Ende der 1960er Jahre damit, dass diese Zellen erstmalig durch Friedenstein und Mitarbeiter (1968) im Knochenmark nachgewiesen werden können.

In den 1990er Jahren wird die Hypothese aufgestellt, dass nach Applikation von mesenchymalen Stammzellen diese zum Ort der Schädigung wandern, sich zu spezifischen Zellen differenzieren und so das Potential haben geschädigtes Gewebe zu ersetzen (Caplan 1991; Pittenger et al. 1999; Spees et al. 2016).

Ein Jahrzehnt später postulieren wissenschaftliche Studien die Möglichkeit einer Differenzierung dieser MSC in Zelllinien aller drei Keimblätter (Safford et al. 2002; Herzog et al. 2003; Seo et al. 2004; Choi et al. 2010). Explizit wird die Differenzierung in Neuronen, welche eben nicht dem Mesoderm abstammen, beschrieben (Caplan 1991; Dominici et al. 2006).

Die Forschungsergebnisse zur Differenzierung von MSC in alle drei Linien werden von anderen Autoren widersprochen (Hofstetter et al. 2002; Gay et al. 2007). So können neuere Studien diese Ausdifferenzierung in Gewebe nicht-

mesodermalen Ursprungs nicht nachvollziehen (Hofstetter et al. 2002; Gay et al. 2007).

Auch kann gezeigt werden, dass die Umwandlung von MSC in Gewebe mesodermalen Ursprungs nur selten stattfindet (Da Meirelles et al. 2009; Guimarães-Camboa et al. 2017).

Der exakte Wirkungsmechanismus von Stammzelltherapien sowie die genaue Ursache für den vielfältig beschriebenen verbesserten Heilungsverlauf bei speziellen Erkrankungen nach Einsatz von Stammzellen ist derzeit unklar und Gegenstand intensiver Forschung (Herzog et al. 2003; Nomura et al. 2005; Yun und Lee 2019; Fan et al. 2020).

Möglicherweise handelt es sich beim Nachweis der Differenzierbarkeit von MSC in nicht-mesodermalen Ursprunges um Fehler in den initialen Studien (Herzog et al. 2003). Ein Erklärungsversuch wäre, dass bei der zytologischen Untersuchung von zweilagigen Zellreihen Artefakte auftreten, was zu einer falschen Erkennung von Oberflächenproteinen und somit zu einer falschen Identifizierung der Zellen geführt haben könnte. Diese Fehlerquelle kann umgangen werden, indem Monolayer beziehungsweise einzelne Zellen untersucht werden (Herzog et al. 2003). Eine weitere Fehlerquelle ist, dass MSC mit vorgeschädigten Zellen (auch nicht- mesodermalen Ursprungs) fusionieren können, wobei die Genexpression der Stammzelle sich zu Genen der Fusionszelle umwandelt (Herzog et al. 2003).

### 1.2.3 Aktuelle Forschung sowie neue Theorien für den Wirkmechanismus von mesenchymalen Stammzellen im Zielgewebe

Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass MSC neben dem Knochenmark auch aus dem peripheren Blut, aus Muskelgewebe, Haut- und Fettgewebe sowie aus der Plazenta isoliert werden können (Yen et al. 2005; Choi et al. 2010; Kim et al. 2013). Der prozentuale Anteil von mesenchymalen Stammzellen bei der Knochenmarksaspiration liegt dabei beim Menschen und der Katze bei sehr geringen 0,001% - 0,01% der gewonnenen mononukleären Zellen (Pittenger et al. 1999; Martin et al. 2002).

Herzog und Mitarbeiter (2003) beschreiben eine mögliche Zell-Zell Interaktion von MSC mit geschädigten Zellen durch Übertragung von Zellorganellen, reparierenden Proteinen/ Peptiden sowie mRNA mittels Nanotubes oder mit Hilfe von extrazellulären Vesikeln (Herzog et al. 2003; Al Naem et al. 2020).

Des Weiteren wird die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Hormonen (z.B. vascular endothelial growth factor (VEGF) oder brain derived neurotrophic factor (BDNF) durch applizierte MSC diskutiert (Nomura et al. 2005; Al Naem et al. 2020).

Neuere Forschungen deuten darauf hin, dass MSC dazu beitragen beschädigte Zellen beziehungsweise Gewebe zu heilen. Indem Sie die Zellteilung unterstützen, helfen sie Apoptose zu reduzieren sowie das Immunsystem zu stimulieren. Zusammenfassend führen diese Maßnahmen zu einer Steigerung der Überlebensfähigkeit von geschädigtem Gewebe (Spees et al. 2016).

Auffällig erscheint, dass exogen zugeführte Stammzellen im Vergleich zu endogen vorhandenen Stammzellen eine verbesserte Regenerationsfähigkeit vor allem dann zeigen, wenn die körpereigene Regenerationsfähigkeit der endogenen Stammzellen aufgrund der Größe des Defektes nicht ausreicht oder wenn diese Stammzellen (warum auch immer) nicht an den Ort des Geschehens gelangen können. Dies wäre zum Beispiel bei einer großen Gewebeschädigung der Fall (Herzog et al. 2003).

Allogene, also körperfremde mesenchymale Stammzellen weisen beim Empfänger eine gute Verträglichkeit auf. So zeigt sich bei deren Transplantation eine nur schwach ausgeprägte Ausbildung von Alloantigenen (Beyth et al. 2005).

#### 1.2.4 Stammzellentherapie in der Humanmedizin

Da die Mehrzahl der Gewebetypen nur eine stark begrenzte Regenerationsfähigkeit besitzt, Stammzellen jedoch unbegrenzt dazu fähig sind, stellen diese ein überaus interessantes Forschungsgebiet dar (Kraitchman et al. 2008; Barrow et al. 2015b).

Aufgrund der einzigartigen Eigenschaften von Stammzellen besitzt die regenerative Medizin das große Potential unter anderem Herzerkrankungen, Diabetes, Nierenversagen, aber auch einen Schlaganfall positiv beeinflussen zu können (Bang et al. 2005; Steinberg et al. 2018; Yahyapour et al. 2018).

Trotzdem befindet sich die Stammzelltherapie immer noch überwiegend im Anfangsstadium (Yahyapour et al. 2018).

So können beispielsweise pluripotente Stammzellen in bestimmte Zelllinien differenziert werden, wenn sie während der Embryogenese den entsprechenden Signalen ausgesetzt werden. Embryonale Stammzellen können zu Neuronen differenziert werden, wenn sie in Abwesenheit von Signalkaskaden von Mesoderm und Entoderm kultiviert werden (Watanabe et al. 2005; Chambers et al. 2009; Shen et al. 2011). Weiterhin haben isolierte hämatopoetische Stammzellen vom Menschen und Mäusen das Potential Zellen des Immunsystems sowie blutbildende Zellen zu erzeugen (Spangrude et al. 1988; Baum et al. 1992; Osawa et al. 1996).

Während embryonale Stammzellen aus Embryonen, also aus ungeborenen Leben gewonnen werden, können adulte Stammzellen aus einem lebenden Organismus extrahiert werden, ohne diesen Organismus zu zerstören. Daher haben aufgrund geringerer ethischer Bedenken adulte Stammzellen mit induzierter Pluripotenz eine bessere therapeutische Zukunft als embryonale Stammzellen (Mahla 2016).

Als besonders erfolgsversprechend gelten adulte mesenchymale Stammzellen (Chen et al. 2008), da in präklinischen Studien nach deren Einsatz positive Einflüsse nachgewiesen werden konnten: Nomura und Mitarbeiter (2005) zeigen, dass die intravenöse Verabreichung von mesenchymalen Stammzellen sechs Stunden nach induziertem apoplektischem Insult im Tierversuch dazu führt, dass ischämische Schäden reduziert werden. Zudem kann im weiteren Versuchsverlauf ein positiver Effekt auf den Heilungsverlauf (bessere motorische Leistung) im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Nomura et al. 2005). Schlaganfälle sind beim Menschen nicht selten (Herpich und Rincon 2020). Daraus ergibt sich ein weites Feld für Stammzellen, um für eine mögliche Verbesserung des Therapieerfolges genutzt zu werden (Thom et al. 2006). Auch

bei Behandlung von anderen neurodegenerativen sowie ischämischen Erkrankungen (z.B. Parkinson, bei Gehirnfarkten oder amyotropher Lateralsklerose) zeigen Studien, dass MSC einen positiven Einfluss haben können (Mazzini et al. 2006; Steinberg et al. 2018; Petrou et al. 2021).

Die genaue Ursache für einen verbesserten Heilungsverlauf nach Einsatz von Stammzellen ist derzeit nicht vollumfänglich geklärt. Es wird diskutiert, ob nach Einsatz von Stammzellen eine Verbesserung der Symptome bei neurodegenerativen Erkrankungen durch die Differentiation von Stammzellen in neurogenes Gewebe selbst, die Ausschüttung von Neurotrophinen (wie z.B. dem brain derived neurotrophic factor (BDNF)) oder eine Mischung aus beiden Faktoren eine Rolle spielen könnten (Nomura et al. 2005).

Allerdings müssen auch potenzielle Risiken beim Einsatz von Stammzelltherapien bedacht werden. Die in vitro Vervielfältigung von Stammzellen könnte über einen längeren Zeitraum das Risiko einer chromosomalen Instabilität und somit einer malignen Transformation erhöhen. Dies ist allerdings im klinischen Einsatz noch nicht beobachtet worden (Tolar et al. 2007). Auch besteht grundsätzlich die Gefahr einer ektopen Differenzierung von Stammzellen, da nicht alle exogen zugeführten Stammzellen zum gewünschten Ort der Schädigung migrieren (Sale und Storb 1983; Herberts et al. 2011). So zeigen sich in einem Mausmodell für Rückenmarkverletzungen, zirka 10 Wochen nach Transplantation von neuronalen Stammzellen, multifokale unerwünschte ektople Zellansammlungen im Rückenmark sowie im Hirnstamm (Steward et al. 2014). Zellansammlungen, die irgendwo im Nervensystem wachsen, können Masseneffekte auf das umliegende Gewebe ausüben sowie zu Liquor Abflussstörungen führen und stellen daher ein Risiko beim klinischen Einsatz dar. (Steward et al. 2014)

In der Zukunft könnte es auch neue Medikamente geben, welche gewebespezifische Stammzellen aktivieren, die Migration zum Ort des Gewebeschadens sowie die Differenzierung zu gewebespezifischen Zellen fördern (Mahla 2016; Yahyapour et al. 2018).

#### 1.2.4.1 Spezifische mesenchymale Stammzelltherapie in der Humanmedizin

Mesenchymale Stammzellen werden in einigen klinischen Studien u.a. als unterstützende Therapie nach einem akuten apoplektischen Insult eingesetzt. Hierbei zeigt sich nach intravenöser Verabreichung, spätestens 7 Tage nach auftretender Symptomatik, eine Verbesserung der neurologischen Defizite sowie geringerem Untergang von Gehirngewebe im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Verabreichung von MSC (Bang et al. 2005). Eine weitere Studie zeigt, dass im Langzeitverlauf Patienten, die nach einem akuten apoplektischem Insult mesenchymale Stammzellen appliziert bekommen, nach 5 Jahren eine halb so hohe Sterberate aufweisen (25%) wie die Kontrollgruppe, welche ohne Stammzelltherapie eine Sterberate von zirka 58% aufweist (Lee et al. 2010). Eine aktuelle Arbeit weist signifikant bessere motorische Funktionen nach Stammzellgabe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Lee et al. 2022).

Auch beim Einsatz von mesenchymalen Stammzellen nach einem chronischen apoplektischen Insult (6- 60 Monate nach Erkrankung) zeigen sich deutlich Verbesserungen im Bereich Motorik und Aktivität der Patienten (Steinberg et al. 2018).

Bei anderen neurologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose sowie bei der amyotrophen Lateralsklerose führt der Einsatz von mesenchymalen Stammzellen zu einer Verbesserung der klinischen Symptome. Zudem zeigen sich nur vereinzelt auftretende Nebeneffekte wie Kopfweh, leichtes Fieber sowie Rückenschmerzen bei gleichzeitigem Ausbleiben von schweren, behandlungsbedingten Nebeneffekten (Mazzini et al. 2006; Petrou et al. 2021).

In der Orthopädie zeigt sich nach Einsatz von MSC aufgrund einer Osteoarthritis eine signifikante klinische Verbesserung bei Bewegung und in Ruhe sowie bei Selbsteinschätzung des Schmerzgrades durch den Patienten (Primorac et al. 2021).

Im Bereich der Kardiologie kann gezeigt werden, dass die Verabreichung von MSC die Myokardfunktion bei Menschen mit schwerer ischämischer Herzinsuffizienz verbessert (Mathiasen et al. 2015).

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass MSC selbst dazu beitragen können, beschädigte Zellen beziehungsweise Gewebe zu heilen, Zellteilung zu unterstützen, Apoptose zu reduzieren sowie das Immunsystem zu stimulieren. All dies führt zu einer Steigerung der Überlebensrate (Bao et al. 2013; Spees et al. 2016). Bao und Mitarbeiter (2013) zeigen auf, dass mesenchymale Stammzellen neben entzündungshemmenden auch angiogenetische Effekte induzieren und so die Gewebeheilung fördern.

Bedacht werden muss jedoch, dass der klinische Einsatz derzeit nur in kleinem Rahmen und mit verhältnismäßig wenigen Studienteilnehmern erfolgt. Dennoch ist mit bereits über 1000 registrierten klinischen Studien eine nicht unerhebliche Anzahl an Stammzellstudien durchgeführt worden (Rodríguez-Fuentes et al. 2021). Die meisten klinischen Studien sind in erster Linie darauf ausgerichtet die Sicherheit und Machbarkeit beim Einsatz von Stammzellen zu beurteilen. Zusammenfassend scheinen Stammzelltherapien nach derzeitigem Wissen sicher und gut verträglich beim Menschen zu sein (Alessandrini et al. 2019).

Nach aktuellem Kenntnisstand scheint der zukünftige Einsatz von mesenchymalen Stammzellen bei komplexen Erkrankungen (z.B. apoplektischem Insult) jedoch weniger wahrscheinlich als Monotherapie ausreichend zu sein. Vielmehr soll die regenerative Medizin ein Teil eines ganzheitlichen Ansatzes sein, der drauf abzielt, die Lebensqualität betroffener Patienten deutlich zu verbessern (Alessandrini et al. 2019).

#### *1.2.4.2 Stammzelltherapie in der Veterinärmedizin*

Die Stammzelltherapie wird derzeit vereinzelt klinisch eingesetzt. Der überwiegende Anteil der Studien beschäftigt sich mit der Grundlagenforschung (Yahyapour et al. 2018). Ziel ist hierbei die Behandlungsmöglichkeiten von Erkrankungen des Menschen am Tiermodell zu evaluieren (Volk und Theoret 2013).

Die Tiermodelle greifen dabei überwiegend auf Rhodenten zurück (Harding et al. 2013). Auf der Suche nach Ersatztiermodellen bieten sich andere Tierarten mit längerer Lebenserwartung und höherer Genvariabilität an, zusätzlich können in der Kleintiermedizin auftretende neurodegenerative Erkrankungen anhand klinischer Patienten untersucht werden. Es ist denkbar, dass in Zukunft zur weiteren Erforschung von Heilungsansätzen für humane neurodegenerative Erkrankungen ein Tiermodell auf Basis von Hunden erstellt wird (Harding et al. 2013; Eaton und Wishart 2017).

So zeigen Nomura und Mitarbeiter (2005) im Tierversuch, dass sich Stammzellen nach intravenöser Applikation überwiegend in Arealen mit Gewebeschädigungen anreichern (Nomura et al. 2005).

Tiermodelle zeigen ebenfalls, dass sich der Einsatz von mesenchymalen Stammzellen zur Behandlung von neurologischen Schäden positiv auf die Heilung auswirkt (Nomura et al. 2005; Horita et al. 2006).

Neben dem hauptsächlich humanmedizinischen Forschungsansatz dient der Einsatz von Stammzellen auch in der Tiermedizin der Behandlung von Erkrankungen beim Tier.

In der Tiermedizin werden mesenchymale Stammzellen erstmalig therapeutisch zur Behandlung einer Fesselträgerentzündung beim Pferd eingesetzt (Herthel 2002).

Auch bei der Behandlung von anderen Tendinopathien sowie Knorpelschäden bei Pferden können Stammzellen erfolgreich eingesetzt werden (Pacini et al. 2007; Taylor et al. 2007; Godwin et al. 2012; Arnhold und Wenisch 2015; Steffen et al. 2017). Studien zeigen daneben den potentiell erfolgreichen Einsatz von Stammzellen bei Stoffwechselerkrankungen wie Insulinresistenzen beim Pferd (Bi et al. 2018; Bourebaba et al. 2019). Auffällig in diesen Studien ist, dass das regenerative Potential der Stammzellen von deren Alter abhängig ist. Ursächlich hierfür ist unter anderem die Anhäufung oxidativer Stressfaktoren sowie Funktionsstörung der Mitochondrien (Kornicka et al. 2017). Bis es in breiter Masse zur routinemäßigen klinischen Anwendung kommt, sind noch weitere Studien wie z.B. die Etablierung von Protokollen bezüglich Auswahl der Stammzellen vonnöten. Zusammenfassend entwickelt sich die

Stammzelltherapie in der Pferdemedizin zunehmend zu einem vielversprechenden klinischen Instrument (Kornicka et al. 2019).

Daneben werden mesenchymale Stammzellen erfolgreich bei der Behandlung von degenerativen Bandscheibenerkrankungen beim Hund (Steffen et al. 2017) sowie nach mechanisch induzierten Traumata der Kehlkopfschleimhaut (Iravani et al. 2017) verwendet.

Die Gewinnung von mesenchymalen Stammzellen erfolgt dabei aus dem subkutanen Fettgewebe, der Synovia, oder aus dem Knochenmark, beim Pferd meist aus dem Sternum oder Tuber coxae, während die Entnahme beim Hund meist aus dem proximalen Humerus und Femur durchgeführt wird (Fortier und Travis 2011; Al Naem et al. 2020). Zudem können beim Pferd aus retroperitonealem Fettgewebe mesenchymale Stammzellen gewonnen werden. Diese Stammzellen weisen im Vergleich zu subkutan gewonnenen mesenchymalen Stammzellen eine höhere Zellproliferationsrate auf. Damit bietet sich die Gewinnung von Stammzellen im Rahmen einer Laparotomie als weitere Alternative an (Arnhold et al. 2019).

#### 1.2.5 Stammzelltracking- verschiedene Methoden

Das Wissen darüber, ob und in wieweit injizierte Stammzellen ihr Ziel erreicht haben, ist ein entscheidender Faktor, ob eine solche Therapie Erfolg haben kann (McColgan et al. 2011). Auch die weiterführende Behandlung ist davon abhängig, ob und wie viele Stammzellen initial am Zielort verbleiben (Chen et al. 2016).

Unter „Stammzelltracking“ versteht man die Lokalisierung von Stammzellen. Derzeit erfolgt diese Lokalisierung überwiegend mittels Histologie (Rosenberg et al. 2016). Dies wiederum bedeutet, dass das Verfolgen von Zellen üblicherweise durch umfangreiche longitudinale Studien durchgeführt wird, bei welchen Tiere zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht werden müssen. Durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden wird eine Echtzeit-Verfolgung des Trackings der Zellen möglich, ohne das Tier euthanasieren zu müssen (Guzman et al. 2007).

Unter anderem kommen hierfür die Positronen- Emissions- Tomographie (positron emission tomography (PET)), Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single- photon emission computed tomography (SPECT)) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) in Frage (Yahyapour et al. 2018; Kolecka et al. 2017).

Um Stammzellen in der MRT sichtbar zu machen, müssen diese mithilfe von Kontrastmitteln markiert werden. Diese basieren häufig auf superparamagnetischen Eisenoxiden. Ein Vorteil der MRT ist die Möglichkeit Folgeuntersuchungen an einem Tier durchführen zu können (Rosenberg et al. 2016).

Dadurch sind Aussagen darüber möglich, ob und wie Stammzellen sich über einen gewissen Zeitraum im selben Organismus ansiedeln beziehungsweise verbleiben (Modo et al. 2005).

## 1.3 Magnetresonanztomographie

### 1.3.1 Einleitung:

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, bei dem mit Hilfe von äußerst starken Magnetfeldern unter Darstellung der Wasserstoffprotonen Bilder eines Organismus in jeder erwünschten Ebene erstellt werden können (Bushberg et al. 2021). Der breite klinische Einsatz erfolgt seit Anfang der 1990er Jahre (Moser et al. 2012).

Das Hauptanwendungsgebiet der MRT liegt hierbei in der Neurologie. Als Gewebekontrast dienen hierbei die sogenannten T1 sowie T2 Relaxationszeiten. Der klinische Einsatz der MRT ermöglicht das frühzeitige qualitative und quantitative Erkennen von Pathologien (Estelrich et al. 2015).

Physikalische Grundlage der MRT ist die Induktion eines Magnetfeldes durch bewegte Ladung sowie die Interaktion dieses Magnetfeldes mit einem äußeren Magnetfeld (Bushberg et al. 2021).

Ein Vorteil der MRT im Vergleich zu der Computertomographie ist das Vermeiden von ionisierender Strahlung (Horowitz 1989).

### 1.3.2 Geschichte

Grundlegende Forschungen zur Messung des Kernspins werden bereits in den 1930er Jahren unter anderem von Isidor Isaac Rabi durchgeführt. Für seine Forschung wurde er 1944 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. Es sollte jedoch noch bis zum Jahre 1971 dauern, bis Raymond Damadian vorschlug, die Magnetresonanztomographie medizinisch zu nutzen und mithilfe der Magnetresonanzrelaxationszeit malignes neoplastisches Gewebe von physiologischem Gewebe (aus Gewebeproben von Ratten) zu unterscheiden (Damadian 1971).

1977 schließlich wurde das erste MRT- Bild eines menschlichen Körpersteils (eines Fingers) veröffentlicht (Mansfield und Maudsley 1977).

Mit Verbreitung der MRT im klinischen Einsatz erhöht sich auch die Feldstärke der Magnetresonanztomographen, was zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität (insbesondere dem Signal zu Rauschverhältnis (Hoult und Richards 1976)) führt. Anfänglich werden Niederfeld- Magnetresonanztomographen mit Feldstärken von deutlich unter einem Tesla eingesetzt, heute sind in der Humanmedizin Magnetfeldstärken von 3 Tesla üblich, vereinzelt werden bereits Magnetfeldstärken bis zu 7 Tesla klinisch angewendet. Für experimentelle Studien kommen auch noch wesentlich höhere Feldstärken zur Anwendung (Moser et al. 2012; Pazahr et al. 2023).

### 1.3.3 Funktionsweise und Aufbau des Magnetresonanztomographen (MRT)

Physikalische Grundlage der MRT ist die Induktion eines Magnetfeldes durch bewegte Ladung sowie die Interaktion dieses Magnetfeldes mit einem äußeren Magnetfeld (Bushberg et al. 2021).

Eine wichtige Teilcheneigenschaft ist dabei neben Masse und Ladung der sog. Eigendrehimpuls um die eigene Achse, Spin genannt. Der Gesamtspin eines Atoms ergibt sich aus der Summe der einzelnen Spins. Da bei Vorliegen mehrerer Spins sich die Spins zueinander antiparallel ausrichten und damit gegenseitig aufheben, besitzen nur chemische Elemente mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen einen Gesamtspin mit entsprechendem Vektor (Schild 1997; Bushberg et al. 2021).

Diese bewegte Ladung (hier das Proton) induziert nach den Faradayschen Gesetzen einen magnetischen positiven sowie einen negativen Pol, also einen Dipol. Da Weichteilgewebe überwiegend aus Wasser besteht, wird bei der MRT zur Bilderzeugung auf Wasserstoffatome zurückgegriffen. Deshalb bezieht sich die folgende Erklärung auf Wasserstoffatome. Wasserstoffkerne bestehen aus einem Proton, ihre Hülle aus einem Elektron. Die Ausrichtung aller Dipole der Wasserstoffatome im Körper variieren, ihre Verteilung ist zufällig (Horowitz 1989).

Im Folgenden wird der (vereinfachte) Aufbau des Magnetresonanztomographen beschrieben.

Der Magnetresonanztomograph kann in vier Funktionskomponenten aufgeteilt werden: Bei diesen handelt es sich um den Magneten, die Gradientenspulen, die Hochfrequenzspule sowie dem dazugehörigen Datenverarbeitungssystem (Schild 1997; McRobbie et al. 2017). Der MRT induziert mithilfe eines Magneten ein äußeres, sehr starkes homogenes Magnetfeld an (in der Literatur häufig als  $B_0$  bezeichnet). Mithilfe der sogenannten Gradientenspulen (Gradient coils) wird das Magnetfeld  $B_0$  entsprechend der Lage des zu untersuchenden Objektes ausgerichtet. Zusätzlich helfen die Gradientenspulen bei der dreidimensionalen Lokalisation des vom untersuchenden Objekt ausgesendeten Magnetfeldes (Schild 1997).

Die Ausrichtung der Dipole der Wasserstoffkerne im Gewebe ist willkürlich und zufällig. Wird das Gewebe in ein äußerst starkes, äußeres Magnetfeld  $B_0$  gelegt, richten sich die Dipole entlang der Magnetfeldlinien des Magnetfeldes  $B_0$  aus. Dies kann mit einer Kompassnadel verglichen werden, welche sich entlang des Erdmagnetfeldes ausrichtet. (Horowitz 1989) Die Ausrichtung der Dipole ist damit nicht mehr zufällig, sondern homolog. Nach Anlegen eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$  richten sich die Spins und damit die Dipole der Wasserstoffatome sowohl parallel als auch antiparallel zu den Magnetfeldlinien von  $B_0$  aus (Schild 1997). Befindet sich ein Wasserstoffatom, mit parallel zum äußeren Magnetfeld gerichteten Dipol, neben einem Wasserstoffatom, mit antiparallel ausgerichtetem Magnetfeld, hebt sich die Ausrichtung dieser beiden Dipole gegenseitig auf. Da die Anzahl der sich parallel ausrichtenden Dipole insgesamt minimal größer ist als die Anzahl der sich antiparallel ausrichtenden Dipole, wird bei Anlegen eines starken Magnetfeldes ein (kleines) parallel gerichtetes Magnetfeld generiert. Man spricht hierbei von einer longitudinalen Magnetisierung. In der Literatur wird dieses Magnetfeld häufig mit  $M_0$  bezeichnet (Schild 1997; Jacobs et al. 2007; Bushberg et al. 2021).

Neben ihrem Dipol besitzen die Wasserstoffkerne eine weitere Eigenschaft, die sogenannte Präzessionsbewegung. Hierbei handelt es sich um eine Kreisbewegung um die Achse, wenn eine äußere Kraft, hier ein äußeres Magnetfeld, angelegt wird. In der Literatur wird dies häufig mit einem Kinderkreisel, der in Rotation gesetzt wurde, verglichen. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Larmorfrequenz genannt. Die Larmorfrequenz ist

direkt proportional zur Magnetfeldstärke des äußeren Magnetfeldes (Bushberg et al. 2021).

Zusätzlich zum oben beschriebenen äußeren Magnetfeld  $B_0$  generiert der MRT durch sogenannte Hochfrequenzspulen (Radiofrequency coils/RF- Coils) in Folge kurzzeitig ein weiteres Magnetfeld, welches in der Regel spitzwinklig zum Magnetfeld  $B_0$  angelegt wird. Dieses spitzwinklige Magnetfeld benennt die Literatur häufig als  $B_1$  Magnetfeld. Das Magnetfeld  $B_1$  führt zu zwei Effekten (Schild 1997).

Einerseits richtet sich das Magnetfeld der Wasserstoffatome entlang des neuen Magnetfeldes von  $B_1$  aus, andererseits wird die Präzession der Wasserstoffatome synchronisiert. Sind die Präzessionsbewegungen der Wasserstoffatome unter Einwirkung des Magnetfeldes  $B_0$  asynchron, so kommt es nach Anlegen des Magnetfeldes  $B_1$  zu einer kurzfristigen Synchronisierung ebendieser, die Präzessionsbewegung befindet sich nun kurzzeitig in Phase. Zusammenfassend ändert sich die Ausrichtung der Magnetisierung des Magnetfeldes der Wasserstoffatome, man spricht hierbei von einer Transversalmagnetisierung (im Gegensatz zur Ausrichtung entlang des Magnetfelds  $B_0$ , der longitudinalen Magnetisierung) (Schild 1997; Bushberg et al. 2021).

Die einzelnen Magnetfelder der Wasserstoffkerne lassen sich addieren und ergeben damit ein messbar starkes Magnetfeld.

Nach dem Abschalten des Magnetfeldes  $B_1$  kommt es zu einer Wechselwirkung der einzelnen Wasserstoffkernmagnetfelder miteinander, diese schwächen sich gegenseitig ab und auch die Präzession „dephasiert“. Das summierte transversale Magnetfeld der Wasserstoffkerne nimmt daher exponentiell ab, bis es nicht mehr detektierbar ist; Die Wasserstoffatome richten sich nach kurzer Zeit wieder entlang des initialen Magnetfeldes  $B_0$  aus, die freiwerdende Energie wird an das umgebende Gewebe in Form von Wärme abgegeben (McRobbie et al. 2017; Bushberg et al. 2021).

Die Transversalmagnetisierung nimmt nach Abschalten von  $B_1$  ab, während gleichzeitig die Longitudinalmagnetisierung zunimmt.

Die Dauer, bis 63% der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung erreicht wird, kann gemessen werden und wird T1 Relaxationszeit genannt (Schild 1997).

Die Zeit, bis die transversale Magnetisierung auf 37% ihres Anfangswertes gesunken ist, wird als T2 Relaxationszeit bezeichnet. Im Vergleich zur T1 Relaxationszeit ist die T2 Relaxationszeit kürzer (Schild 1997).

In einem T2- gewichteten Bild wird Gewebe mit langer transversaler Magnetisierung (Echozeit) hell dargestellt. Gewebe mit einer kurzen transversalen Magnetisierung wird dunkel dargestellt (Schild 1997).

In einem T1 gewichteten Bild wird Gewebe mit langer longitudinaler Magnetisierung (Repetitionszeit) hell dargestellt. Gewebe mit einer kurzen Repetitionszeit wird dunkel dargestellt (Schild 1997; Horowitz 1989; Bushberg et al. 2021).

Die T1 und T2 Relaxationszeit ist für Gewebe mit geringem Wassergehalt kürzer (bspw. Knochen), da weniger erregbare Wasserstoffkerne zur Verfügung stehen. Damit wird insgesamt ein schwächeres Magnetfeld induziert, welches zudem kürzer bestehen bleibt. Für Gewebe mit hohem Wassergehalt ist die T1- sowie die T2 Relaxationszeit länger (Horowitz 1989; Jacobs et al. 2007).

Hochfrequenzspulen dienen nach Aussenden des B1 Magnetfeldes als Empfangseinheit und detektieren die transversale sowie longitudinale Magnetisierung.

Nach dem Induktionsgesetz von Faraday induziert eine Änderung des magnetischen Flusses ein elektrisches Feld und damit in den Hochfrequenzspulen einen Stromfluss. Dieser Stromfluss wird mithilfe der Gradientenspulen lokalisiert, die daraus gewonnenen Daten mithilfe eines Computers verarbeitet und daraus wird ein dreidimensionaler Bildpunkt (ein Voxel) generiert. Aus allen Bildpunkten wird schließlich ein Bild gefertigt. (Horowitz 1989; Schild 1997; McRobbie et al. 2017; Jacobs et al. 2007; Zhang et al. 2011; Bushberg et al. 2021)

Um das Signal zu Rauschverhältnis und damit die Bildqualität zu verbessern, wird die magnetische Flussdichte immer weiter verstärkt (Hoult und Richards

1976). Inzwischen werden Magnetresonanztomographen mit bis zu 9,4 Tesla in experimentellen Studien eingesetzt (Moser et al. 2012).

Die T1 gewichtete Sequenz ist dabei von der angelegten Magnetfeldstärke abhängig, je stärker diese sind, desto kürzer die T1 (Bottomley et al. 1984; Slichter 1990).

#### 1.3.4 Paramagnetismus und Diamagnetismus der Kontrastmittel

Um die Sensitivität des MRT (vor allem den Kontrast zwischen Geweben) zu erhöhen, können zusätzlich Kontrastmittel (in der Regel intravenös) verabreicht werden. Die Kontrastmittel reichern sich in Arealen mit erhöhter Durchblutung oder Gefäßbildung an. Dadurch zeigen diese Areale einen höheren Kontrast auf und können präziser abgegrenzt werden (Shokrollahi 2013). Damit Kontrastmittel in klinischem Einsatz benutzt werden können, müssen sie grundsätzlich wasserlöslich sowie biokompatibel und vollständig renal ausgeschieden werden können (Xu et al. 2012).

Die derzeit klinisch verwendeten Kontrastmittel werden in 2 Gruppen unterteilt (Shokrollahi 2013):

Negativkontrastmittel (auch T2 Kontrastmittel genannt) verkürzen die transversale Relaxationszeit (T2). Dies führt am Ort der Akkumulation zu einem niedrigeren Kontrast und damit zu einem hypointensen Signal. Zu diesen Negativkontrastmittel zählen unter anderem superparamagnetische Eisenoxide (Jung und Jacobs 1995; Reimer und Balzer 2003; Lodhia et al. 2010; Xiao et al. 2016).

Positivkontrastmittel (auch T1 Kontrastmittel genannt) beschleunigen die longitudinale Relaxationszeit (T1). Dies führt am Ort der Akkumulation zum erhöhten Kontrast und damit zu einem hyperintensiven Signal. Zu diesem Positivkontrastmittel zählt unter anderem Gadolinium(III)-Chelate (Lauffer 1987; Caravan et al. 1999).

## 1.4 Nanopartikel

### 1.4.1 Definition

Nanopartikel sind Kleinstpartikel, welche gemäß der Nationalen Nanotechnologie Initiative als Partikel mit einer Größe zwischen 1 und 100 nm (Nanometer) definiert sind (NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE - LEADING TO THE NEXT INDUSTRIAL REVOLUTION 2000). Gemäß dem Système international d'unités ist ein Nanometer als  $10^{-9}$  Meter definiert.

### 1.4.2 Eigenschaften von Nanopartikeln

Nanopartikel unterscheiden sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften gravierend von ihren Pendanten in größeren Dimensionen. Dies beruht auf dem großen Verhältnis von Volumen zur Oberfläche; Die sehr hohe Teilchenanzahl an der Oberfläche kann so zu einer potentiell hohen Reaktivität sowie hohen Absorptionsfähigkeit im Vergleich zu ihren makroskopisch größeren Analoga führen (Mohan Bhagyaraj und Oluwafemi 2018; Jeevanandam et al. 2018; Joudeh und Linke 2022).

Nanopartikel unterscheiden sich neben der Größe auch vom Ausgangsmaterial, der Oberflächenstruktur oder der Herkunft (Harish et al. 2022).

Nanopartikel werden z.B. auf Basis von Kohlenstoff hergestellt (Zhan et al. 2016); Weiter können sie auf nicht organischem Nanomaterial wie Eisen- (Bulte und Kraitchman 2004; Bull et al. 2014; Barrow et al. 2015a) oder Goldnanopartikel (Singh et al. 2018; Liu et al. 2018), auf organischem Nanomaterial sowie nicht organischem Nanomaterial wie Polymeren (Ju et al. 2014) bestehen. Auch eine Mischung aus verschiedenen Komponenten ist möglich.

Zusätzlich zu den mannigfaltigen Materialien können Nanopartikel auch anhand ihrer Oberflächenstruktur untergliedert werden. In Abhängigkeit ihrer Morphologie werden sie in vier Kategorien unterteilt : 0D (einzelner Partikel), 1D

(molekulare Ketten), 2D (Faserfolie) sowie 3D (Kolloide), welche in jeweils eine Vielzahl von Subkategorien unterteilt sind (Pokropivny und Skorokhod 2007) .

Nanopartikel kommen in der Natur vor. Beim Verbrennen von Biomasse (z.B. bei Waldbränden) werden sie freigesetzt (Pósfai et al. 2003). Auch die menschliche DNS kann mit einer Breite von zirka 2 nm (Meinert und Schäffler 2017) als gruppierte Nanopartikel angesehen werden. Darüber hinaus werden Nanopartikel auch künstlich hergestellt (Huang et al. 2016).

Neben ihrem Grundmaterial werden Nanopartikel beschichtet, um die physikochemischen Eigenschaften der Nanopartikel zu beeinflussen und so unter anderem eine bessere Bioverfügbarkeit sowie -verträglichkeit zu gewährleisten. Die Stabilität in unterschiedlichem pH Milieu sei hier nur als Beispiel genannt (Wagner et al. 2014; Dominguez-Medina et al. 2016).

Durch die Beschichtung können die Nanopartikel zusätzliche Eigenschaften erhalten. So können mithilfe der Beschichtung Marker (Beija et al. 2011) an Nanopartikel angeheftet werden. Überdies kann die Beschichtung als Ansatzpunkt beispielsweise für Medikamente dienen und diese so zielgerichtet transportiert werden (Yallapu et al. 2010; Morales-Barrera et al. 2019).

#### 1.4.3 Herstellen von superparamagnetischen Eisennanopartikel

Die Synthese von hydrophoben, 4 Nanometer großen  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Partikel wird erstmalig von (Sun et al. 2004) beschrieben.

In einem Gemisch aus Eisen (III)acetylacetonat (2mmol, Ref. Nr. 26-2300, Strem Chemicals) und Diphenylether (20 Ref. Nr. P24101, Sigma-Aldrich) wird in weiterer Folge Oleylamin (6mmol, Ref. Nr. 07805, Sigma-Aldrich), Ölsäure (6mmol, Ref. Nr. 364525, Sigma-Aldrich) sowie 1,2-Hexadecandiol (10mmol, Ref. Nr. 52270 Sigma-Aldrich) hinzugefügt.

Für eine Dauer von 30 Minuten wird die Lösung auf eine Temperatur von 200°C erhitzt und mittels magnetischen Rührens vermischt. Dies erfolgt unter einer wasser- und sauerstofffreien Umgebung, zum Beispiel mittels Schlenktechnik.

Die anschließende Erhitzung auf 165C° für eine Dauer von 30 Minuten sorgt für eine thermische Zersetzung und so zur Bildung von Nanopartikeln. Es folgt das Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur, anschließend das Ausfällen mittels Ethanols (Ref. Nr. 5054.2, Roth) sowie die Anreicherung der Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanopartikel mittels mehrstufiger Zentrifugation (Sun et al. 2004).

Durch Variation einerseits in den Reaktionsbedingungen, andererseits in der Zusammensetzung des Endproduktes (X Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, wobei X für unterschiedliche Metalle wie Eisen, Kobalt oder Manganatome stehen kann), können die Nanopartikeleigenschaften wie der Partikeldurchmesser und die Partikelkomposition gezielt verändert werden.

#### 1.4.4 Medizinischer Einsatz von Eisennanopartikeln

Einer der Einsatzbereiche von Nanopartikeln in der Medizin ist neben der Verwendung als Transportmedium für therapeutische Stoffe die Verwendung als Kontrastmittel in der Schnittbilddiagnostik (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) (Murthy 2007; Janib et al. 2010).

Durch den Einsatz eines Kontrastmittels wird bei der Untersuchung eine verbesserte Sensitivität erreicht. Zirka ein Drittel aller MRT- Untersuchungen wird mit Kontrastmitteln durchgeführt (Shokrollahi 2013). Die Kontrastmittelapplikation erfolgt dazu direkt vor der Untersuchung mittels intravenöser oder oraler Verabreichung (Black und Woodbury 2001).

Insbesondere beim Tumorstaging, bei der Suche nach entzündlichen Prozessen oder zum Detektieren des Wirkstofftransportes bei Medikamenten ist die Gabe eines Kontrastmittels indiziert (Lanza et al. 2005; Yallapu et al. 2010).

Auch in der Stammzelltherapie werden die Stammzellen mit Kontrastmitteln markiert, um die markierten Zellen nach dem lokalen oder intravenösen Verabreichen lokalisieren zu können (Kraitchman et al. 2003; Li Calzi et al. 2009; Kim et al. 2010). Ein großer Vorteil bei der Detektion von Stammzellen mittels Nanopartikeln im MRT ist, dass diese in sequentiellen (Estelrich et al. 2015) sowie longitudinalen Studiendesign eingesetzt werden können und nicht-invasiv sind (Bulte et al. 2002). Je nach Art des zu untersuchenden und/oder gesuchten

Gewebes und den Eigenschaften des angewandten Kontrastmittels können durch Auswahl der entsprechenden MRT-Sequenzen Gewebe und Flüssigkeiten mit bestimmten Eigenschaften dargestellt oder gezielt ausgeblendet werden. Je genauer dabei die Sequenzen auf die jeweiligen Eigenschaften des Gewebes beziehungsweise des Kontrastmittels eingestellt sind, desto sensitiver werden die erzeugten MRT-Bilder und umso präziser wird damit die Beurteilbarkeit (McRobbie et al. 2017).

Doch auch andere Einsatzgebiete von Nanopartikeln in der Medizin sind möglich. So kann der Effekt der Hitzeinduktion durch Nanopartikel (aufgrund von Brownschen und Neelschen Relaxationsprozesse) hervorgerufen durch ein wechselndes Magnetfeld ausgenutzt werden (Hildebrandt et al. 2002; Rekha et al. 2022). Angewendet wird dies beispielsweise in einer Phase 1 Studie: Zur Therapie von Prostatakarzinomen beim Menschen. Dabei werden superparamagnetische Eisennanopartikel in der Thermotherapie eingesetzt. Durch das extern angelegte Magnetfeld kommt es zur Erhitzung der Nanopartikel und damit zur Erwärmung des umgebenden Prostatagewebes auf bis zu 55° Celsius (Johannsen et al. 2007).

Zudem ist der Einsatz von Nanopartikeln als Transportmedium für Zytostatika (Yallapu et al. 2010), beispielsweise beim Prostatakarzinom (Morales-Barrera et al. 2019) möglich.

Es existieren unterschiedlichste Kontrastmittel. Grundsätzlich kann man diese in zwei Untergruppen unterteilen: paramagnetische Kontrastmittel, welche als Grundlage ein Metallion beinhalten, (z.B. Gadolinium) sowie super - paramagnetische Kontrastmittel, welche in der Regel als Grundlage einen Eisenoxidkern beinhalten (Shokrollahi 2013).

Um gewünschte Eigenschaften von Nanopartikeln zu erhalten oder bestehende zu verstärken sowie unerwünschte Eigenschaften zu minimieren, können Nanopartikel mit anderen Stoffen ummantelt werden. So hat die Ummantelung von Nanopartikeln mit Polyethylen das Potential sowohl die Biokompatibilität als auch die Stabilität von Nanopartikeln signifikant zu verbessern (Cai et al. 2019).

Auf Gadolinium (III) basierte Nanopartikel sind das am häufigsten verwendete Kontrastmittel (Wahsner et al. 2019). Sie fungieren als T1-Kontrastmittel. Auf Gadolinium basierende Kontrastmittel weisen aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes (nach intravenöser Verabreichung) im Gefäßsystem eine Halbwertszeit von zirka 5 Minuten auf und akkumulieren nach Gefäßaustritt überwiegend extrazellulär im Interstitium (Estelrich et al. 2015).

Es zeigt sich jedoch, dass anders als zunächst angenommen Gadolinium überwiegend, aber nicht vollständig renal ausgeschieden wird. Eine Arbeitsgruppe zeigt, dass sich Gadoliniumpartikel im zentralen Nervensystem anreichern (Robert et al. 2015). Auch wird gezeigt, dass es nach Einsatz von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zu Nierenschäden (Akgun et al. 2006) und zu einer nephrogenen systemischen Fibrose kommen kann (Broome et al. 2007). Prädisponiert sind v.a. Patienten, die unter einer chronischen Nierenerkrankung leiden (Neuwelt et al. 2009).

Eine Alternative können Kontrastmittel mit paramagnetischen Eisenoxidnanopartikel sein. In einer T2- gewichteten Sequenz weisen die Eisennanopartikel eine Signalunterdrückung auf. In der T1 dagegen kommt es, abhängig von der Konzentration, zu einer Signalverstärkung oder -unterdrückung (Neuwelt et al. 2009). Im Vergleich zu gadolinium(III)haltigem Kontrastmittel sind paramagnetische Eisennanopartikel besser bioverträglich bei gleichzeitig reduzierter Gefahr der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose (Weng et al. 2019).

## 1.5 Stammzelltracking mithilfe des Magnetresonanztomographen

### 1.5.1 Einleitung

Die Stammzelltherapie wird derzeit nur vereinzelt klinisch eingesetzt; Der überwiegende Anteil der Studien sind Grundlagenforschung (Nomura et al. 2005; Harding et al. 2013; Eaton und Wishart 2017; Yahyapour et al. 2018).

Die wichtigsten Kriterien einer Stammzelltherapie sind die Auswahl eines geeigneten Stammzelltyps, die Menge der verwendeten Stammzellen, der Verabreichungsweg sowie die Nachverfolgbarkeit (Ikehara 2013).

Zur Nachverfolgung von in vivo applizierten Stammzellen bietet sich die Schnittbildgebung an. Eine Untersuchung mittels MRT hat Vorteile gegenüber anderen Schnittbildverfahren wie PET und SPECT, wobei insbesondere die vergleichsweise höhere räumlich Auflösung, aber auch fehlende schädliche Strahlenwirkung zu nennen sind. (Rosenberg et al. 2016; Quang et al. 2018; Hinsien et al. 2022).

### 1.5.2 Stammzelltracking mit Nanopartikeln

Wenn Zellen vorab mit Kontrastmittel markiert werden, zeigt der erhöhte Kontrast in der MRT die Lokalisation der Zellen an (Li Calzi et al. 2009; Rosenberg et al. 2013).

Die derzeit im MRT üblichen Kontrastmittel basieren auf gebundenem Gadolinium. Neue Studien weisen darauf hin, dass die Verabreichung der derzeit üblichen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel dazu führt, dass sich dieses Gadolinium im Gehirn, Knochen, Haut, Nieren und anderem Gewebe anreichert; Dies geschieht, anders als initial vermutet, auch bei Patienten ohne vorangegangene renale Dysfunktion (Do et al. 2014; Kanda et al. 2015; Reeder und Gulani 2016; Runge 2017; Gianolio et al. 2017).

Aufgrund der wachsenden Besorgnis sowie der potentiellen Toxizität hat die European Medicine Agency (EMA) bereits den Gebrauch einiger

gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ausgesetzt beziehungsweise eingeschränkt (Marasini et al. 2020).

Als alternative Kontrastmittel für die MRT Untersuchung befinden sich derzeit Kontrastmittel in der Entwicklung, die auf Nanopartikeln basieren (Neuwelt et al. 2009).

Die für die MRT Untersuchung eingesetzten Nanopartikel können in fluoridierte Nanopartikel, paramagnetische Nanopartikel sowie superparamagnetische (SPIO) Nanopartikel unterteilt werden (Quang et al. 2018).

Bei fluoridierten Nanopartikeln wird die Oberfläche der Nanopartikel mit fluoreszierendem Material wie beispielsweise dem „Perfluoro-15-crown-5-ether“ behandelt, um die markierten Zellen anschließend im Fluoreszenzmikroskop beurteilen zu können (Ruiz-Cabello et al. 2008).

Paramagnetische Nanopartikel bestehen aus paramagnetischen Ionen (Estelrich et al. 2015) und werden auch positiv- Kontrastmittel beziehungsweise T1-Kontrastmittel genannt. Diese Kontrastmittel beschleunigen die longitudinale Relaxationszeit (T1). Am Ort der Akkumulation führt dies zu einem höheren Kontrast und damit zu einem hyperintensiven Signal. Zu diesen positiv-Kontrastmitteln zählen beispielsweise die Verbindungen der Lanthanoide wie die in der Humanmedizin am häufigsten eingesetzte Gadolinium(III)- Chelate (Laufer 1987; Caravan et al. 1999).

Superparamagnetische Nanopartikel bestehen unter anderem aus superparamagnetischen Eisenoxiden und werden auch negativ- Kontrastmittel, beziehungsweise T2- Kontrastmittel genannt. Diese Kontrastmittel verkürzen die transversale Relaxationszeit (T2). Am Ort der Akkumulation führt dies zu einem niedrigeren Kontrast und damit zu einem hypointensen Signal (Jung und Jacobs 1995; Reimer und Balzer 2003; Lodhia et al. 2010; Xiao et al. 2016).

Grundsätzlich gilt, je höher die intrazelluläre Konzentration von Nanopartikeln, desto höher der Kontrast im bildgebenden Verfahren (Sun et al. 2019). Auf der anderen Seite gilt, dass eine höhere intrazelluläre Nanopartikelkonzentration eine höhere Wahrscheinlichkeit bedingt, dass diese die Lebensfähigkeit, die Proliferation und die Fähigkeit der Stammzellen ins Zielgewebe einzuwandern

beeinträchtigt wird (Nold et al. 2017). Daher muss eine optimale intrazelluläre Konzentration etabliert werden (Sun et al. 2019).

Bisher weisen mit SPIO markierte humane Stammzellen (nach Applikation in Nagergehirne) die gleiche Überlebenszeit, Art der Migration und Integration sowie Differenzierung nach Applikation in Nagergehirne, wie nicht markierten Stammzellen auf (Guzman et al. 2007).

Den oben genannten Vorteilen stehen auch Nachteile beziehungsweise Limitierungen von SPIOs gegenüber (Shokrollahi 2013).

So kann es herausfordernd sein mit SPIOs markierte Zellen von anderen schwachen Signalquellen, wie beispielsweise Blutungen nach chirurgischem Eingriff oder nach krankheitsbedingtem Gewebeuntergang, zu unterscheiden (Quang et al. 2018). Da metallische Objekte keine beweglichen Protonen besitzen, senden sie kein MR- Signal aus. In der direkten Umgebung dieser Objekte kommt es daher zu einer Heterogenität des induzierten Magnetfeldes was die Auswertung des Signal erschwert (Zhuo und Gullapalli 2006; Ojeda-Fournier et al. 2007). Dieses Artefakt wird als „Blooming“ Effekt bezeichnet und bewirkt zudem, dass die Eisenionen eine Region größer erscheinen lassen, als sie tatsächlich ist (Himmelreich und Hoehn 2008).

Des Weiteren kommt es zur Verdünnung der intrazellulären Nanopartikel durch Zellteilung. So halbierte sich nach 3 Tagen die intrazelluläre Konzentration von SPIOs, was zu einer Reduktion der Signalintensität führt. Ebenfalls führt die Emigration von Stammzellen über die Zeit zu einer Verdünnung (Guzman et al. 2007).

Auch wird die räumliche Auflösung der Zellen durch Nutzung von relativ niedrigen Magnet-Feldstärken limitiert (Li et al. 2002; Ta et al. 2017; Shin et al. 2021).

## 1.6 Neuroanatomie des Hundes

Das Nervensystem des Hundes wird unterteilt in das zentrale Nervensystem, bestehend aus dem Gehirn und dem Rückenmark sowie in das periphere Nervensystem, bestehend aus den Hirnnerven und Spinalnerven (Evans et al. 2013).

Die Hirn- und Rückenmarkshäute, Meningen, können in drei häutige Hüllen, die Pia mater, Arachnoida sowie Dura Mater, unterteilt werden (Nickel et al. 2004).

Die Pia mater, welche eine stark vaskularisierte Bindegewebsschicht ist, liegt dem Gehirn und dem Rückenmark unmittelbar auf (Evans et al. 2013).

Die Arachnoidea, eine dünne Bindegewebshaut, steht über kollagenfaserhaltige Trabekel mit der Pia Mater in Kontrakt. Der so gebildete Raum zwischen Pia Mater und Arachnoidea wird als Subarachnoidalraum bezeichnet. In diesem Subarachnoidalraum fließt der Liquor cerebrospinalis (Nickel et al. 2004).

Der Liquor cerebrospinalis wird in den vier Hirnventrikeln gebildet. Nach Austritt aus dem vierten Ventrikel strömt der Liquor in den Zentralkanal des Rückenmarks sowie den Subarachnoidalraum und fließt nach kaudal. Resorbiert wird der Liquor durch Lymphgefäße sowie durch Ausstülpungen der Arachnoidea, sogenannte Granula meningica (Nickel et al. 2004; Evans et al. 2013).

Liquor cerebrospinalis ist eine durchsichtige, klare, fadenziehende Flüssigkeit und enthält neben anorganischen Ionen Proteine sowie Zucker. Der Liquor cerebrospinalis wird beim Hund mit einer Rate von zirka 3 Milliliter je Stunde gebildet (Evans et al. 2013).

Gehirn und Rückenmark sind somit von einem Flüssigkeitsmantel umgeben. Dieser bietet Schutz gegenüber äußerem mechanischem Einfluss sowie gegen die Wirkung der Schwerkraft. Auch bietet der Flüssigkeitsmantel bei fokaler Drucksteigerung einen hydrodynamischen Ausgleich (Nickel et al. 2004).

Die Dura mater, die äußerste und dickste aller drei Hüllen, besteht aus einer fibrösen Haut und liegt den angrenzenden Knochen direkt an (Nickel et al. 2004).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Hintergrund

Die in dieser Arbeit an Hundekadavern durchgeführte Studie untersucht die optimale Darstellung von Nanopartikeln in der Magnetresonanztomographie (MRT).

Die hierbei gewonnen Erkenntnisse dienen zur weiteren Etablierung eines Kontrastmittels (Nanopartikel), welches spezifisch an Stammzellen bindet und somit deren exakte Lokalisation im Körper (Organ) eines lebenden Patienten nachweisen kann.

### 2.2 Durchführung der Studie

Für die Studie werden zehn, aufgrund verschiedener, nicht therapierbarer Erkrankungen euthanasierte, mittelgroße Hunde mit einem Körpergewicht zwischen 24 Kilogramm (kg) und 41 kg spätestens 24 Stunden nach dem Tod untersucht.

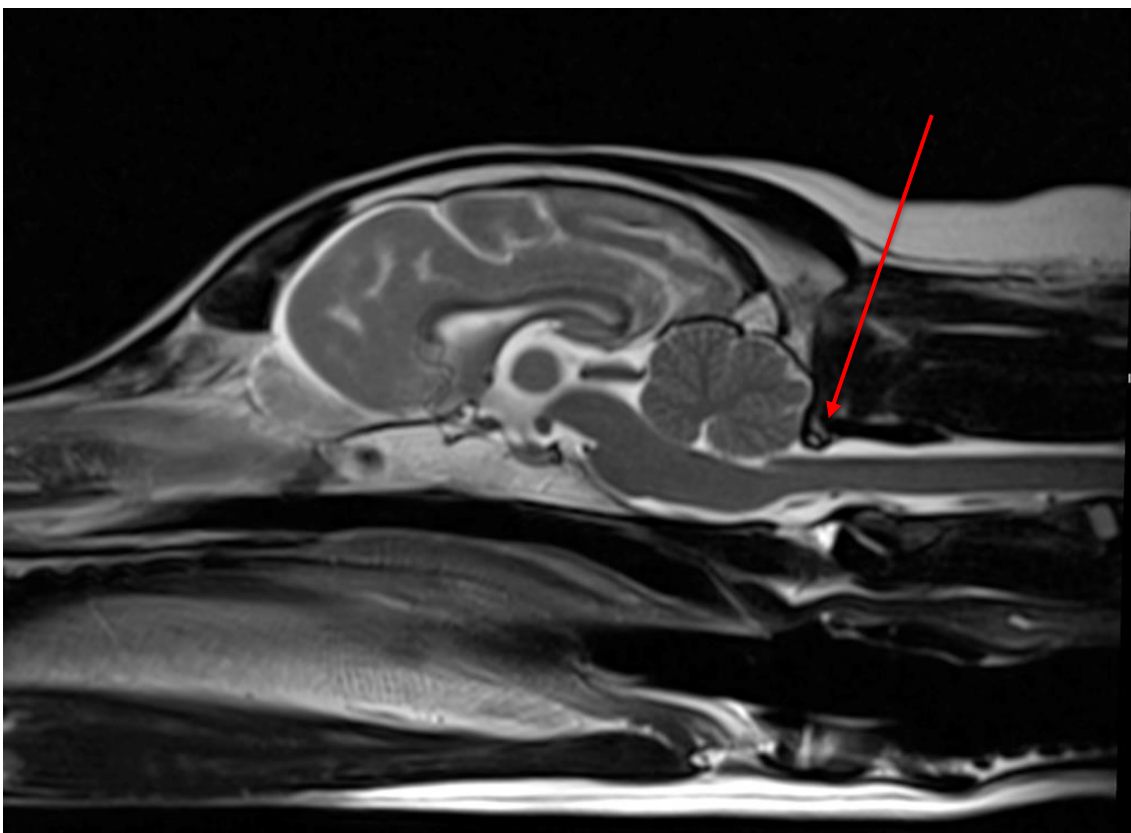
Die MRT Untersuchung erfolgt in Rückenlage. Die Probanden werden mit den Hintergliedmaßen nach vorne in dem Tomographen gelagert.

Die MRT- Untersuchung wird mit dem 3 Tesla MAGNETOM Verio A Tim + Dot System eco DOT der Firma Siemens Healthcare GmbH, Deutschland, durchgeführt.

Zunächst wird eine MRT Untersuchung beginnend auf Höhe des Hinterhauptbeines nach kaudal bis auf Höhe des dritten Halswirbels angefertigt, da auf dieser Höhe das zu applizierende Kontrastmittel eine Signalauslöschung des Liquorsignals hervorruft.

Im Anschluss werden die Hundekadaver außerhalb des MRT für die Injektion des Kontrastmittels in Brust- Bauchlage verbracht.

Die als Kontrastmittel fungierende Eisen- Nanopartikelprobe wird mittels Atlanto-Okzipitalen Zuganges in den Subarachnoidalraum injiziert (siehe Abbildung 1). Die Nanopartikel werden dabei insgesamt 10 Mal um jeweils 50% verdünnt. Die Verdünnungsreihe wird mit D1 bis D10 tituliert, wobei D1 der unverdünnten Lösung entspricht.



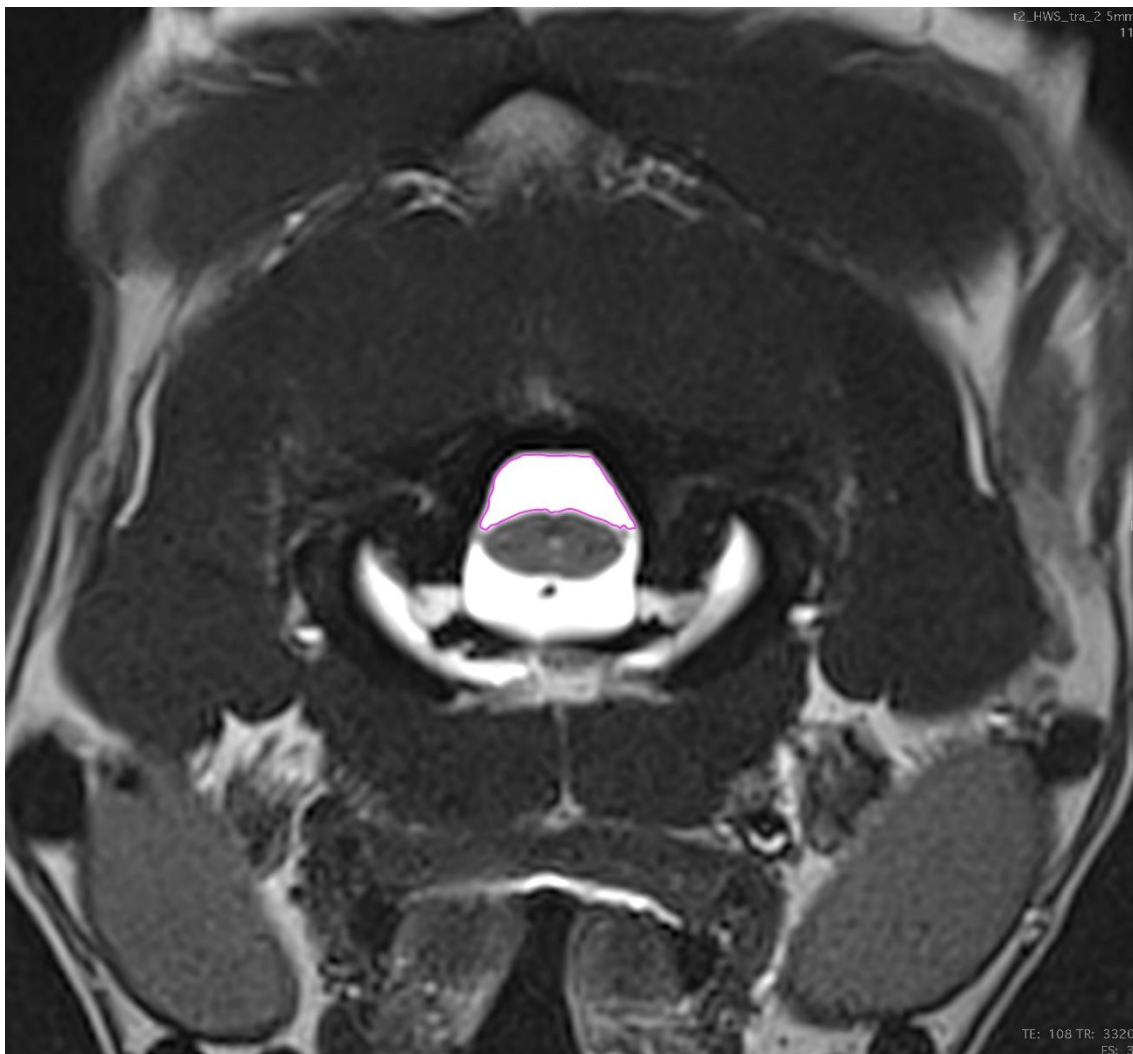
**Abbildung 1: MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Sagittalschnitt. Der rote Pfeil stellt die schematische Darstellung der Kanülenposition während der Verabreichung des Kontrastmittels dar. Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie**

Als Kontrastmittel werden in dieser Studie superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel "Molday ION Rhodamine B (MIRB)" (Katalog Nummer:

CL-50Q02-6A-50, Hersteller: BioPhysics Assay Laboratory, Inc. 80 Webster Street Worcester MA 01603), mit einer Größe von 35 nm verwendet.

Im Folgenden wird der Hundekadaver wieder im MRT in Rückenlage positioniert und eine zweite MRT Untersuchung durchgeführt.

Die Ausdehnung der subarachnoidalen Signaländerung nach Einbringung der Probe wird mittels Intensitätsmessung in der MRT semiquantitativ mit Hilfe der Software Horos (open source (Version 3.3.6)) ausgewertet. Hierfür wird händisch in jedem Schnittbild des MRT (sowohl vor- als auch nach Kontrastmittelgabe) eine Region Of Interest (ROI) definiert, die dem dorsalen Subarachnoidalraum entspricht (siehe Abbildungen 2- 4).

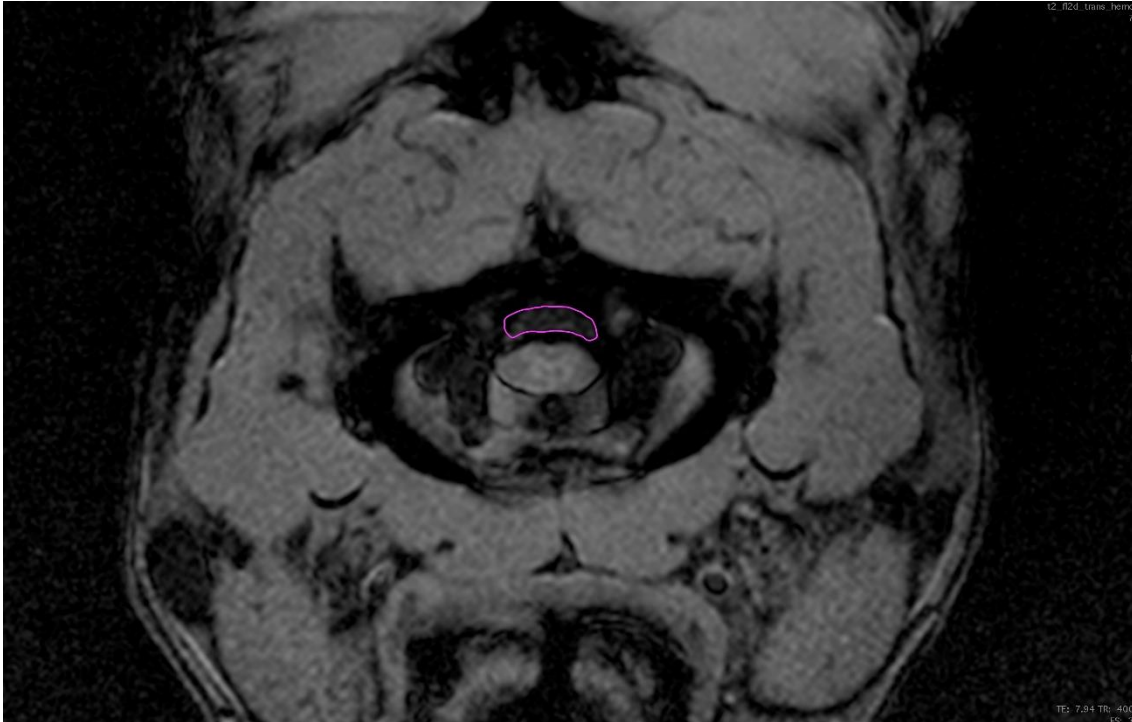


**Abbildung 2: MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels vor**

**Kontrastmittelgabe.** Die in der Farbe magenta umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal ist klar erkennbar (gemessene Werte der ROI: Fläche 52,6mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 985,2, Standardabweichung 251,2, Signalintensität minimum 71,0, Signalintensität maximum 1246,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie.



**Abbildung 3:** MRT des Kopfes eines Hundes in der T2- gewichtenden Sequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels nach Kontrastmittelgabe. Die gelb umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal wird nahezu vollständig unterdrückt (gemessene Werte der ROI: Fläche 27,6mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 34,8, Standardabweichung 35,2, Signalintensität minimum 0, Signalintensität maximum 254,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere- Chirurgie.



**Abbildung 4: MRT des Kopfes eines Hundes in der Hämosequenz im Transversalschnitt auf Höhe des ersten Halswirbels nach Kontrastmittelgabe. Die rot umschriebene Fläche ist die händisch eingezeichnete ROI und entspricht dem dorsalen Subarachnoidalraum. Das Liquorsignal ist überwiegend unterdrückt (gemessene Werte der ROI: Fläche 27,9 mm<sup>2</sup>, Signalintensität gemittelt 105,1, Standardabweichung 56,2, Signalintensität minimum 37,0, Signalintensität maximum 327,0). Quelle Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintierchirurgie.**

Die Ergebnisse der objektiven Messungen sowie der subjektiven Einschätzung werden zusammengefasst und in Abhängigkeit der Verdünnungsstufen in Diagramme übertragen. Auch wird in jedem Diagramm der lineare Trend berechnet und eingetragen (siehe Abbildungen 5- 16).

### 2.3 Probandenbeschreibung

Bei dem verwendeten Studiendesign handelt es sich um ein Kadavermodell. Es werden bei insgesamt zehn mittelgroßen Hunden innerhalb von 24 Stunden post mortem eine MRT Untersuchung durchgeführt. Das Körpergewicht der Hunde liegt dabei zwischen 24 und 41 Kg, das durchschnittliche Körpergewicht beträgt 30,4 Kg.

	Rasse	Körpergewicht in Kilogramm	Menge Kontrastmittel in Milliliter
Proband 1	Galgo Español	36	0,46 (D1)
Proband 2	Labrador Retriever	32	0,46 (D2)
Proband 3	Mischling	29	0,48 (D3)
Proband 4	Hovawart	31	0,47 (D4)
Proband 5	Mischling	31	0,46 (D5)
Proband 6	Mischling	41	0,46 (D6)
Proband 7	Mischling	20	0,46 (D7)
Proband 8	Mischling	24	0,46 (D8)
Proband 9	Boxer	28	0,46 (D9)
Proband 10	Mischling	28	0,46 (D10)

***Tabelle 1: Probandenbeschreibung mit Angabe von Rasse, Körpergewicht sowie Menge des verabreichten Kontrastmittels inklusiver verwendeter Verdünnungsstufe (D1-D10)***

## 2.4 Durchführung der MRT- Untersuchungen

Zunächst wird eine MRT Untersuchung der Halswirbelsäule vom Okziput bis auf Höhe des dritten Halswirbels angefertigt. Nachfolgend, im Anschluss an die Applikation des Kontrastmittels, wird eine zweite MRT Untersuchung durchgeführt.

Die Verwendung des paramagnetischen Kontrastmittels bewirkt eine fokale Störung des Magnetfeldes sowie durch Erhöhung der Präzessionsrate eine schnellere Dephasierung, was zu einem Verlust des T2- Signals führt.

Grundsätzlich sind Sequenzen mit einer deutlichen T2(Stern) (T2\*)-Wichtung besonders sensitiv für lokale Magnetfeldänderungen und eignen sich demnach besonders zu Detektion von Eisenpartikeln (Mitchell et al. 2001).

Daher werden in dieser Studie neben einer Standard T2 – Relaxometrie eine auf den T2\*- Sequenzen basierenden Hämosequenz verwendet.

## 2.5 Herstellung von Verdünnungen der Eisen- Nanopartikel

Im Folgenden wird das Procedere zur Herstellung der einzelnen Verdünnungsstufen der Eisen- Nanopartikel beschrieben.

Material:

→ DMEM, REF 31885-023

(1X) Dulbecco's Modified Eagle Medium

- + 1g/l D- Glucose, L- Glutamine
- + Pyruvate

Hersteller: gibco/ thermo fischer scientific, Massachusetts, USA

→ Pen Strep, REF 15140-122

- 10.000 Einheiten/ml Penicilin
- 10.000 µg/ml Sterptomycin

Hersteller: gibco/ thermo fischer scientific, Massachusetts, USA

→ Molday ION Rhodamine B (MIRB)

Eisen basierte superparamagnetische Nanopartikel, 35 nm

Hersteller: BioPal Inc., Massachusetts, USA

Zu 500 ml DEMEM wird 5 ml Pen Strep gegeben. Aus dieser DMEM/Pen Strep-Mischung wird 500µl mittels Einkanalpipette (Transferpipette S 1000µl, Brand GmbH, Baden- Württemberg, Deutschland) in ein Sicherheits- Reaktionsgefäß, Fassungsvermögen 1,5 ml, gegeben. Zu dieser Mischung wird in einem zweiten Schritt 500µl Rhodamine B dazugegeben. Die Mischung wird mehrfach resuspendiert.

500µl der neuen Mischung wird entnommen und in ein neues Sicherheits-Reaktionsgefäß gegeben, welches 500µl DMEM/Pen Strep enthält.

Die Lösung wird insgesamt 10-mal jeweils im Verhältnis eins zu eins verdünnt.

Die Reaktionsgefäße werden beginnend mit dem nativen Kontrastmittel in absteigender Folge mit D1-D10 beschriftet.

## 2.6 Messen der subjektiven Signalintensitäten

Da das Kontrastmittel atlanto- okzipital in die Cisterna cerebellomedullaris magna appliziert wird, zeigt sich die stärkste Anreicherung des Kontrastmittels im Subarachnoidalraum im kranialen Bereich der gemessenen Region von Okziput bis zum dritten Halswirbel. Die subjektiv stärkste Anreicherung befindet sich auf Höhe der 7. kranialen Schnittebenen. Die subjektiven Messungen werden daher anhand der ersten 7 Schnitte von kranial durchgeführt.

Die Ausdehnung der subarachnoidalen Signaländerung nach Einbringung der Probe wird mittels Intensitätsmessung in der MRT semiquantitativ mit Hilfe der Software Horos (open source (Version 3.3.6)) ausgewertet. Hierfür wird in jedem Schnittbild des MRT innerhalb des Subarachnoidalraumes eine Region Of Interest (ROI) definiert. Die Begrenzung der ROI entspricht dabei dem dorsalen Subarachnoidalraum. In jedem ROI wird dazu die gemittelte Signalintensität ( $\bar{\mu}$ , arithmetic mean (Mean)), die Minimum- (Min, minimum) und Maximumwerte (Max), die Standardabweichung ((Standabw, standard deviation (SDev)), die Flächengröße (Fläche, area) sowie die Länge (Länge, length) der Signalintensitäten gemessen.

Die ROI erlauben bei gleichen MRT-Sequenzen den Vergleich der gemessenen Signalintensitäten zwischen identischen Gebieten vor und nach Kontrastmittelgabe sowie bei verschiedenen Sequenzen nach Kontrastmittelgabe den Vergleich der Signalintensität identischer Gebiete.

Die Auswertung der Daten erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Dafür werden die mittleren sowie maximalen Signalintensitäten des Liquorraumes in den 7 kranialen Schnittebenen nach Kontrastmittelgabe (in den T2- sowie in den Suszeptibilitätssequenzen) in Abhängigkeit der Verdünnungsstufen des

Kontrastmittels tabellarisch erfasst und miteinander verglichen. Die Auswertung erfolgt mithilfe von Microsoft Excel 2019 (MSO 16.0.10827.20138 64- Bit). Auch wird in jeder Tabelle der lineare Trend berechnet und in das jeweilige Diagramm eingetragen.

## 2.7 Objektive Einschätzung der Signalintensitäten

Zur objektiven Einschätzung der Signalintensitäten werden die ersten 7 MRT Schnittebenen von kranial hinsichtlich der Sichtbarkeit/ Nichtsichtbarkeit des Kontrastmittels sowie die Heterogenität des Bildsignals mittels Graduierung eingeteilt.

Bei sichtbarer Signalauslöschung durch das Kontrastmittel wird der Wert 1 vergeben, ist keine Sichtbarkeit des Kontrastmittels nachvollziehbar, wird der Wert 0 vergeben.

Die Heterogenität des Bildsignals wird wie folgt graduiert: Der Wert 0 gibt ein homogenes Bildsignal an, der Wert 1 wird als geringgradig heterogenes Signal, der Wert 2 als gering- mittelgradig heterogenes Signal, der Wert 3 als mittelgradig heterogenes Signal sowie der Wert 4 als hochgradig heterogenes Signal definiert.

Auch die Sichtbarkeit sowie die Heterogenität in Abhängigkeit der Verdünnungsstufe des Kontrastmittels wird zusammen mit dem linearen Trend tabellarisch dargestellt.

## 2.8 Studienziel

Ziel des Versuchsaufbaus ist die Beantwortung folgender Hypothesen:

- 1) Sind die in diesem Versuchsaufbau genutzten Nanopartikel nach Applikation in den Subarachnoidalraum mittels MRT detektierbar?
- 2) Gibt es eine Korrelation zwischen der Signalintensität und der Nanopartikelkonzentration?

- 3) Welchen Einfluss haben die Sequenzen auf die Nachweisbarkeit der Nanopartikel?
- 4) Welche Verdünnungsstufe (D1-D10) mit den in diesem Versuchsaufbau genutzten Nanopartikel muss angewendet werden, um ein sichtbares beziehungsweise messbares Ergebnis erzielen zu können?

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einleitung

Die Messergebnisse in der T2- Relaxometriesequenz (T2- gewichteten Sequenz) sowie in den Suszeptibilitätssequenzen (Hämosequenz) werden mit der Negativprobe subjektiv verglichen.

Nach dem Testen der Signalintensitäten mittels Kolmogorow- Smirnow sowie Shapiro-Wilk Test (mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistic (Version 28.0.1.1(14)) zeigt sich keine durchgängige Normalverteilung der Werte.

Da zusätzlich die Datenlage mit 10 Probanden limitiert war, erfolgt die Auswertung der Messdaten mittels deskriptiver Statistik.

Die Messergebnisse der subjektiven und objektiven Messungen sind in der T2- gewichteten Sequenz in der Tabelle 1 sowie in der Hämosequenz in der Tabelle 2 zusammengefasst.

### 3.2 Objektive Signalintensität

Die 7 MRT Schnitte auf Höhe des Okziputs weisen nach Gabe der Nanopartikel mit der Verdünnungsstufe D1 (gemittelt) in der T2- gewichteten Sequenz eine minimale Bildintensität (Min) von 0 Einheiten sowie eine maximale Intensität (Max.) von 302 Einheiten auf. Die durchschnittliche Bildintensität ( $\emptyset$ ) zeigt einen Wert von 40 Einheiten. Die Standardabweichung (Standabw.) beträgt dabei +/- 48 Einheiten. In der Hämosequenz beträgt die Bildintensität minimal 36 bis maximal 379 Einheiten bei einem Durchschnittswert von 124 (Standabw. +/-56) Einheiten.

Nanopartikel in der Verdünnungsstufe D2 zeigen in der T2- gewichteten Sequenz einen Minimalwert von 0 und einen Maximalwert von 339 Einheiten. Der Durchschnittswert beträgt 73, die Standardabweichung liegt bei +/- 75 Einheiten. In der Hämosequenz ergibt die Bildintensität minimal 41 und maximal 392 Einheiten bei einem  $\emptyset$  - Wert von 161 (Standabw. +/-72) Einheiten.

Bei der Verdünnungsstufe D3 sind in der T2-gewichteten Sequenz der Min.-Wert 0 sowie der Max.-Wert 681 Einheiten. Der Durchschnitt liegt bei 163, die Standardabweichung bei +/-130 Einheiten. In der Hämosequenz ist die Bildintensität Min. 74 und Max. 678 Einheiten (Durchschnittswert von 402; Standabw. +/-149 Einheiten).

Bei der Verdünnungsstufe D4 ergeben sich in der T2-gewichteten Sequenz ein Min.-Wert von 36 und ein Max.- Wert von 861 Einheiten ( $\emptyset$ - Wert 517, die Standardabweichung liegt bei +/-197 Einheiten). In der Hämosequenz liegt die Bildintensität Min. bei 76 Einheiten und Max. bei 602 (bei einem  $\emptyset$ - Wert von 414, Standabw. +/-111 Einheiten).

Die Applikation von Nanopartikeln mit der Verdünnungsstufe D5 führt in der T2-gewichteten Sequenz zu folgenden gemittelten Werten. Der Min.- Wert beträgt 51 Einheiten sowie einem Max.- Wert von 934 Einheiten. Der Durchschnittswert weist eine Höhe von 524 Einheiten auf. Die Standardabweichung liegt bei +/-183 Einheiten. In der Hämosequenz beträgt die Bildintensität Min. 90 Einheiten, Max. 566 Einheiten, bei einem  $\emptyset$ - Wert von 430 Einheiten; Standabw. +/-81 Einheiten.

Bei Messen der gemittelten Signalintensitäten nach Verabreichung von Nanopartikel in der Verdünnungsstufe D6 in der T2- gewichteten Sequenz wird ein Min.-Wert von 126 und ein Max.-Wert von 1009 Einheiten ermittelt. Der Durchschnittswert zeigt 689 Einheiten auf, die Standardabweichung beträgt +/-221 Einheiten. In der Hämosequenz wird die Bildintensität mit Min. 270 und Max. 560, bei einem  $\emptyset$  - Wert von 453 Einheiten beurteilt. Die Standardabweichung liegt bei +/-56 Einheiten.

In der Verdünnungsstufe D7 (T2- gewichteten Sequenz) beträgt der Min.-Wert 31 und der Max.- Wert 768 Einheiten (Durchschnittswert 346 Einheiten). Die Standardabweichung liegt bei +/- 178 Einheiten. In der Hämosequenz beträgt die Bildintensität Min. 59 und Max. 647 Einheiten, bei einem  $\emptyset$  - Wert von 406 (Standabw. +/- 115) Einheiten.

In der Verdünnungsstufe D8 in der T2- gewichteten Sequenz werden Min.-Wert von 58 und Max.-Wert von 1310 Einheiten gemessen (Durchschnitt 897). Die Standardabweichung liegt bei +/- 303 Einheiten. Bei Messungen in der

Hämosequenz beträgt die Bildintensität Min. 174 und Max. 578 Einheiten, bei einem  $\emptyset$  - Wert von 469; Standabw. +/- 73 Einheiten.

Nach Verabreichung von Nanopartikeln mit der Verdünnungsstufe D9 in der T2-gewichteten Sequenz sind der Min.-Wert 123 sowie der Max.-Wert 1425 Einheiten ( $\emptyset$  1089; Standardabweichung +/- 290 Einheiten). In der Hämosequenz beträgt die Bildintensität Min. 308 und Max. 743 Einheiten ( $\emptyset$  - Wert von 585 bei einer Standardabweichung von +/-85 Einheiten).

Nach Gabe der Nanopartikel mit der stärksten Verdünnungsstufe D10 beziffern sich die gemittelten Werte in der T2-gewichteten Sequenz bei minimal 168 und maximal bei 1513 Einheiten ( $\emptyset$  1145 Einheiten; Standardabweichung beträgt +/-284 Einheiten). In der Hämosequenz ist die Bildintensität Min. 189 sowie Max. 570 Einheiten ( $\emptyset$  - Wert von 457 Einheiten; Standabw. +/- 61).

### 3.3 Subjektive Signalintensität

Die im Folgenden ermittelten Werte sind jeweils der Durchschnitt von sieben MRT Schnitten auf Höhe des Okziputs:

Werden die Nanopartikel unverdünnt (D1) verabreicht, zeigt sich in der T2-gewichteten Sequenz eine Sichtbarkeit mit einem Wert von 1; die Heterogenität beträgt 1,14. In der Hämosequenz ist die Sichtbarkeit 1, die gemittelte Heterogenität 2,43.

Wird die Verdünnungsstufe der Nanopartikel D2 verabreicht, erhält die Sichtbarkeit in der T2-gewichteten Sequenz den Wert 1, die Heterogenität 1,57. In der Hämosequenz beträgt die Sichtbarkeit 1, die gemittelte Heterogenität 1,57.

Bei einer Verabreichung von Nanopartikeln in der Verdünnungsstufe D3 beträgt in der T2-gewichteten Sequenz die Sichtbarkeit 1 sowie die Heterogenität 1,57, während sie in der Hämosequenz bei 1 bzw. bei 1,86 liegt.

Die Applikation von Nanopartikeln mit der Verdünnung D4 zeigt in der T2-gewichteten Sequenz die Sichtbarkeit mit einem Wert von 1 bei einer

Heterogenität von 1,71. In der Hämosequenz beträgt die Sichtbarkeit 1, die gemittelte Heterogenität 1,43.

Bei der Verdünnungsstufe D5 wird in der T2-gewichteten Sequenz die Sichtbarkeit 1 und die Heterogenität mit 2 beurteilt. In der Hämosequenz beträgt die Sichtbarkeit 1 sowie die gemittelte Heterogenität 1,43.

Wird die Verdünnungsstufe D6 der Nanopartikel verabreicht, liegt in der T2-gewichteten sowie in der Hämosequenz sowohl die Sichtbarkeit als auch die Heterogenität bei 0.

Nach Gabe der Nanopartikel mit der Verdünnungsstufe D7 weist in der T2-gewichteten Sequenz die Sichtbarkeit einen Wert von 1 auf; die Heterogenität beträgt 2,71. In der Hämosequenz beträgt die Sichtbarkeit 1, die gemittelte Heterogenität 1,71.

In der Verdünnungsstufe D8 werden in der T2-gewichteten Sequenz die Sichtbarkeit mit 0,57 und die Heterogenität mit 0,71 bewertet, während in der Hämosequenz die entsprechenden Werte beides mal bei 0,14 liegen.

Nach Gabe der Nanopartikel mit der Verdünnungsstufe D9 ist sowohl in der T2-gewichteten Sequenz als auch in der Hämosequenz mit einem Wert von 0 weder die Sichtbarkeit noch eine Heterogenität feststellbar.

Nach Gabe der Nanopartikel mit der stärksten Verdünnungsstufe D10 wird ein Wert in der T2-gewichteten Sequenz für die Sichtbarkeit von 0,14 beziehungsweise für die Heterogenität ein Wert von 0,29 dokumentiert. In der Hämosequenz liegen beide Werte bei 0,14.

Verdünnungsstufe	prä/post KM	Messart	Sequenz	Ø	Min	Max	gesamt	Standabw	Länge	Fläche	Sichtbarkeit	Heterogenität	Körpergewicht
D1	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	920,82	167,29	1194,29	195821,57	221,69	4,09	0,50			36 kg
D1	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	40,02	0,00	302,14	5261,71	48,44	2,56	0,31	1,00	1,14	
D2	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	941,82	268,86	1339,86	81999,57	279,63	2,67	0,18			32 kg
D2	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	72,67	0,00	338,86	7620,86	75,35	2,52	0,22	1,00	1,57	
D3	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	1276,31	225,86	1619,71	231714,86	284,05	3,96	0,41			29 kg
D3	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	163,48	0,43	681,00	33820,43	129,68	4,18	0,54	1,00	1,57	
D4	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	899,17	20,29	1215,00	203517,43	281,01	4,28	0,54			31 kg
D4	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	516,60	36,29	860,86	114934,43	197,35	4,02	0,53	1,00	1,71	
D5	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	604,65	62,14	845,00	101077,29	195,17	3,62	0,39			31 kg
D5	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	524,01	51,14	933,86	95872,86	182,91	3,87	0,43	1,00	2,00	
D6	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	922,76	147,86	1220,14	182770,57	231,49	4,16	0,46			41 kg
D6	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	688,93	125,57	1009,00	74651,14	221,15	4,20	0,21	0,00	0,00	
D7	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	744,80	169,86	932,57	87274,00	165,57	3,07	0,27	1,00	2,71	20 kg
D7	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	346,06	31,14	768,00	52064,71	177,50	3,27	0,37	1,00	2,71	
D8	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	974,40	162,57	1473,43	129091,71	327,39	3,57	0,28			24 kg
D8	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	897,37	58,43	1310,00	104324,00	303,47	3,72	0,24	0,57	0,71	
D9	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	1166,85	105,43	1555,43	269654,00	351,62	4,35	0,56			28 kg
D9	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	1089,15	123,43	1425,43	222190,29	289,67	4,49	0,47	0,00	0,00	
D10	prä KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	943,78	165,00	1210,29	184853,00	225,80	3,89	0,46			28 kg
D10	post KM	Durchschnitt	t2_HWS_tra_2,5mm	1145,22	167,86	1512,57	227048,71	283,81	3,95	0,47	0,14	0,29	

**Tabelle 2: Signalintensitäten der subjektiven Messungen sowie objektiven Messungen, gemittelten Werte von 7 MRT Schnitten auf Höhe des Okziputs, in der T2- gewichteten Sequenz. KM= Kontrastmittel; Signalintensität in Einheiten, Ø=Durchschnitt, Min= Minimalwert, Max= Maximalwert, Standabw= Standardabweichung; HWS=Halswirbelsäule.**

Verdünnungsstufe	prä/post KM	Messart	Sequenz	Ø	Min	Max	gesamt	Standabw	Länge	Fläche	Sichtbarkeit	Heterogenität	Körpergewicht
D1	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	443,68	196,43	550,43	316392,14	53,68	4,09	0,50			36 kg
D1	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	124,08	35,86	379,29	52252,86	56,46	2,56	0,32	1,00	2,43	
D2	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	397,22	216,57	491,71	107037,57	48,98	2,67	0,18			32 kg
D2	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	161,17	40,86	391,86	60576,43	72,45	2,52	0,22	1,00	1,57	
D3	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	608,04	348,57	695,57	360879,71	52,64	3,96	0,41			29 kg
D3	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	402,38	73,71	678,43	297846,14	149,11	4,18	0,54	1,00	1,86	
D4	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	507,36	220,43	609,86	387833,14	49,89	4,28	0,54			31 kg
D4	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	414,30	75,86	602,14	308738,71	111,41	4,02	0,53	1,00	1,43	
D5	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	404,65	90,86	524,43	228539,43	69,71	3,62	0,39			31 kg
D5	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	429,73	90,43	566,29	266156,00	80,84	3,87	0,43	1,00	1,43	
D6	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	526,53	301,86	624,14	343138,71	52,14	4,16	0,46			41 kg
D6	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	453,17	269,57	559,71	148597,57	56,18	4,20	0,21	0,00	0,00	
D7	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	364,70	157,86	467,57	137347,29	60,36	3,07	0,27			20 kg
D7	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	406,46	59,00	647,00	207609,00	155,15	3,27	0,37	1,00	1,71	
D8	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	382,27	92,00	498,86	157391,14	81,46	3,57	0,28			24 kg
D8	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	469,18	174,43	577,71	173179,43	72,96	3,72	0,24	0,14	0,14	
D9	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	438,00	244,00	562,29	341932,43	61,42	4,35	0,56			28 kg
D9	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	585,35	308,57	743,00	400871,43	84,83	4,49	0,47	0,00	0,00	
D10	prä KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	542,45	272,29	642,43	355780,29	56,38	3,89	0,46			28 kg
D10	post KM	Durchschnitt	t2_fl2d_trans_hemo	456,63	188,57	569,57	300669,14	61,19	3,95	0,47	0,14	0,14	

**Tabelle 3: Signalintensitäten der subjektiven sowie objektiven Messungen, gemittelten Werte von 7 MRT Schnitten auf Höhe des Okzipitals, in der Hämosequenz. KM= Kontrastmittel; Signalintensität in Einheiten, Ø=Durchschnitt, Min= Minimalwert, Max= Maximalwert, Standabw= Standardabweichung; HWS=Halswirbelsäule**

### 3.4 Deskriptive Statistik

Um die Sichtbarkeit der Nanopartikel zu überprüfen werden die prä-Kontrastmittel MRT-Sequenzen mit den post-Kontrastmittel MRT-Sequenzen verglichen.

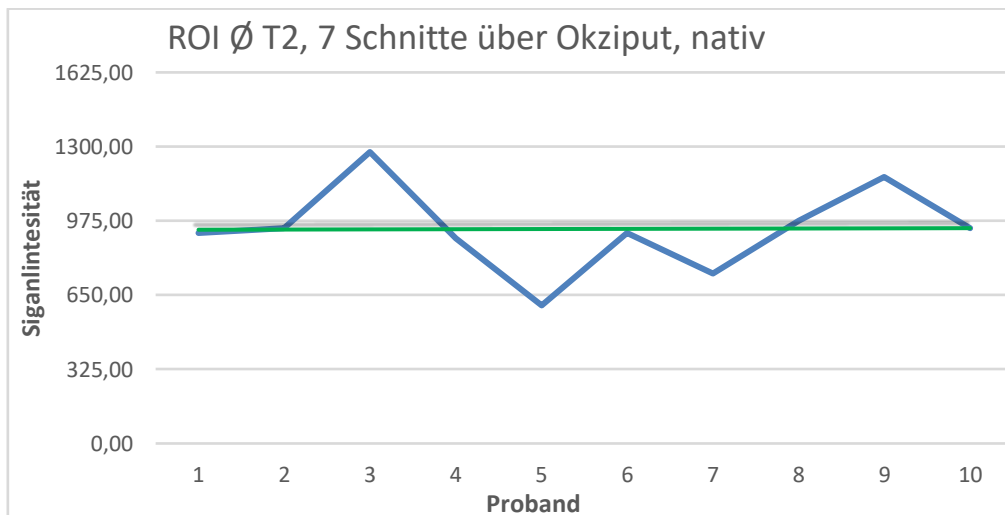
Dazu werden tabellarisch die gemessenen Signalintensitäten der jeweiligen Probanden aufgeführt (dunkelblaue Linie) sowie die entsprechende Trendlinie (grüne Linie) in das Schaubild eingezeichnet.

## Ergebnisse

Abbildung 5 bildet die nativen gemittelten Signalintensitäten in der T2-gewichteten Sequenz bei den 10 Probanden ab.

Zusammenfassend ist der lineare Trend der Signalintensitäten im Liquorraum ohne Kontrastmittelgabe annähernd gleich.

Es zeigen sich jedoch geringe Abweichungen vom linearen Trend. Auffällig sind hier die ermittelten Werte bei Proband 3 sowie Proband 9, welche geringfügig oberhalb des linearen Trends liegen sowie bei Proband 5, bei welchem die Werte geringfügig unterhalb des linearen Trends liegen.



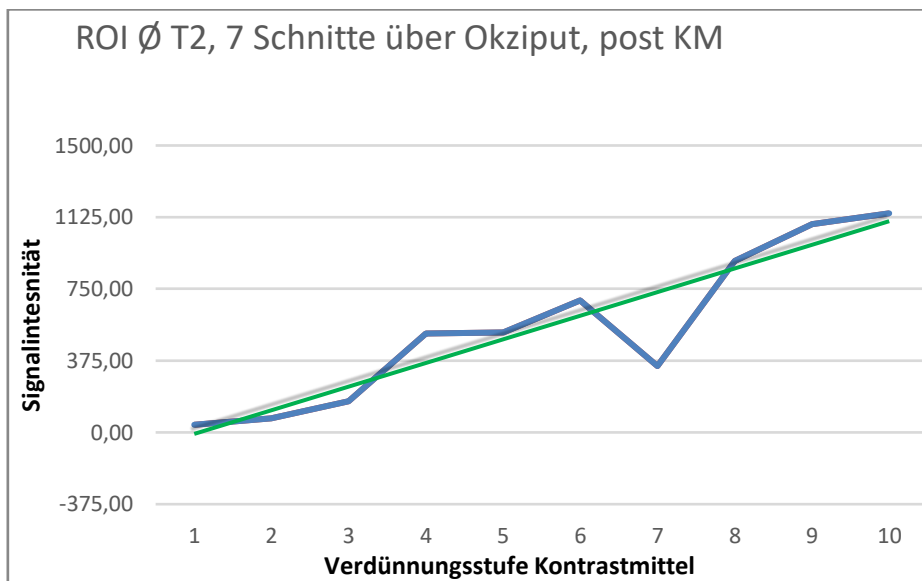
**Abbildung 5: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

## Ergebnisse

Die nativ gemittelten Signalintensitäten nach Applikation des Eisenkontrastmittels in den verschiedenen Verdünnungsstufen in der T2-gewichteten Sequenz zeigt Abbildung 6. Die Signalintensitäten können gemittelt annähernd mit der Funktion  $y = 123,54 x - 131,15$  beschrieben werden.

Zusammenfassend nimmt der lineare Trend der Signalintensitäten des Liquorraumes mit absteigender Verdünnung zu.

Nach Applikation des unverdünnten negativen Kontrastmittels in den T2- sowie Hämosequenzen zeigt sich die stärkste Signalauslöschung. Bei Verwendung des am stärksten verdünnten Kontrastmittel bei Proband 10 kann die am wenigsten reduzierte Signalintensität gemessen werden. Auffällig sind die ermittelten Werte bei Proband 7, welche klar unterhalb des linearen Trends liegen.



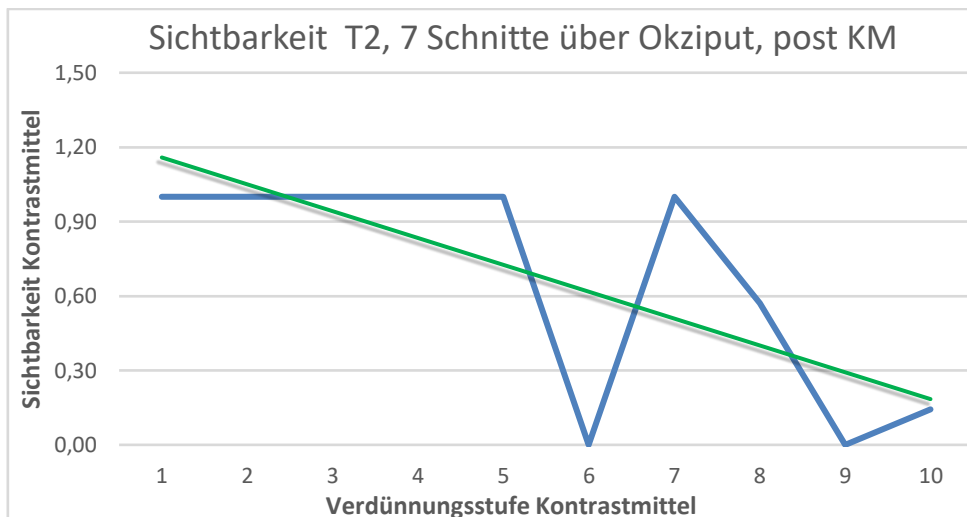
**Abbildung 6: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Linie: Trend**

## Ergebnisse

Die subjektive Sichtbarkeit in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe bei den verschiedenen Verdünnungsstufen wird in Abbildung 7 dargestellt.

Der lineare Trend der Sichtbarkeit des Kontrastmittels nimmt mit absteigender Verdünnung ab.

Es zeigen sich Abweichungen vom linearen Trend. Auffallend sind die Werte des Hundes 6, bei welchem im Gegensatz zu den Tieren 1-5 sowie 7-8 keine Sichtbarkeit vorliegt. Bei Proband 9 kann zudem keine Sichtbarkeit ermittelt werden, während beim Hund 10 eine geringfügige Sichtbarkeit detektiert wird.



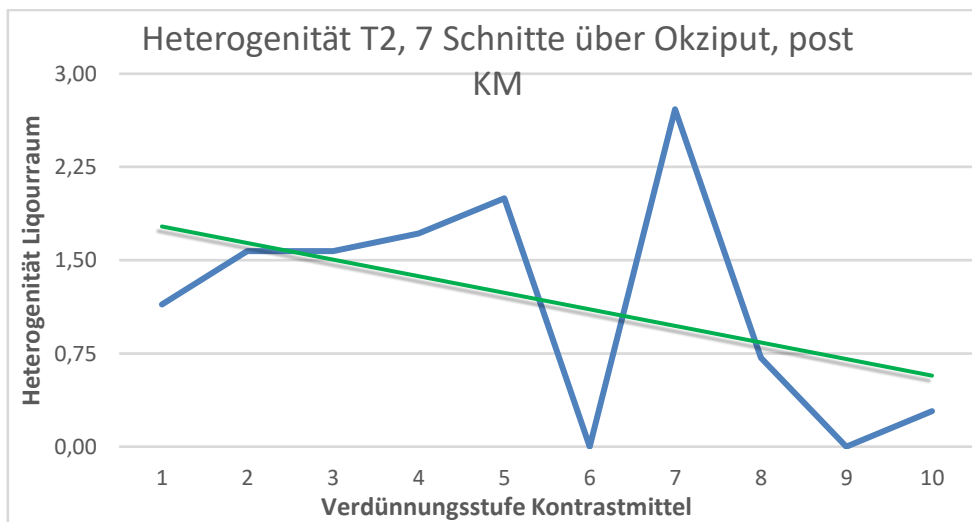
**Abbildung 7: subjektive Sichtbarkeit in der T2-gewichteten Sequenz auf Höhe des Okziputs nach Kontrastmittelgabe. T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Sichtbarkeit über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend**

Neben der subjektiven Sichtbarkeit wird auch die Heterogenität der Sequenzen dokumentiert. Abbildung 8 zeigt diese in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe bei den verschiedenen Verdünnungsstufen.

Insgesamt zeigt sich, dass der lineare Trend der Heterogenität des Liquorraumes mit absteigender Verdünnung abnimmt.

## Ergebnisse

Auch hier gibt es Abweichungen, vergleichend vom linearen Trend. Auffällig sind die ermittelten Werte erneut bei Proband 6 (im Gegensatz zu Proband 1-5 keine Heterogenität nachweisbar). Beim Hund 7 hingegen ist die ermittelte Heterogenität am stärksten ausgeprägt. Während bei Proband 8 und 9 die Ausprägung der Heterogenität stetig abnimmt, kann beim Hund 10 eine geringgradige Zunahme erkannt werden.



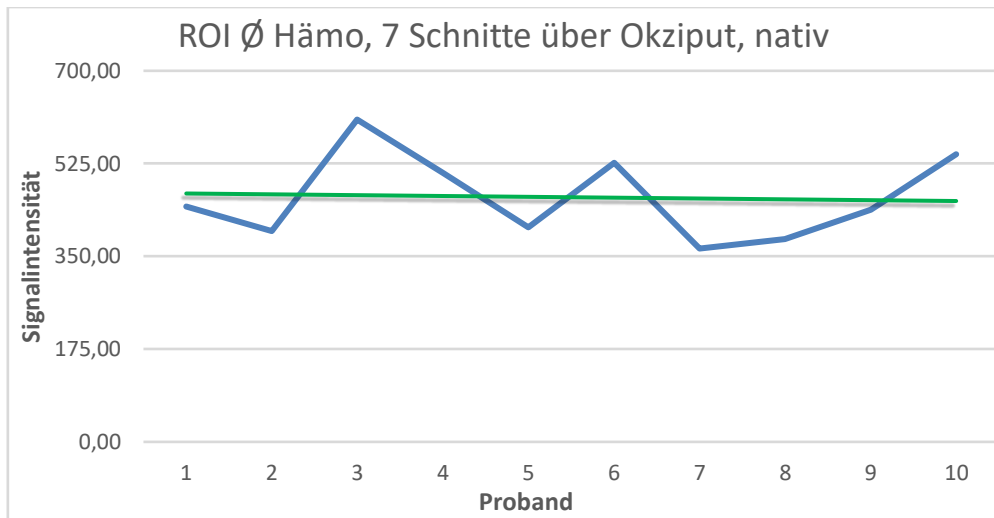
**Abbildung 8: subjektive Heterogenität über 7 MRT Schnitte auf Höhe des Okziputs in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Heterogenität über 7 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend**

Neben den T2-gewichteten Sequenzen werden die Signalintensitäten in den Hämosequenzen ausgewertet. Die Ergebnisse der nativen gemittelten Signalintensitäten sind in Abbildung 9 dargestellt.

Auch hier ist der lineare Trend der Signalintensitäten des Liquorraumes ohne Kontrastmittelgabe annähernd gleich.

Auffällige Abweichungen vom linearen Trend liegen beim Hund 3 sowie beim Proband 10 vor. Hier sind die Werte klar über der Trendlinie. Bei Proband 7 und 8 hingegen sind sie deutlich unterhalb der Trendlinie.

## Ergebnisse



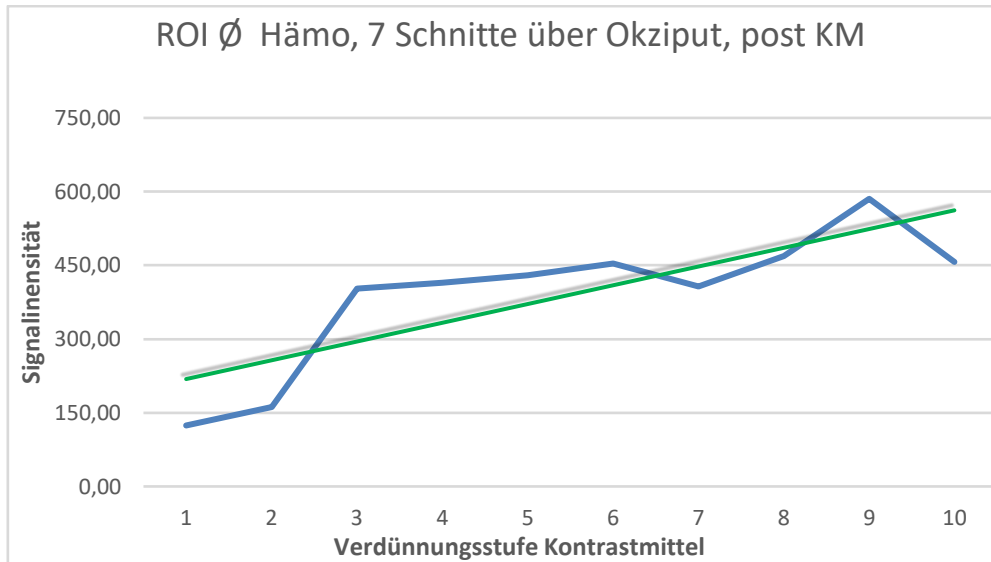
**Abbildung 9: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz. ROI= Region Of Interest; Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

Die gemittelten Signalintensitäten nach Verabreichung des Eisenkontrastmittels in der Hämosequenz in den verschiedenen Verdünnungsstufen zeigt Abbildung 10 und kann annähernd mit der Funktion  $y = 38,158x + 180,38$  beschrieben werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der lineare Trend der Signalintensitäten des Liquorraumes mit absteigender Verdünnung zunimmt. Nach Applikation des unverdünnten negativen Kontrastmittels zeigt sich die stärkste Signalauslöschung.

Es fallen Abweichungen vom linearen Trend auf. Kontrastierend sind die ermittelten Werte bei Proband 3, bei welchem sie klar über der Trendlinie liegen sowie bei Proband 7, 8 und 10, bei welchen sie unterhalb der Trendlinie liegen. Besonders auffällig sind indes die gemessenen Signalintensitäten bei Proband 9 mit der geringsten reduzierten Signalintensität.

## Ergebnisse



**Abbildung 10: mittlere Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

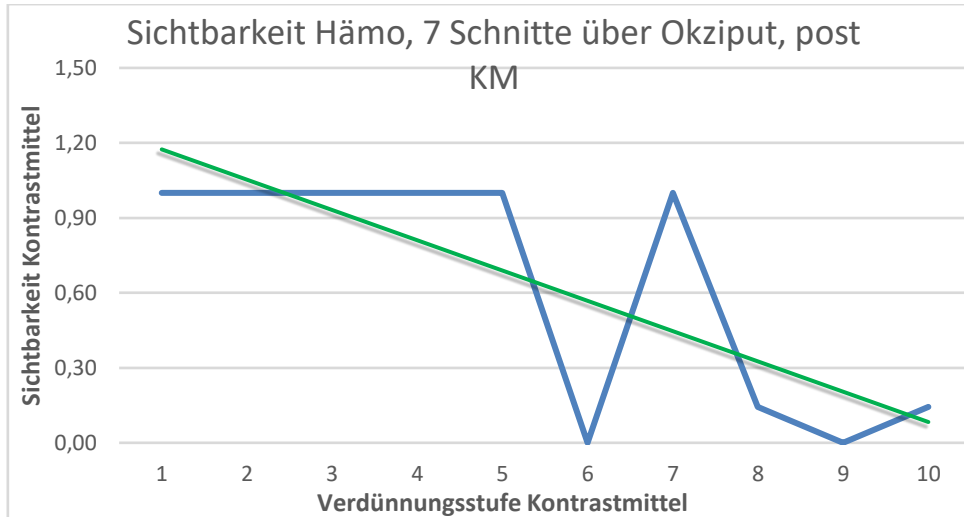
Abbildung 11 zeigt die subjektive Sichtbarkeit in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe bei den verschiedenen Verdünnungsstufen.

Hier nimmt insgesamt der lineare Trend der Sichtbarkeit des Kontrastmittels mit absteigender Verdünnung ab.

Die auffälligste Abweichung liegt hier bei Proband 6 vor, bei welchem im Gegensatz zu Proband 1-5 sowie 7 keine Sichtbarkeit detektiert werden kann. Des Weiteren kann bei Proband 9 keine Sichtbarkeit detektiert werden,

## Ergebnisse

wohingegen bei Proband 10 erneut eine geringfügige Sichtbarkeit festgestellt werden kann.



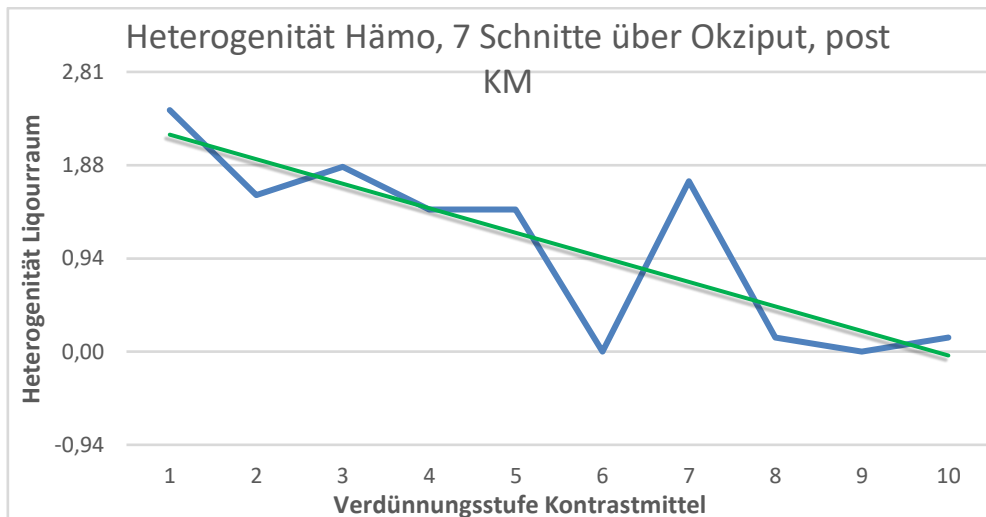
**Abbildung 11: subjektive Sichtbarkeit auf Höhe des Okziputs in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Sichtbarkeit über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend**

Die Ergebnisse der Heterogenität der Sequenzen in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe bei den verschiedenen Verdünnungsstufen wird in Abbildung 12 gezeigt.

Der lineare Trend der Heterogenität des Liquorraumes nimmt insgesamt mit absteigender Verdünnung ab.

Bei Proband 6 zeigt sich abweichend vom linearen Trend und im Gegensatz zu Proband 1-5 keinerlei detektierbare Heterogenität. Bei Proband 7 hingegen ist die ermittelte Heterogenität deutlich ausgeprägt, während bei 8 und 9 die Ausprägung der Heterogenität stetig abnimmt. Hund 10 zeigt dagegen eine leichte Zunahme.

## Ergebnisse



**Abbildung 12: subjektive Heterogenität über 7 MRT Schnitte auf Höhe des Okziputs in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. KM=Kontrastmittel, Blaue Linie: Durchschnittswert Heterogenität über 7 MRT Schnitte verbunden, Grüne Line: Trend**

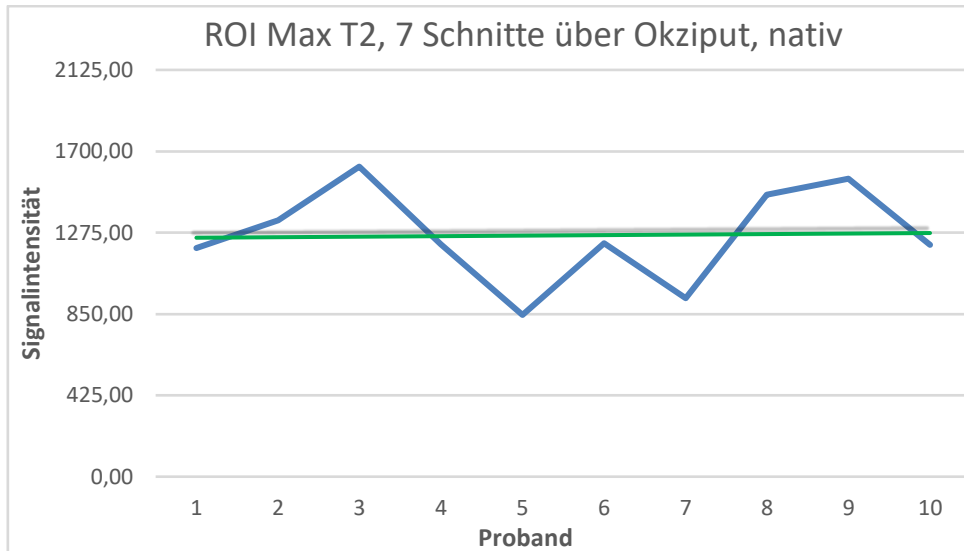
Die maximal gemessenen Signalintensitäten werden in den Abbildungen 13 - 15 dargestellt.

Abbildung 13 zeigt dabei die maximalen Signalintensitäten in der nativen T2-gewichteten Sequenz bei den 10 durchgeführten Probanden.

Hier ist der lineare Trend der maximalen Signalintensitäten des Liquorraumes ohne Kontrastmittelgabe annähernd gleich.

Trendabweichungen zeigen sich insbesondere bei den Tieren 3, 8 sowie 9, welche geringfügig oberhalb des linearen Trends liegen sowie bei Proband 5 und 7, bei welchen die Werte geringfügig unterhalb des linearen Trends liegen.

## Ergebnisse



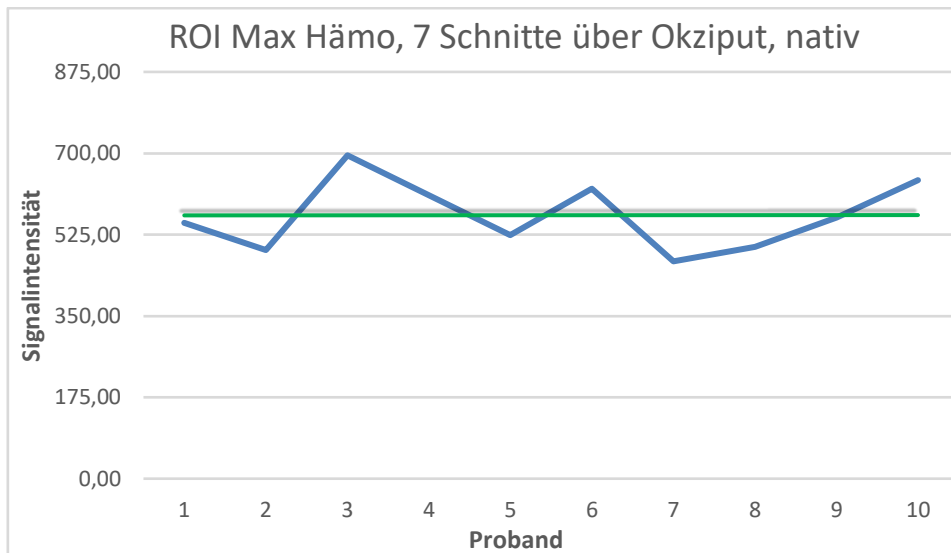
**Abbildung 13: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2- gewichteten Sequenz. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

Die entsprechenden maximalen Signalintensitäten in der Hämosequenz bei den 10 durchgeführten Probanden ist in Abbildung 14 abgebildet.

Auch hier ist der lineare Trend der maximalen Signalintensitäten des Liquorraumes ohne Kontrastmittelgabe annähernd gleich

Auffällig sind die ermittelten Werte bei Proband 3 sowie 10, bei welchen sie deutlich über der Trendlinie liegen sowie bei Proband 7 und 8, bei welchen sie deutlich unterhalb der Trendlinie liegen.

## Ergebnisse



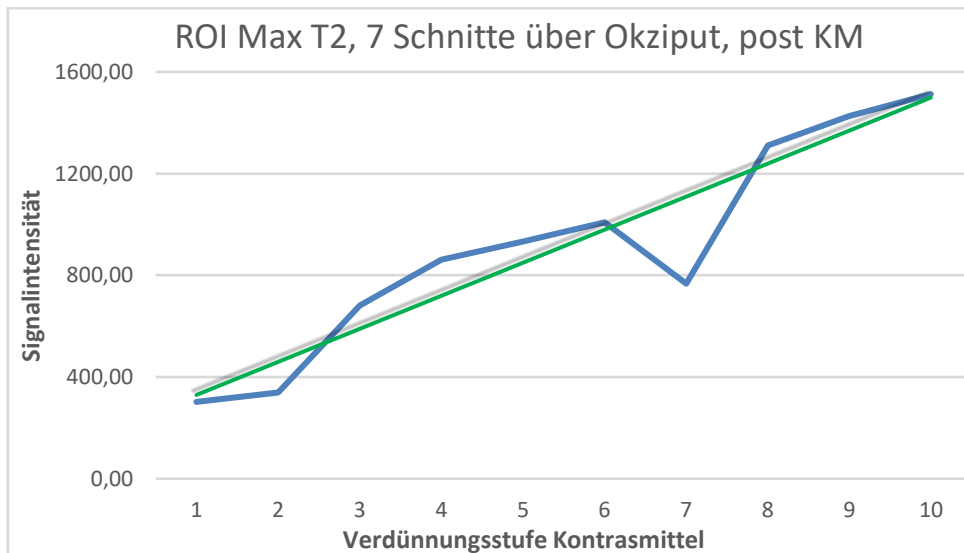
**Abbildung 14: maximale Signalintensität auf Höhe des Okziputs des Liquorraumes bei 10 Probanden in der Hämosequenz. ROI= Region Of Interest; Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

Die maximal ermittelten Signalintensitätswerte nach Applikation des Kontrastmittels in verschiedenen Verdünnungsstufen in der T2-gewichteten Sequenz wird in Abbildung 15 verdeutlicht.

Insgesamt zeigt sich, dass der lineare Trend der Signalintensitäten des Liquorraumes mit absteigender Verdünnung zunimmt.

Bei Proband 7 liegen die Werte deutlich unterhalb des linearen Trends.

## Ergebnisse



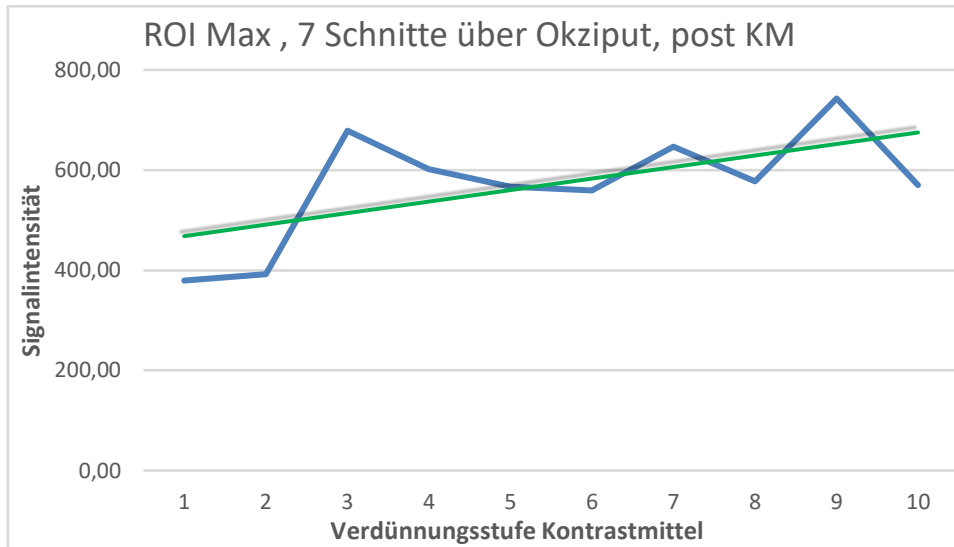
**Abbildung 15: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der T2-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; T2= T2-Wichtung, KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Linie: Trend**

Abbildung 16 verdeutlicht die maximalen Signalintensitäten in der Hämosequenz nach Applikation des Eisenkontrastmittels in den verschiedenen Verdünnungsstufen.

Zusammenfassend nimmt der lineare Trend der Signalintensitäten des Liquorraumes mit absteigender Verdünnung zu.

Auch hier zeigen sich Abweichungen vom linearen Trend. Auffällig sind die ermittelten Werte bei Proband 3 sowie 9, bei welchen sie deutlich über der Trendlinie liegen sowie unterhalb der Trendlinien bei Proband 1, 2 und 10.

## Ergebnisse



**Abbildung 16: maximale Signalintensität des Liquorraumes auf Höhe des Okziputs bei 10 Probanden in der Hämosequenz nach Kontrastmittelgabe. ROI= Region Of Interest; KM=Kontrastmittel, Signalintensität in Einheiten; Blaue Linie: Einzelmessungen verbunden, Grüne Line: Trend**

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemein

Ziel dieser Studie ist es die Darstellbarkeit von Eisen-Nanopartikeln im Subarachnoidalraum des Hundes zu validieren. Dazu werden in der Magnetresonanztomographie T2-Relaxometrie- und Suszeptibilitätssequenzen zur Darstellung dieser Nanopartikel miteinander verglichen. Hierbei soll insbesondere Bezug auf die unterschiedlichen Verdünnungsstufen der Partikel genommen werden. Des Weiteren soll die klinische Durchführbarkeit des Einsatzes von Nanopartikeln im Subarachnoidalraum des Hundes überprüft werden.

Die hierbei gewonnenen Daten dienen der allgemeinen Verbesserung der Nachverfolgung von mittels Nanopartikeln markierten Stammzellen. So soll die genaue Lokalisation dieser Stammzellen (auch im Hinblick auf Verlaufskontrollen) im Körper nach Verabreichung ermöglicht werden. Hierfür soll die Untersuchung unter Nachverfolgung der Partikel in der Magnetresonanztomographie zunächst optimiert werden. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind somit der Grundlagenforschung zuzuordnen.

### 4.2 Kadavermodell

Bei dem verwendeten Studiendesign handelt es sich um ein Kadavermodell.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Signalintensitäten des Liquorraumes, die aus der hier vorliegenden Studie gewonnen werden, von Ergebnissen abweichen, die aus in vivo Modellen stammen.

Ein Vorteil der Untersuchung im Kadavermodell liegt im Ausbleiben von Bewegungs- und Pulsationsartefakten und damit einhergehend bessere Auswertbarkeit der MRT Signale (Oguz et al. 2013).

Nachteil des Kadavermodells sind insbesondere die postmortalen biochemischen Veränderungen des Liquors. Neben einem bis zu dreifachen Proteinstieg sowie einem Anstieg der Zellzahl im Liquor verursachen insbesondere durch Fäulnisprozesse hervorgerufene Gasbildung sowie die Koagulation von Blut Veränderungen des Signalverhaltens in der MRT-Untersuchung (Wyler et al. 1994; Morihara et al. 1998; Arroyo et al. 2005; Offiah und Dean 2016; Henes et al. 2017).

Um diese Veränderungen in der MRT-Untersuchung zu limitieren, werden die Untersuchungen in dieser Dissertation innerhalb 24 Stunden nach Versterben der Patienten durchgeführt.

Auch kommt es mit dem Tod zum Stillstand des Liquorflusses (Reiber und Uhr 2020). Dies hat zur Folge, dass das Verteilungsmuster des Kontrastmittels im Kadavermodell nicht dem Verteilungsmuster im vivo-Modell entspricht. Beim Lebendmodell ist eine stärkere Durchmischung des Kontrastmittels zu erwarten.

Zukünftige in vivo Studien könnten die postmortalen Artefakte vermeiden und das Verteilungsmuster der Nanopartikel unter physiologischen Liquorflussbedingungen genauer evaluieren.

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Im Versuchsaufbau werden bei 10 Hunden Eisen-Nanopartikel mit einem Durchmesser von 35 Nanometer in den Liquorraum mittels atlantookzipitalen Zugang injiziert. Hierbei handelt es sich um einen Zugang, welcher im Rahmen der Diagnostik bei neurologischen Fragestellungen zur Liquorgewinnung neben dem Zugang zur lumbalen Zisterne auf Höhe von L5- L6 standardmäßig angewendet wird (Arroyo et al. 2005).

Die Konzentration der verabreichten Nanopartikel unterscheiden sich je Probanden mit einer Verdünnung des Kontrastmittels um jeweils 50%, um das Signalverhalten (Maximal- und Durchschnittsintensitätswertbestimmung) des

## Diskussion

verwendeten Negativkontrastmittels bei unterschiedlichen Konzentrationen zu evaluieren.

Die Minimalintensitätswertbestimmung wird in dieser Studie nicht berücksichtigt. Der Grund hierfür liegt daran, dass beim Erfassen der Signalintensitäten innerhalb der definierten ROI, diese fälschlicherweise im Knochen, anstelle im Subarachnoidalraum liegen können. Diese Fehlbestimmung kann auftreten, da besonders bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen der Subarachnoidalraum mit dem Auge nicht klar von den umgebenden knöchernen Strukturen abzugrenzen ist. Dies wiederum würde dazu führen, dass der niedrigste Wert (in diesem Beispiel die Signalintensität des Knochens) angegeben wird und nicht die Signalintensität des Subarachnoidalraumes. So wäre die komplette Messung der Minimalintensität verfälscht. Die Gefahr dieser Fehlmessung wurde auch von Jung und Kollegen beschrieben (Jung et al. 2014).

Aufgrund dieser Interpretationsproblematik werden die erfassten Minimalintensitätswerte nicht berücksichtigt. Zur Auswertung der gemessenen Signalintensitäten werden daher die Durchschnitts- sowie Maximalintensitätswerte des Subarachnoidalraumes herangezogen.

### 4.3.1 Messungen der T2- sowie Hämosequenzen vergleichend

Um Vergleichswerte zu den gemessenen Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe zu generieren, wurden von jedem der 10 Probanden eine native MRT-Untersuchung durchgeführt, jeweils in einer T2- gewichteten Sequenz sowie in einer Hämosequenz.

Abbildung 5 sowie Abbildung 9 zeigen, dass die gemittelten Signalintensitäten des Liquorraumes bei den 10 Probanden in der T2- gewichteten Sequenz beziehungsweise in der Hämosequenz vor Kontrastmittelgabe im linearen Trend annähernd gleich ist.

## Diskussion

Es lassen sich jedoch Messwerte darstellen, die deutlich oberhalb sowie unterhalb der Trendlinie liegen. Die trifft beispielsweise auf Patient 3 und 5 in der T2- gewichteten Sequenz sowie auf Patient 7 in der Hämosequenz zu.

Die Ursachen für diese Abweichungen können vielfältig interpretiert werden. So spielt die Temperatur des zu untersuchenden Objektes bei der Signaldetektion eine Rolle. Es ist bekannt, dass sowohl die Signalintensität, als auch die T2\* bei abnehmender Temperatur sinken (Nelson und Tung 1987; He et al. 2009; Kaye et al. 2010). Es ist anzunehmen, dass die Körpertemperatur und damit auch die Liquortemperatur der Probanden aufgrund der unterschiedlichen post mortalen Untersuchungszeiten unterschiedlich sind. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen Signalintensitäten bei den Probanden in den Hämosequenzen auch der unterschiedlichen Körpertemperatur der Probanden geschuldet sein. Ob und inwiefern diese auch in den reinen T2-Sequenzen bestehen, ist nach derzeitigem Wissensstand nicht bekannt. Da die Hämosequenz auf der T2\*- Sequenz basiert und damit eine T2 -gewichtete Messung ist, kann auch hier von einer Temperaturabhängigkeit ausgegangen werden. Eine Studie, die die temperaturabhängigen Veränderungen des Liquorsignales in T2\*- sowie in reinen T2- Sequenzen untersucht, könnte dies bestätigen. In künftigen Studien sollte dies berücksichtigt und gegebenenfalls die MRT Untersuchungen in einem engeren Zeitraum post mortem durchgeführt werden.

Auch der Abstand des Liquorraumes der einzelnen Probanden zur MRT-Spule ist unterschiedlich. Grundsätzlich gilt, je größer der Abstand des Gewebes zu den Spulen, desto geringer wird das zu messende induzierte Signal (Hockings et al. 2000). Diese Tatsache wird mit dem Studiendesign in dieser Arbeit Rechnung getragen. Es werden nur Tierkörper mit einem Körpergewicht von 25-45 kg inkludiert. Dennoch liegt eine große Bandbreite an Körpergröße und damit auch unterschiedliche Abstände zur Spule vor. Daher ist auch durch diesen Umstand von möglichen unterschiedlichen Signalintensitätsmessungen auszugehen. Auch morphologische Unterschiede der einzelnen Probanden zueinander können zu unterschiedlichen Abständen zur Spule beitragen.

## Diskussion

Weiterhin können die bereits beschriebenen postmortalen Veränderungen des Liquors einen Einfluss auf die Signalintensitäten haben und so die unterschiedlichen nativen Messergebnisse der einzelnen Probanden in den T2- und Hämosequenzen erklären (Wyler et al. 1994; Arroyo et al. 2005; Offiah und Dean 2016; Henes et al. 2017).

Zusammenfassend verdeutlicht die annähernd zur X-Achse parallel verlaufende Trendlinie der nativen Einzelwerte, dass wie zu erwarten sowohl bei der T2- als auch bei den Hämosequenzen ohne Kontrastmittelgabe eine nahezu einheitliche Signalintensität des Liquorraumes vorherrscht.

Nach Kontrastmittelapplikation konnte ein klarer, annähernd linearer Zusammenhang zwischen den Verdünnungsstufen auf der einen Seite und den gemessenen Signalintensitäten auf der anderen Seite festgestellt werden.

Abbildungen 6 und 10 zeigen die nativ gemittelten Signalintensitäten in der T2-gewichteten beziehungsweise Hämosequenz nach Applikation des Eisenkontrastmittels in den verschiedenen Verdünnungsstufen. Beiden Sequenzen gemein ist, dass im Mittel eine stärkere Verdünnung des Kontrastmittels eine reduziertere Signalintensität hervorruft, wobei ein linearer Zusammenhang zwischen Verdünnungsstufe und Signalintensität zu bestehen scheint.

Auch bei diesen Messungen kommen mehrere Ursachen für die Abweichung, besonders im Hinblick auf die Ausreißer von der Trendlinie nach oben bei Patient 4 in der T2- sowie Patient 7 in der Hämosequenz sowie den Ausreißern von der Trendlinie nach unten bei Patient 7 in der T2- sowie Patient 1 in der Hämosequenz in Frage kommen:

So besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Menge des Liquors bei Hunden, wobei leichtere Hunde eine geringere Liquormenge besitzen als schwerere Hunde (Reinitz et al. 2017). Jeder Proband hat unabhängig vom Körpergewicht 0,4 ml Kontrastmittel beziehungsweise verdünntes Kontrastmittel erhalten. Somit ist von einem unterschiedlichen Verdünnungsverhältnis des Kontrastmittels zur Menge des Liquors auszugehen. Proband 7 hat in dieser Studie das geringste Körpergewicht. Die auffällig

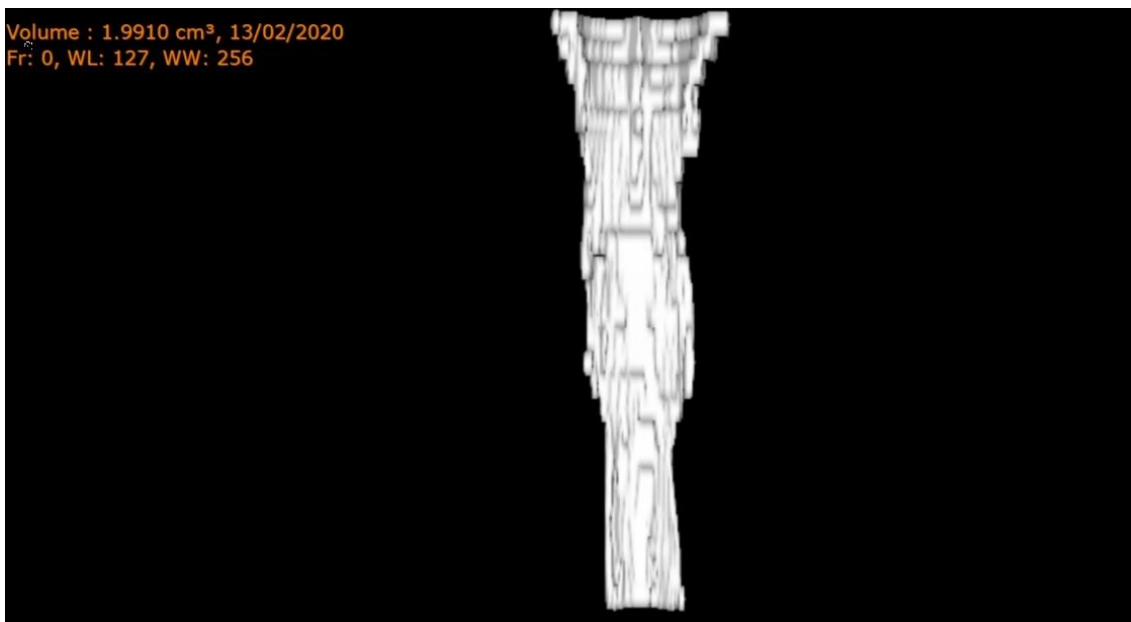
## Diskussion

niedrigste Abweichung der Signalintensität in der T2-Sequenz bei Proband 7 kann somit durch den reduzierten Verdünnungseffekt resultierend aus der verhältnismäßig geringsten Liquormenge erklärt werden.

Bei zukünftigen Studien sollte daher das Volumen des Subarachnoidalraumes berücksichtigt und die Menge des Kontrastmittels entsprechend angepasst werden.

Dies kann etwa mithilfe der nativen MRT Daten erfolgen. So kann mittels DICOM-Viewer nach Definierung der hierfür bestimmten ROI das Volumen des Raumes näherungsweise berechnet werden. Für die ROI würde zu diesem Zweck, wie in dieser Arbeit erfolgt, die Begrenzung des (dorsalen) Subarachnoidalraumes definiert werden.

Abbildung 17 zeigt exemplarisch das Volumen des dorsalen Subarachnoidalraumes bei Proband 1 dieser Arbeit. Mithilfe dieser zusätzlichen Information kann eine an das Liquorvolumen des jeweiligen Tieres angepasste Kontrastmittelmenge gegeben werden. In dieser Studie wird beispielsweise bei Tier 1 0,46 ml Kontrastmittel verabreicht, was 2,3% des Liquorvolumens entspricht.



**Abbildung 17: Volumenberechnung sowie 3- dimensionale Darstellung des dorsalen Subarachnoidalraumes von Proband 1 mit einem Volumen von**

**1,9910 cm<sup>3</sup>. Verwendete Software: Horos (open source (Version 3.3.6)).**

**Bild: Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinik für Kleintiere**

Die Verteilung des Kontrastmittels kann sich zusätzlich durch den Winkel der Injektion unterscheiden. Dieser Winkel ist dabei abhängig von der Kanülenführung, welche wiederum von der entsprechenden Anatomie des Hundes sowie vom Verabreicher selbst abhängig ist.

Die Signalauslöschung (Signaldeletion) des Kontrastmittels kann daher technisch bedingt sowohl weiter kranial als auch weiter kaudal sein Punktum maximum erreichen. Zudem verteilt sich das applizierte Kontrastmittel nicht gleichmäßig.

Die nicht ausreichende Vermischung des Kontrastmittels mit dem Liquor kann anhand der in dieser Studie gemessenen Werte nachvollzogen werden. Über die kaudalen Areale zeigen die gemittelten ROIs teilweise keinen großen Unterschied zwischen den prä- und post Kontrastmittel gemessenen Signalintensitäten (siehe Messwerte im Anhang).

Dieser Effekt kann die Abweichungen der Liquorsignale von der Trendlinie erklären. Wie Abbildung 5 und 9 zeigen, liegt die Signalintensität des Liquorraumes von Proband 9 in den T2-Sequenzen nur geringfügig über, in den Hämosequenzen sogar unter den Intensitäten von Proband 10, obgleich die Kontrastmittelmenge bei Proband 9 um 50% im Vergleich zu Proband 10 reduziert ist. So kann postuliert werden, dass sich bei Proband 9 das Kontrastmittel stärker vermischt oder weiter kaudal akkumuliert hat als bei Proband 10.

Durch die Fokussierung auf eine Hunderasse in Folgestudien kann die rassespezifische Diversität der Hundeanatomie berücksichtigt und damit die Varianz der Applikationswinkel reduziert werden.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ergibt sich aus der Definition der Region Of Interest. Diese wurden händisch eingezeichnet und sind damit untersucherabhängig. Wie exemplarisch in Abbildung 3 nachvollziehbar ist, silhouettiert vor allem bei Probanden mit wenig verdünnten Kontrastmittel das Signal des

## Diskussion

Subarachnoidalraumes mit dem des umgebenden Gewebes, sodass die Abgrenzung, insbesondere zum umgebenden Knochen, teilweise nicht sicher durchgeführt werden kann.

Um die Abgrenzbarkeit zum umgebenden Knochen zu verbessern, können wie in der Studie von Julian Brand geschehen, neben den T2-Relaxometriesequenzen auch T1- gewichtete Sequenzen der untersuchenden Region angefertigt werden. Die T1- Sequenzen dienen dabei der anatomischen Übersichtsaufnahme, da sie die knöchernen Strukturen besser darstellen als T2-Sequenzen (Shah und Hanrahan 2011; Brandt 2020).

In künftigen wissenschaftlichen Arbeiten können zusätzlich angefertigte T1-Sequenzen vor allem bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen helfen, den Subarachnoidalraum besser vom Knochen abzugrenzen und somit Fehlmessungen zu vermeiden.

Ein weiterer Aspekt, der bei der Interpretation der in dieser Studie gemessenen Signale berücksichtigt werden sollte, ist die Tatsache, dass der Proband zur Applikation des Kontrastmittels bewegt werden muss. Somit sind die Schnittebenen der prä- Kontrastmittelaufnahmen nicht deckungsgleich mit den Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe. Dieser Aspekt wurde berücksichtigt indem die Signalintensitäten je Probanden in jeweils 7 Schnittebenen und nicht nur einer Schnittebene (die ansonsten deckungsgleich sein müsste) gemessen werden. Wenn in künftigen Studien das Kontrastmittel intravenös und damit ohne Veränderung der Lage des Probanden verabreicht wird, tritt dieses Problem nicht mehr auf.

Zusammenfassend kann anhand der in diesem Versuchsaufbau gemessenen Signalintensitäten des Liquorraumes nach Kontrastmittelapplikation festgestellt werden, dass die genutzten Nanopartikel nach Applikation in den Subarachnoidalraum mittels MRT in den hier verwendeten T2- sowie Hämosequenzen detektierbar sind. Auch kann eine lineare Korrelation zwischen der Signalintensität und der Nanopartikelkonzentration dargestellt werden. Die verwendeten Eisennanopartikel verursachen also eine konzentrationsabhängig gleichmäßige Signaldeletion. Dieses Wissen kann für Folgestudie bei der Auswahl der Nanopartikelkonzentration hilfreich sein.

## Diskussion

Superparamagnetische Substanzen rufen in T2\* Sequenzen, zu denen in dieser Dissertation benutzte Hämosequenzen gehören, eine stärkere Suszeptibilität und damit eine stärkere Signaldeletion hervor. Klinisch wird dies unter anderem zur Detektion von cerebralen Blutungen genutzt, da Hämosiderin, ein Abbauprodukt des Hämoglobins, ebenfalls wie das hier verwendete Kontrastmittel superparamagnetische Eigenschaften aufweist und in Hämosequenzen leichter detektiert werden kann als in den reinen T2-gewichteten Sequenzen (Weir et al. 1984; Siebner et al. 1999).

Wie erwartet, zeigt sich im Vergleich der mittleren Signalintensitäten nach der Eingabe der hoch verdünnten Kontrastmittel (Proband 8-10) eine deutlich stärkere Signalauslöschung in den Hämosequenzen verglichen mit den reinen T2-Sequenzen, bei welchen die Signaldeletion deutlich geringer ausfällt (Mitchell et al. 2001).

Anhand der hier gewonnenen Daten lässt sich schlussfolgern, dass die Hämosequenzen sensitiv für niedrige Nanopartikelkonzentrationen sind. Bezogen auf diese Verdünnungsstufen sind sie zur Detektion der Nanopartikel den T2-Sequenzen überlegen. Damit decken sich die Studienergebnisse mit den Angaben der Literatur (Siebner et al. 1999; Mitchell et al. 2001)

Auffällig ist, dass, entgegen der Erwartung, bei Applikation des reinen Kontrastmittels sowie nach den ersten zwei Verdünnungsstufen (Proband 1-3) die Signaldeletionen nicht in den Hämosequenzen, sondern in den T2-gewichteten Sequenzen stärker ausgeprägt sind. Diese Ergebnisse decken sich nicht mit den Angaben der Literatur, in welcher die Hämosequenzen als sensitiver im Vergleich zu den reinen T2-Sequenzen beschrieben werden (Weir et al. 1984; Siebner et al. 1999; Daldrup-Link 2017).

Mögliche Ursachen können hier Fehlmessungen nach Festlegen der ROI sein. Insbesondere bei niedrigen Verdünnungsstufen konnte in den T2-Sequenzen der durch das negative Kontrastmittel stark hypointense Subarachnoidalraum nicht immer sicher von dem umgebenden Knochen abgegrenzt werden, sodass hier eine begrenzte Fehlmessung mit dem ebenfalls niedrigen Knochensignal diskutiert werden kann. Hier können künftig, wie bereits vorab aufgeführt, T1-

## Diskussion

Sequenzen (zur anatomischen Übersichtsaufnahme, um die knöchernen Strukturen besser abzugrenzen) Abhilfe schaffen.

Daneben können Schichtdickenartefakte ebenfalls zu Fehlmessungen geführt haben. Auch eine auf technischer Ebene bedingte reduzierte Empfindlichkeit bei hohen Eisenpartikelkonzentrationen bei den hier verwendeten Hämosequenzen kann in Betracht kommen. Hierfür wäre die erneute Durchführung der Magnetresonanztomographie mit veränderten Sequenzparametern und ggf. Verwendung eines anderen Herstellers interessant, um zu untersuchen, ob dieser Effekt reproduzierbar ist.

Auch die oben bereits beschriebene temperaturabhängige Signalintensitätsmessungen bei Hämosequenzen können eine Erklärung für die Abweichungen sein. Insbesondere, da unklar ist, ob und inwiefern diese bei den reinen T2-Sequenzen ebenfalls vorkommen (Nelson und Tung 1987; He et al. 2009; Kaye et al. 2010) . Da die Hämosequenzen in dieser Studie nach der T2-Sequenz gemessen werden, kann der zeitliche Abstand der Untersuchung einen Abfall der Temperatur des Kadavers bei der Hämosequenz im Vergleich zur T2 Sequenz bewirkt haben. Zusätzlich kann eine Veränderung der Verteilung des Kontrastmittels in Betracht gezogen werden.

Die Ergebnisse der nativen maximalen gemessenen Signalintensitäten (Abbildungen 13 und 14) sowie der maximalen Signalintensitäten post-Kontrastmittel (Abbildungen 15 und 16) entsprechen weitestgehend den Messergebnissen der nativen gemittelten Signalintensitäten. Die maximalen Signalintensitäten des Liquorsignales ist in den Sequenzen wie erwartet höher, jedoch bei allen Probanden annähernd gleich. Beispielsweise zeigen sich, entsprechend den nativ gemittelten Signalintensitäten erneut die deutlichsten Abweichungen bei Patient 3 und 5 in der T2- gewichten Sequenz sowie bei Patient 7 in der Hämosequenz. Die hierfür infrage kommenden Ursachen sind hochwahrscheinlich die gleichen wie bei den gemittelten Signalintensitäten und bereits beschrieben.

Werden die Messergebnisse des Liquorsignales zwischen nativen und post Kontrastmittelgabe miteinander verglichen, so zeigt sich in den T2- Sequenzen bei den durchschnittlichen Signalintensitäten des Liquorraumes, dass bis zur 9.

## Diskussion

Verdünnungsstufe das Signal in den nativen Aufnahmen höher ist als bei den Kontrastmittelaufnahmen (Abbildung 5 und 6). Erst in der 10. Verdünnungsstufe lässt sich keine messbare Signaldeletion zwischen prä- und post-Kontrastmittelaufnahme mehr nachweisen.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich beim Vergleich der maximalen gemessenen Signalintensitäten in den T2- Sequenzen zueinander (Abbildung 13 und 15). Auch hier lässt sich bis zur Verdünnungsstufe 9 eine messbare Signaldeletion nachvollziehen. Eine Ausnahme liegt wie bereits beschrieben in der 5. Verdünnungsstufe vor. Hier zeigt sich die Signalintensität des Liquorraumes vor Kontrastmittelgabe niedriger als nach Kontrastmittelgabe. Da sich bei Verdünnungsstufe 6 bis 9 jedoch erneut eine Signaldeletion zwischen prä- und post Kontrastmittelgabe messen lässt, ist davon auszugehen, dass es sich bei den Ergebnissen bei Verdünnungsstufe 5 um Fehlmessungen handeln kann.

Die Ergebnisse der Hämosequenzen vergleichend sind insgesamt heterogener zusammengesetzt. So zeigt sich beispielsweise bei den gemittelten Signalintensitäten zunächst wie zu erwarten bis zur 4. Verdünnungsstufe die Signalintensität des Liquorraumes in den nativen Aufnahmen höher als bei den Kontrastmittelaufnahmen, während bei Verdünnungsstufe 5 – 9 die Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe höher sind als die native Aufnahme. Bei Verdünnungsstufe 10 sind die Signalintensitäten der post-Kontrastmittelaufnahme niedriger. Bei den maximal gemessenen Signalintensitäten ist die Inkonsistenz der Daten nochmals höher (Bei Verdünnungsstufe 1-4 sowie bei 6 und 10 ist die native Signalintensität des Liquorraumes höher als die Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe, bei Verdünnungsstufe 5 sowie 7- 9 niedriger als bei den Kontrastmittelaufnahmen). Die möglichen Ursachen für diese hohe Diskrepanz der Daten, insbesondere bei den Hämosequenzen sind unklar. Es kommen hierfür vielfältige Ursachen wie die oben bereits beschrieben Fehlmessungen nach Festlegen der ROI, notwendige Re-Positionierung des Probanden und damit fehlende Deckungsgleichheit der prä- und post- Kontrastmittelaufnahmen, ungleichmäßige Vermischung des Kontrastmittels, unterschiedliches Vermischungsverhältnis, resultierend aus dem unterschiedlichen Volumen des Subarachnoidalraumes in Frage. Auch eine, auf

## Diskussion

technischer Ebene bedingte, reduzierte Empfindlichkeit der verwendeten Hämosequenzen gegenüber den Eisenpartikeln muss diskutiert werden.

Zusammenfassend lässt sich in den T2-Sequenzen ein messbarer Nachweis bis zur 9. Verdünnungsstufe in den Hämosequenzen bis zu 4. Verdünnungsstufe darstellen.

### 4.3.2 Subjektive Messung T2- sowie Hämosequenzen

Die Erkennbarkeit des Kontrastmittels ist in den ersten 7 Schnitten kaudal des Okziput einerseits in den T2-Sequenzen in Abbildung 7, in den Hämosequenzen in Abbildung 11 aufgezeigt.

In beiden Sequenzen ist eine durch das Kontrastmittel hervorgerufene Signalauslöschung des Liquorsignals bis einschließlich der fünften Verdünnungsstufe klar erkennbar. Auffällig ist, dass bei Proband 6 in beiden Sequenzen keine Signalauslöschung detektiert werden kann, wobei bei Proband 7 erneut bei beiden Sequenzen das Kontrastmittel detektiert wird. Hierbei muss beachtet werden, dass Proband 6 mit einem Körpergewicht von 41 kg der schwerste Proband im gesamten Testfeld war. Proband 7 hingegen war mit einem Körpergewicht von 20 kg der leichteste Proband. Da bekannt ist, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Menge des Liquors bei Hunden besteht und damit das verabreichte Kontrastmittel unterschiedlich stark verdünnt wird, müssen bei Interpretation der Sichtbarkeiten die unterschiedlichen Verdünnungseffekte des Kontrastmittels in Abhängigkeit des Körpergewichtes mitberücksichtigt werden (Reinitz et al. 2017). Möglicherweise wäre bei einem Probanden mit geringerem Körpergewicht nach Applikation des Kontrastmittels in der 6. Verdünnungsstufe ebenfalls noch eine Nachvollziehbarkeit der Signaldeletion gegeben. Sollte es sich bei der in dieser Studie festgestellten fehlenden Sichtbarkeit sowie fehlenden Heterogenität bei Patient 6 um einen Fehler handeln, wäre eine deutliche Sichtbarkeit und Heterogenität sogar bis einschließlich zur siebten Verdünnungsstufe nachvollziehbar.

## Diskussion

Daneben zeigen Abbildungen 7 und 11 bei Verdünnungsstufen 9 sowie 10 weitere auffällige Werte. Während sich bei Verdünnungsstufe 9 keine Sichtbarkeit feststellen lässt, kann bei Verdünnungsstufe 10 (trotz nochmalig reduzierter Kontrastmittelkonzentration) eine ggr. erhöhte Sichtbarkeit im Vergleich zur vorherigen Verdünnungsstufe erkannt werden. Die Ursache für die erhöhte Sichtbarkeit liegt jedoch daran, dass in Verdünnungsstufe 10 in nur einem von sieben Schnittbildern Kontrastmittel detektiert werden konnten (in beiden Sequenzen im 3. Schnittbild, siehe Anhang). Die restlichen 6 Schnittbilder in Verdünnungsstufe 10 zeigten keine Sichtbarkeit. Es ist damit als unwahrscheinlich anzusehen, dass hierbei eine reale Signaldeletion sichtbar ist. Vermutlich handelt es sich bei dieser Beurteilung von Schnittbild 3 um eine Fehlinterpretation, hervorgerufen beispielsweise durch Schichtdickenartefakte. Es ist daher davon auszugehen, dass auch bei der niedrigsten Verdünnungsstufe keine Signaldeletion durch das Kontrastmittel nachvollziehbar ist.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Heterogenität des Liquorraumes nach Kontrastmittelapplikation in Abbildung 8 (T2- gewichteten Sequenz) sowie Abbildung 12 (Hämosequenzen).

Das heterogene Erscheinungsbild des Liquorraumes ergibt sich dabei aus dem T2 hyperintensiven Liquorsignal auf der einen Seite sowie der teilweise inhomogenen, kontrastmittelbedingten Signalauslöschung auf der anderen Seite.

Wie zu erwarten ist bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen sowie der damit einhergehenden höheren Anzahl an Signaldeletion verursachenden Nanopartikeln die Heterogenität stärker ausgebildet, als bei geringerer Kontrastmittelkonzentration (Huang et al. 2013). Auffällig ist, dass sowohl in den T2- als auch in den Hämosequenzen die Verdünnungsstufe 7 deutlich über dem linearen Trend, Verdünnungsstufe 6 in beiden Sequenzen deutlich unter dem linearen Trend liegt. Als Ursache für die stärker sichtbare Heterogenität können eine fokale Akkumulation des Kontrastmittels, hervorgerufen durch geringen Kraftaufwand bei Betätigung des Spritzenkolbens und damit einhergehend eine geringe Verteilung des Kontrastmittels diskutiert werden. Die Literatur beschreibt, dass es bei manueller Verabreichung von Kontrastmittel, im Vergleich zur maschinellen Verabreichung, zu einer heterogenen Durchmischung von

## Diskussion

Kontrastmittel mit dem Zielmedium kommt (Kauczor et al. 1991). Um diese Fehlerquelle künftig zu vermeiden kann eine Applikation unter immer gleichem Kraftaufwand, bspw. durch Applikation mittels Spritzenpumpe erfolgen.

Als weitere mögliche Ursache für die fehlenden Heterogenität bei Proband 6 kann ein weiter nach kaudal deutender Applikationswinkel sowie die oben bereits beschriebene unterschiedlichen Verdünnungseffekte durch die deutliche Diskrepanz des Körpergewichtes zwischen Proband 6 und 7 in Frage kommen.

Die erfassten Werte lassen daher den Schluss zu, dass in diesem Versuchsaufbau eine subjektiv sichere Detektion des Kontrastmittels in den T2- sowie Hämosequenzen bis zur 5-fachen Verdünnungsstufe nachvollzogen werden. Bei Wiederholung der Studie mit Patienten mit enger gefassten Körpergewichtsgrenzen kann mutmaßlich eine sichere Detektion bis zur 6. Verdünnungsstufe bewiesen werden. Ebenfalls jeweils bis zur 5-fachen Verdünnungsstufe lässt sich in beiden, T2- sowie Hämosequenzen, ein subjektiv heterogenes Erscheinungsbild des Liquorraumes nachvollziehen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellbarkeit von Eisenoxid-Nanopartikeln im Subarachnoidalraum des Hundes zu validieren.

Dafür werden MRT- Protokolle zur Darstellung von Eisen- Nanopartikel, nach Applikation in den Subarachnoidalraum beim Hund, in unterschiedlichen Verdünnungsstufen miteinander verglichen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auch auf die unterschiedlichen Verdünnungsstufen der Partikel gelegt.

Für die Untersuchung werden über die Halswirbelsäule von zehn verstorbenen Hunden, innerhalb von 24 Stunden post mortem, MRT- Untersuchungen mit T2-gewichteten- sowie Suszeptibilitäts-Sequenzen mittels eines drei Tesla MRT, durchgeführt. Anschließend folgt die Applikation als Kontrastmittel dienenden Eisen- Nanopartikel atlanto-okzipital in den Subarachnoidalraum. Es folgt eine erneute MRT-Untersuchung.

Die vorliegende Arbeit ist aus zwei Studienteilen aufgebaut.

Im ersten Teil werden die mittleren und maximalen Signalintensitäten des Subarachnoidalraumes vor und nach Kontrastmittelgabe in T2- sowie Hämosequenzen miteinander verglichen.

Die mittleren nativen Liquorsignale sind in beiden Sequenzen annähernd gleich und liegen zwischen 605-1276 Einheiten in den T2- Sequenzen sowie zwischen 365- 608 in den Hämosequenzen. Auch die maximal gemessenen Liquorsignale mit einer Intensität von 933-1619 Einheiten in den T2- Sequenzen und 468-696 in den Hämosequenzen sind miteinander vergleichbar.

Bei Verabreichung des unverdünnten Kontrastmittels zeigt sich in beiden Sequenzen jeweils die am stärksten ausgeprägte Signaldeletion (40 Einheiten in T2-, 124 Einheiten in den Hämosequenzen). Bei den gemittelten sowie maximalen Messergebnissen kann das höchste Signal bei der 10. Verdünnungsstufe in den T2- Sequenzen (944, respektive 1613 Einheiten), bei den Hämosequenzen bei Verdünnungsstufe 9 (583, respektive 642 Einheiten) gemessen werden. Es zeigt sich demnach in den T2- sowie Hämosequenzen

eine klare Tendenz, je höher die Konzentration des Kontrastmittels, desto höher die Signalauslöschung. In dieser Studie sind die T2 Sequenzen den Hämosequenzen bei der Detektion der Eisen- Nanopartikel überlegen und können objektiv sicher in den T2- gewichteten Sequenzen bis zur neunfachen Verdünnungsstufe, in den Suszeptibilitäts-Sequenzen bis zur vierfachen Verdünnungsstufe detektiert werden.

Im zweiten Teil wird das subjektive Erkennen des Kontrastmittels evaluiert.

Die Trendlinien der T2- und Hämosequenzen weisen die am stärksten ausgeprägten Heterogenitäten des Liquorsignales bei den am wenigsten verdünnten Kontrastmittel auf, mit am wenigsten ausgeprägtem heterogenen Erscheinungsbild bei am stärksten verdünnten Kontrastmittel. Subjektiv ist zudem das Erkennen der Nanopartikel in beiden Sequenzen bis zur fünffachen Verdünnungsstufe sicher möglich.

Es bleibt festzuhalten, dass die verwendeten Eisen- Nanopartikel mithilfe der in dieser Studie verwendeten Untersuchungssequenzen eine im MRT sowohl messbare als auch sichtbare Signalauslöschung hervorrufen. Die Verabreichung des Kontrastmittels mittels atlanto-okzipitalen Zugang hat sich bewährt. Hervorzuheben ist, dass auch eine Verdünnung des Kontrastmittels zu auswertbaren Signalen führt, insbesondere ist dies für eine künftige Nutzung der Nanopartikel als Kontrastmittel von Bedeutung, da hierbei gemäß dem Prinzip „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ eine möglichst niedrige Konzentration angestrebt wird.

### 6 Summary

The aim of the present work is to validate the imageability of iron oxide nanoparticles in the canine subarachnoid space.

For this purpose, MRI protocols for imaging iron nanoparticles, after application into the subarachnoid space in dogs, at different dilution levels will be compared. Special attention will be paid to the different dilution levels of the particles.

For the study, MRI examinations of the cervical spine of ten deceased dogs will be performed within 24 hours post mortem with T2-weighted and susceptibility sequences using a three Tesla MRI. Subsequently, iron nanoparticles serving as contrast agent are applied atlanto-occipitally into the subarachnoid space. This is followed by another MRI examination.

The present work is composed of two study parts.

In the first part, the mean and maximum signal intensities of the subarachnoid space before and after contrast administration are compared in T2 as well as hemosequences.

The mean native CSF signals are approximately the same in both sequences and range between 605-1276 units in the T2- sequences, and between 365- 608 in the hemosequences. The maximum measured CSF signals with an intensity of 933-1619 units in the T2- sequences and 468-696 in the hemosequences are also comparable.

When the undiluted contrast medium is administered, both sequences show the most pronounced signal deletion (40 units in T2-, 124 units in the hemosequences). In the averaged and maximum measurement results, the highest signal can be measured at the 10th dilution level in the T2 sequences (944 and 1613 units, respectively), and at dilution level 9 in the hemosequences (583 and 642 units, respectively). Accordingly, there is a clear tendency in the T2 as well as hemosequences, the higher the concentration of the contrast agent, the higher the signal extinction. In this study, the T2 sequences are superior to the hemosequences in the detection of the iron nanoparticles and can be objectively detected reliably in the T2-weighted sequences up to nine times the

## Summary

dilution level, and in the susceptibility sequences up to four times the dilution level.

In the second part, the subjective detection of the contrast agent is evaluated.

The trend lines of the T2 and hemosequences reveal the most pronounced heterogeneities of the CSF signal in the least dilute contrast agents, with the least pronounced heterogeneous appearance in the most dilute contrast agents. Subjectively, moreover, the detection of nanoparticles is reliably possible in both sequences up to five times the dilution level.

It remains to be concluded that the iron nanoparticles used produce both measurable and visible signal extinction on MRI with the aid of the examination sequences used in this study. The administration of the contrast agent by means of atlanto-occipital access proved to be effective. It should be emphasized that dilution of the contrast agent also leads to evaluable signals; this is particularly important for future use of nanoparticles as contrast agents, since the aim here is to achieve the lowest possible concentration in accordance with the principle "as much as necessary, as little as possible".

## 7 Literaturverzeichnis

Akgun, H.; Gonlusen, G.; Cartwright, J.; Suki, W. N.; Truong, L. D. (2006): Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study. In: *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 130 (9), S. 1354–1357.

Al Naem, M.; Bourebaba, L.; Kucharczyk, K.; Röcken, M.; Marycz, K. (2020): Therapeutic mesenchymal stromal stem cells: Isolation, characterization and role in equine regenerative medicine and metabolic disorders. In: *Stem Cell Reviews and Reports* 16 (2), S. 301–322.

Alessandrini, M.; Preynat-Seauve, O.; De Bruin, K.; Pepper, M. S. (2019): Stem cell therapy for neurological disorders. In: *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde* 109 (8b), S. 70–77.

Arnhold, S.; Elashry, M. I.; Klymiuk, M. C.; Geburek, F. (2019): Investigation of stemness and multipotency of equine adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) from different fat sources in comparison with lipoma. In: *Stem Cell Research & Therapy* 10 (1), S. 309.

Arnhold, S.; Wensch, S. (2015): Adipose tissue derived mesenchymal stem cells for musculoskeletal repair in veterinary medicine. In: *American journal of stem cells* 4 (1), S. 1–12.

Arroyo, A.; Rosel, P.; Marron, T. (2005): Cerebrospinal fluid: postmortem biochemical study. In: *Journal of Clinical Forensic Medicine* 12 (3), S. 153–156.

Bang, O. Y.; Lee, J. S.; Lee, P. H.; Lee, G. (2005): Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. In: *Annals of Neurology* 57 (6), S. 874–882.

Bao, X.-J.; Liu, F.-Y.; Lu, S.; Han, Q.; Feng, M.; Wei, J.-J.; Li, G.-L.; Zhao, R. C.-H.; Wang, R.-Z. (2013): Transplantation of Flk-1+ human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and anti-inflammatory and angiogenesis effects in an intracerebral hemorrhage rat model. In: *International Journal of Molecular Medicine* 31 (5), S. 1087–1096.

Barrow, M.; Taylor, A.; Murray, P.; Rosseinsky, M. J.; Adams, D. J. (2015a): Design considerations for the synthesis of polymer coated iron oxide nanoparticles for stem cell labelling and tracking using MRI. In: *Chemical Society Reviews* 44 (19), S. 6733–6748.

Barrow, M.; Taylor, A.; Nieves, D. J.; Bogart, L. K.; Mandal, P.; Collins, C. M.; Moore, L. R.; Chalmers, J. J.; Lévy, R.; Williams, S. R.; Murray, P.; Rosseinsky, M. J.; Adams, D. J. (2015b): Tailoring the surface charge of dextran-based polymer coated SPIONs for modulated stem cell uptake and MRI contrast. In: *Biomaterials Science* 3 (4), S. 608–616.

## Literaturverzeichnis

Baum, C. M.; Weissman, I. L.; Tsukamoto, A. S.; Buckle, A. M.; Peault, B. (1992): Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (7), S. 2804–2808.

Beija, M.; Charreyre, M.-T.; Martinho, J. M. (2011): Dye-labelled polymer chains at specific sites: Synthesis by living/controlled polymerization. In: *Progress in Polymer Science* 36 (4), S. 568–602.

Beyth, S.; Borovsky, Z.; Mevorach, D.; Liebergall, M.; Gazit, Z.; Aslan, H.; Galun, E.; Rachmilewitz, J. (2005): Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. In: *Blood* 105 (5), S. 2214–2219.

Bi, S.; Nie, Q.; Wang, W.-Q.; Zhu, Y.-L.; Ma, X.-M.; Wang, C.-M.; Zhang, B.-C.; Li, H.-Y.; Zhang, Q.; Chen, G. (2018): Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy for Insulin Resistance: A Novel Strategy in Clinical Implication. In: *Current stem cell research & therapy* 13 (8), S. 658–664.

Black, I. B.; Woodbury, D. (2001): Adult rat and human bone marrow stromal stem cells differentiate into neurons. In: *Blood Cells, Molecules & Diseases* 27 (3), S. 632–636.

Bottomley, P. A.; Foster, T. H.; Argersinger, R. E.; Pfeifer, L. M. (1984): A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. In: *Medical Physics* 11 (4), S. 425–448.

Bourebaba, L.; Bedjou, F.; Röcken, M.; Marycz, K. (2019): Nortropane alkaloids as pharmacological chaperones in the rescue of equine adipose-derived mesenchymal stromal stem cells affected by metabolic syndrome through mitochondrial potentiation, endoplasmic reticulum stress mitigation and insulin resistance alleviation. In: *Stem Cell Research & Therapy* 10 (1), S. 178.

Brandt, J. (2020): Darstellung von Eisenoxid- und Goldnanopartikeln in der Magnetresonanztomographie an verschiedenen hierfür entwickelten MRT-Sequenzen anhand eines Kadavermodells des Musculus gastrocnemius des Hundes. Dissertation. Justus-Liebig-Universität Gießen; VVB LAUFERSWEILER Verlag.

Broome, D. R.; Girguis, M. S.; Baron, P. W.; Cottrell, A. C.; Kjellin, I.; Kirk, G. A. (2007): Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. In: *AJR. American Journal of Roentgenology* 188 (2), S. 586–592.

Bull, E.; Madani, S. Y.; Sheth, R.; Seifalian, A.; Green, M.; Seifalian, A. M. (2014): Stem cell tracking using iron oxide nanoparticles. In: *International Journal of Nanomedicine* 9, S. 1641–1653.

## Literaturverzeichnis

- Bulte, J. W. M.; Duncan, I. D.; Frank, J. A. (2002): In vivo magnetic resonance tracking of magnetically labeled cells after transplantation. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 22 (8), S. 899–907.
- Bulte, J. W. M.; Kraitchman, D. L. (2004): Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging. In: *NMR in Biomedicine* 17 (7), S. 484–499.
- Bushberg, Jerrold T.; Seibert, J. Anthony; Leidholdt, Edwin Marion; Boone, John M. (2021): The Essential Physics of Medical Imaging. Fourth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins.
- Cai, X.; Zhu, Q.; Zeng, Y.; Zeng, Q.; Chen, X.; Zhan, Y. (2019): Manganese Oxide Nanoparticles As MRI Contrast Agents In Tumor Multimodal Imaging And Therapy. In: *International Journal of Nanomedicine* 14, S. 8321–8344.
- Caplan, A. I. (1991): Mesenchymal stem cells. In: *Journal of Orthopaedic Research* 9 (5), S. 641–650.
- Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. (1999): Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. In: *Chemical Reviews* 99 (9), S. 2293–2352.
- Chambers, S. M.; Fasano, C. A.; Papapetrou, E. P.; Tomishima, M.; Sadelain, M.; Studer, L. (2009): Highly efficient neural conversion of human ES and iPS cells by dual inhibition of SMAD signaling. In: *Nature Biotechnology* 27 (3), S. 275–280.
- Chen, X.; Lu, M.; Ma, N.; Yin, G.; Cui, C.; Zhao, S. (2016): Dynamic Tracking of Injected Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction in Rats: A Serial 7T MRI Study. In: *Stem Cells International*, S. 1–10.
- Chen, Y.; Shao, J.-Z.; Xiang, L.-X.; Dong, X.-J.; Zhang, G.-R. (2008): Mesenchymal stem cells: a promising candidate in regenerative medicine. In: *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 40 (5), S. 815–820.
- Choi, Y. S.; Disting, G. J.; Stubbs, S.; Arunothayaraj, S.; Han, X. L.; Collas, P.; Morrison, W. A.; Dilley, R. J. (2010): Differentiation of human adipose-derived stem cells into beating cardiomyocytes. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 14 (4), S. 878–889.
- Choumerianou, D. M.; Dimitriou, H.; Kalmanti, M. (2008): Stem cells: promises versus limitations. In: *Tissue Engineering. Part B: Reviews* 14 (1), S. 53–60.

## Literaturverzeichnis

- Da Meirelles, L. S.; Fontes, A. M.; Covas, D. T.; Caplan, A. I. (2009): Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. In: *Cytokine & Growth Factor Reviews* 20 (5-6), S. 419–427.
- Daldrup-Link, H. E. (2017): Ten Things You Might Not Know about Iron Oxide Nanoparticles. In: *Radiology* 284 (3), S. 616–629.
- Damadian, R. (1971): Tumor detection by nuclear magnetic resonance. In: *Science* 171 (3976), S. 1151–1153.
- Do, C.; Barnes, J. L.; Tan, C.; Wagner, B. (2014): Type of MRI contrast, tissue gadolinium, and fibrosis. In: *American Journal of Physiology- Renal Physiology* 307 (7), F844-55.
- Dominguez-Medina, S.; Kisley, L.; Tauzin, L. J.; Hoggard, A.; Shuang, B.; Indrasekara, A. S. D. S.; Chen, S.; Wang, L.-Y.; Derry, P. J.; Liopo, A.; Zubarev, E. R.; Landes, C. F.; Link, S. (2016): Adsorption and Unfolding of a Single Protein Triggers Nanoparticle Aggregation. In: *ACS Nano* 10 (2), S. 2103–2112.
- Dominici, M.; Le Blanc, K.; Mueller, I.; Slaper-Cortenbach, I.; Marini, F.; Krause, D.; Deans, R.; Keating, A.; Prockop, D.; Horwitz, E. (2006): Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. In: *Cytotherapy* 8 (4), S. 315–317.
- Eaton, S. L.; Wishart, T. M. (2017): Bridging the gap: large animal models in neurodegenerative research. In: *Mammalian Genome* 28 (7), S. 324–337.
- Estelrich, J.; Sánchez-Martín, M. J.; Busquets, M. A. (2015): Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. In: *International Journal of Nanomedicine* 10, S. 1727–1741.
- Evans, Howard E.; Lahunta, Alexander de; Miller, Malcolm E. (Hg.) (2013): *Miller's Anatomy of the Dog*. Fourth Edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Evans, M. J.; Kaufman, M. H. (1981): Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. In: *Nature* 292 (5819), S. 154–156.
- Fan, X.-L.; Zhang, Y.; Li, X.; Fu, Q.-L. (2020): Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 77 (14), S. 2771–2794.
- Fortier, L. A. (2005): Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. In: *Veterinary Surgery* 34 (5), S. 415–423.

## Literaturverzeichnis

- Fortier, L. A.; Travis, A. J. (2011): Stem cells in veterinary medicine. In: *Stem Cell Research & Therapy* 2 (1), S. 9.
- Friedenstein, A. J.; Petrakova, K. V.; Kurolesova, A. I.; Frolova, G. P. (1968): Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. In: *Transplantation* 6 (2), S. 230–247.
- Gay, I. C.; Chen, S.; MacDougall, M. (2007): Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. In: *Orthodontics & Craniofacial Research* 10 (3), S. 149–160.
- Gianolio, E.; Bardini, P.; Arena, F.; Stefania, R.; Di Gregorio, E.; Iani, R.; Aime, S. (2017): Gadolinium Retention in the Rat Brain: Assessment of the Amounts of Insoluble Gadolinium-containing Species and Intact Gadolinium Complexes after Repeated Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. In: *Radiology* 285 (3), S. 839–849.
- Godwin, E. E.; Young, N. J.; Dudhia, J.; Beamish, I. C.; Smith, R. K. W. (2012): Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. In: *Equine Veterinary Journal* 44 (1), S. 25–32.
- Guimarães-Camboa, N.; Cattaneo, P.; Sun, Y.; Moore-Morris, T.; Gu, Y.; Dalton, N. D.; Rockenstein, E.; Masliah, E.; Peterson, K. L.; Stallcup, W. B.; Chen, J.; Evans, S. M. (2017): Pericytes of Multiple Organs Do Not Behave as Mesenchymal Stem Cells In Vivo. In: *Cell Stem Cell* 20 (3), 345-359.
- Guzman, R.; Uchida, N.; Bliss, T. M.; He, D.; Christopherson, K. K.; Stellwagen, D.; Capela, A.; Greve, J.; Malenka, R. C.; Moseley, M. E.; Palmer, T. D.; Steinberg, G. K. (2007): Long-term monitoring of transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (24), S. 10211–10216.
- Harding, J.; Roberts, R. M.; Mirochnitchenko, O. (2013): Large animal models for stem cell therapy. In: *Stem Cell Research & Therapy* 4 (2), S. 23.
- Harish, V.; Ansari, M. M.; Tewari, D.; Gaur, M.; Yadav, A. B.; García-Betancourt, M.-L.; Abdel-Haleem, F. M.; Bechelany, M.; Barhoum, A. (2022): Nanoparticle and Nanostructure Synthesis and Controlled Growth Methods. In: *Nanomaterials* 12 (18), keine Seitenangabe.
- He, T.; Smith, G.; Carpenter, J.-P.; Mohiaddin, R.; Pennell, D.; Firmin, D. (2009): A phantom study of temperature-dependent MRI T2\* measurement. In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 11 (Supplement 1).

## Literaturverzeichnis

- Henes, F. O.; Regier, M.; Bannas, P.; Henker, M.; Heinemann, A.; Sperhake, J.; Begemann, P. G. C.; Adam, G.; Groth, M. (2017): Early time-related course of image findings in postmortem MRI: Typical findings and observer agreement in a porcine model. In: *Legal Medicine* 28, S. 15–21.
- Herberts, C. A.; Kwa, M. S. G.; Hermsen, H. P. H. (2011): Risk factors in the development of stem cell therapy. In: *Journal of translational medicine* 9, S. 29.
- Herpich, F.; Rincon, F. (2020): Management of Acute Ischemic Stroke. In: *Critical care medicine* 48 (11), S. 1654–1663.
- Herthel, D. (2002): Suspensory desmitis therapies. In: American College of Veterinary Surgeons (Hg.): 12th annual ACVS Veterinary Symposium. San Diego, California, October 17-20 (2 volumes : illustrations ; 28 cm), S. 165–167.
- Herzog, E. L.; Chai, L.; Krause, D. S. (2003): Plasticity of marrow-derived stem cells. In: *Blood* 102 (10), S. 3483–3493.
- Hildebrandt, B.; Wust, P.; Ahlers, O.; Dieing, A.; Sreenivasa, G.; Kerner, T.; Felix, R.; Riess, H. (2002): The cellular and molecular basis of hyperthermia. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 43 (1), S. 33–56.
- Himmelreich, U.; Hoehn, M. (2008): Stem cell labeling for magnetic resonance imaging. In: *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 17 (2), S. 132–142.
- Hinsen, M.; Heiss, R.; Nagel, A. M.; Lévy, S.; Uder, M.; Bickelhaupt, S.; May, M. S. (2022): Lungenbildgebung in der Niederfeld-Magnetresonanztomographie. In: *Der Radiologe* 62 (5), S. 418–428.
- Hockings, Paul D.; Hare, John F.; Reid, David G. (Hg.) (2000): Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. MRI Instrumentation. München: ScienceDirect- Elsevier GmbH.
- Hofstetter, C. P.; Schwarz, E. J.; Hess, D.; Widenfalk, J.; El Manira, A.; Prockop, D. J.; Olson, L. (2002): Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (4), S. 2199–2204.
- Horita, Y.; Honmou, O.; Harada, K.; Houkin, K.; Hamada, H.; Kocsis, J. D. (2006): Intravenous administration of glial cell line-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in the adult rat. In: *Journal of Neuroscience Research* 84 (7), S. 1495–1504.
- Horowitz, Alfred L. (1989): MRI Physics for Physicians. New York: Springer New York.

## Literaturverzeichnis

- Hoult, D.; Richards, R. (1976): The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. In: *Journal of Magnetic Resonance* 24 (1), S. 71–85.
- Huang, B.; Xiao, L.; Yang, L.-Y.; Ji, R.; Miao, A.-J. (2016): Facile synthesis of <sup>55</sup>Fe-labeled well-dispersible hematite nanoparticles for bioaccumulation studies in nanotoxicology. In: *Environmental Pollution* 213, S. 801–808.
- Huang, J.; Wang, L.; Lin, R.; Wang, A. Y.; Yang, L.; Kuang, M.; Qian, W.; Mao, H. (2013): Casein-coated iron oxide nanoparticles for high MRI contrast enhancement and efficient cell targeting. In: *ACS Applied Materials & Interfaces* 5 (11), S. 4632–4639.
- Ikehara, S. (2013): Grand challenges in stem cell treatments. In: *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 1, S. 2.
- Iravani, K.; Sobhanmanesh, A.; Ashraf, M. J.; Hashemi, S. B.; Mehrabani, D.; Zare, S. (2017): The Healing Effect of Conditioned Media and Bone Marrow-Derived Stem Cells in Laryngotracheal Stenosis: A Comparison in Experimental Dog Model. In: *World Journal of Plastic Surgery* 6 (2), S. 190–197.
- Jacobs, M. A.; Ibrahim, T. S.; Ouwerkerk, R. (2007): AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. In: *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27 (4), S. 1213–1229.
- Janib, S. M.; Moses, A. S.; MacKay, J. A. (2010): Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (11), S. 1052–1063.
- Jeevanandam, J.; Barhoum, A.; Chan, Y. S.; Dufresne, A.; Danquah, M. K. (2018): Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. In: *Beilstein Journal of Nanotechnology* 9, S. 1050–1074.
- Johannsen, M.; Gneveckow, U.; Thiesen, B.; Taymoorian, K.; Cho, C. H.; Waldöfner, N.; Scholz, R.; Jordan, A.; Loening, S. A.; Wust, P. (2007): Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. In: *European Urology* 52 (6), S. 1653–1661.
- Joudeh, N.; Linke, D. (2022): Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. In: *Journal of Nanobiotechnology* 20 (1), S. 262.
- Ju, C.; Mo, R.; Xue, J.; Zhang, L.; Zhao, Z.; Xue, L.; Ping, Q.; Zhang, C. (2014): Sequential intra-intercellular nanoparticle delivery system for deep tumor penetration. In: *Angewandte Chemie International Edition* 53 (24), S. 6253–6258.

## Literaturverzeichnis

- Jung, C. W.; Jacobs, P. (1995): Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents: Ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. In: *Magnetic Resonance Imaging* 13 (5), S. 661–674.
- Jung, H.; Park, B.; Lee, C.; Cho, J.; Suh, J.; Park, J.; Kim, Y.; Kim, J.; Cho, G.; Cho, H. (2014): Dual MRI T1 and T2(\*) contrast with size-controlled iron oxide nanoparticles. In: *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 10 (8), S. 1679–1689.
- Kanda, T.; Fukusato, T.; Matsuda, M.; Toyoda, K.; Oba, H.; Kotoku, J.; Haruyama, T.; Kitajima, K.; Furui, S. (2015): Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. In: *Radiology* 276 (1), S. 228–232.
- Kauczor, H.-U.; Knopp, M.; Delorme, S.; van Kaick, G. (1991): Computertomographie des oberen Mediastinums. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 155 (07), S. 46–52.
- Kaye, E. A.; Josan, S.; Lu, A.; Rosenberg, J.; Daniel, B. L.; Pauly, K. B. (2010): Consistency of signal intensity and T2\* in frozen ex vivo heart muscle, kidney, and liver tissue. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (3), S. 719–724.
- Kim, H. S.; Oh, S. Y.; Joo, H. J.; Son, K.-R.; Song, I.-C.; Moon, W. K. (2010): The effects of clinically used MRI contrast agents on the biological properties of human mesenchymal stem cells. In: *NMR in Biomedicine* 23 (5), S. 514–522.
- Kim, K.-S.; Kim, H. S.; Park, J.-M.; Kim, H. W.; Park, M.-K.; Lee, H.-S.; Lim, D. S.; Lee, T. H.; Chopp, M.; Moon, J. (2013): Long-term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in an Alzheimer's disease model. In: *Neurobiology of Aging* 34 (10), S. 2408–2420.
- Kolecka, M. A.; Arnhold, S.; Schmidt, M.; Reich, C.; Kramer, M.; Failing, K.; Pückler, K. von (2017): Behaviour of adipose-derived canine mesenchymal stem cells after superparamagnetic iron oxide nanoparticles labelling for magnetic resonance imaging. In: *BMC veterinary research* 13 (1), S. 62.
- Kornicka, K.; Geburek, F.; Röcken, M.; Marycz, K. (2019): Stem Cells in Equine Veterinary Practice-Current Trends, Risks, and Perspectives. In: *Journal of Clinical Medicine* 8 (5).
- Kornicka, K.; Marycz, K.; Marędzia, M.; Tomaszewski, K. A.; Nicpoń, J. (2017): The effects of the DNA methyltransferases inhibitor 5-Azacitidine on ageing, oxidative stress and DNA methylation of adipose derived stem cells. In: *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 21 (2), S. 387–401.

## Literaturverzeichnis

- Kraitchman, D. L.; Gilson, W. D.; Lorenz, C. H. (2008): Stem cell therapy: MRI guidance and monitoring. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 27 (2), S. 299–310.
- Kraitchman, D. L.; Heldman, A. W.; Atalar, E.; Amado, L. C.; Martin, B. J.; Pittenger, M. F.; Hare, J. M.; Bulte, J. W. M. (2003): In vivo magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells in myocardial infarction. In: *Circulation* 107 (18), S. 2290–2293.
- Lanza, G. M.; Winter, P. M.; Neubauer, A. M.; Caruthers, S. D.; Hockett, F. D.; Wickline, S. A. (2005): <sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F magnetic resonance molecular imaging with perfluorocarbon nanoparticles. In: *Current Topics in Developmental Biology* 70, S. 57–76.
- Lauffer, R. B. (1987): Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. In: *Chemical Reviews* 87 (5), S. 901–927.
- Lee, J.; Chang, W. H.; Chung, J.-W.; Kim, S. J.; Kim, S.-K.; Lee, J. S.; Sohn, S.-I.; Kim, Y.-H.; Bang, O. Y. (2022): Efficacy of Intravenous Mesenchymal Stem Cells for Motor Recovery After Ischemic Stroke: A Neuroimaging Study. In: *Stroke* 53 (1), S. 20–28.
- Lee, J. S.; Hong, J. M.; Moon, G. J.; Lee, P. H.; Ahn, Y. H.; Bang, O. Y. (2010): A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. In: *Stem cells (Dayton, Ohio)* 28 (6), S. 1099–1106.
- Li, Y.; Chen, J.; Chen, X. G.; Wang, L.; Gautam, S. C.; Xu, Y. X.; Katakowski, M.; Zhang, L. J.; Lu, M.; Janakiraman, N.; Chopp, M. (2002): Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. In: *Neurology* 59 (4), S. 514–523.
- Li Calzi, S.; Kent, D. L.; Chang, K.-H.; Padgett, K. R.; Afzal, A.; Chandra, S. B.; Caballero, S.; English, D.; Garlington, W.; Hiscott, P. S.; Sheridan, C. M.; Grant, M. B.; Forder, J. R. (2009): Labeling of stem cells with monocrySTALLINE iron oxide for tracking and localization by magnetic resonance imaging. In: *Microvascular Research* 78 (1), S. 132–139.
- Liu, Y.; Crawford, B. M.; Vo-Dinh, T. (2018): Gold nanoparticles-mediated photothermal therapy and immunotherapy. In: *Immunotherapy* 10 (13), S. 1175–1188.
- Lodhia, J.; Mandarano, G.; Ferris, N.; Eu, P.; Cowell, S. (2010): Development and use of iron oxide nanoparticles (Part 1): Synthesis of iron oxide nanoparticles for MRI. In: *Biomedical Imaging and Intervention Journal* 6 (2), keine Seitenangabe.
- Mahla, R. S. (2016): Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. In: *International Journal of Cell Biology* 2016, S. 1–20.

## Literaturverzeichnis

- Mansfield, P.; Maudsley, A. A. (1977): Medical imaging by NMR. In: *The British Journal of Radiology* 50 (591), S. 188–194.
- Marasini, R.; Thanh Nguyen, T. D.; Aryal, S. (2020): Integration of gadolinium in nanostructure for contrast enhanced-magnetic resonance imaging. In: *Wiley interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology* 12 (1), e1580.
- Martin, D. R.; Cox, N. R.; Hathcock, T. L.; Niemeyer, G. P.; Baker, H. J. (2002): Isolation and characterization of multipotential mesenchymal stem cells from feline bone marrow. In: *Experimental Hematology* 30 (8), S. 879–886.
- Martin, G. R. (1981): Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 78 (12), S. 7634–7638.
- Mathiasen, A. B.; Qayyum, A. A.; Jørgensen, E.; Helqvist, S.; Fischer-Nielsen, A.; Kofoed, K. F.; Haack-Sørensen, M.; Ekblond, A.; Kastrup, J. (2015): Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). In: *European Heart Journal* 36 (27), S. 1744–1753.
- Mazzini, L.; Mareschi, K.; Ferrero, I.; Vassallo, E.; Oliveri, G.; Boccaletti, R.; Testa, L.; Livigni, S.; Fagioli, F. (2006): Autologous mesenchymal stem cells: clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Neurological Research* 28 (5), S. 523–526.
- McColgan, P.; Sharma, P.; Bentley, P. (2011): Stem cell tracking in human trials: a meta-regression. In: *Stem Cell Reviews and Reports* 7 (4), S. 1031–1040.
- McRobbie, Donald W.; Moore, Elizabeth A.; Graves, Martin J. (2017): MRI from picture to proton. Cambridge: Cambridge University Press (Cambridge medicine).
- Meinert, Till; Schäffler, Arne (2017): Pschyrembel klinisches Wörterbuch. 267., aktualisierte Auflage. Berlin: De Gruyter.
- Mitchell, P.; Wilkinson, I. D.; Hoggard, N.; Paley, M. N.; Jellinek, D. A.; Powell, T.; Romanowski, C.; Hodgson, T.; Griffiths, P. D. (2001): Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70 (2), S. 205–211.
- Modo, M.; Hoehn, M.; Bulte, J. W. M. (2005): Cellular MR imaging. In: *Molecular Imaging* 4 (3), S. 143–164.
- Mohan Bhagyaraj, S.; Oluwafemi, O. S. (2018): Nanotechnology: The Science of the Invisible. In: Sneha Mohan Bhagyaraj, Oluwatobi Samuel Oluwafemi, Nandakumar Kalarikkal und Sabu

## Literaturverzeichnis

Thomas (Hg.): *Synthesis of Inorganic Nanomaterials. Advances and key technologies*. Duxford: Woodhead Publishing (Micro and nano technologies series), S. 1–18.

Morales-Barrera, R.; Suárez, C.; Mateo, J.; González, M.; Carles, J. (2019): Nanoparticles as theranostic vehicles in prostate cancer. In: *Annals of Translational Medicine* 7 (Suppl 1), S29.

Morihara, T.; Kudo, T.; Ikura, Y.; Kashiwagi, Y.; Miyamae, Y.; Nakamura, Y.; Tanaka, T.; Shinozaki, K.; Nishikawa, T.; Takeda, M. (1998): Increased tau protein level in postmortem cerebrospinal fluid. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 52 (1), S. 107–110.

Morrison, S. J.; White, P. M.; Zock, C.; Anderson, D. J. (1999): Prospective Identification, Isolation by Flow Cytometry, and In Vivo Self-Renewal of Multipotent Mammalian Neural Crest Stem Cells. In: *Cell* 96 (5), S. 737–749.

Moser, E.; Stahlberg, F.; Ladd, M. E.; Trattnig, S. (2012): 7-T MR--from research to clinical applications? In: *NMR in Biomedicine* 25 (5), S. 695–716.

Murthy, S. K. (2007): Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. In: *International Journal of Nanomedicine* 2 (2), S. 129–141.

NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE - LEADING TO THE NEXT INDUSTRIAL REVOLUTION (2000). In: *Microscale Thermophysical Engineering* 4 (3), S. 205–212.

Nelson, T. R.; Tung, S. M. (1987): Temperature dependence of proton relaxation times in vitro. In: *Magnetic Resonance Imaging* 5 (3), S. 189–199.

Neuwelt, E. A.; Hamilton, B. E.; Varallyay, C. G.; Rooney, W. R.; Edelman, R. D.; Jacobs, P. M.; Watnick, S. G. (2009): Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? In: *Kidney International* 75 (5), S. 465–474.

Nickel, Richard; Schummer, August; Seiferle, Eugen (2004): *Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen*. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Parey (Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, 4).

Nold, P.; Hartmann, R.; Feliu, N.; Kantner, K.; Gamal, M.; Pelaz, B.; Hühn, J.; Sun, X.; Jungebluth, P.; del Pino, P.; Hackstein, H.; Macchiarini, P.; Parak, W. J.; Brendel, C. (2017): Optimizing conditions for labeling of mesenchymal stromal cells (MSCs) with gold nanoparticles: a prerequisite for in vivo tracking of MSCs. In: *Journal of Nanobiotechnology* 15 (1), S. 24.

## Literaturverzeichnis

- Nomura, T.; Honmou, O.; Harada, K.; Houkin, K.; Hamada, H.; Kocsis, J. D. (2005): I.V. infusion of brain-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. In: *Neuroscience* 136 (1), S. 161–169.
- Offiah, C. E.; Dean, J. (2016): Post-mortem CT and MRI: appropriate post-mortem imaging appearances and changes related to cardiopulmonary resuscitation. In: *The British Journal of Radiology* 89 (1058), S. 20150851.
- Oguz, I.; Yaxley, R.; Budin, F.; Hoogstoel, M.; Lee, J.; Maltbie, E.; Liu, W.; Crews, F. T. (2013): Comparison of magnetic resonance imaging in live vs. post mortem rat brains. In: *PloS one* 8 (8), e71027.
- Ojeda-Fournier, H.; Choe, K. A.; Mahoney, M. C. (2007): Recognizing and interpreting artifacts and pitfalls in MR imaging of the breast. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 27 Suppl 1, S147-64.
- Osawa, M.; Hanada, K.; Hamada, H.; Nakauchi, H. (1996): Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. In: *Science* 273 (5272), S. 242–245.
- Pacini, S.; Spinabella, S.; Trombi, L.; Fazzi, R.; Galimberti, S.; Dini, F.; Carlucci, F.; Petrini, M. (2007): Suspension of bone marrow-derived undifferentiated mesenchymal stromal cells for repair of superficial digital flexor tendon in race horses. In: *Tissue Engineering* 13 (12), S. 2949–2955.
- Pazahr, S.; Nanz, D.; Sutter, R. (2023): 7 T Musculoskeletal MRI: Fundamentals and Clinical Implementation. In: *Investigative Radiology* 58 (1), S. 88–98.
- Petrou, P.; Kassis, I.; Ginzberg, A.; Halimi, M.; Yaghmour, N.; Abramsky, O.; Karussis, D. (2021): Long-Term Clinical and Immunological Effects of Repeated Mesenchymal Stem Cell Injections in Patients With Progressive Forms of Multiple Sclerosis. In: *Frontiers in Neurology* 12, S. 639315.
- Pittenger, M. F.; Mackay, A. M.; Beck, S. C.; Jaiswal, R. K.; Douglas, R.; Mosca, J. D.; Moorman, M. A.; Simonetti, D. W.; Craig, S.; Marshak, D. R. (1999): Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. In: *Science* 284 (5411), S. 143–147.
- Pokropivny, V. V.; Skorokhod, V. V. (2007): Classification of nanostructures by dimensionality and concept of surface forms engineering in nanomaterial science. In: *Materials Science and Engineering: C* 27 (5-8), S. 990–993.

## Literaturverzeichnis

- Pósfai, M.; Simonics, R.; Li, J.; Hobbs, P. V.; Buseck, P. R. (2003): Individual aerosol particles from biomass burning in southern Africa: 1. Compositions and size distributions of carbonaceous particles. In: *Journal of Geophysical Research: Atmospheres* 108 (D13), 19/1-19/13.
- Primorac, D.; Matišić, V.; Molnar, V.; Perić, V.; Dasović, M. (2021): Mesenchymal stem cells in orthopedics - a current perspective. In: *Engineering Power: Bulletin of the Croatian Academy of Engineering* 16 (1), S. 2–7.
- Quang, H. V.; Chang, C.-C.; Song, P.; Hauge, E.-M.; Kjems, J. (2018): Caveolae-mediated mesenchymal stem cell labelling by PSS-coated PLGA PFOB nano-contrast agent for MRI. In: *Theranostics* 8 (10), S. 2657–2671.
- Reeder, S. B.; Gulani, V. (2016): Gadolinium Deposition in the Brain: Do We Know Enough to Change Practice? In: *Radiology* 279 (1), S. 323–326.
- Reiber, H.; Uhr, M. (2020): Physiologie des Liquors. In: Peter Berlit (Hg.): *Klinische Neurologie*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin), S. 107–125.
- Reimer, P.; Balzer, T. (2003): Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. In: *European Radiology* 13 (6), S. 1266–1276.
- Reinitz, L. Z.; Bajzik, G.; Garamvölgyi, R.; Benedek, B.; Petneházy, Ö.; Lassó, A.; Abonyi-Tóth, Z.; Lőrincz, B.; Sótónyi, P. (2017): Linear relationship found by magnetic resonance imaging between cerebrospinal fluid volume and body weight in dogs. In: *Acta Veterinaria Hungarica* 65 (1), S. 1–12.
- Rekha, K.; Dutta, N.; Thiruvengadam, M.; Shariati, M. A.; Khan, M. U.; Usman, M.; Bhatta, M.; Ghosh, K.; Arif, S.; Naeem, M. (2022): Nanoparticles for Cancer Therapy. In: Mainak Mukhopadhyay (Hg.): *Nanomaterials in Clinical Therapeutics. Synthesis and Applications*, Bd. 21. Unter Mitarbeit von Arindam Kuila. Newark: John Wiley & Sons Incorporated, S. 441–458.
- Robert, P.; Lehericy, S.; Grand, S.; Violas, X.; Fretellier, N.; Idée, J.-M.; Ballet, S.; Corot, C. (2015): T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. In: *Investigative Radiology* 50 (8), S. 473–480.
- Rodríguez-Fuentes, D. E.; Fernández-Garza, L. E.; Samia-Meza, J. A.; Barrera-Barrera, S. A.; Caplan, A. I.; Barrera-Saldaña, H. A. (2021): Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. In: *Archives of Medical Research* 52 (1), S. 93–101.

## Literaturverzeichnis

- Rosenberg, J. T.; Sellgren, K. L.; Sachi-Kocher, A.; Calixto Bejarano, F.; Baird, M. A.; Davidson, M. W.; Ma, T.; Grant, S. C. (2013): Magnetic resonance contrast and biological effects of intracellular superparamagnetic iron oxides on human mesenchymal stem cells with long-term culture and hypoxic exposure. In: *Cytotherapy* 15 (3), S. 307–322.
- Rosenberg, J. T.; Yuan, X.; Grant, S.; Ma, T. (2016): Tracking mesenchymal stem cells using magnetic resonance imaging. In: *Brain Circulation* 2 (3), S. 108–113.
- Ruiz-Cabello, J.; Walczak, P.; Kedziorek, D. A.; Chacko, V. P.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M.; Bulte, J. W. M. (2008): In vivo "hot spot" MR imaging of neural stem cells using fluorinated nanoparticles. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (6), S. 1506–1511.
- Runge, V. M. (2017): Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body After Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents. In: *Investigative Radiology* 52 (6), S. 317–323.
- Safford, K. M.; Hicok, K. C.; Safford, S. D.; Halvorsen, Y.-D. C.; Wilkison, W. O.; Gimble, J. M.; Rice, H. E. (2002): Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 294 (2), S. 371–379.
- Sale, G. E.; Storb, R. (1983): Bilateral diffuse pulmonary ectopic ossification after marrow allograft in a dog. Evidence for allotransplantation of hemopoietic and mesenchymal stem cells. In: *Experimental Hematology* 11 (10), S. 961–966.
- Schild, Hans H. (1997): Made easy MRI. 2. Auflage. Berlin: Schering (Schering Diagnostika).
- Seo, B.-M.; Miura, M.; Gronthos, S.; Mark Bartold, P.; Batouli, S.; Brahim, J.; Young, M.; Gehron Robey, P.; Wang, C. Y.; Shi, S. (2004): Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. In: *The Lancet* 364 (9429), S. 149–155.
- Shah, L. M.; Hanrahan, C. J. (2011): MRI of spinal bone marrow: part I, techniques and normal age-related appearances. In: *AJR. American Journal of Roentgenology* 197 (6), S. 1298–1308.
- Shen, S.; Pu, J.; Lang, B.; McCaig, C. D. (2011): A zinc finger protein Zfp521 directs neural differentiation and beyond. In: *Stem Cell Research & Therapy* 2 (2), S. 20.
- Shin, T.-H.; Kim, P. K.; Kang, S.; Cheong, J.; Kim, S.; Lim, Y.; Shin, W.; Jung, J.-Y.; Lah, J. D.; Choi, B. W.; Cheon, J. (2021): High-resolution T1 MRI via renally clearable dextran nanoparticles with an iron oxide shell. In: *Nature Biomedical Engineering* 5 (3), S. 252–263.

## Literaturverzeichnis

- Shokrollahi, H. (2013): Contrast agents for MRI. In: *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications* 33 (8), S. 4485–4497.
- Siebner, H. R.; Gräflin von Einsiedel, H.; Wilhelm, T.; Auer, C.; Conrad, B. (1999): Die "Häm"-Sequenz (T2\*-gewichtete Gradienten-Echo-Magnetresonanztomographie). Stellenwert in der Differentialdiagnose spontaner intrazerebraler Blutungen. In: *Der Nervenarzt* 70 (8), S. 714–722.
- Singh, P.; Pandit, S.; Mokkapati, V. R. S. S.; Garg, A.; Ravikumar, V.; Mijakovic, I. (2018): Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. In: *International Journal of Molecular Sciences* 19 (7), keine Seitenangabe.
- Slichter, Charles P. (1990): Principles of Magnetic Resonance. Third Enlarged and Updated Edition. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Series in Solid-State Sciences, 1).
- Spangrude, G. J.; Heimfeld, S.; Weissman, I. L. (1988): Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. In: *Science* 241 (4861), S. 58–62.
- Spees, J. L.; Lee, R. H.; Gregory, C. A. (2016): Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. In: *Stem Cell Research & Therapy* 7 (1), S. 125.
- Steffen, F.; Smolders, L. A.; Roentgen, A. M.; Bertolo, A.; Stoyanov, J. (2017): Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells as Autologous Therapy in Dogs with Naturally Occurring Intervertebral Disc Disease: Feasibility, Safety, and Preliminary Results. In: *Tissue Engineering. Part C, Methods* 23 (11), S. 643–651.
- Steinberg, G. K.; Kondziolka, D.; Wechsler, L. R.; Lunsford, L. D.; Kim, A. S.; Johnson, J. N.; Bates, D.; Poggio, G.; Case, C.; McGrogan, M.; Yankee, E. W.; Schwartz, N. E. (2018): Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study. In: *Journal of Neurosurgery*, S. 1–11.
- Steward, O.; Sharp, K. G.; Yee, K. M.; Hatch, M. N.; Bonner, J. F. (2014): Characterization of ectopic colonies that form in widespread areas of the nervous system with neural stem cell transplants into the site of a severe spinal cord injury. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34 (42), S. 14013–14021.
- Sun, S.; Zeng, H.; Robinson, D. B.; Raoux, S.; Rice, P. M.; Wang, S. X.; Li, G. (2004): Monodisperse MFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. In: *Journal of the American Chemical Society* 126 (1), S. 273–279.
- Sun, X.; Gamal, M.; Nold, P.; Said, A.; Chakraborty, I.; Pelaz, B.; Schmied, F.; Pückler, K. von; Figiel, J.; Zhao, Y.; Brendel, C.; Hassan, M.; Parak, W. J.; Feliu, N. (2019): Tracking stem cells and

## Literaturverzeichnis

macrophages with gold and iron oxide nanoparticles – The choice of the best suited particles. In: *Applied Materials Today* 15, S. 267–279.

Ta, H. T.; Li, Z.; Wu, Y.; Cowin, G.; Zhang, S.; Yago, A.; Whittaker, A. K.; Xu, Z. P. (2017): Effects of magnetic field strength and particle aggregation on relaxivity of ultra-small dual contrast iron oxide nanoparticles. In: *Materials Research Express* 4 (11), keine Seitenangabe.

Tárnok, A.; Ulrich, H.; Bocsi, J. (2010): Phenotypes of stem cells from diverse origin. In: *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology* 77 (1), S. 6–10.

Taylor, S. E.; Smith, R. K. W.; Clegg, P. D. (2007): Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal disease: scientific fact or clinical fiction? In: *Equine Veterinary Journal* 39 (2), S. 172–180.

Thom, T.; Haase, N.; Rosamond, W.; Howard, V. J.; Rumsfeld, J.; Manolio, T. et al. (2006): Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. In: *Circulation* 113 (6), e85-e151.

Thomson, J. A.; Marshall, V. S.: 4 Primate Embryonic Stem Cells. In: Pedersen, Schatten 1997 – Current Topics in Developmental Biology, Bd. 38, S. 133–165.

Tolar, J.; Nauta, A. J.; Osborn, M. J.; Panoskaltsis Mortari, A.; McElmurry, R. T.; Bell, S. et al. (2007): Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. In: *Stem Cells* 25 (2), S. 371–379.

Volk, S. W.; Theoret, C. (2013): Translating stem cell therapies: the role of companion animals in regenerative medicine. In: *Wound Repair and Regeneration* 21 (3), S. 382–394.

Wagner, S.; Gondikas, A.; Neubauer, E.; Hofmann, T.; Kammer, F. von der (2014): Spot the difference: engineered and natural nanoparticles in the environment--release, behavior, and fate. In: *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 53 (46), S. 12398–12419.

Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. (2019): Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. In: *Chemical Reviews* 119 (2), S. 957–1057.

Wakitani, S.; Saito, T.; Caplan, A. I. (1995): Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. In: *Muscle & Nerve* 18 (12), S. 1417–1426.

Watanabe, K.; Kamiya, D.; Nishiyama, A.; Katayama, T.; Nozaki, S.; Kawasaki, H.; Watanabe, Y.; Mizuseki, K.; Sasai, Y. (2005): Directed differentiation of telencephalic precursors from embryonic stem cells. In: *Nature Neuroscience* 8 (3), S. 288–296.

## Literaturverzeichnis

- Weir, M. P.; Gibson, J. F.; Peters, T. J. (1984): Haemosiderin and tissue damage. In: *Cell Biochemistry and Function* 2 (4), S. 186–194.
- Weng, Q.; Hu, X.; Zheng, J.; Xia, F.; Wang, N.; Liao, H.; Liu, Y.; Kim, D.; Liu, J.; Li, F.; He, Q.; Yang, B.; Chen, C.; Hyeon, T.; Ling, D. (2019): Toxicological Risk Assessments of Iron Oxide Nanocluster- and Gadolinium-Based T1MRI Contrast Agents in Renal Failure Rats. In: *ACS Nano* 13 (6), S. 6801–6812.
- Wyler, D.; Marty, W.; Bär, W. (1994): Correlation between the post-mortem cell content of cerebrospinal fluid and time of death. In: *International Journal of Legal Medicine* 106 (4), S. 194–199.
- Xiao, Y.-D.; Paudel, R.; Liu, J.; Ma, C.; Zhang, Z.-S.; Zhou, S.-K. (2016): MRI contrast agents: Classification and application (Review). In: *International Journal of Molecular Medicine* 38 (5), S. 1319–1326.
- Xu, W.; Kattel, K.; Park, J. Y.; Chang, Y.; Kim, T. J.; Lee, G. H. (2012): Paramagnetic nanoparticle T1 and T2 MRI contrast agents. In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 14 (37), S. 12687–12700.
- Yahyapour, R.; Farhood, B.; Graily, G.; Rezaeyan, A.; Rezapoor, S.; Abdollahi, H.; Cheki, M.; Amini, P.; Fallah, H.; Najafi, M.; Motevaseli, E. (2018): Stem Cell Tracing Through MR Molecular Imaging. In: *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 15 (3), S. 249–261.
- Yallapu, M. M.; Foy, S. P.; Jain, T. K.; Labhasetwar, V. (2010): PEG-functionalized magnetic nanoparticles for drug delivery and magnetic resonance imaging applications. In: *Pharmaceutical Research* 27 (11), S. 2283–2295.
- Yen, B. L.; Huang, H.-I.; Chien, C.-C.; Jui, H.-Y.; Ko, B.-S.; Yao, M.; Shun, C.-T.; Yen, M.-L.; Lee, M.-C.; Chen, Y.-C. (2005): Isolation of multipotent cells from human term placenta. In: *Stem Cells* 23 (1), S. 3–9.
- Yun, C. W.; Lee, S. H. (2019): Potential and Therapeutic Efficacy of Cell-based Therapy Using Mesenchymal Stem Cells for Acute/chronic Kidney Disease. In: *International Journal of Molecular Sciences* 20 (7).
- Zhan, Z.; Cai, J.; Wang, Q.; Su, Y.; Zhang, L.; Lv, Y. (2016): Green synthesis of fluorescence carbon nanoparticles from yam and application in sensitive and selective detection of ATP. In: *Luminescence: the Journal of Biological and Chemical Luminescence* 31 (3), S. 626–632.
- Zhang, H.; Qiao, H.; Bakken, A.; Gao, F.; Huang, B.; Liu, Y. Y.; El-Deiry, W.; Ferrari, V. A.; Zhou, R. (2011): Utility of dual-modality bioluminescence and MRI in monitoring stem cell survival and impact on post myocardial infarct remodeling. In: *Academic Radiology* 18 (1), S. 3–12.

## Literaturverzeichnis

Zhuo, J.; Gullapalli, R. P. (2006): AAPM/RSNA physics tutorial for residents: MR artifacts, safety, and quality control. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 26 (1), S. 275–297.

## 8 Anhang

### 8.1 Danksagung

Eingangs möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Martin Kramer meinen Dank aussprechen. Er ermöglichte es mir, durch Bereitstellung und Betreuung des Themas, sowie jahrelanger Ausbildung, meine Dissertation an der Klinik für Kleintiere - Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen anzufertigen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Kerstin von Pückler für die stetige und freundliche Hilfe bei der Erarbeitung dieser Dissertation, sowie für die Weiterbildung und fachliche Betreuung.

Mein Dank gilt weiter allen KollegInnen der Klinik für Kleintiere – Chirurgie für ein kollegiales und freundliches Miteinander. Mein besonderer Dank gilt hier Anne Kroebelin und Hannah Brinkmeier, Ihr habt mir von Tag eins an fortwährend geholfen.

Weiter gilt mein Dank dem gesamten Team der Radiologie: Sebastian und Katharina Schaub, Lisa Schikowski, Christiane Schorn, Mareike Nickel, Christiane Paulus, Carolin Fischer, Ella Wenz und Gabriele Weber sowie Ahmed Abdellatif dafür, dass ich sowohl auf als auch neben der Arbeit auf sie zählen kann.

Weiter möchte ich mich bei Manuela Heimann für die die Hilfe bei der Etablierung der Verdünnungsreihe der Nanopartikel, sowie Annelore Mund für die detaillierte und rasche Unterstützung in allen Fragen der Grammatik und deutschen Sprache bedanken.

### 8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die ich wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

### 8.3 Messergebnisse

Die Ausdehnung der subarachnoidalen Signalintensitätsmessung wird vor sowie nach Einbringung der Proben ausgewertet. Hierfür wird in jedem Schnittbild des MRT innerhalb des Subarachnoidalraumes eine ROI sowie in dieser die gemittelte Signalintensität (arithmetic mean (Mean)), die Minimum- (minimum (Min)) und Maximumwerte (Max), die Standardabweichung ((standard deviation (SDev)), die Flächengröße (Area) sowie die Länge (length) der Signalintensitäten gemessen. Die Signalintensitätsmessung erfolgt jeweils in den T2- sowie Hämosequenzen.

Zusätzlich erfolgt eine subjektive Einschätzung der Signalintensität, die Einzelschnitte werden hinsichtlich der Sichtbarkeit beziehungsweise nicht-Sichtbarkeit des Kontrastmittels sowie die Heterogenität des Bildsignals mittels Graduierung eingeteilt.

Die Messergebnisse sind im Folgenden tabellarisch dargestellt.

# Anhang

## Verdünnungsstufe

D1

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2 HWS tra 2,5mm</b>							
Transversal 1	962.988342	81.000000	1308.000000	82817.000000	300.612427	2.060221	0.195734
Transversal 2	982.405090	0.000000	1296.000000	77610.000000	303.445801	2.184061	0.187188
Transversal 3	915.492065	150.000000	1279.000000	57676.000000	255.046906	2.192485	0.138130
Transversal 4	890.260010	19.000000	1234.000000	44513.000000	264.136017	2.028814	0.109801
Transversal 5	787.945923	144.000000	1180.000000	29154.000000	282.641388	1.895946	0.076085
Transversal 6	790.911743	152.000000	1173.000000	26891.000000	299.529449	1.859886	0.068973
Transversal 7	783.088257	51.000000	1232.000000	26625.000000	330.431763	1.771245	0.067617
Transversal 8	836.650024	80.000000	1246.000000	33466.000000	314.064880	1.704985	0.089555
Transversal 9	862.905640	4.000000	1235.000000	45734.000000	331.981232	1.862410	0.120078
Transversal 10	975.157898	81.000000	1314.000000	74112.000000	285.361206	2.182416	0.188908
Transversal 11	1009.844421	75.000000	1458.000000	136329.000000	305.762634	2.862833	0.308280
Transversal 12	1000.846130	158.000000	1339.000000	156132.000000	243.207733	3.112652	0.381621
Transversal 13	1006.655151	63.000000	1313.000000	145965.000000	241.511978	2.822107	0.352307
Transversal 14	972.864380	126.000000	1262.000000	114798.000000	233.759338	2.666893	0.269210
Transversal 15	909.509827	88.000000	1175.000000	92770.000000	236.378815	2.610190	0.234613
Transversal 16	907.262695	91.000000	1189.000000	107057.000000	219.072189	2.804627	0.281592
Transversal 17	980.521423	15.000000	1260.000000	137273.000000	263.927826	2.893627	0.343986
Transversal 18	990.757568	0.000000	1230.000000	163475.000000	248.636765	2.828231	0.407073
Transversal 19	1006.046387	29.000000	1370.000000	195173.000000	275.455933	2.978686	0.479525
Transversal 20	1009.040833	36.000000	1341.000000	197772.000000	240.422424	3.115735	0.484612
Transversal 21	985.240723	71.000000	1246.000000	212812.000000	251.238892	3.482939	0.526056
Transversal 22	676.259094	1.000000	1108.000000	148777.000000	322.815338	3.757969	0.520398
Transversal 23	849.009827	204.000000	1085.000000	86599.000000	198.614227	3.316433	0.236859
Transversal 24	974.826538	221.000000	1181.000000	191066.000000	196.162521	3.923281	0.466645
Transversal 25	991.426208	446.000000	1215.000000	302385.000000	169.511108	5.324868	0.716270
Transversal 26	959.916992	192.000000	1184.000000	231340.000000	173.033432	5.719112	0.554623
<b>t2 fl2d trans hemo</b>							
Transversal 1	497.323853	173.000000	697.000000	139748.000000	96.827698	2.060221	0.195768
Transversal 2	479.992676	140.000000	643.000000	131038.000000	71.869156	2.184061	0.187246
Transversal 3	487.600006	222.000000	587.000000	99958.000000	55.176865	2.192485	0.138177
Transversal 4	500.138550	158.000000	584.000000	83023.000000	70.435776	2.028814	0.109842
Transversal 5	539.194885	314.000000	640.000000	63625.000000	60.438889	1.895946	0.076124
Transversal 6	538.336548	443.000000	697.000000	55987.000000	56.003223	1.859886	0.068978
Transversal 7	584.570007	472.000000	780.000000	58457.000000	62.746605	1.771245	0.067653
Transversal 8	583.297729	407.000000	807.000000	76412.000000	75.825882	1.704985	0.089589
Transversal 9	581.723145	442.000000	842.000000	102965.000000	66.607460	1.862410	0.120117
Transversal 10	482.109100	46.000000	778.000000	132580.000000	147.792755	2.182416	0.188934
Transversal 11	542.336426	330.000000	815.000000	235374.000000	58.631958	2.862833	0.308308
Transversal 12	591.848328	379.000000	795.000000	316047.000000	59.037441	3.112652	0.381670

## Anhang

Transversal 13	615.344849	255.000000	715.000000	303365.000000	49.604565	2.822107	0.352331
Transversal 14	621.981689	178.000000	729.000000	237597.000000	59.329964	2.666893	0.269256
Transversal 15	413.012054	38.000000	636.000000	137120.000000	131.773621	2.610190	0.234632
Transversal 16	624.644531	135.000000	706.000000	244236.000000	49.104900	2.804627	0.281622
Transversal 17	617.095825	247.000000	723.000000	296206.000000	67.182037	2.893627	0.344039
Transversal 18	649.866577	26.000000	780.000000	365225.000000	66.452141	2.828231	0.407089
Transversal 19	573.796143	228.000000	668.000000	385591.000000	49.481831	2.978686	0.479572
Transversal 20	484.081390	206.000000	554.000000	333048.000000	38.591648	3.115735	0.484637
Transversal 21	468.600555	150.000000	575.000000	344890.000000	49.336277	3.482939	0.526066
Transversal 22	310.743866	61.000000	534.000000	228086.000000	96.989624	3.757969	0.520350
Transversal 23	454.207001	210.000000	544.000000	155793.000000	55.354424	3.316433	0.236873
Transversal 24	430.413269	238.000000	537.000000	285364.000000	53.754963	3.923281	0.466707
Transversal 25	480.584991	277.000000	554.000000	486352.000000	43.786346	5.324868	0.716370
Transversal 26	477.111389	233.000000	555.000000	381212.000000	37.925716	5.719112	0.554644

### Verdünnungsstufe

D1

### post Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbar eit	Heterogen ität
t2_HWS_tra_2,5 mm									
Transversal 1	84.394737	0.000000	448.000000	3207.000000	112.283546	1.765708	0.070012		
Transversal 2	50.919998	0.000000	226.000000	1273.000000	57.077377	1.671147	0.046909		
Transversal 3	54.333332	0.000000	265.000000	2282.000000	67.322182	2.115223	0.075376		
Transversal 4	51.902439	0.000000	179.000000	2128.000000	41.420891	1.918658	0.075678		
Transversal 5	51.866665	1.000000	208.000000	1556.000000	43.420742	1.684320	0.061063		
Transversal 6	148.551727	0.000000	613.000000	4308.000000	123.301483	1.724271	0.052574		
Transversal 7	27.416666	0.000000	128.000000	1316.000000	30.606516	1.701877	0.082971		
Transversal 8	26.736841	0.000000	136.000000	1016.000000	25.300020	1.611544	0.074163		
Transversal 9	24.906977	2.000000	151.000000	1071.000000	26.473539	1.652015	0.087256		
Transversal 10	27.000000	0.000000	212.000000	1161.000000	45.281128	1.567504	0.083213		
Transversal 11	46.310810	0.000000	288.000000	3427.000000	55.213139	2.035878	0.171802		
Transversal 12	41.375000	0.000000	202.000000	4303.000000	34.328278	2.325037	0.233051		
Transversal 13	32.508930	0.000000	335.000000	3641.000000	40.023636	2.236652	0.270053		
Transversal 14	36.019802	0.000000	282.000000	3638.000000	38.455162	2.293752	0.226686		
Transversal 15	27.711340	0.000000	203.000000	2688.000000	32.811001	2.176178	0.228229	1	1
Transversal 16	29.542055	0.000000	200.000000	3161.000000	25.795012	2.470880	0.260753	1	1
Transversal 17	34.787609	0.000000	254.000000	3931.000000	35.225407	2.627316	0.275387	1	1
Transversal 18	36.990654	0.000000	183.000000	3958.000000	38.018238	2.146892	0.235539	1	1
Transversal 19	40.939251	0.000000	328.000000	8761.000000	43.426491	3.093363	0.525933	1	1
Transversal 20	41.086956	0.000000	397.000000	7560.000000	56.853207	3.084610	0.453859	1	2
Transversal 21	69.112244	0.000000	550.000000	6773.000000	106.933922	2.337963	0.225197	1	1
Transversal 22									

## Anhang

Transversal 23							<b>Durchschnitt</b>	1	1
Transversal 24									
Transversal 25									
Transversal 26									
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>									
Transversal 1	146.810806	52.000000	596.000000	16296.000000	98.226501	1.765708	0.070039		
Transversal 2	164.567902	64.000000	642.000000	13330.000000	110.829018	1.671147	0.046955		
Transversal 3	136.512192	42.000000	674.000000	16791.000000	111.182785	2.115223	0.075420		
Transversal 4	136.951996	41.000000	573.000000	17119.000000	95.303749	1.918658	0.075717		
Transversal 5	95.445656	57.000000	208.000000	8781.000000	25.563692	1.684320	0.061109		
Transversal 6	118.204819	53.000000	311.000000	9811.000000	45.052750	1.724271	0.052601		
Transversal 7	127.237701	40.000000	367.000000	15523.000000	64.373009	1.701877	0.083003		
Transversal 8	161.810806	44.000000	619.000000	17961.000000	105.105179	1.611544	0.074191		
Transversal 9	94.938461	46.000000	258.000000	12342.000000	31.325439	1.652015	0.087276		
Transversal 10	130.097748	40.000000	378.000000	17303.000000	85.409515	1.567504	0.083247		
Transversal 11	119.987549	47.000000	544.000000	28917.000000	69.007401	2.035878	0.171833		
Transversal 12	111.066666	42.000000	473.000000	36652.000000	59.238647	2.325037	0.233086		
Transversal 13	123.949738	35.000000	485.000000	46853.000000	57.338352	2.236652	0.270095		
Transversal 14	131.922836	34.000000	468.000000	42743.000000	70.091026	2.293752	0.226714		
Transversal 15	120.745338	35.000000	375.000000	38880.000000	53.312717	2.176178	0.228281	1	3
Transversal 16	145.813004	45.000000	522.000000	53805.000000	70.353455	2.470880	0.260773	1	3
Transversal 17	150.005142	37.000000	327.000000	58352.000000	55.881870	2.627316	0.275440	1	2
Transversal 18	112.475754	34.000000	357.000000	37117.000000	53.437584	2.146892	0.235567	1	2
Transversal 19	85.365891	29.000000	321.000000	62061.000000	33.863617	3.093363	0.525942	1	3
Transversal 20	108.625198	27.000000	408.000000	68977.000000	64.565773	3.084610	0.453892	1	2
Transversal 21	145.556244	44.000000	345.000000	46578.000000	63.831356	2.337963	0.225238	1	2
Transversal 22									
Transversal 23							<b>Durchschnitt</b>	1	2

### Verdünnungsstufe

D2

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2_HWS_tra_2,5mm</b>							
Transversal 1	734.714294	131.000000	1199.000000	15429.000000	374.259155	1.458561	0.038601
Transversal 2	672.916687	81.000000	1205.000000	8075.000000	416.065002	1.086489	0.026925
Transversal 3	584.714294	2.000000	1104.000000	4093.000000	435.945984	0.349631	0.006884
Transversal 4	697.875000	147.000000	1150.000000	5583.000000	325.616516	0.642677	0.016212
Transversal 5	816.695679	13.000000	1343.000000	18784.000000	411.494232	1.402974	0.043996
Transversal 6	955.924988	357.000000	1385.000000	38237.000000	305.403687	1.643378	0.077769
Transversal 7	1136.901123	123.000000	1698.000000	103458.000000	411.654846	2.916186	0.197817



# Anhang

## Verdünnungsstufe

D2

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
t2_HWS_tra_2,5mm									
Transversal 1	1017.649353	195.000000	1408.000000	78359.000000	279.397461	2.716551	0.160374		
Transversal 2	1005.333313	478.000000	1515.000000	84448.000000	270.347168	2.932106	0.166383		
Transversal 3	960.750000	229.000000	1375.000000	61488.000000	311.607452	2.487277	0.133321		
Transversal 4	906.673889	187.000000	1341.000000	41707.000000	356.331757	1.837013	0.093407		
Transversal 5	932.477295	119.000000	1387.000000	41029.000000	323.726379	2.145512	0.088077		
Transversal 6	989.235291	303.000000	1373.000000	33634.000000	322.864624	1.737335	0.072918		
Transversal 7	829.733337	122.000000	1361.000000	24892.000000	381.115875	1.566879	0.061054		
Transversal 8	748.692322	138.000000	1188.000000	19466.000000	307.167297	1.106513	0.034421		
Transversal 9	603.285706	214.000000	1213.000000	4223.000000	359.846130	0.327397	0.007835		
Transversal 10	374.823517	52.000000	815.000000	6372.000000	255.108109	0.595611	0.024945		
Transversal 11	176.545456	0.000000	502.000000	1942.000000	187.748978	0.935404	0.032475		
Transversal 12	241.930557	0.000000	741.000000	17419.000000	194.213638	1.810346	0.154663		
Transversal 13	241.414291	0.000000	658.000000	16899.000000	225.125641	1.823028	0.165323		
Transversal 14	175.061859	0.000000	484.000000	15235.000000	142.182312	2.365753	0.226405		
Transversal 15	66.988235	0.000000	464.000000	5694.000000	80.820274	2.248919	0.197138		
Transversal 16	51.453125	0.000000	255.000000	3293.000000	53.208164	2.029972	0.146267		
Transversal 17	54.919998	0.000000	327.000000	2746.000000	74.041039	1.897777	0.098566		
Transversal 18	44.657894	0.000000	247.000000	1697.000000	53.453323	1.621425	0.059670		
Transversal 19	33.932434	0.000000	157.000000	2511.000000	35.614113	2.056203	0.157117		
Transversal 20	54.503819	0.000000	367.000000	7140.000000	63.164051	3.125958	0.289730		
Transversal 21	73.000000	0.000000	471.000000	11023.000000	88.200676	3.150313	0.351519	1	2
Transversal 22	85.057594	0.000000	401.000000	16246.000000	82.020096	3.564201	0.475294	1	2
Transversal 23	69.731346	0.000000	392.000000	9344.000000	76.845726	3.162103	0.310356	1	2
Transversal 24	105.561401	0.000000	390.000000	12034.000000	68.416214	2.721351	0.237734	1	2
Transversal 25	91.428574	0.000000	212.000000	2560.000000	76.485504	1.345137	0.044084	1	1
Transversal 26	37.533333	0.000000	249.000000	563.000000	63.935081	1.210086	0.037147	1	1
Transversal 27	46.352940	0.000000	257.000000	1576.000000	71.552002	2.514177	0.082903	1	1

## Anhang

							Durchschnitt	1	2
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>									
Transversal 1	664.507996	276.000000	879.000000	166127.000000	104.479790	2.716551	0.160425		
Transversal 2	644.088440	266.000000	876.000000	167463.000000	117.278290	2.932106	0.166434		
Transversal 3	634.475952	229.000000	897.000000	131971.000000	133.352966	2.487277	0.133326		
Transversal 4	694.157166	428.000000	879.000000	97182.000000	99.273712	1.837013	0.093463		
Transversal 5	673.057983	394.000000	821.000000	92882.000000	89.790581	2.145512	0.088125		
Transversal 6	646.973694	396.000000	792.000000	73755.000000	86.042740	1.737335	0.072963		
Transversal 7	667.074463	452.000000	835.000000	62705.000000	102.863129	1.566879	0.061098		
Transversal 8	630.477600	531.000000	761.000000	42242.000000	65.142113	1.106513	0.034443		
Transversal 9	408.000000	252.000000	508.000000	7344.000000	75.374359	0.327397	0.007882		
Transversal 10	378.565216	74.000000	659.000000	17414.000000	189.592148	0.595611	0.024987		
Transversal 11	254.795456	67.000000	582.000000	11211.000000	125.541916	0.935404	0.032505		
Transversal 12	317.423065	43.000000	614.000000	74277.000000	143.662552	1.810346	0.154726		
Transversal 13	274.935608	59.000000	643.000000	64060.000000	123.424278	1.823028	0.165378		
Transversal 14	343.750000	56.000000	715.000000	111375.000000	159.068817	2.365753	0.226433		
Transversal 15	292.548401	48.000000	620.000000	81621.000000	125.216805	2.248919	0.197172		
Transversal 16	215.789719	65.000000	437.000000	46179.000000	85.106049	2.029972	0.146287		
Transversal 17	182.447372	43.000000	460.000000	27732.000000	91.216843	1.897777	0.098605		
Transversal 18	246.554459	58.000000	551.000000	24902.000000	118.820320	1.621425	0.059711		
Transversal 19	194.533905	40.000000	500.000000	45910.000000	90.764427	2.056203	0.157154		
Transversal 20	207.923080	38.000000	520.000000	86496.000000	91.404953	3.125958	0.289805		
Transversal 21	217.460770	48.000000	486.000000	108078.000000	83.917915	3.150313	0.351584	1	2
Transversal 22	234.380005	42.000000	516.000000	152347.000000	103.827858	3.564201	0.475355	1	2
Transversal 23	201.387894	37.000000	404.000000	89819.000000	81.909866	3.162103	0.310408	1	2
Transversal 24	142.772598	31.000000	452.000000	48971.000000	71.734207	2.721351	0.237792	1	2
Transversal 25	99.578949	47.000000	238.000000	5676.000000	37.210762	1.345137	0.044109	1	1
Transversal 26	128.910721	42.000000	395.000000	7219.000000	84.618126	1.210086	0.037195	1	1
Transversal 27	103.695656	39.000000	252.000000	11925.000000	43.959545	2.514177	0.082933	1	1
							<b>Durchschnitt</b>	1	2

Verdünnungsstufe

D3

# Anhang

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2_HWS_tra_2,5mm</b>							
Transversal 1	1076.837891	164.000000	1747.000000	39843.000000	474.430817	1.751949	0.076095
Transversal 2	1137.419312	102.000000	1716.000000	35260.000000	474.767822	1.409692	0.062018
Transversal 3	1066.523804	183.000000	1646.000000	22397.000000	470.783752	1.156921	0.046604
Transversal 4	1105.050049	454.000000	1520.000000	22101.000000	279.075256	1.034833	0.039399
Transversal 5	1050.000000	364.000000	1495.000000	38850.000000	322.805603	1.595377	0.062772
Transversal 6	1087.875000	246.000000	1585.000000	34812.000000	416.288818	1.379057	0.078013
Transversal 7	1188.938721	232.000000	1581.000000	58258.000000	390.190002	1.508027	0.104614
Transversal 8	1342.456787	351.000000	1679.000000	108739.000000	346.476440	2.227139	0.191347
Transversal 9	1299.869507	293.000000	1676.000000	179382.000000	349.237549	3.082509	0.310012
Transversal 10	1283.951782	46.000000	1694.000000	213136.000000	361.718292	3.110445	0.391387
Transversal 11	1328.466675	189.000000	1755.000000	219197.000000	325.926971	3.217996	0.397045
Transversal 12	1353.194092	204.000000	1716.000000	230043.000000	326.296417	3.406025	0.401278
Transversal 13	1313.873291	245.000000	1587.000000	186570.000000	300.199860	2.810352	0.328955
Transversal 14	1263.359985	83.000000	1645.000000	252672.000000	350.711670	3.805444	0.464258
Transversal 15	1339.330200	252.000000	1633.000000	287956.000000	286.002869	4.001299	0.508157
Transversal 16	1342.860596	173.000000	1638.000000	279315.000000	297.391479	3.462487	0.513834
Transversal 17	1364.236572	21.000000	1612.000000	305589.000000	292.054535	3.265703	0.554347
Transversal 18	1382.920532	324.000000	1746.000000	383069.000000	290.406555	3.947013	0.675677
Transversal 19	1226.924561	407.000000	1581.000000	130054.000000	229.716049	3.312423	0.235895
Transversal 20	1141.563843	286.000000	1558.000000	107307.000000	332.276123	3.265957	0.212313
Transversal 21	1288.731567	234.000000	1613.000000	192021.000000	297.382935	3.781337	0.330403
Transversal 22	1303.058228	59.000000	1655.000000	268430.000000	297.014313	4.678058	0.477048
Transversal 23	1226.739624	250.000000	1573.000000	235534.000000	249.490341	5.474064	0.416535
<b>t2 fl2d trans hemo</b>							
Transversal 1	498.631592	108.000000	678.000000	56844.000000	132.131287	1.751949	0.076145
Transversal 2	492.855560	259.000000	578.000000	44357.000000	74.181458	1.409692	0.062041
Transversal 3	493.914276	239.000000	584.000000	34574.000000	76.186790	1.156921	0.046647
Transversal 4	520.539673	406.000000	592.000000	32794.000000	39.281788	1.034833	0.039451
Transversal 5	488.048065	299.000000	579.000000	50757.000000	63.840267	1.595377	0.062800
Transversal 6	517.040344	358.000000	585.000000	64113.000000	42.317883	1.379057	0.078034
Transversal 7	507.129028	351.000000	572.000000	78605.000000	42.003819	1.508027	0.104625
Transversal 8	466.514282	205.000000	584.000000	130624.000000	89.443192	2.227139	0.191383
Transversal 9	510.201355	289.000000	583.000000	228060.000000	36.045803	3.082509	0.310029
Transversal 10	509.800720	348.000000	587.000000	281410.000000	33.952354	3.110445	0.391410
Transversal 11	535.111328	382.000000	601.000000	298057.000000	31.142258	3.217996	0.397064
Transversal 12	528.764404	357.000000	605.000000	302982.000000	38.846863	3.406025	0.401329
Transversal 13	517.402588	299.000000	588.000000	241627.000000	43.690197	2.810352	0.328969
Transversal 14	540.190308	251.000000	627.000000	357606.000000	42.651775	3.805444	0.464274
Transversal 15	574.379211	323.000000	642.000000	408958.000000	37.753876	4.001299	0.508209
Transversal 16	576.297058	353.000000	653.000000	413205.000000	34.968616	3.462487	0.513881
Transversal 17	555.090210	435.000000	617.000000	430750.000000	27.362503	3.265703	0.554365
Transversal 18	579.077515	403.000000	653.000000	545491.000000	36.800831	3.947013	0.675680
Transversal 19	574.611450	345.000000	684.000000	201114.000000	62.303699	3.312423	0.235918

# Anhang

Transversal 20	613.314453	410.000000	714.000000	195034.000000	49.037312	3.265957	0.212367
Transversal 21	640.721313	262.000000	735.000000	312672.000000	72.737694	3.781337	0.330387
Transversal 22	659.847168	371.000000	732.000000	453315.000000	48.701485	4.678058	0.477093
Transversal 23	633.630737	214.000000	734.000000	387782.000000	71.529678	5.474064	0.416550

## Verdünnungsstufe

D3

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
<b>t2_HWS_tra_2, 5mm</b>									
Transversal 1	288.492950	6.000000	799.000000	20483.000000	196.705292	2.279096	0.142829		
Transversal 2	213.589478	0.000000	565.000000	20291.000000	121.236053	2.419059	0.203485		
Transversal 3	172.684784	0.000000	539.000000	15887.000000	128.202454	2.370933	0.200947		
Transversal 4	156.505264	0.000000	600.000000	14868.000000	157.170868	2.523534	0.214275		
Transversal 5	152.927704	0.000000	566.000000	12693.000000	157.273468	2.120726	0.180638		
Transversal 6	102.438461	0.000000	647.000000	13317.000000	134.487366	2.698567	0.305924		
Transversal 7	106.741463	0.000000	604.000000	21882.000000	115.609451	3.311661	0.510164		
Transversal 8	118.111824	0.000000	546.000000	36969.000000	115.743690	4.079570	0.773991		
Transversal 9	121.949829	0.000000	694.000000	36463.000000	121.738144	3.875711	0.746363		
Transversal 10	95.055901	0.000000	601.000000	15304.000000	106.920601	2.451804	0.380667		
Transversal 11	118.758926	0.000000	583.000000	26602.000000	98.618454	3.187569	0.554225		
Transversal 12	119.665001	0.000000	428.000000	23933.000000	109.167763	2.919328	0.485055		
Transversal 13	78.557693	0.000000	356.000000	12255.000000	83.997177	2.672301	0.372052		
Transversal 14	107.510834	3.000000	636.000000	34726.000000	99.667595	4.559492	0.809321	1	2
Transversal 15	119.885117	0.000000	1020.000000	45916.000000	129.487656	5.008215	0.953272	1	2
Transversal 16	146.045288	0.000000	469.000000	38702.000000	92.063866	4.097951	0.644758	1	1
Transversal 17	186.678314	0.000000	475.000000	26695.000000	97.279083	2.845556	0.314319	1	2
Transversal 18	116.301369	0.000000	474.000000	16980.000000	93.694908	3.960685	0.321337	1	1
Transversal 19	181.901093	0.000000	768.000000	33106.000000	149.864914	4.439402	0.404236	1	2
Transversal 20	286.042267	0.000000	925.000000	40618.000000	245.721786	4.323800	0.308305	1	1
Transversal 21									
Transversal 22							<b>Durchschnitt</b>	1	2
Transversal 23									
<b>t2_fl2d_trans_h emo</b>									
Transversal 1	538.525330	93.000000	829.000000	116860.000000	178.894409	2.279096	0.142884		
Transversal 2	414.387207	53.000000	754.000000	123073.000000	197.893188	2.419059	0.203523		
Transversal 3	427.541656	65.000000	636.000000	123132.000000	149.590866	2.370933	0.201002		
Transversal 4	465.423553	67.000000	716.000000	146143.000000	154.509125	2.523534	0.214310		
Transversal 5	506.962402	122.000000	675.000000	134852.000000	121.188911	2.120726	0.180673		
Transversal 6	421.445984	94.000000	679.000000	183329.000000	141.991776	2.698567	0.305955		
Transversal 7	390.891541	71.000000	727.000000	277533.000000	142.886002	3.311661	0.510182		

## Anhang

Transversal 8	404.9652 40	80.00000 0	724.0000 00	430883.000000	147.1246 95	4.0795 70	0.774069		
Transversal 9	392.8414 61	52.00000 0	669.0000 00	411305.000000	148.6336 67	3.8757 11	0.746379		
Transversal 10	343.6923 22	40.00000 0	593.0000 00	183188.000000	156.1956 33	2.4518 04	0.380673		
Transversal 11	363.1439 82	51.00000 0	665.0000 00	279984.000000	142.5668 79	3.1875 69	0.554251		
Transversal 12	423.5171 51	89.00000 0	674.0000 00	284180.000000	124.2108 15	2.9193 28	0.485092		
Transversal 13	485.5106 51	49.00000 0	715.0000 00	251009.000000	145.5552 37	2.6723 01	0.372119		
Transversal 14	384.4402 47	47.00000 0	736.0000 00	427882.000000	189.5032 35	4.5594 92	0.809334	1	2
Transversal 15	367.7799 07	51.00000 0	675.0000 00	482895.000000	159.5517 58	5.0082 15	0.953326	1	2
Transversal 16	364.0390 32	93.00000 0	607.0000 00	326543.000000	124.3407 52	4.0979 51	0.644798	1	2
Transversal 17	303.2008 97	73.00000 0	559.0000 00	137350.000000	123.8042 45	2.8455 56	0.314377	1	2
Transversal 18	408.2510 68	65.00000 0	693.0000 00	193511.000000	150.9924 93	3.9606 85	0.321414	1	2
Transversal 19	416.2077 64	62.00000 0	697.0000 00	246395.000000	162.9578 55	4.4394 02	0.404247	1	2
Transversal 20	572.7690 43	125.0000 00	782.0000 00	270347.000000	132.5925 90	4.3238 00	0.308286	1	1
Transversal 21									
Transversal 22							<b>Durchschnitt</b>	1	2

### Verdünnungsstufe

D4

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2 HWS tra 2,5mm</b>							
Transversal 1	648.559143	0.000000	1068.000000	60316.000000	301.704559	2.394920	0.208006
Transversal 2	690.833313	0.000000	1044.000000	58030.000000	309.908600	2.148959	0.194057
Transversal 3	725.444458	0.000000	1062.000000	58761.000000	299.842438	1.942559	0.186055
Transversal 4	679.157898	0.000000	1132.000000	77424.000000	322.777100	2.373766	0.245608
Transversal 5	781.847595	0.000000	1142.000000	82094.000000	322.969238	2.358884	0.254259
Transversal 6	915.571411	47.000000	1221.000000	102544.000000	283.823273	2.155446	0.264548
Transversal 7	1127.616577	708.000000	1329.000000	149973.000000	125.022041	2.790246	0.297107
Transversal 8	977.242126	136.000000	1418.000000	217925.000000	259.951202	3.650986	0.535723
Transversal 9	986.011536	0.000000	1259.000000	170580.000000	257.812500	3.151801	0.416034
Transversal 10	851.351929	0.000000	1249.000000	198365.000000	319.418304	4.271348	0.574736
Transversal 11	886.159363	0.000000	1250.000000	222426.000000	326.537323	4.313613	0.591352
Transversal 12	810.463135	0.000000	1236.000000	197753.000000	307.071930	4.240064	0.582161
Transversal 13	904.567810	0.000000	1207.000000	180009.000000	273.219513	4.048776	0.477132
Transversal 14	929.594971	0.000000	1211.000000	185919.000000	284.063507	4.130630	0.469796
Transversal 15	925.903564	0.000000	1311.000000	182403.000000	322.573059	3.870011	0.448770
Transversal 16	927.695068	5.000000	1274.000000	206876.000000	302.198212	3.900659	0.520779
Transversal 17	1044.260742	56.000000	1554.000000	244357.000000	258.848724	3.917121	0.562020
Transversal 18	994.832581	0.000000	1276.000000	219858.000000	259.992126	3.684612	0.567922
Transversal 19	849.154846	137.000000	1214.000000	191909.000000	284.166504	3.844269	0.537568
Transversal 20	827.857849	0.000000	1142.000000	174678.000000	299.251831	3.836648	0.499233
Transversal 21	875.240906	0.000000	1168.000000	192553.000000	284.021759	4.063994	0.537237

## Anhang

Transversal 22	917.772339	0.000000	1273.000000	205581.000000	292.437653	4.346970	0.529408
Transversal 23	939.942322	0.000000	1242.000000	244385.000000	298.528198	4.687520	0.615631
Transversal 24	889.354553	5.000000	1190.000000	195658.000000	248.687195	5.511066	0.504023
Transversal 25							
<b>t2 fl2d trans hemo</b>							
Transversal 1	301.962952	38.000000	425.000000	89683.000000	86.484268	2.394920	0.208022
Transversal 2	296.205048	59.000000	391.000000	82345.000000	70.985207	2.148959	0.194096
Transversal 3	328.130432	146.000000	408.000000	90564.000000	51.421509	1.942559	0.186077
Transversal 4	346.957397	115.000000	435.000000	122129.000000	51.683521	2.373766	0.245653
Transversal 5	377.486115	191.000000	445.000000	135895.000000	40.728802	2.358884	0.254282
Transversal 6	379.936493	202.000000	448.000000	143616.000000	36.847755	2.155446	0.264590
Transversal 7	346.823944	170.000000	478.000000	147747.000000	59.432842	2.790246	0.297152
Transversal 8	406.066406	136.000000	557.000000	305768.000000	58.352547	3.650986	0.535712
Transversal 9	455.920837	198.000000	588.000000	264890.000000	42.135502	3.151801	0.416065
Transversal 10	442.151428	271.000000	556.000000	353279.000000	47.983692	4.271348	0.574746
Transversal 11	451.971191	217.000000	569.000000	376492.000000	49.187599	4.313613	0.591359
Transversal 12	339.358185	31.000000	577.000000	277595.000000	133.173828	4.240064	0.582194
Transversal 13	496.833099	209.000000	644.000000	342318.000000	54.026314	4.048776	0.477145
Transversal 14	532.348877	208.000000	646.000000	354012.000000	48.236572	4.130630	0.469826
Transversal 15	566.803162	258.000000	682.000000	359920.000000	41.869602	3.870011	0.448839
Transversal 16	523.100281	377.000000	609.000000	386048.000000	35.570377	3.900659	0.520771
Transversal 17	496.074982	300.000000	591.000000	390411.000000	31.567661	3.917121	0.562033
Transversal 18	532.358826	362.000000	634.000000	410981.000000	40.166603	3.684612	0.567959
Transversal 19	460.069153	92.000000	558.000000	345972.000000	64.375084	3.844269	0.537604
Transversal 20	445.056976	166.000000	557.000000	312430.000000	57.900200	3.836648	0.499268
Transversal 21	515.009216	246.000000	614.000000	391922.000000	44.317822	4.063994	0.537308
Transversal 22	530.822144	189.000000	645.000000	402894.000000	53.920849	4.346970	0.529444
Transversal 23	520.723694	226.000000	633.000000	450426.000000	47.478386	4.687520	0.615619
Transversal 24	547.478821	262.000000	628.000000	400207.000000	41.068909	5.511066	0.504002

### Verdünnungsstufe

D4

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
<b>t2_HWS_tra_2, 5mm</b>									
Transversal 1	968.071411	48.000000	1422.000000	81318.000000	369.117615	2.000031	0.172570		
Transversal 2	891.724976	0.000000	1370.000000	71338.000000	422.990173	1.990062	0.181272		
Transversal 3	875.227844	0.000000	1259.000000	69143.000000	374.400635	1.961296	0.178215		
Transversal 4	855.159973	0.000000	1277.000000	85516.000000	336.218536	2.130406	0.215378		
Transversal 5	775.440369	0.000000	1243.000000	84523.000000	376.543732	2.197985	0.252305		
Transversal 6	761.960632	9.000000	1340.000000	96769.000000	289.327698	2.459891	0.294859		
Transversal 7	651.068604	22.000000	1238.000000	132818.000000	205.329315	3.229425	0.493163		
Transversal 8	628.341003	60.000000	1400.000000	136350.000000	232.684280	3.442803	0.524498		

## Anhang

Transversal 9	537.460083	0.000000	1023.000000	114479.000000	186.437790	3.510392	0.490259		
Transversal 10	505.510742	5.000000	959.000000	117784.000000	202.867325	3.831683	0.557321		
Transversal 11	410.503876	0.000000	819.000000	105910.000000	193.726685	4.061010	0.612426		
Transversal 12	436.863159	0.000000	775.000000	83004.000000	168.105484	3.825970	0.461962		
Transversal 13	491.403717	10.000000	805.000000	79116.000000	187.525024	3.764739	0.357990		
Transversal 14	359.675690	0.000000	811.000000	79848.000000	261.054077	4.193227	0.503940		
Transversal 15	403.791290	0.000000	883.000000	92872.000000	291.971222	4.258038	0.522771		
Transversal 16	395.452484	0.000000	799.000000	104004.000000	255.285843	3.908250	0.629942		
Transversal 17	432.577942	0.000000	829.000000	113768.000000	257.531281	3.784639	0.649516	1	2
Transversal 18	451.723419	0.000000	864.000000	106155.000000	221.338226	3.776975	0.574827	1	2
Transversal 19	518.137085	4.000000	757.000000	102073.000000	195.348267	3.591834	0.451933	1	2
Transversal 20	509.908569	46.000000	791.000000	89234.000000	182.409805	3.615394	0.403466	1	1
Transversal 21	524.160217	18.000000	791.000000	107977.000000	198.468246	4.002921	0.493105	1	1
Transversal 22	581.939270	161.000000	902.000000	124535.000000	156.969208	4.381221	0.500689	1	2
Transversal 23	597.765808	25.000000	1092.000000	160799.000000	169.354858	5.015616	0.635909	1	2
Transversal 24									
Transversal 25							<b>Durchschnitt</b>	1	2
<b>t2 fl2d trans_h emo</b>									
Transversal 1	660.195190	183.000000	807.000000	165709.000000	130.861542	2.000031	0.172611		
Transversal 2	609.619385	130.000000	791.000000	163378.000000	134.328781	1.990062	0.181292		
Transversal 3	599.027222	200.000000	724.000000	153950.000000	85.437355	1.961296	0.178236		
Transversal 4	614.560242	221.000000	743.000000	188670.000000	75.934128	2.130406	0.215378		
Transversal 5	628.545227	260.000000	754.000000	229419.000000	83.323029	2.197985	0.252336		
Transversal 6	608.122375	239.000000	767.000000	258452.000000	86.072037	2.459891	0.294904		
Transversal 7	523.005798	69.000000	813.000000	362443.000000	150.763214	3.229425	0.493180		
Transversal 8	671.609863	321.000000	851.000000	488932.000000	101.172134	3.442803	0.524511		
Transversal 9	714.952576	374.000000	894.000000	482593.000000	76.736664	3.510392	0.490301		
Transversal 10	645.064453	139.000000	859.000000	500570.000000	115.913406	3.831683	0.557342		
Transversal 11	545.733276	69.000000	890.000000	472605.000000	170.366013	4.061010	0.612447		
Transversal 12	587.966492	108.000000	858.000000	385706.000000	131.369492	3.825970	0.461998		
Transversal 13	673.669800	170.000000	882.000000	355024.000000	118.014420	3.764739	0.358034		
Transversal 14	501.054077	69.000000	817.000000	361260.000000	225.051407	4.193227	0.504005		
Transversal 15	491.440002	45.000000	793.000000	368580.000000	212.789566	4.258038	0.522793		
Transversal 16	426.815521	52.000000	753.000000	379439.000000	223.283768	3.908250	0.629996		
Transversal 17	337.892944	27.000000	602.000000	306131.000000	188.256470	3.784639	0.649529	1	1
Transversal 18	331.633514	47.000000	535.000000	263317.000000	116.761871	3.776975	0.574843	1	2
Transversal 19	400.946716	45.000000	575.000000	255804.000000	108.975250	3.591834	0.451992	1	2
Transversal 20	427.308624	94.000000	565.000000	247839.000000	87.889671	3.615394	0.403483	1	1
Transversal 21	469.557617	107.000000	633.000000	330099.000000	80.958496	4.002921	0.493139	1	1
Transversal 22	434.030640	53.000000	661.000000	311634.000000	114.690529	4.381221	0.500716	1	2
Transversal 23	498.711731	158.000000	644.000000	446347.000000	82.315956	5.015616	0.635946	1	1
Transversal 24									
Transversal 25							<b>Durchschnitt</b>	1	1

# Anhang

## Verdünnungsstufe

D5

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2_HWS_tra_2,5mm</b>							
Transversal 1	699.820251	135.000000	1063.000000	62284.000000	253.183380	4.023120	0.174265
Transversal 2	695.871765	275.000000	1034.000000	27139.000000	223.627060	2.086997	0.070902
Transversal 3	590.441162	172.000000	967.000000	20075.000000	239.061050	1.877495	0.059998
Transversal 4	498.181824	76.000000	846.000000	16440.000000	261.073303	1.802770	0.065925
Transversal 5	498.433960	0.000000	876.000000	26417.000000	276.299408	1.913966	0.103357
Transversal 6	609.799988	48.000000	898.000000	42686.000000	232.527969	2.161649	0.148431
Transversal 7	775.571411	196.000000	984.000000	70577.000000	180.364151	2.732888	0.206772
Transversal 8	772.534363	132.000000	1074.000000	101202.000000	180.744202	3.176622	0.304500
Transversal 9	721.393921	0.000000	886.000000	119030.000000	183.097900	3.760209	0.390263
Transversal 10	679.296570	87.000000	871.000000	98498.000000	207.955551	3.119290	0.339556
Transversal 11	607.044128	0.000000	863.000000	82558.000000	232.305389	3.267359	0.309197
Transversal 12	529.635742	24.000000	802.000000	74149.000000	196.312790	3.529977	0.309131
Transversal 13	599.303040	0.000000	857.000000	79108.000000	218.401642	3.499651	0.317978
Transversal 14	644.118408	76.000000	881.000000	97906.000000	196.188644	3.550343	0.349932
Transversal 15	644.914307	44.000000	905.000000	112860.000000	210.993164	3.687862	0.412162
Transversal 16	679.603455	77.000000	923.000000	118251.000000	170.921234	3.447857	0.411218
Transversal 17	668.921082	0.000000	967.000000	127095.000000	223.319092	3.147277	0.463839
Transversal 18	643.473145	76.000000	842.000000	131912.000000	196.808624	3.628827	0.494215
Transversal 19	650.211243	119.000000	869.000000	92330.000000	179.247314	2.736802	0.329698
Transversal 20	528.725647	42.000000	734.000000	59746.000000	191.363953	2.977113	0.265828
Transversal 21	554.412231	136.000000	777.000000	72628.000000	178.335114	3.658895	0.298152
Transversal 22	601.906860	41.000000	909.000000	96907.000000	211.421585	4.233989	0.374925
Transversal 23	584.898621	21.000000	817.000000	126923.000000	185.710297	4.989469	0.516589
Transversal 24							
Transversal 25							
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>							
Transversal 1	291.286713	28.000000	432.000000	83308.000000	98.980675	4.023120	0.174327
Transversal 2	285.614044	27.000000	401.000000	32560.000000	86.729721	2.086997	0.070955
Transversal 3	295.387756	36.000000	432.000000	28948.000000	97.222733	1.877495	0.060039
Transversal 4	316.796295	34.000000	467.000000	34214.000000	103.773003	1.802770	0.065949
Transversal 5	383.292999	63.000000	518.000000	60177.000000	92.568222	1.913966	0.103413
Transversal 6	389.834869	52.000000	496.000000	84984.000000	88.694054	2.161649	0.148497
Transversal 7	316.616669	37.000000	587.000000	94985.000000	124.199417	2.732888	0.206783
Transversal 8	450.434784	63.000000	632.000000	196840.000000	70.862541	3.176622	0.304507
Transversal 9	434.962646	52.000000	616.000000	244449.000000	79.551483	3.760209	0.390321
Transversal 10	484.497925	82.000000	593.000000	232559.000000	64.232903	3.119290	0.339547
Transversal 11	465.291473	125.000000	586.000000	207520.000000	74.136650	3.267359	0.309234
Transversal 12	350.174011	47.000000	618.000000	158979.000000	127.024330	3.529977	0.309125

# Anhang

Transversal 13	551.460205	68.000000	697.000000	256429.000000	88.690498	3.499651	0.318013
Transversal 14	543.713684	43.000000	673.000000	269682.000000	94.322647	3.550343	0.349975
Transversal 15	516.063843	86.000000	640.000000	307058.000000	83.255112	3.687862	0.412173
Transversal 16	541.099976	74.000000	669.000000	313838.000000	78.419777	3.447857	0.411212
Transversal 17	491.888885	88.000000	621.000000	318744.000000	65.393486	3.147277	0.463862
Transversal 18	422.195953	100.000000	520.000000	293004.000000	73.155357	3.628827	0.494240
Transversal 19	382.786652	134.000000	493.000000	177613.000000	68.062950	2.736802	0.329741
Transversal 20	365.892487	117.000000	463.000000	136112.000000	62.477509	2.977113	0.265853
Transversal 21	416.406311	39.000000	516.000000	184468.000000	65.671928	3.658895	0.298222
Transversal 22	330.097412	45.000000	502.000000	179573.000000	83.474472	4.233989	0.374974
Transversal 23	423.276947	113.000000	556.000000	310262.000000	69.729874	4.989469	0.516618

## Verdünnungsstufe

D5

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
t2_HWS_tra_2, 5mm									
Transversal 1	578.238098	238.000000	910.000000	36429.000000	118.070610	1.578599	0.130230		
Transversal 2	531.204712	38.000000	1035.000000	67463.000000	189.360474	3.375049	0.295999		
Transversal 3	508.146667	21.000000	953.000000	76222.000000	146.527069	3.476097	0.357413		
Transversal 4	433.160248	8.000000	726.000000	67573.000000	153.955093	3.535584	0.367278		
Transversal 5	388.973114	0.000000	882.000000	72349.000000	162.056503	3.863102	0.427073		
Transversal 6	368.096771	0.000000	703.000000	57055.000000	143.977402	3.656683	0.359042		
Transversal 7	436.442474	29.000000	936.000000	49318.000000	179.303848	3.137137	0.269646		
Transversal 8	423.944122	26.000000	1017.000000	75886.000000	158.245346	3.468023	0.424137		
Transversal 9	423.591827	18.000000	1033.000000	83024.000000	169.145538	3.428902	0.472771		
Transversal 10	433.463409	7.000000	1029.000000	88860.000000	176.746323	3.402704	0.508403		
Transversal 11	501.583344	0.000000	1006.000000	90285.000000	206.673935	3.092112	0.449121		
Transversal 12	494.613403	0.000000	1021.000000	95955.000000	201.608170	3.632714	0.474746	1	2
Transversal 13	508.737427	17.000000	1073.000000	91064.000000	203.566010	3.524357	0.417044	1	2
Transversal 14	468.340302	19.000000	861.000000	89453.000000	159.840088	3.644499	0.455534	1	2
Transversal 15	499.149597	11.000000	788.000000	63392.000000	152.242722	3.406559	0.297474	1	2
Transversal 16	518.316101	49.000000	857.000000	80339.000000	181.211777	3.768377	0.341191	1	2
Transversal 17	583.664795	110.000000	957.000000	104476.000000	201.710968	4.170780	0.409960	1	2
Transversal 18	595.247986	152.000000	980.000000	146431.000000	180.191925	4.968597	0.589036	1	2
Transversal 19									
Transversal 20							<b>Durchschnitt</b>	1	2
Transversal 21									
Transversal 22									
Transversal 23									
Transversal 24									
Transversal 25									

## Anhang

t2_fl2d_trans_h emo									
Transversal 1	609.839355	231.000000	817.000000	117699.000000	147.636917	1.578599	0.130271		
Transversal 2	519.076172	92.000000	822.000000	218012.000000	158.355362	3.375049	0.296037		
Transversal 3	591.592896	97.000000	866.000000	299346.000000	150.671188	3.476097	0.357457		
Transversal 4	648.840393	100.000000	849.000000	337397.000000	141.255768	3.535584	0.367340		
Transversal 5	596.134338	59.000000	848.000000	359469.000000	132.582840	3.863102	0.427096		
Transversal 6	382.252441	58.000000	635.000000	196860.000000	151.160965	3.656683	0.359081		
Transversal 7	589.943604	84.000000	805.000000	230078.000000	120.589203	3.137137	0.269702		
Transversal 8	517.773315	118.000000	718.000000	310664.000000	94.392769	3.468023	0.424154		
Transversal 9	523.362000	62.000000	716.000000	346989.000000	102.355934	3.428902	0.472804		
Transversal 10	447.258850	47.000000	642.000000	316212.000000	90.433014	3.402704	0.508433		
Transversal 11	470.834961	126.000000	610.000000	290976.000000	73.339836	3.092112	0.449142		
Transversal 12	438.241730	45.000000	594.000000	291869.000000	89.871155	3.632714	0.474768	1	2
Transversal 13	452.856659	43.000000	600.000000	271714.000000	96.557991	3.524357	0.417087	1	2
Transversal 14	390.295044	76.000000	545.000000	251350.000000	88.675690	3.644499	0.455587	1	1
Transversal 15	352.324951	74.000000	454.000000	153966.000000	61.608891	3.406559	0.297519	1	2
Transversal 16	455.864929	67.000000	579.000000	226109.000000	72.853165	3.768377	0.341233	1	1
Transversal 17	408.273346	82.000000	570.000000	240473.000000	90.590584	4.170780	0.409991	1	1
Transversal 18	510.275665	246.000000	622.000000	427611.000000	65.712395	4.968597	0.589060	1	1
Transversal 19									
Transversal 20							<b>Durchschnitt</b>	1	1

### Verdünnungsstufe

D6

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2 HWS tra 2,5mm</b>							
Transversal 1	785.617004	70.000000	1248.000000	36924.000000	282.395691	1.460454	0.084233
Transversal 2	768.000000	51.000000	1221.000000	28416.000000	312.573090	1.281904	0.062744
Transversal 3	693.448303	0.000000	1063.000000	20110.000000	299.183746	1.117746	0.050350
Transversal 4	741.516113	225.000000	1077.000000	22987.000000	257.222076	1.324057	0.055240
Transversal 5	968.671631	263.000000	1282.000000	64901.000000	301.472260	1.894522	0.150941
Transversal 6	955.169983	141.000000	1287.000000	95517.000000	308.962494	2.657346	0.219749
Transversal 7	912.263184	188.000000	1200.000000	103998.000000	258.709229	2.917097	0.249371
Transversal 8	903.307678	78.000000	1160.000000	93944.000000	277.077972	2.603616	0.241029
Transversal 9	913.410706	201.000000	1260.000000	102302.000000	272.098267	2.707132	0.234218
Transversal 10	910.933350	182.000000	1173.000000	109312.000000	249.715637	3.692243	0.273111
Transversal 11	857.540527	295.000000	1107.000000	95187.000000	197.308380	3.340932	0.236319
Transversal 12	882.100708	214.000000	1203.000000	122612.000000	253.203537	3.230908	0.318775
Transversal 13	904.684570	110.000000	1158.000000	134798.000000	253.485886	3.509778	0.348955
Transversal 14	942.673340	104.000000	1232.000000	141401.000000	283.169861	3.052024	0.361407
Transversal 15	1018.931458	21.000000	1447.000000	178313.000000	288.472107	3.059654	0.417382

## Anhang

Transversal 16	1011.470276	83.000000	1274.000000	187122.000000	287.750824	3.408185	0.448739
Transversal 17	850.633911	18.000000	1130.000000	95271.000000	215.475662	3.360462	0.258394
Transversal 18	824.875000	141.000000	1096.000000	65990.000000	218.988556	3.385680	0.167473
Transversal 19	850.542236	243.000000	1150.000000	120777.000000	229.239563	4.243435	0.316780
Transversal 20	941.563660	320.000000	1253.000000	258930.000000	214.967758	5.147646	0.642286
Transversal 21	961.317017	209.000000	1191.000000	372991.000000	165.552002	6.509528	0.950424
Transversal 22							
Transversal 23							
Transversal 24							
Transversal 25							
<b>t2 fl2d trans hemo</b>							
Transversal 1	444.184875	146.000000	561.000000	52858.000000	90.319862	1.460454	0.084260
Transversal 2	436.020630	198.000000	538.000000	42294.000000	72.309082	1.281904	0.062775
Transversal 3	465.481934	238.000000	540.000000	38635.000000	62.424072	1.117746	0.050382
Transversal 4	488.011353	349.000000	559.000000	42945.000000	46.046822	1.324057	0.055270
Transversal 5	466.364288	270.000000	570.000000	65291.000000	55.404102	1.565037	0.097850
Transversal 6	318.324310	41.000000	481.000000	70668.000000	96.413895	1.894522	0.150994
Transversal 7	395.423187	193.000000	585.000000	126140.000000	73.404793	2.657346	0.219782
Transversal 8	471.842804	313.000000	584.000000	174110.000000	50.279022	2.917097	0.249403
Transversal 9	496.979584	378.000000	575.000000	170464.000000	31.401703	2.603616	0.241064
Transversal 10	523.450317	269.000000	595.000000	179020.000000	51.793091	2.707132	0.234245
Transversal 11	482.372101	205.000000	589.000000	186678.000000	77.338440	3.692243	0.273163
Transversal 12	470.893372	293.000000	576.000000	163400.000000	60.065594	3.340932	0.236368
Transversal 13	607.359985	423.000000	727.000000	273312.000000	42.334167	3.230908	0.318810
Transversal 14	552.815979	337.000000	637.000000	276408.000000	43.949665	3.509778	0.348977
Transversal 15	551.213684	432.000000	628.000000	273402.000000	34.115528	3.052024	0.361414
Transversal 16	575.276428	369.000000	667.000000	337112.000000	46.759598	3.059654	0.417403
Transversal 17	506.446228	178.000000	603.000000	315516.000000	61.968697	3.408185	0.448752
Transversal 18	477.037323	289.000000	594.000000	178889.000000	61.678299	3.360462	0.258400
Transversal 19	522.145752	342.000000	621.000000	128970.000000	50.193802	3.385680	0.167481
Transversal 20	520.131165	276.000000	618.000000	241861.000000	48.556774	4.243435	0.316740
Transversal 21	540.936218	362.000000	619.000000	491711.000000	39.755424	5.147646	0.642312
Transversal 22	543.711243	297.000000	647.000000	707912.000000	56.087471	6.509528	0.950391

### Verdünnungsstufe

D6

### post Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
<b>t2_HWS_tra_2, 5mm</b>									
Transversal 1	782.405090	0.000000	1315.000000	61810.000000	338.225922	2.616186	0.164735		
Transversal 2	793.352112	0.000000	1269.000000	56328.000000	341.665314	2.214577	0.145230		
Transversal 3	750.615356	4.000000	1110.000000	48790.000000	298.480072	1.993897	0.124052		
Transversal 4	757.255310	12.000000	1147.000000	35591.000000	302.792755	1.557887	0.096671		
Transversal 5	735.292664	0.000000	1176.000000	30147.000000	329.235199	1.393647	0.078660		

## Anhang

Transversal 6	731.424255	98.000000	1154.000000	24137.000000	279.465576	1.268855	0.063429		
Transversal 7	677.875000	82.000000	1045.000000	21692.000000	254.819061	1.295874	0.053173		
Transversal 8	506.294128	0.000000	1035.000000	25821.000000	283.634247	2.374780	0.091606		
Transversal 9	712.750000	74.000000	1077.000000	25659.000000	289.405731	1.373443	0.067617		
Transversal 10	805.868835	118.000000	1196.000000	49158.000000	298.941223	1.741857	0.116898		
Transversal 11	859.628601	91.000000	1270.000000	90261.000000	303.176636	2.759501	0.219976		
Transversal 12	799.633362	255.000000	1141.000000	95956.000000	212.413574	2.978031	0.254591		
Transversal 13	784.235291	136.000000	1040.000000	79992.000000	232.362686	2.669827	0.232503		
Transversal 14	743.008606	127.000000	1133.000000	86189.000000	263.597687	2.980722	0.230910		
Transversal 15	742.113647	177.000000	1047.000000	65306.000000	251.055298	2.634731	0.187152		
Transversal 16	666.663269	91.000000	941.000000	65333.000000	232.111069	3.308779	0.192188	0	0
Transversal 17	719.074097	107.000000	997.000000	77660.000000	223.923447	2.682196	0.232568	0	0
Transversal 18	730.754211	168.000000	1023.000000	86229.000000	225.851303	4.326713	0.234995	0	0
Transversal 19	753.673767	95.000000	1113.000000	106268.000000	231.318741	7.765076	0.238919	0	0
Transversal 20	761.948730	119.000000	1071.000000	89148.000000	205.985092	5.852799	0.237062	0	0
Transversal 21	701.084229	231.000000	1045.000000	66603.000000	224.067184	3.145282	0.209680	0	0
Transversal 22	489.328125	68.000000	873.000000	31317.000000	204.824173	2.338849	0.132746	0	0
Transversal 23									
Transversal 24							<b>Durchschnitt</b>	0	0
Transversal 25									
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>									
Transversal 1	336.971771	30.000000	484.000000	83569.000000	106.269623	2.616186	0.164750		
Transversal 2	376.995300	30.000000	537.000000	80300.000000	101.492241	2.214577	0.145258		
Transversal 3	415.935822	140.000000	510.000000	77780.000000	75.830917	1.993897	0.124091		
Transversal 4	413.116425	150.000000	489.000000	60315.000000	65.035210	1.557887	0.096683		
Transversal 5	423.131134	212.000000	504.000000	51622.000000	64.374664	1.393647	0.078684		
Transversal 6	439.425751	228.000000	536.000000	44382.000000	56.646156	1.268855	0.063472		
Transversal 7	425.233337	284.000000	527.000000	38271.000000	54.849346	1.295874	0.053200		
Transversal 8	407.148651	115.000000	532.000000	60258.000000	73.476212	2.374780	0.091651		
Transversal 9	469.550446	337.000000	560.000000	51181.000000	51.025135	1.373443	0.067646		
Transversal 10	436.511627	243.000000	523.000000	75080.000000	52.858131	1.741857	0.116920		
Transversal 11	372.426819	94.000000	549.000000	122156.000000	101.747185	2.759501	0.220007		
Transversal 12	429.230560	188.000000	578.000000	160103.000000	61.467842	2.978031	0.254587		
Transversal 13	462.504395	215.000000	532.000000	157714.000000	45.170437	2.669827	0.232535		
Transversal 14	473.384613	177.000000	556.000000	160004.000000	57.060898	2.980722	0.230941		
Transversal 15	413.700714	173.000000	513.000000	117491.000000	79.004707	2.634731	0.187165		
Transversal 16	342.979523	195.000000	474.000000	100493.000000	61.490330	3.308779	0.192172	0	0
Transversal 17	489.629425	344.000000	564.000000	166474.000000	31.735043	2.682196	0.232615	0	0
Transversal 18	479.563751	353.000000	541.000000	169286.000000	34.452404	4.326713	0.234978	0	0
Transversal 19	482.872437	238.000000	581.000000	189286.000000	49.055199	7.765076	0.238954	0	0
Transversal 20	475.404755	316.000000	600.000000	179703.000000	46.415749	5.852799	0.237089	0	0
Transversal 21	522.980530	282.000000	595.000000	161078.000000	51.027802	3.145282	0.209700	0	0
Transversal 22	378.784607	159.000000	563.000000	73863.000000	119.090126	2.338849	0.132768	0	0

# Anhang

## Verdünnungsstufe

D7

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2_HWS_tra_2,5mm</b>							
Transversal 1	656.833313	164.000000	931.000000	31528.000000	219.869629	1.871046	0.095881
Transversal 2	702.235291	211.000000	905.000000	23876.000000	189.870605	1.630958	0.060293
Transversal 3	542.829773	0.000000	864.000000	25513.000000	251.578430	1.885420	0.099825
Transversal 4	457.217377	0.000000	857.000000	21032.000000	278.088867	1.796383	0.094085
Transversal 5	417.275848	0.000000	824.000000	12101.000000	282.348297	1.504816	0.060921
Transversal 6	380.566681	0.000000	773.000000	11417.000000	248.427841	1.310950	0.056619
Transversal 7	391.575745	0.000000	743.000000	12922.000000	237.118637	1.476857	0.060095
Transversal 8	558.470581	1.000000	852.000000	18988.000000	230.578629	1.694439	0.075638
Transversal 9	688.033325	3.000000	940.000000	41282.000000	213.928055	2.237079	0.115898
Transversal 10	824.232849	293.000000	1049.000000	60169.000000	183.547623	2.174558	0.166900
Transversal 11	736.716675	205.000000	917.000000	44203.000000	158.735809	2.267130	0.120959
Transversal 12	583.960754	65.000000	866.000000	59564.000000	219.227081	3.245221	0.214612
Transversal 13	611.107544	127.000000	842.000000	56833.000000	182.522430	2.997665	0.203788
Transversal 14	677.034485	76.000000	901.000000	78536.000000	170.834198	2.595567	0.264678
Transversal 15	719.082458	240.000000	874.000000	69751.000000	156.284363	2.895868	0.220076
Transversal 16	787.055542	274.000000	921.000000	85002.000000	136.085724	2.548773	0.258328
Transversal 17	895.700012	142.000000	1130.000000	125398.000000	150.262375	2.748659	0.361008
Transversal 18	693.482117	237.000000	908.000000	77670.000000	178.314682	2.847013	0.240250
Transversal 19	592.821411	0.000000	839.000000	66396.000000	213.286484	2.974562	0.250479
Transversal 20	738.127258	97.000000	909.000000	81194.000000	176.383957	3.457226	0.237823
Transversal 21	787.365662	199.000000	947.000000	105507.000000	148.401123	4.018100	0.294679
Transversal 22							
Transversal 23							
Transversal 24							
Transversal 25							
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>							
Transversal 1	391.054413	157.000000	544.000000	57485.000000	86.870850	1.871046	0.095939
Transversal 2	388.391754	294.000000	534.000000	37674.000000	59.093067	1.630958	0.060346
Transversal 3	402.251648	172.000000	488.000000	60740.000000	56.713924	1.885420	0.099856
Transversal 4	415.920288	149.000000	534.000000	57397.000000	90.293602	1.796383	0.094146
Transversal 5	459.933319	210.000000	581.000000	41394.000000	73.952728	1.504816	0.060955
Transversal 6	445.277100	232.000000	552.000000	36958.000000	74.367134	1.310950	0.056660
Transversal 7	427.234680	357.000000	501.000000	41869.000000	33.828495	1.476857	0.060141
Transversal 8	462.403351	345.000000	535.000000	55026.000000	40.459507	1.694439	0.075689
Transversal 9	365.856354	156.000000	467.000000	66220.000000	75.195976	2.237079	0.115928
Transversal 10	318.025116	54.000000	496.000000	76008.000000	104.387489	2.174558	0.166930
Transversal 11	480.053467	341.000000	565.000000	89770.000000	43.026962	2.267130	0.121010
Transversal 12	417.928131	173.000000	511.000000	133737.000000	62.030766	3.245221	0.214669

# Anhang

Transversal 13	370.834412	102.000000	539.000000	114217.000000	82.548073	2.997665	0.203842
Transversal 14	474.157745	290.000000	556.000000	177335.000000	34.619404	2.595567	0.264723
Transversal 15	441.496887	158.000000	532.000000	141279.000000	53.607712	2.895868	0.220088
Transversal 16	408.223450	343.000000	475.000000	146144.000000	26.729275	2.548773	0.258364
Transversal 17	271.937378	23.000000	440.000000	134609.000000	108.449699	2.748659	0.361062
Transversal 18	307.090149	92.000000	415.000000	109017.000000	62.159920	2.847013	0.240310
Transversal 19	326.673065	162.000000	428.000000	118909.000000	55.259769	2.974562	0.250475
Transversal 20	397.857941	88.000000	499.000000	140046.000000	77.459419	3.457226	0.237850
Transversal 21	399.596741	239.000000	484.000000	171427.000000	38.879734	4.018100	0.294695

## Verdünnungsstufe

D7

## post Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbar keit	Heterogen ität
<b>t2_HWS_tra_2, 5mm</b>									
Transversal 1	504.422211	31.000000	899.000000	22699.000000	222.612213	1.995367	0.094601		
Transversal 2	437.108093	74.000000	736.000000	16173.000000	159.595108	1.710998	0.073666		
Transversal 3	314.596497	0.000000	582.000000	17932.000000	155.437271	2.535869	0.111834		
Transversal 4	301.140625	0.000000	668.000000	19273.000000	157.446075	2.671717	0.124297		
Transversal 5	284.016663	0.000000	561.000000	17041.000000	129.700104	2.475576	0.116679		
Transversal 6	238.302322	0.000000	476.000000	10247.000000	141.032333	2.180836	0.087056		
Transversal 7	287.600006	0.000000	506.000000	14380.000000	142.703629	2.185587	0.087771		
Transversal 8	338.727264	26.000000	532.000000	22356.000000	151.336044	2.540190	0.138258		
Transversal 9	427.628876	61.000000	629.000000	41480.000000	133.764435	2.405429	0.213108		
Transversal 10	408.132080	77.000000	656.000000	43262.000000	142.554977	2.359283	0.253240		
Transversal 11	375.469696	53.000000	690.000000	49562.000000	124.847832	2.972216	0.310665		
Transversal 12	323.310547	3.000000	678.000000	52053.000000	137.871811	3.556270	0.406954		
Transversal 13	239.837692	0.000000	714.000000	45809.000000	174.531067	3.742770	0.465278	1	3
Transversal 14	246.012268	0.000000	687.000000	40100.000000	179.439392	3.189971	0.380770	1	3
Transversal 15	265.472382	0.000000	726.000000	43272.000000	185.554230	2.998764	0.382598	1	3
Transversal 16	333.214294	0.000000	869.000000	65310.000000	178.159409	3.121904	0.460219	1	3
Transversal 17	433.709930	135.000000	836.000000	56816.000000	181.657700	2.556977	0.310789	1	3
Transversal 18	433.477051	83.000000	741.000000	47249.000000	164.862213	2.817748	0.251067	1	2
Transversal 19	470.692871	0.000000	803.000000	65897.000000	178.271759	4.464942	0.310670	1	2
Transversal 20									
Transversal 21							<b>Durchschnitt</b>	1	3
Transversal 22									
Transversal 23									
Transversal 24									
Transversal 25									
<b>t2_fl2d_trans_h emo</b>									
Transversal 1	592.659851	66.000000	881.000000	87121.000000	176.406845	1.995367	0.094658		

## Anhang

Transversal 2	647.276794	449.000000	800.000000	72495.000000	71.798920	1.710998	0.073689		
Transversal 3	544.051147	216.000000	728.000000	95753.000000	105.126335	2.535869	0.111885		
Transversal 4	560.404053	193.000000	733.000000	110960.000000	87.558594	2.671717	0.124322		
Transversal 5	567.599976	260.000000	759.000000	105006.000000	85.793999	2.475576	0.116709		
Transversal 6	561.392883	199.000000	764.000000	78595.000000	80.208244	2.180836	0.087075		
Transversal 7	615.220581	297.000000	740.000000	83670.000000	69.738205	2.185587	0.087800		
Transversal 8	597.713623	289.000000	745.000000	131497.000000	74.830132	2.540190	0.138317		
Transversal 9	400.665619	48.000000	632.000000	127011.000000	166.828415	2.405429	0.213133		
Transversal 10	568.719116	261.000000	727.000000	202464.000000	106.981712	2.359283	0.253307		
Transversal 11	529.869080	109.000000	690.000000	234732.000000	116.738838	2.972216	0.310696		
Transversal 12	453.935547	71.000000	741.000000	260559.000000	203.625137	3.556270	0.406994		
Transversal 13	359.866455	55.000000	760.000000	231754.000000	200.010696	3.742770	0.465305	1	3
Transversal 14	456.692596	41.000000	748.000000	246614.000000	223.537949	3.189971	0.380797	1	3
Transversal 15	369.218292	38.000000	694.000000	197901.000000	233.340897	2.998764	0.382676	1	3
Transversal 16	330.838806	35.000000	566.000000	211406.000000	156.267441	3.121904	0.460274	1	2
Transversal 17	417.476410	56.000000	572.000000	185777.000000	102.650497	2.556977	0.310844	1	1
Transversal 18	400.368713	119.000000	566.000000	143332.000000	95.140984	2.817748	0.251074	1	0
Transversal 19	510.753784	69.000000	623.000000	236479.000000	75.131073	4.464942	0.310684	1	0
Transversal 20									
Transversal 21							<b>Durchschnitt</b>	1	2

### Verdünnungsstufe

D8

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2 HWS tra 2,5mm</b>							
Transversal 1	952.712341	123.000000	1677.000000	69548.000000	428.340973	2.919843	0.150612
Transversal 2	1007.043457	0.000000	1871.000000	69486.000000	509.147675	2.707951	0.144609
Transversal 3	963.351624	0.000000	1771.000000	87665.000000	518.941284	3.121659	0.183756
Transversal 4	956.103455	0.000000	1702.000000	83181.000000	455.825653	2.879780	0.179931
Transversal 5	950.410950	0.000000	1436.000000	69380.000000	365.801849	2.068361	0.154070
Transversal 6	911.833313	0.000000	1454.000000	65652.000000	391.249725	2.323647	0.160717
Transversal 7	993.400024	186.000000	1480.000000	74505.000000	350.820435	2.390599	0.177521
Transversal 8	998.799988	88.000000	1437.000000	69916.000000	345.343414	2.356201	0.161866
Transversal 9	994.528564	155.000000	1431.000000	69617.000000	341.901367	2.499987	0.167971
Transversal 10	921.426453	6.000000	1417.000000	62657.000000	370.814972	2.272753	0.155356
Transversal 11	987.095215	85.000000	1503.000000	62187.000000	360.050964	2.212584	0.144165
Transversal 12	960.177979	17.000000	1467.000000	113301.000000	370.158203	3.689275	0.241984
Transversal 13	1100.282471	0.000000	1724.000000	144137.000000	420.831604	3.423651	0.288604
Transversal 14	1024.215576	7.000000	1581.000000	171044.000000	394.270050	6.388739	0.324517
Transversal 15	1010.132812	79.000000	1449.000000	129297.000000	354.613037	3.705122	0.286859
Transversal 16	908.764709	94.000000	1439.000000	77245.000000	311.941803	3.428973	0.179817

## Anhang

Transversal 17	983.655579	174.000000	1412.000000	88529.000000	309.540192	2.728231	0.208192
Transversal 18	1050.534424	131.000000	1486.000000	121862.000000	321.397095	3.342029	0.270485
Transversal 19	1073.300049	93.000000	1486.000000	160995.000000	354.077484	3.859459	0.345341
Transversal 20	1125.870728	0.000000	1670.000000	165503.000000	413.780426	3.548972	0.344502
Transversal 21	1069.248169	107.000000	1631.000000	150764.000000	372.944855	3.735200	0.316646
Transversal 22	875.514038	436.000000	1213.000000	93680.000000	201.951385	3.487493	0.223686
Transversal 23	684.400024	190.000000	1065.000000	10266.000000	289.558228	1.019288	0.037568
Transversal 24	1034.558838	140.000000	1637.000000	175875.000000	374.169495	4.699005	0.385710
Transversal 25	957.901978	172.000000	1612.000000	146559.000000	285.277313	4.658424	0.332722
<b>t2 fl2d trans hemo</b>							
Transversal 1	357.666656	65.000000	609.000000	83694.000000	124.036919	2.919843	0.150640
Transversal 2	254.454132	53.000000	415.000000	55471.000000	95.514763	2.707951	0.144649
Transversal 3	362.503510	52.000000	578.000000	102951.000000	133.879898	3.121659	0.183782
Transversal 4	408.326172	123.000000	593.000000	113923.000000	71.034981	2.879780	0.179974
Transversal 5	342.098663	42.000000	602.000000	76288.000000	111.375259	2.068361	0.154130
Transversal 6	414.665222	164.000000	529.000000	96617.000000	71.422791	2.323647	0.160768
Transversal 7	459.038757	281.000000	556.000000	118432.000000	48.811623	2.390599	0.177580
Transversal 8	438.000000	324.000000	518.000000	98112.000000	40.492706	2.356201	0.161901
Transversal 9	448.408905	334.000000	540.000000	110757.000000	47.404152	2.499987	0.168019
Transversal 10	425.486725	302.000000	532.000000	96160.000000	51.749325	2.272753	0.155417
Transversal 11	429.971161	285.000000	530.000000	89434.000000	46.418068	2.212584	0.144222
Transversal 12	424.073364	115.000000	512.000000	156059.000000	60.861504	3.689275	0.242007
Transversal 13	355.503571	67.000000	522.000000	149667.000000	107.000793	3.423651	0.288633
Transversal 14	347.158417	59.000000	482.000000	175315.000000	70.312523	6.388739	0.324536
Transversal 15	413.269226	162.000000	519.000000	171920.000000	68.494545	3.705122	0.286913
Transversal 16	284.618530	165.000000	375.000000	76847.000000	35.031887	3.428973	0.179869
Transversal 17	372.345642	291.000000	433.000000	110959.000000	31.270912	2.728231	0.208257
Transversal 18	429.187164	217.000000	513.000000	167383.000000	41.569752	3.342029	0.270510
Transversal 19	410.189423	62.000000	492.000000	201403.000000	60.168255	3.859459	0.345360
Transversal 20	378.613495	107.000000	481.000000	185142.000000	61.201290	3.548972	0.344550
Transversal 21	356.464600	52.000000	501.000000	161122.000000	90.656372	3.735200	0.316678
Transversal 22	361.116425	40.000000	511.000000	120974.000000	103.591881	3.487493	0.223710
Transversal 23	398.149994	246.000000	460.000000	23889.000000	43.529388	1.019288	0.037578
Transversal 24	366.409241	43.000000	518.000000	205922.000000	111.419052	4.699005	0.385724
Transversal 25	404.952179	94.000000	529.000000	203286.000000	99.633621	4.658424	0.332753

### Verdünnungsstufe

D8

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
<b>t2_HWS_tra_2, 5mm</b>									
Transversal 1	1111.380981	21.000000	1996.000000	46678.000000	604.716248	2.117050	0.078575		
Transversal 2	1267.900024	74.000000	1952.000000	50716.000000	546.146912	1.927186	0.078981		
Transversal 3	1032.677979	0.000000	1613.000000	60928.000000	467.020721	2.183544	0.120404		

## Anhang

Transversal 4	890.8333 13	0.00000 0	1478.000 000	48105.000000	404.726 166	2.2588 21	0.107457		
Transversal 5	951.9629 52	156.000 000	1404.000 000	51406.000000	319.602 875	1.8231 67	0.124914		
Transversal 6	966.3846 44	157.000 000	1341.000 000	50252.000000	345.983 063	1.8589 73	0.116316		
Transversal 7	920.3275 76	109.000 000	1380.000 000	53379.000000	354.554 382	2.0857 28	0.134869		
Transversal 8	941.5686 04	271.000 000	1413.000 000	48020.000000	308.513 855	1.8704 63	0.118351		
Transversal 9	848.2391 36	97.0000 00	1332.000 000	39019.000000	364.432 404	1.8804 13	0.100215		
Transversal 10	843.8666 38	0.00000 0	1372.000 000	37974.000000	406.123 810	1.7383 63	0.093493		
Transversal 11	1013.736 816	280.000 000	1364.000 000	38522.000000	315.951 050	1.6075 73	0.084256		
Transversal 12	1052.862 793	7.00000 00	1550.000 000	107392.000000	378.153 778	3.4442 93	0.190083		
Transversal 13	1166.341 431	76.0000 00	1594.000 000	143460.000000	356.202 240	3.5992 21	0.250473		
Transversal 14	1045.719 482	136.000 000	1450.000 000	145355.000000	337.049 316	5.6172 01	0.248742		
Transversal 15	1042.599 976	76.0000 00	1427.000 000	93834.000000	391.045 288	3.0822 83	0.219154		
Transversal 16	992.6825 56	46.0000 00	1487.000 000	125078.000000	335.958 862	4.2880 99	0.261560		
Transversal 17	1040.979 126	92.0000 00	1402.000 000	99934.000000	355.658 691	3.1193 06	0.210023		
Transversal 18	1061.603 394	0.00000 0	1429.000 000	123146.000000	355.577 881	3.2402 26	0.264572	0	0
Transversal 19	1008.775 391	0.00000 0	1518.000 000	139211.000000	406.944 305	3.8507 82	0.302622	0	0
Transversal 20	1043.925 049	226.000 000	1405.000 000	125271.000000	305.149 872	3.3170 30	0.279856	0	0
Transversal 21	780.4941 41	79.0000 00	1120.000 000	66342.000000	228.826 401	3.3778 02	0.170234	1	1
Transversal 22	640.3947 14	73.0000 00	1088.000 000	48670.000000	262.868 134	3.2224 59	0.161417	1	1
Transversal 23	914.2393 19	5.00000 0	1313.000 000	106966.000000	311.918 549	4.4047 20	0.226745	1	1
Transversal 24	832.1517 33	26.0000 00	1297.000 000	120662.000000	253.006 714	4.6277 38	0.301626	1	2
Transversal 25							<b>Durchsch nitt</b>	1	1
<b>t2_fl2d_trans_h emo</b>									
Transversal 1	367.4015 81	86.0000 00	574.0000 00	46660.000000	133.284 988	2.1170 50	0.078612		
Transversal 2	502.8780 52	161.000 000	632.0000 00	61854.000000	80.4010 01	1.9271 86	0.078987		
Transversal 3	465.0000 00	45.0000 00	660.0000 00	82770.000000	110.044 159	2.1835 44	0.120443		
Transversal 4	380.6484 99	50.0000 00	610.0000 00	62807.000000	149.592 606	2.2588 21	0.107482		
Transversal 5	443.3513 49	78.0000 00	576.0000 00	82020.000000	98.4579 47	1.8231 67	0.124948		
Transversal 6	505.1470 64	290.000 000	581.0000 00	85875.000000	47.8063 96	1.8589 73	0.116318		
Transversal 7	482.8159 18	233.000 000	582.0000 00	97046.000000	75.1346 13	2.0857 28	0.134884		
Transversal 8	495.2588 20	357.000 000	558.0000 00	84194.000000	42.0965 81	1.8704 63	0.118392		
Transversal 9	490.9605 41	208.000 000	578.0000 00	74626.000000	67.9519 58	1.8804 13	0.100246		
Transversal 10	491.5454 41	233.000 000	574.0000 00	70291.000000	65.1332 02	1.7383 63	0.093524		
Transversal 11	512.2661 13	434.000 000	588.0000 00	63521.000000	38.2439 96	1.6075 73	0.084281		
Transversal 12	406.8819 58	51.0000 00	591.0000 00	117182.000000	151.879 166	3.4442 93	0.190145		
Transversal 13	445.6464 23	91.0000 00	607.0000 00	168900.000000	103.056 854	3.5992 21	0.250518		
Transversal 14	528.9025 27	318.000 000	625.0000 00	211561.000000	54.1070 40	5.6172 01	0.248740		
Transversal 15	503.5481 87	335.000 000	617.0000 00	151568.000000	41.7827 15	3.0822 83	0.219181		
Transversal 16	394.5025 94	65.0000 00	545.0000 00	151489.000000	68.8681 72	4.2880 99	0.261599		
Transversal 17	494.6549 38	258.000 000	584.0000 00	154827.000000	44.6140 40	3.1193 06	0.210000		
Transversal 18	492.4605 41	116.000 000	567.0000 00	187135.000000	56.3853 72	3.2402 26	0.264614	0	0
Transversal 19	470.3522 64	70.0000 00	584.0000 00	206955.000000	101.775 047	3.8507 82	0.302621	0	0

## Anhang

Transversal 20	478.5517 27	287.000 000	601.0000 00	194292.000000	67.0706 71	3.3170 30	0.279920	1	1
Transversal 21	420.5917 66	189.000 000	572.0000 00	112298.000000	93.2804 11	3.3778 02	0.170249	0	0
Transversal 22	437.9645 69	241.000 000	567.0000 00	111243.000000	63.4461 17	3.2224 59	0.161443	0	0
Transversal 23	490.2661 13	198.000 000	579.0000 00	175025.000000	59.3651 73	4.4047 20	0.226720	0	0
Transversal 24	494.0964 97	120.000 000	574.0000 00	225308.000000	69.3678 13	4.6277 38	0.301673	0	0
Transversal 25							<b>Durchsch nitt</b>	0	0

### Verdünnungsstufe

D9

nativ

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
<b>t2 HWS tra 2,5mm</b>							
Transversal 1	974.779541	0.000000	1592.000000	123797.000000	423.244415	4.236218	0.259478
Transversal 2	927.790466	0.000000	1603.000000	97418.000000	464.265167	3.789471	0.216202
Transversal 3	900.725281	0.000000	1457.000000	81966.000000	408.573120	3.558999	0.182271
Transversal 4	955.267456	28.000000	1481.000000	82153.000000	409.515045	3.344757	0.186740
Transversal 5	1045.484863	0.000000	1477.000000	103503.000000	375.241211	3.071038	0.231828
Transversal 6	1183.537354	14.000000	1685.000000	158594.000000	409.318085	3.359230	0.315422
Transversal 7	1296.091431	18.000000	1676.000000	212559.000000	400.845123	3.300877	0.393008
Transversal 8	1222.530396	154.000000	1547.000000	221278.000000	338.665375	3.362661	0.442247
Transversal 9	1182.406250	348.000000	1662.000000	151348.000000	307.162598	3.173339	0.305206
Transversal 10	925.796631	147.000000	1414.000000	109244.000000	370.672546	3.867366	0.232397
Transversal 11	989.810791	104.000000	1460.000000	146492.000000	333.739746	4.964420	0.331194
Transversal 12	1113.955322	173.000000	1592.000000	249526.000000	328.957397	5.083343	0.491904
Transversal 13	1149.160522	107.000000	1545.000000	250517.000000	349.490112	5.039750	0.540671
Transversal 14	1160.161011	156.000000	1487.000000	273798.000000	319.225403	4.957885	0.578325
Transversal 15	1170.058594	104.000000	1603.000000	279644.000000	330.267212	4.857265	0.577578
Transversal 16	1239.868896	134.000000	1614.000000	302528.000000	342.668091	4.245325	0.609134
Transversal 17	1259.117676	207.000000	1586.000000	342480.000000	323.615997	4.280451	0.665843
Transversal 18	1245.162720	78.000000	1580.000000	260239.000000	369.656036	3.187181	0.521145
Transversal 19	1147.475830	59.000000	1527.000000	260477.000000	356.700378	4.227918	0.530438
Transversal 20	946.134827	0.000000	1491.000000	168412.000000	419.183624	4.689263	0.412329
Transversal 21							
Transversal 22							
Transversal 23							
Transversal 24							
Transversal 25							

## Anhang

t2 fl2d trans hemo							
Transversal 1	597.982300	189.000000	815.000000	236801.000000	133.802841	4.236218	0.259544
Transversal 2	608.217102	263.000000	785.000000	198887.000000	112.867889	3.789471	0.216239
Transversal 3	588.574036	200.000000	718.000000	163035.000000	90.693016	3.558999	0.182273
Transversal 4	574.674927	183.000000	739.000000	162633.000000	94.265472	3.344757	0.186764
Transversal 5	604.700012	290.000000	764.000000	199551.000000	75.357979	3.071038	0.231842
Transversal 6	478.815155	70.000000	679.000000	214988.000000	140.345566	3.359230	0.315458
Transversal 7	453.423859	83.000000	630.000000	247116.000000	102.201942	3.300877	0.393074
Transversal 8	514.853638	344.000000	612.000000	316635.000000	51.081543	3.362661	0.442312
Transversal 9	523.844177	393.000000	629.000000	225253.000000	51.996201	3.173339	0.305253
Transversal 10	348.753632	84.000000	470.000000	120320.000000	87.247238	3.867366	0.232408
Transversal 11	447.971069	243.000000	571.000000	216818.000000	62.990086	4.964420	0.331180
Transversal 12	474.314911	198.000000	579.000000	343404.000000	60.760349	5.083343	0.491905
Transversal 13	476.082214	301.000000	597.000000	358966.000000	49.358734	5.039750	0.540735
Transversal 14	478.022461	302.000000	575.000000	382896.000000	50.607555	4.957885	0.578333
Transversal 15	438.485199	260.000000	534.000000	355173.000000	46.702358	4.857265	0.577639
Transversal 16	429.045563	255.000000	507.000000	357824.000000	49.676796	4.245325	0.609176
Transversal 17	454.002167	270.000000	552.000000	418590.000000	54.517586	4.280451	0.665860
Transversal 18	459.579376	274.000000	578.000000	329978.000000	68.137009	3.187181	0.521177
Transversal 19	449.278595	255.000000	604.000000	333814.000000	68.612457	4.227918	0.530462
Transversal 20	357.561462	92.000000	586.000000	215252.000000	91.677422	4.689263	0.412397

### Verdünnungsstufe

D9

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
t2_HWS_tra_2,5mm									
Transversal 1	1015.391907	37.000000	1465.000000	75139.000000	352.151184	2.953685	0.163742		
Transversal 2	967.738098	20.000000	1500.000000	81290.000000	387.178223	3.206132	0.179803		
Transversal 3	927.444458	0.000000	1410.000000	66776.000000	376.356720	3.050174	0.153453		
Transversal 4	964.728577	34.000000	1382.000000	67531.000000	341.898376	2.942805	0.152885		
Transversal 5	1018.379761	151.000000	1363.000000	80452.000000	298.626465	2.916217	0.178817		
Transversal 6	1093.544556	217.000000	1470.000000	110448.000000	301.752747	3.061575	0.237620		
Transversal 7	1224.638916	101.000000	1559.000000	176348.000000	342.163177	3.130620	0.350539		
Transversal 8	1226.845215	280.000000	1509.000000	206110.000000	282.999084	3.203372	0.398803		
Transversal 9	1150.577148	203.000000	1482.000000	171436.000000	287.758240	3.531957	0.364296		
Transversal 10	970.606079	275.000000	1514.000000	96090.000000	338.317383	3.518962	0.203127		
Transversal 11	868.806702	140.000000	1241.000000	103388.000000	306.253448	5.184576	0.226131		
Transversal 12	994.342224	49.000000	1509.000000	185942.000000	337.428680	5.208163	0.408683		
Transversal 13	1092.622314	27.000000	1527.000000	205413.000000	337.179535	5.270459	0.465686		
Transversal 14	1076.130005	31.000000	1495.000000	239977.000000	323.853210	5.030509	0.517694		

## Anhang

Transversal 15	1104.004639	63.000000	1454.000000	240673.000000	300.919891	4.860005	0.533467	0	0
Transversal 16	1151.837280	158.000000	1440.000000	240734.000000	284.546112	4.622089	0.500476	0	0
Transversal 17	1181.834717	190.000000	1485.000000	293095.000000	308.401093	4.354164	0.582535	0	0
Transversal 18	1145.650635	70.000000	1518.000000	285267.000000	307.588074	4.651991	0.623994	0	0
Transversal 19	1143.465088	54.000000	1487.000000	245845.000000	313.813080	4.359851	0.520659	0	0
Transversal 20	1045.660400	215.000000	1360.000000	166260.000000	268.027069	4.311352	0.360377	0	0
Transversal 21	851.612244	114.000000	1234.000000	83458.000000	244.362900	4.239055	0.201763	0	0
Transversal 22									
Transversal 23							<b>Durchschnitt</b>	0	0
Transversal 24									
Transversal 25									
<b>t2 fl2d trans_hemo</b>									
Transversal 1	496.046204	231.000000	644.000000	118059.000000	77.994766	2.953685	0.163750		
Transversal 2	513.604492	201.000000	626.000000	137646.000000	71.367172	3.206132	0.179840		
Transversal 3	550.233459	317.000000	667.000000	124903.000000	66.052361	3.050174	0.153494		
Transversal 4	555.497864	342.000000	676.000000	129431.000000	63.998455	2.942805	0.152901		
Transversal 5	585.898804	390.000000	726.000000	150576.000000	59.864151	2.916217	0.178844		
Transversal 6	603.084778	313.000000	749.000000	206255.000000	93.204819	3.061575	0.237672		
Transversal 7	488.682281	61.000000	695.000000	239943.000000	133.420776	3.130620	0.350569		
Transversal 8	620.936951	296.000000	750.000000	344620.000000	67.197411	3.203372	0.398841		
Transversal 9	655.246521	481.000000	796.000000	332210.000000	56.592087	3.531957	0.364338		
Transversal 10	578.557983	394.000000	731.000000	159682.000000	66.505447	3.518962	0.203161		
Transversal 11	444.833801	144.000000	620.000000	160585.000000	92.292671	5.184576	0.226139		
Transversal 12	645.297668	311.000000	777.000000	392341.000000	80.861725	5.208163	0.408713		
Transversal 13	771.536499	478.000000	908.000000	507671.000000	80.367783	5.270459	0.465725		
Transversal 14	767.645874	315.000000	895.000000	565755.000000	85.103836	5.030509	0.517746		
Transversal 15	707.157898	406.000000	824.000000	524004.000000	70.850906	4.860005	0.533474	0	0
Transversal 16	634.565186	407.000000	735.000000	448003.000000	67.203690	4.622089	0.500471	0	0
Transversal 17	560.990234	341.000000	651.000000	460573.000000	64.310066	4.354164	0.582587	0	0
Transversal 18	626.501709	261.000000	766.000000	545683.000000	88.490219	4.651991	0.624030	0	0
Transversal 19	581.565308	287.000000	716.000000	418727.000000	81.919388	4.359851	0.520718	0	0
Transversal 20	525.166016	249.000000	772.000000	272036.000000	100.288689	4.311352	0.360392	0	0
Transversal 21	461.528625	209.000000	737.000000	137074.000000	120.766396	4.239055	0.201796	0	0
							<b>Durchschnitt</b>	0	0

**Verdünnungsstufe**

**D10**

**nativ**

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area
t2_HWS_tra_2,5m							
Transversal 1	991.581177	16.000000	1486.000000	116015.000000	366.438751	3.295128	0.241829

## Anhang

Transversal 2	905.054077	0.000000	1448.000000	100461.000000	362.913513	3.079370	0.240464
Transversal 3	767.466675	0.000000	1254.000000	80584.000000	380.853973	2.901581	0.226777
Transversal 4	810.967407	77.000000	1214.000000	74609.000000	336.938446	2.697088	0.198666
Transversal 5	798.431824	0.000000	1220.000000	70262.000000	363.866852	2.505754	0.194034
Transversal 6	783.514038	11.000000	1283.000000	83836.000000	348.295807	3.059957	0.224949
Transversal 7	777.084717	0.000000	1245.000000	91696.000000	358.876007	3.431072	0.255003
Transversal 8	766.387085	23.000000	1266.000000	71274.000000	326.091736	3.072097	0.203435
Transversal 9	777.670227	1.000000	1153.000000	73101.000000	332.623871	3.010624	0.204482
Transversal 10	740.443481	0.000000	1171.000000	85151.000000	381.510468	2.961421	0.270160
Transversal 11	876.387390	0.000000	1233.000000	97279.000000	352.573883	2.932390	0.248384
Transversal 12	1050.593506	307.000000	1450.000000	129223.000000	264.157806	2.907003	0.291522
Transversal 13	1072.686157	268.000000	1519.000000	146958.000000	266.731079	3.336309	0.313617
Transversal 14	908.015381	172.000000	1302.000000	118042.000000	265.576599	3.406810	0.275979
Transversal 15	753.603943	155.000000	1053.000000	76114.000000	240.793060	3.477429	0.224676
Transversal 16	730.298584	0.000000	1134.000000	105163.000000	283.686951	3.918250	0.323157
Transversal 17	850.111816	19.000000	1222.000000	129217.000000	287.460663	3.567329	0.349874
Transversal 18	963.461548	165.000000	1159.000000	137775.000000	221.919052	3.123612	0.353208
Transversal 19	1018.212646	241.000000	1164.000000	177169.000000	166.483215	3.316509	0.430936
Transversal 20	1067.830933	265.000000	1386.000000	227448.000000	164.300659	3.764495	0.521677
Transversal 21	985.739746	485.000000	1235.000000	215877.000000	176.374100	3.964722	0.543968
Transversal 22	809.958008	132.000000	1131.000000	96385.000000	239.368362	3.560941	0.263173
Transversal 23	797.708557	0.000000	1119.000000	139599.000000	332.244781	3.856211	0.416319
Transversal 24	932.461914	15.000000	1246.000000	195817.000000	292.703369	4.168730	0.486398
Transversal 25	994.551453	17.000000	1191.000000	241676.000000	209.122879	4.567853	0.584333
<b>t2 fl2d trans hem o</b>							
Transversal 1	557.840515	230.000000	881.000000	206401.000000	125.358963	3.295128	0.241842
Transversal 2	544.168091	241.000000	917.000000	194268.000000	119.097916	3.079370	0.240476
Transversal 3	509.868652	86.000000	859.000000	170806.000000	167.078812	2.901581	0.226828
Transversal 4	644.126709	268.000000	796.000000	188085.000000	71.755508	2.697088	0.198675
Transversal 5	624.380310	57.000000	720.000000	177324.000000	102.930847	2.505754	0.194064
Transversal 6	635.602356	299.000000	756.000000	214198.000000	74.543068	3.059957	0.224970
Transversal 7	660.527588	68.000000	859.000000	251661.000000	134.194412	3.431072	0.255022
Transversal 8	665.473694	114.000000	848.000000	202304.000000	110.897591	3.072097	0.203468
Transversal 9	687.146179	76.000000	812.000000	206831.000000	99.156761	3.010624	0.204514
Transversal 10	646.370544	85.000000	758.000000	254670.000000	99.068741	2.961421	0.270206
Transversal 11	673.008118	129.000000	782.000000	248340.000000	95.596062	2.932390	0.248421
Transversal 12	583.901672	56.000000	812.000000	243487.000000	116.113686	2.907003	0.291523
Transversal 13	652.594238	433.000000	830.000000	294320.000000	47.071404	3.336309	0.313664
Transversal 14	705.470276	439.000000	834.000000	285010.000000	61.850586	3.406810	0.276043
Transversal 15	335.043732	62.000000	589.000000	114920.000000	93.862137	3.477429	0.224732
Transversal 16	539.656860	177.000000	648.000000	256337.000000	49.269707	3.918250	0.323242
Transversal 17	558.411072	307.000000	649.000000	282556.000000	38.723045	3.567329	0.349887
Transversal 18	585.028687	487.000000	683.000000	285494.000000	27.196884	3.123612	0.353247
Transversal 19	557.021729	458.000000	626.000000	333656.000000	23.148302	3.316509	0.430969
Transversal 20	565.390869	425.000000	661.000000	409343.000000	39.676601	3.764495	0.521705
Transversal 21	518.158997	312.000000	602.000000	394319.000000	54.796703	3.964722	0.544021
Transversal 22	521.558777	323.000000	614.000000	199757.000000	44.704979	3.560941	0.263196

# Anhang

Transversal 23	555.840942	215.000000	641.000000	328502.000000	62.051632	3.856211	0.416327
Transversal 24	500.020203	66.000000	686.000000	346514.000000	114.731506	4.168730	0.486450
Transversal 25	579.141663	107.000000	667.000000	478371.000000	55.546280	4.567853	0.584345

## Verdünnungsstufe

D10

post  
Kontrastmittelgabe

Sequenzen:	Mean	Min	Max	Total	SDev	Length	Area	Sichtbarkeit	Heterogenität
<b>t2_HWS_tra_2,5mm</b>									
Transversal 1	897.663391	0.000000	1495.000000	90664.000000	451.337280	2.848609	0.223254		
Transversal 2	908.652161	0.000000	1472.000000	83596.000000	451.933258	2.802951	0.202868		
Transversal 3	948.088623	13.000000	1493.000000	74899.000000	446.783600	2.401606	0.171901		
Transversal 4	1017.723694	0.000000	1457.000000	77347.000000	373.976471	2.150160	0.158419		
Transversal 5	936.081421	16.000000	1495.000000	80503.000000	426.549683	3.102827	0.189425		
Transversal 6	880.968079	2.000000	1418.000000	82811.000000	395.332733	2.981014	0.197436		
Transversal 7	1007.689209	162.000000	1396.000000	74569.000000	332.189972	2.571081	0.162097		
Transversal 8	1047.931763	125.000000	1429.000000	92218.000000	351.222321	2.386562	0.187650		
Transversal 9	1157.244629	158.000000	1514.000000	108781.000000	345.094177	2.621636	0.213492		
Transversal 10	1286.635376	123.000000	1714.000000	123517.000000	345.589600	2.525731	0.223781		
Transversal 11	1306.663696	349.000000	1822.000000	143733.000000	309.224213	2.659767	0.254771		
Transversal 12	1154.405151	17.000000	1487.000000	133911.000000	336.540375	3.429643	0.260409		
Transversal 13	1041.706543	0.000000	1380.000000	95837.000000	382.421112	2.960539	0.213602		
Transversal 14	966.699036	15.000000	1331.000000	99570.000000	341.294800	3.060443	0.232446		
Transversal 15	1035.972046	40.000000	1446.000000	148144.000000	361.787933	3.839064	0.310821		
Transversal 16	1103.060059	9.000000	1438.000000	165459.000000	325.426819	3.722073	0.349159		
Transversal 17	1233.918945	106.000000	1479.000000	182620.000000	247.960495	3.073108	0.349794		
Transversal 18	1287.798828	346.000000	1539.000000	230516.000000	193.183960	3.251185	0.444919	0	0
Transversal 19	1324.240723	528.000000	1743.000000	286036.000000	186.854279	3.740714	0.525125	0	0
Transversal 20	864.238098	87.000000	1437.000000	199639.000000	387.345215	4.464015	0.543663	1	2
Transversal 21	1041.070312	150.000000	1390.000000	133257.000000	321.756958	3.502745	0.287327	0	0
Transversal 22	1069.171143	0.000000	1391.000000	199935.000000	352.943085	3.875700	0.426737	0	0
Transversal 23	1231.145020	64.000000	1580.000000	246229.000000	305.125549	4.185183	0.464119	0	0
Transversal 24	1198.893921	0.000000	1508.000000	293729.000000	239.442596	4.632710	0.580814	0	0
Transversal 25							<b>Durchschnitt</b>	0	0
<b>t2_fl2d_trans_hemo</b>									
Transversal 1	627.972290	112.000000	1092.000000	204091.000000	237.021042	2.848609	0.223287		
Transversal 2	662.480103	80.000000	886.000000	200069.000000	154.087036	2.802951	0.202923		

## Anhang

Transversal 3	641.6205 44	113.000 000	803.0000 00	162330.000000	139.724 594	2.4016 06	0.171926		
Transversal 4	684.3016 97	156.000 000	849.0000 00	158758.000000	100.328 224	2.1501 60	0.158470		
Transversal 5	645.9100 34	87.0000 00	815.0000 00	186668.000000	163.668 320	3.1028 27	0.189448		
Transversal 6	585.9097 29	89.0000 00	741.0000 00	175187.000000	124.365 639	2.9810 14	0.197467		
Transversal 7	655.2970 58	261.000 000	786.0000 00	156616.000000	69.7528 00	2.5710 81	0.162124		
Transversal 8	659.3735 96	268.000 000	754.0000 00	180009.000000	59.5613 21	2.3865 62	0.187690		
Transversal 9	637.1315 92	188.000 000	749.0000 00	193688.000000	86.9939 58	2.6216 36	0.213539		
Transversal 10	546.5487 67	109.000 000	859.0000 00	179268.000000	136.148 651	2.5257 31	0.223810		
Transversal 11	650.8062 74	476.000 000	798.0000 00	228433.000000	47.2666 21	2.6597 67	0.254822		
Transversal 12	645.2899 17	388.000 000	716.0000 00	242629.000000	43.2390 98	3.4296 43	0.260471		
Transversal 13	469.2515 87	120.000 000	635.0000 00	147345.000000	101.743 378	2.9605 39	0.213630		
Transversal 14	341.8215 33	137.000 000	516.0000 00	120663.000000	89.1543 27	3.0604 43	0.232448		
Transversal 15	538.9124 76	84.0000 00	671.0000 00	246283.000000	68.5136 18	3.8390 64	0.310888		
Transversal 16	539.7360 84	66.0000 00	634.0000 00	272027.000000	61.1959 65	3.7220 73	0.349184		
Transversal 17	536.0363 77	141.000 000	614.0000 00	265338.000000	35.3911 44	3.0731 08	0.349820		
Transversal 18	491.2106 93	394.000 000	597.0000 00	303077.000000	27.6045 40	3.2511 85	0.444978	0	0
Transversal 19	482.9009 40	225.000 000	596.0000 00	355898.000000	60.3439 87	3.7407 14	0.525127	0	0
Transversal 20	373.0104 98	94.0000 00	514.0000 00	284234.000000	88.2352 45	4.4640 15	0.543691	1	1
Transversal 21	432.8474 43	238.000 000	561.0000 00	178766.000000	57.9824 45	3.5027 45	0.287328	0	0
Transversal 22	470.7383 42	232.000 000	567.0000 00	282443.000000	50.0174 22	3.8757 00	0.426776	0	0
Transversal 23	463.7028 81	73.0000 00	578.0000 00	307435.000000	89.3533 33	4.1851 83	0.464144	0	0
Transversal 24	482.0012 21	64.0000 00	574.0000 00	392831.000000	54.7861 25	4.6327 10	0.580843		
Transversal 25							<b>Durchsch nitt</b>	0	0

<b>Legende:</b>	Sichtbarkeit:	nein: 0		Heterogenität:		homogen 0
		ja: 1				ggr heterogen 1
						mgr heterogen 2
						hgr. Heterogen 3







**ISBN: 978-3-86345-672-6**



**Verlag der DVG Service GmbH**

An der Alten Post 2 • 35390 Gießen

Tel.: 0641 984446-0 • Fax: 0641 984446-25

E-Mail: [info@dvg.de](mailto:info@dvg.de) • Web: [www.dvg.de](http://www.dvg.de)