

Steffen Sager

---

# Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie

Untersuchung der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC)  
in ausgewählten Arealen des Gehirns von Hunden mit  
idiopathischer Epilepsie im Vergleich zu gesunden Hunden



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines  
**Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem  
Klinikum Veterinärmedizin  
Klinik für Kleintiere, Chirurgie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. med. vet. M. Kramer

## **Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie.**

Untersuchung der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) in  
ausgewählten Arealen des Gehirns von Hunden mit idiopathischer  
Epilepsie im Vergleich zu gesunden Hunden.

### **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Steffen Sager**

Tierarzt aus Groß-Gerau

Gießen 2017

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. med. vet. M. Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Kressin  
Prof. Dr. Röcken

Tag der Disputation: 10.04.2017

## **Meinen Eltern**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	
<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Literaturübersicht</b> .....	<b>3</b>
1.1.1 Anatomie .....	3
1.1.2 Telencephalon .....	3
1.1.3 Limbisches System .....	4
1.1.4 Diencephalon .....	5
1.1.5 Mesencephalon .....	6
1.1.6 Rhombencephalon .....	6
1.2 Grundlagen der MRT .....	8
1.2.1 Aufbau MRT .....	8
1.2.2 Anregung .....	9
1.2.3 Relaxation .....	11
1.2.4 Sequenzen .....	13
1.3 Grundlagen diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT) .....	15
1.4 Klinische Anwendung der DW-MRT .....	17
1.4.1 Humanmedizin .....	18
1.4.2 Tiermedizin .....	20
1.5 Epilepsie .....	21
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
2.1 Patienten .....	24
2.2 Anästhesie .....	26
2.3 MRT-Untersuchung .....	26
2.4 Statistische Auswertung .....	33
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1 Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC) .....	35
3.1.1 Nucleus caudatus (Region 1) .....	35
3.1.2 Thalamus (Region 2) .....	35

3.1.3	Lobus piriformis (Region 3) .....	36
3.1.4	Capsula interna (Region 4).....	36
3.1.5	Cortex cerebri (Region 5) .....	36
3.1.6	Hippocampus (Region 6).....	37
3.2	Statistischer Vergleich .....	45
3.2.1	Statistische Auswertung der Studienpopulation (Gruppe "krank").....	45
3.2.2	Statistischer Vergleich der Studienpopulation (Gruppe "krank") mit der Gruppe "gesund" .....	47
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1	Ziel.....	54
4.2	Methodik .....	54
4.2.1	Auswahl der Patienten.....	54
4.2.2	Auswahl der Gehirnregionen .....	56
4.2.3	Datenakquisition .....	56
4.2.4	Messgenauigkeit.....	57
4.3	Auswertung der Messwerte .....	57
4.3.1	Vergleich mit Daten "krank" versus "gesund" .....	58
4.3.2	Ausblick.....	63
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
5.1	Summary .....	65
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>81</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	81
7.2	Tabellenverzeichnis .....	83
7.3	Messdaten .....	85
7.4	Erklärung .....	108

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
*	Multipliziert mit
<	Kleiner
=	Ist gleich
>	Größer
°	Grad
ADC	Apparenter Diffusionskoeffizient
AG	Aktien Gesellschaft
B	Diffusionsgradient
B0	Magnetfeldstärke des Hauptmagneten
ca.	Circa
DW-MRT	Diffusionsgewichtete MRT
EEG	ElektroEncephaloGramm
et al	et altera
FID	Free Induction Decay
FLAIR	Fluid Attenuating Inversion Recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRE	Gradient Recalled Echo
H+	Proton
I	Isotrop
i.v.	Intravenös
IR	Inversion Recovery



## Abkürzungsverzeichnis

---

Kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
Mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
Mz	Längsmagnetisierung entlang der Achse z
n.s.	Nicht signifikant
Nr.	Nummer
PC	Personal Computer
RF	Radiofrequenz
ROI	Region of interest
S	Sekunde
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SE	Spin Echo
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T2*	T2-Stern
TE	Echozeit
THS=DBS	Tiefe Gehirnstimulation
TI	Inversionszeit

## Abkürzungsverzeichnis

---

TR	Repetitionszeit
X Y Z	Raumachsen
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem



## Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, das aus der modernen bildgebenden Diagnostik nicht mehr wegzudenken ist. Die MRT ermöglicht es nichtinvasiv die Anatomie sowie im Fall der funktionellen MRT (fMRT) die Gewebeaktivität anhand von Stoffwechselfvorgängen oder von Durchblutungsverhältnissen darzustellen (Weishaupt et al., 2009). Die häufigsten Anwendungen sind die Untersuchung von Gehirn, Rückenmark, Bändern und Gelenksstrukturen. Der gute Kontrast, insbesondere der Weichteilkontrast der erzeugten Bilder, macht die MRT überlegen gegenüber anderen bildgebenden Verfahren. In der konventionellen MRT ist der Kontrast bestimmt durch die unterschiedliche Anzahl der Wasserstoffprotonen ( $H^+$ ) in Geweben und durch die physikalischen Eigenschaften der Wasserstoffprotonen, die abhängig sind vom chemischen Milieu, in dem die  $H^+$  sich befinden (Neil, 2008). Bei der diffusionsgewichteten MRT (DW-MRT) wird der Kontrast durch das Maß der Diffusion von Wasserstoffprotonen im Gewebe bestimmt (Neil, 2008).

Quantifizieren lässt sich die Diffusion im Gewebe durch die Bestimmung von apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC), indem die durchschnittliche räumliche Beweglichkeit eines Wasserstoffprotons pro Zeiteinheit in einem definierten Volumen gemessen wird (Hagmann, et al., 2006). Für bestimmte Pathologien sind ADC-Änderungen bekannt und reproduzierbar, auch wenn die zugrundeliegenden physiologischen und biophysikalischen Mechanismen noch nicht endgültig geklärt sind (Niendorf, 2000).

In der Humanmedizin ist eine wichtige Anwendung der DW-MRT die Früherkennung von akuten, ischämischen Hirninfarkten (Lövsblad et al., 1998). Im Tierversuch können mittels DW-MRT ischämische Regionen bereits 45 Minuten nach Einsetzen der Ischämie erkannt werden, welche auf konventionellen MRT Bildern auch nach 2-3 Stunden nicht sicher abgrenzbar sind (Moseley et al., 1990). Daneben zeigt sich die DW-MRT in der Erkennung, Charakterisierung und dem therapeutischen Management von extraaxialen Hirntumoren als hilfreich (Le Bihan et al., 1986; Tsuruda et al., 1991). Seit einigen Jahren wird die DW-MRT in der Diagnostik und Therapieplanung bei Menschen mit Epilepsie eingesetzt

(Wieshmann et al., 1999; Fella et al., 2012). Zum Einsatz der DW-MRT in der Tiermedizin gibt es bislang nur wenige Veröffentlichungen. Sutherland-Smith und Mitarbeiter beschreiben 2011 apparente Diffusionskoeffizienten (ADC) bei Hunden mit intrakraniellen Läsionen. Andere Autoren zeigen, dass sich Hirninfarkte bei Hund und Mensch in der DW-MRT ähnlich darstellen (Mc Connell et al., 2005; Garosi et al., 2006).

Bei vielen Hunden mit wiederholten Krampfanfällen wird eine idiopathische Epilepsie diagnostiziert. Dabei beruht die Diagnose auf dem Ausschluss anderer Erkrankungen, basierend auf einer unauffälligen neurologischen Untersuchung, Hämatologie und Biochemie, unauffälligen Leberfunktionstests sowie einer unauffälligen konventionellen MRT und Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (Knowles 1998; Chandler 2006). Krampfanfälle werden bei Hunden mit reversiblen MRT-Veränderungen in den Regionen Lobus piriformis und Lobus temporalis in Verbindung gebracht (Mellema et al., 1999).

Bei Menschen mit Epilepsie ist die Diffusion von Wasserstoffprotonen im Hippocampus häufig verändert (Wieshmann et al., 1999). Im Rahmen dieser Studie soll überprüft werden, in wieweit diese Ergebnisse der Humanmedizin auf an Epilepsie erkrankte Hunde übertragbar sind.

# 1 Literaturübersicht

## 1.1.1 Anatomie

Das Gehirn kann gegliedert werden in das Endhirn (Telencephalon), Zwischenhirn (Diencephalon), Mittelhirn (Mesencephalon) und das Rautenhirn (Rhombencephalon). Diese Gliederung lässt sich aus der Entwicklung des Gehirns in Ontogenese und Phylogenese ableiten (Böhme 1992; Achilles, 2008).

Zum Telencephalon gehören die Großhirnrinde, das limbische System und die subkortikalen Kerne. Das Diencephalon wird vom Thalamus, Epithalamus, Hypothalamus und der Hypophyse gebildet. Das Mesencephalon besteht aus Tectum mesencephali, Tegmentum mesencephali und den Crura cerebri. Pons, Cerebellum und Medulla oblongata bilden zusammen das Rhombencephalon (Böhme 1992; König et al., 2005; Achilles, 2008).

## 1.1.2 Telencephalon

Das Telencephalon besteht aus den zwei Hemisphären. Außen liegt die graue Substanz, in welcher die Nervenzellen liegen, darunter die weiße Substanz, welche die Leitungsbahnen enthält. Im Bereich der Basalganglien trennt ein Faserbündel der weißen Substanz, Capsula interna, den Nucleus caudatus vom Nucleus lentiformis. Die Oberfläche des Gehirns wird auch Cortex cerebri genannt. Der Cortex cerebri wird in verschiedene Lobi cerebri eingeteilt. Der Lobus frontalis beinhaltet die Area motoria, welche die Muskulatur des Körpers steuert. Die Area praemotoria koordiniert die Muskeltätigkeit. Sie ist an der Erlernung und Speicherung von geübten Bewegungen beteiligt. Der Lobus parietalis ist Teil des somatosensorischen Cortex mit der Area sensoria. Diese erhält Afferenzen der Körperoberfläche. Der Lobus parietalis ist an der Oberflächensensibilität, der Wahrnehmung der Umwelt und an der Propriozeption beteiligt. Im Lobus temporalis ist die Area acustica, die Hörrinde gelegen. Der Lobus occipitalis beherbergt die Sehrinde, die Area optica. Die Area olfactoria, welche das Riechzentrum darstellt, ist im Lobus piriformis lokalisiert (König et al., 2005). Tief im Parenchym des Telencephalons befinden sich die subkortikalen

Kerne, auch Basalganglien genannt. Diese stellen Ansammlungen grauer Substanz dar und sind Schaltstellen zwischen Großhirn und Zwischenhirn. Es lassen sich der Nucleus caudatus, das Putamen, das Pallidum, das Claustrum und das Corpus amygdaloideum anatomisch und funktionell voneinander abgrenzen. Der Nucleus caudatus gehört mit Putamen, Pallidum und weiteren Kerngebieten zum subkortikalen motorischen System, welches zum extrapyramidalen motorischen System gehört (Böhme, 1992; König et al., 2005; Achilles, 2008). Eine Funktion des Nucleus caudatus ist die Weiterleitung sensibler Reize vom Thalamus an das Pallidum (Bogensberger, 2000). Eine Erkrankung, die mit Veränderungen in den subkortikalen Kernen einhergeht, ist Morbus Parkinson (Nyberg, et al., 1983). Veränderungen des Nucleus caudatus finden sich ebenfalls bei der Huntingtonschen Krankheit (Potegal, 1971) und bei Patienten, die mit (hemi)ballism-(hemi)chorea vorgestellt werden (Oerlemans, et al., 1999). Der Nucleus caudatus gehört, wie die meisten Schaltstellen zwischen den Hirngebieten, zum epileptogenen Netzwerk und ist einer der möglichen Angriffspunkte der tiefen Hirnstimulation (THS, engl. DBS Deep Brain Stimulation) bei der Behandlung von refraktörischer Epilepsie (Vonck, et al., 2003).

### **1.1.3 Limbisches System**

Strukturell besteht das limbische System aus zwei Ringsystemen, die das Corpus callosum, das Diencephalon und die Basalganglien umschließen. Es kann ein äußerer Ring (Pars praecommissuralis, Pars supracommissuralis und Pars retrocommissuralis) von einem inneren Ring unterschieden werden. Ein großer Teil des inneren Rings wird durch den Lobus limbicus gebildet. Zu diesem gehören der Gyrus cinguli, die Hippocampusformation und das Induseum griseum (Böhme 1992; Miller, et al., 1993; Achilles, 2008). Weiter gehören zum inneren Ring der Gyrus geniculi und das Cingulum (Achilles, 2008; Stoffel, 2011). Das limbische System ist funktionell ein wichtiges Integrationszentrum. Hier werden sensorische, viszerale und vermutlich hormonelle Vorgänge koordiniert, gesteuert und emotionell belegt (Böhme 1992). Beim Mensch treten Veränderungen im Hippocampus bei einigen neurologischen Erkrankungen auf. Ein Beispiel hierfür

ist die Transiente Globale Amnesie (Huber, et al., 2002). Bei Menschen mit Epilepsie werden in der postiktalen Phase regelmäßig MRT-Veränderungen im Hippocampus gefunden. Menschen mit Temporallappenepilepsie können eine Hippocampussklerose entwickeln (Helpers et al., 1995; Wiesmann et al., 1999; Diehl et al., 2001; Arfanakis et al., 2002; Bonilha et al., 2010). Im epileptogenen Netzwerk spielt das limbische System neben dem Thalamus eine zentrale Rolle (Vonck, et al., 2003). Die Hippocampusformation als Hirnregion ist hochgradig anfällig für die Entstehung wiederkehrender Krampfanfälle und spielt eine Schlüsselrolle bei experimentellen Krampfanfällen in der Epilepsieforschung. Führen Krampfanfälle zu Hippocampusveränderungen, so zeigt diese Region schwere degenerative Prozesse (McCormick, et al., 2001; Morimoto, et al., 2004). Bei Hunden wird bei medikamentös induziertem Status epilepticus eine Pyknose der Zellkerne, die zu Atrophie und schließlich zum Verlust der Neuronen führt, beobachtet (Hasegawa, et al., 2003). Giulia und Kollegen beschreiben 2006, dass die molekularen Effekte, die bei in der Epilepsieforschung eingesetzten Nagern im Hippocampus auftreten, auch bei Hunden, die an spontanen Krampfanfällen leiden zu finden sind (D'Intino, et al., 2006). Die Atrophie des Hippocampus, ein Baustein der Hippocampussklerose, welche bei Menschen mit Epilepsie auftritt, ist auch bei Hunden nachgewiesen worden, wenn auch seltener als im Falle des Menschen (Kuwabara, et al., 2010).

#### **1.1.4 Diencephalon**

Das Zwischenhirn ist ein phylogenetisch alter Teil des Gehirns und zählt zum Hirnstamm. Es kann in die Bereiche Hypothalamus, Subthalamus und Thalamencephalon unterteilt werden. Das Thalamencephalon wird von Thalamus, Metathalamus und Epithalamus gebildet. Der Hypothalamus dient vor allem der Regulation vegetativer Funktionen wie Stoffwechsel, Kreislauf, Wärmeregulation, Schweißsekretion, Wasserhaushalt und Steuerung endokriner Drüsen. Im Subthalamus der Haussäugetiere befinden sich wichtige Zentren des extrapyramidalen motorischen Systems. Das Thalamencephalon ist die zentrale Umschalt- und Kontrollinstanz zwischen Rückenmark/Hirnstamm und dem



Endhirn. Alle afferenten Signale, bis auf Geruchsreize, müssen das Thalamencephalon durchlaufen, bevor sie dem Großhirn zugänglich sind (Böhme 1992; König et al., 2005; Achilles, 2008). Bei vielen neurologischen Erkrankungen des Menschen sind Veränderungen im Thalamus bekannt. So kann ein Neuronenverlust des Thalamus bei Patienten mit Alzheimer und Parkinson nachgewiesen werden (Xuereb, et al., 1991). Beispiele seltener Erkrankungen, die mit einer Degeneration des Thalamus und Neuronenverlust einhergehen, sind die Werdnig-Hoffmann Krankheit (Shishikura, et al., 1983) sowie die Niemann-Pick Krankheit (Yamada, et al., 2001). Weiter übernimmt der Thalamus eine zentrale Rolle im epileptogenen Netzwerk und ist einer der Angriffspunkte in der Therapie mittels tiefer Hirnstimulation bei refraktörischer Epilepsie (Vonck, et al., 2003).

### **1.1.5 Mesencephalon**

Auch das Mesencephalon zählt zum Hirnstamm. Es besteht aus dem Mittelhirndach (Tectum mesencephali), der Mittelhirnhaube (Tegmentum mesencephali) und den Hirnschenkeln (Cruca cerebri). Bei Säugetieren hat das Mesencephalon seine dominierende Stellung im Zentralnervensystem weitgehend verloren und dient als Bindeglied zwischen Rautenhirn und Vorderhirn. Weiter ist es ein wichtiges Koordinationsorgan der Motorik. Beim Säugetier ist die Tätigkeit des Mesencephalon größtenteils von übergeordneten Zentren kontrolliert (Böhme 1992; König et al., 2005).

### **1.1.6 Rhombencephalon**

Das Rautenhirn besteht aus dem hintersten Teil des Hirnstamms (Metencephalon und Myelencephalon) und dem Kleinhirn. Das Kleinhirn ist vordringlich für die Regelung und Koordination der Gesamtmotorik zuständig. Im Hirnstamm entspringen acht Gehirnnerven und die, das Rückenmark verbindenden, Leitungsbahnsysteme. Weiterhin liegt hier die Steuerung essentieller Lebensvorgänge, wie das Atem- und Kreislaufzentrum, die Schutzreflexe der

oberen Atemwege und des Auges (Niesreflex, Hustenreflex, Lidschlussreflex, Tränensekretion) sowie der Saug- und Schluckreflex (Böhme 1992; König et al., 2005).

## 1.2 Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Prinzip der magnetischen Kernresonanz. Die magnetische Kernresonanz ist ein physikalischer Effekt, bei dem Kerne von Atomen, wenn sie sich in einem konstanten, äußeren Magnetfeld befinden, elektromagnetische Wellen bestimmter Energie absorbieren und wieder emittieren können (Schild, 1990; Bushberg, et al., 2002). Für die Kernresonanz benötigen Atomkerne ein magnetisches Moment. Das magnetische Moment von Atomkernen wird durch die Summe der magnetischen Momente der Kernkörperchen (Nukleonen) bestimmt. Protonen besitzen aufgrund ihrer Ladung und der Rotation um ihre Längsachse (Spin) ein magnetisches Moment. Neutronen besitzen ein magnetisches Moment ähnlich dem der Protonen mit umgekehrtem Vorzeichen. In Atomkernen mit gleicher Anzahl von Protonen und Neutronen heben sich die magnetischen Momente der Nukleonen gegenseitig auf. Somit können nur Kerne mit ungleichem Verhältnis von Protonen zu Neutronen für Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden (NessAiver, 1997; Weishaupt, et al., 2009). Wasserstoffatome haben nur ein Proton im Atomkern, sie besitzen daher im Vergleich mit anderen Atomkernen ein großes magnetisches Moment. Zudem gehören Wasserstoffatome zu den häufigsten Atomen im Patienten und finden sich in nahezu allen chemischen Verbindungen im Körper. Aus diesen Gründen werden sie in der klassischen MRT zur Bildgebung verwendet (Schild, 1990; Westbrook, et al., 1998; Bushberg, et al., 2002)

### 1.2.1 Aufbau MRT

Ein Magnetresonanztomograph besteht aus einem Hauptmagneten, Spulen, Prozessoren und einer Bilddarstellungseinheit. Als Hauptmagnete können Permanentmagnete oder Elektromagnete (resistiv versus supraleitend) zum Einsatz kommen (Weishaupt, et al., 2009). Der Hauptmagnet baut ein starkes Magnetfeld  $B_0$  auf. Nach Feldstärke des Magneten unterscheidet man Niederfeldtomographen ( $< 1$  Tesla Feldstärke) und Hochfeldtomographen ( $> 1$  Tesla Feldstärke). Spulen sind Drahtwicklungen, die in der Lage sind, ein Magnetfeld zu erzeugen oder zu detektieren. Sie können nach Bauart und nach

Funktion eingeteilt werden in Gradienten-, Korrektur-, Hochfrequenz (Sende)- und Empfangsspulen. Gradientenspulen sind im Magnetresonanztomographen fest installiert und verstärken bzw. schwächen das Hauptmagnetfeld  $B_0$ , so dass im Inneren des Magnetresonanztomographen ein Gradient entsteht, der für die spätere Ortskodierung von Bedeutung ist. Korrekturspulen gleichen unerwünschte Magnetfeldinhomogenitäten aus. Zur Anregung der Protonen wird eine Sendespule verwendet, die elektromagnetische Wellen im Radiofrequenzbereich aussendet. Eine Empfangsspule zeichnet das Kernresonanzsignal auf. Je nach Bauart umgeben Spulen den Patienten (Volumenspulen) oder liegen der zu untersuchenden Struktur an (Oberflächenspulen). Ein Prozessor verrechnet die aufgezeichneten Signale und erzeugt das Bild auf der Darstellungseinheit (PC), indem die Signalintensität jeder Raumeinheit (Voxel) des Patienten in Graustufen dargestellt wird (NessAiver, 1997; Westbrook, et al., 1998).

Der Patient wird mittels eines fahrbaren Tisches in die Öffnung des Magneten gebracht, da hier die Homogenität des Magnetfeldes am größten ist. Die Homogenität und Stärke des Magnetfeldes sind wichtige Kriterien für die Qualität und Auflösung der erzeugten Bilder (Weishaupt, et al., 2009). Im MRT werden typische Richtungen definiert. Die Z-Achse ist parallel zu den Magnetfeldlinien von  $B_0$  ausgerichtet und entspricht meist der Längsachse des Patienten (Mensch: Kopf-Fuß, Tier: craniocaudal). Die X-Achse ergibt sich aus der Horizontalen (links-rechts) und die Y-Achse aus der Vertikalen (Mensch: anterior-posterior, Tier: ventrodorsal). Die Achsen stehen senkrecht zueinander (NessAiver 1997; Weishaupt et al., 2009).

### **1.2.2 Anregung**

In der klassischen MRT werden die Kerne von Wasserstoffatomen (Protonen) zur Bildgebung verwendet. Protonen haben eine Masse, eine positive elektrische Ladung und eine Drehbewegung um ihre eigene Achse, den Spin (Schild, 1990). Abbildung 1 zeigt diesen Zusammenhang als Schemazeichnung.

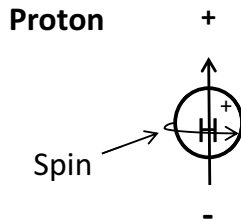


Abbildung 1: Schemazeichnung eines Protons mit Spin und Ladung (modifiziert nach Schild 1990;  $H^+$  = Proton)

Jede sich bewegende Ladung erzeugt ein Magnetfeld. Durch die Rotation (Spin) und das Vorhandensein der Ladung verhalten sich Protonen stark vereinfacht wie kleine Stabmagnete (Weishaupt et al., 2009). Der Drehimpuls stabilisiert die räumliche Lage der Rotationsachse des Protons und die Ausrichtung ist am Magnetvektor  $B$  zu erkennen. Ein äußeres Magnetfeld  $B_0$  richtet die Spins entlang dessen Feldlinien aus. Protonen können zwei diskrete Energiezustände einnehmen. Parallel zu den Feldlinien von  $B_0$  und antiparallel. Da die parallele Ausrichtung den energieärmeren Zustand darstellt, richten sich mehr Protonen parallel als antiparallel aus. Durch dieses Ungleichgewicht baut sich eine Längsmagnetisierung  $M_z$  in Z-Richtung (parallel zu den Feldlinien von  $B_0$ ) auf, da sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren (NessAiver, 1997; Bushberg, et al., 2002). Gleichzeitig reagieren die Protonen mit einer Präzessionsbewegung, was bedeutet sie „Taumeln“ um die Rotationsachse. Die Präzession hat eine charakteristische Frequenz, die proportional zur Feldstärke von  $B_0$  ist und als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Für Protonen beträgt die Larmorfrequenz bei 1,5 Tesla 63,9 Megahertz (MHz) (Weishaupt, et al., 2009). Eine Anregung dieses stabilen Systems erfolgt, wenn Protonen aus der parallelen Position in die antiparallele Position gehoben werden. Hierzu wird dem System Energie in Form einer elektromagnetischen Welle (Radiofrequenzimpuls (RF-Puls)) zugeführt. Mit steigender Energiemenge des RF-Pulses wird der Gesamtmagnetvektor in Z-Richtung kleiner, geht dann gegen Null und wird schließlich negativ, entsprechend der Anzahl an Protonen, die in eine antiparallele Position gehoben werden. Gleichzeitig bringt die Anregung die Spins der Protonen in Phase. Das bedeutet, alle Protonen befinden sich an derselben Stelle auf der

Kreisbahn ihrer Präzessionsbewegung. Durch die Phasengleichheit addieren sich die einzelnen Magnetvektoren zu dem Gesamtmagnetvektor  $M_{XY}$ . Die Frequenz des RF-Pulses muss gleich der Larmorfrequenz sein. Die Dauer und Leistung des RF-Impulses ist verschieden wählbar. Sie kann so gewählt werden, dass die Auslenkung des Magnetvektors genau  $90^\circ$  beträgt ( $90^\circ$ -Impuls) (NessAiver, 1997; Westbrook, et al., 1998; Faro, et al., 2006). Nach der Einstrahlung eines  $90^\circ$ -Impulses ist die gesamte Magnetisierung  $M_z$  in die XY-Ebene gekippt und wird nun mit  $M_{XY}$  bezeichnet.  $M_{XY}$  rotiert mit dem Spin um die Rotationsachse des Protons und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung mit einer Frequenz, welche der Larmorfrequenz entspricht. Diese empfangene Wechselspannung stellt das Magnetresonanzsignal (MR-Signal) dar, auch Free Induction Decay (FID) genannt (Blink, 2000; Bushberg, et al., 2002; Weishaupt, et al., 2009).

### 1.2.3 Relaxation

Das MR-Signal nimmt aufgrund zweier Vorgänge ab und der stabile Ausgangszustand der Protonen wird wieder erreicht. Diese sind die Spin-Gitter-Wechselwirkung oder T1-Relaxation und die Spin-Spin-Wechselwirkung oder T2-Relaxation (Weishaupt, et al., 2009). Bei der T1-Relaxation wird Energie an die Umgebung abgegeben und die Längsmagnetisierung  $M_z$  langsam wieder aufgebaut. Protonen in antiparalleler Position gehen in den parallelen, energieärmeren Zustand über und geben den größten Teil ihrer Energie in Form von Wärme an die Umgebung des Protons (das Gitter) ab. Ein kleiner Anteil wird in Form von RF-Wellen ausgestrahlt. Die zugehörige Zeitkonstante ist die T1 (T1-Zeit), die von der Feldstärke  $B_0$  und der inneren Bewegung der Moleküle abhängig ist. Bei der T2-Relaxation findet ein Energieaustausch zwischen den Spins statt, indem sich die Magnetfelder der Protonen gegenseitig beeinflussen (Spin-Spin Wechselwirkung) (Schild, 1990; Weishaupt, et al., 2009). Kommen Protonen nah zusammen (z.B. durch Brown'sche Molekularbewegung) und sind parallel zueinander ausgerichtet, verstärken ihre Magnetfelder sich gegenseitig. Sind sie antiparallel ausgerichtet, werden die Magnetfelder abgeschwächt. Da die Resonanzfrequenz proportional zur Magnetfeldstärke ist, werden die Spins während der Interaktion beschleunigt oder abgebremst. Entfernen sich die Protonen wieder, wird die Interaktion aufgehoben und das Magnetfeld, das auf die

Protonen wirkt, ist wieder gleich der Umgebung ( $= B_0$ ) (Westbrook, et al., 1998; Mori, 2007). Als Resultat befinden sich einige Protonen auf ihrer Kreisbahn (Präzession) weiter voraus und andere sind zurückgeblieben. Sie befinden sich nicht mehr in Phase. Hierdurch werden auch die Magnetvektoren dephasiert. Addiert man die Magnetvektoren der Protonen, die sich jetzt auf verschiedenen Positionen der Kreisbahnen befinden, so ist der Gesamtmagnetvektor kleiner als vor der Dephasierung. Die zugehörige Zeitkonstante ist die T2 (T2-Zeit) (NessAiver 1997; Bushberg et al., 2002). Konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  bewirken eine zusätzliche Dephasierung der Spins, beide Effekte zusammen (Spin-Spin Wechselwirkung und konstante Inhomogenitäten des Magnetfeldes) ergeben die Zeitkonstante T2-Stern (T2\*) (Weishaupt, et al., 2009). T1- und T2-Relaxation sind abhängig von der Umgebung, in der sich die Protonen befinden. Hier ist vor allem die Molekülgröße, in denen die Protonen gebunden sind und der Grad der Beweglichkeit der Moleküle von Bedeutung. Somit sind die Zeitkonstanten T1 und T2 gewebetypisch unterschiedlich, woraus sich der gute Gewebekontrast der MRT ableiten lässt (Bushberg et al., 2002; Weishaupt et al., 2009).

In der klassischen MRT wird der Bildkontrast im MR-Bild von drei Parametern, der Protonendichte, der T1-Zeit und der T2-Zeit, bestimmt. Die Protonendichte ist die Anzahl der anregbaren Spins pro Volumeneinheit. Protonendichtegewichtete Bilder werden erzeugt, indem man die anderen beiden Parameter möglichst gering hält. In so gewichteten Bildern wird die Anzahl der Protonen durch die Helligkeit (Intensität) jedes Pixels des erzeugten Bildes dargestellt (Schild, 1990; Weishaupt, et al., 2009). Die T1-Zeit eines Gewebes ist ein Maß für die Zeit, welche die angeregten Spins benötigen um in den Ruhezustand zurückzukehren und wieder anregbar zu sein, das heißt wie schnell die Längsmagnetisierung ( $M_z$ ) wieder aufgebaut wird. Wird die Zeit zwischen zwei Anregungen (Repetitionszeit TR) kurz gehalten, sind noch nicht alle Gewebe wieder im Ruhezustand und der Kontrast des Bildes wird maßgeblich von T1 bestimmt (T1-gewichtete Bilder) (NessAiver, 1997). Auf T1-gewichteten Bildern erscheinen Gewebe mit schneller T1-Zeit hell (hyperintens), da diese Gewebe vor erneuter Anregung wieder genügend longitudinale Magnetisierung aufgebaut haben um ein gutes Signal zu erzeugen. Gewebe mit langer T1-Zeit sind dunkel (hypointens). So wird Fett auf T1-

gewichteten Bildern hyperintens, Wasser dagegen hypointens dargestellt (Bushberg et al., 2002). Wie schnell das MR-Signal abklingt bestimmt die T2-Zeit der Gewebe. Deren Einfluss auf den Bildkontrast lässt sich über die Zeitspanne beeinflussen, die man nach der Anregung verstreichen lässt bis das MR-Signal gemessen wird (Echozeit TE) (Westbrook, et al., 1998). Wird die TE lang und so gewählt, dass sie im Bereich der T2-Zeiten der zu untersuchenden Gewebe liegt, erhält man Bilder mit T2-Wichtung. Das MR-Signal nimmt exponentiell durch die Dephasierung der Spins ab. Gewebe mit schneller T2-Zeit geben wenig Signal (starke Dephasierung) und sind hypointens auf den erzeugten T2-gewichteten Bildern. Eine lange T2-Zeit eines Gewebes bedeutet zum Zeitpunkt der Signalmessung wenig Dephasierung und damit viel Signal (hyperintens). Fett stellt sich in der T2-Wichtung dunkel, Wasser dagegen hell dar (NessAiver, 1997; Blink, 2000; Bushberg, et al., 2002).

#### **1.2.4 Sequenzen**

Spin Echo (SE), Inversion Recovery (IR) und Gradienten Recall Echo (GRE) sind Pulssequenzen, die in der MRT häufig Verwendung finden (Weishaupt, et al., 2009). Die Spin Echo Sequenz verwendet einen RF-Puls ( $90^\circ$  Puls) zur Exzitation und Produktion eines Signals, gefolgt von einem zweiten RF-Pulses ( $180^\circ$  Puls) um ein Echo zu produzieren. Durch den  $90^\circ$  Puls wird die maximale transversale Magnetisierung erreicht. Zu diesem Zeitpunkt sind die Spins in Phase. Das Signal (FID) nimmt exponentiell mit der T2\*-Relaxation ab. Nach einer Wartezeit (TE/2 oder halbe Echozeit) wird ein  $180^\circ$  Puls eingebracht, der das Spinsystem invertiert. Die Umgebung jedes Protons (Magnetfeldstärke) bleibt unverändert, sodass Protonen, die zuvor beschleunigt wurden, jetzt ebenso stark gebremst werden. Hierdurch wird die Rephasierung der Spins eingeleitet. Sind alle Spins wieder in Phase wird ein messbares Signal erzeugt, das Spin Echo. Die Zeit von Anregung bis zum Spin Echo wird Echozeit (TE) genannt (Bushberg, et al., 2002; Faro, et al., 2006). Inversion Recovery betont die T1 Relaxationszeiten der Gewebe, indem die Amplitude des Wiederaufbaus der longitudinalen Magnetisierung verdoppelt wird. Dies wird durch einen  $180^\circ$  RF-Puls zu Beginn



der Sequenz erreicht, der die Längsmagnetisierung  $M_z$  invertiert zu  $-M_z$ . Nach Verstreichen einer Wartezeit (Inversionszeit  $T_I$ ) werden die Spins, die genügend Energie abgegeben haben um erneut eine Längsmagnetisierung in  $M_z$  Richtung aufzubauen, durch einen  $90^\circ$  RF-Puls in die Transversalebene gekippt. Diese erzeugen ein FID (NessAiver, 1997). Nach der Zeit  $TE/2$  wird ein weiterer  $180^\circ$  RF-Puls eingebracht, der ein Echosignal bei der Zeit  $TE$  erzeugt, das aufgezeichnet wird (Weishaupt, et al., 2009). Wird die Inversionszeit  $T_I$  so gewählt, dass ein Gewebe gerade den Nullpunkt zwischen  $-M_z$  und  $+M_z$  durchläuft, so gibt das entsprechende Gewebe kein Signal, da zu diesem Zeitpunkt keine longitudinale Magnetisierung vorliegt, die gekippt werden könnte. Diese Technik wird bei der Short Tau Inversion Recovery- (STIR) und der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz genutzt (Bushberg, et al., 2002). Die STIR Sequenz nutzt eine sehr kurze  $T_I$  mit der das Signal von Fett unterdrückt wird. Die FLAIR Sequenz verwendet eine längere  $T_I$  und unterdrückt das Signal von Liquor (Bushberg et al., 2002; Weishaupt et al., 2009). Die Gradienten Recall Echo (GRE) Sequenz verwendet einen Magnetfeldgradienten anstatt des  $180^\circ$  Pulses zur Rephasierung und Erzeugung des Echos. Ein Magnetfeldgradient verstärkt bzw. schwächt das lokale Magnetfeld kontinuierlich von maximaler Feldstärke zu minimaler Feldstärke auf der Gegenseite des zu untersuchenden Objektes (Westbrook, et al., 1998; Blink, 2000). Der Nulldurchgang des Gradienten sollte im Zentrum des Magneten und des Patienten liegen. Da die Präzessionsfrequenz der Protonen abhängig ist von der Magnetfeldstärke, ergibt sich ein Kontinuum von Präzessionsfrequenzen in Richtung des Magnetfeldgradienten mit höheren Frequenzen auf der Seite der Magnetfeldverstärkung und niedrigeren Frequenzen auf der Seite der Abschwächung (Schild, 1990). Ein Signal unter einem linearen Magnetfeldgradienten dephasiert schnell. Wird die Polarität des Magnetfeldgradienten nach Ablauf einer Zeit umgekehrt, beginnen die Spins zu rephasieren und formen nach Ablauf derselben Zeit ein Signal, das Gradienten Recall Echo (GRE). Vorteil der GRE-Sequenz ist der geringe Zeitaufwand im Vergleich zur SE-Sequenz (NessAiver, 1997; Bushberg, et al., 2002; Weishaupt, et al., 2009).

### 1.3 Grundlagen diffusionsgewichtete MRT (DW-MRT)

Die molekulare Diffusion ist ein thermisch bedingter Transportprozess, bei dem Dichte- und Konzentrationsunterschiede durch inkohärente, mikroskopische Bewegungen von Molekülen ausgeglichen werden (Einstein, 1956; Niendorf, 2000).

Die diffusionsgewichtete MRT ist ein nicht-invasives Verfahren mit dem die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe, ohne die Verwendung von Kontrastmitteln, dargestellt werden kann (Basser et al., 2002). Dies bedeutet, dass der Kontrast diffusionsgewichteter Bilder durch das Maß der Ortsänderung von Wassermolekülen (Diffusion) bestimmt wird (Le Bihan, et al., 1988; Moseley, et al., 1990). Durch die Magnetfeldgradienten, die orthogonal zueinander verlaufen, ist die Magnetfeldstärke an jedem Ort innerhalb des MR-Tomographen einzigartig. Die Magnetfeldstärke bestimmt direkt die Resonanzfrequenz und Phase eines jeden Protons. Somit kann, wenn Frequenz und Phase bekannt sind, auf den Ort geschlossen werden, an dem sich das Proton befindet. Anders ausgedrückt wird die Position eines jeden Wassermoleküls durch die Verwendung der Feldgradienten markiert und in Form von Frequenz und Phase kodiert. Die, durch den Anregungspuls erzeugte, transversale Magnetisierung wird durch die Feldgradienten dephasiert. Ist die Position der Moleküle unverändert, lässt sich die Dephasierung durch einen zweiten Feldgradienten (Diffusionsgradient) von gleicher Amplitude und Einstrahldauer, aber mit umgekehrtem Vorzeichen rückgängig machen. Diese Technik wird bei der Bilderzeugung durch eine Gradient-Recalled-Echo-Sequenz angewandt und wird als GRE-Diffusion bezeichnet (Niendorf, 2000; Mori, 2007).

Technisch anders kommt man zu einem vergleichbaren Ergebnis, wenn das Diffusionsgradientenpaar das gleiche Vorzeichen aufweist, aber um den 180° Refokussierungsimpuls einer Spin-Echo-Sequenz geschaltet wird (Spin-Echo-Diffusion) (Mitchell, et al., 2004; Moritani, et al., 2005). Das Verfahren der Spin-Echo-Diffusion wird in dieser Studie verwendet.

Die folgende Rephasierung der Spins in beiden technischen Verfahren erzeugt das im MR-Tomographen aufgezeichnete Echo, welches als Signal ausgelesen wird. Hat sich die Position der Protonen jedoch, zum Beispiel durch Diffusion, verändert, ist die Dephasierung nicht mehr vollständig aufhebbar. Diese Nettodephasierung führt zu einem Abfall des MR-Signals. Der Abfall ist proportional zum Maß der Bewegung der Protonen und damit, bei entsprechender Wahl der Parameter, proportional zum Maß der Diffusion von Wassermolekülen (Niendorf, 2000; Mori, 2007).

Die Stejskal-Tanner-Formel beschreibt den Signalabfall:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-(\gamma \delta G)^2 D \left(\frac{\Delta}{3}\right)} = e^{-bD}$$

S bezeichnet die ADC mit Diffusionswichtung,  $S_0$  die Intensität ohne Diffusionswichtung. Das gyromagnetische Verhältnis, die Amplitude G und die aktive Dauer der Diffusionsgradienten sowie deren zeitlicher Abstand bestimmen die Diffusionswichtung b. Mit D wird der Diffusionskoeffizient bezeichnet (Stejskal et al., 1965; Niendorf, 2000).

Die so erzeugten diffusionsgewichteten Bilder enthalten auch, abhängig von der Pulssequenz- und Parameterwahl, T1-, T2- und Protonendichte abhängigen Kontrast. Um den Kontrast auf die Diffusion von Wassermolekülen zu beschränken, muss eine Serie unterschiedlich diffusionsgewichteter Bilder aufgenommen werden. Aus dieser werden quantitative Bilder errechnet, die den Diffusionskoeffizienten abbilden. In den quantitativen, diffusionsgewichteten Bildern ist der Kontrast umgekehrt zu den ausgehenden diffusionsgewichteten Bildern. In den quantitativen Bildern werden Orte, die eine hohe Diffusion von Wassermolekülen aufweisen, hyperintens dargestellt (Niendorf, 2000).

Als einfaches Modell für die Wasserbewegung in Geweben können folgende Kompartimente angenommen werden. Die intravaskuläre Perfusion, die extrazelluläre Diffusion sowie die intrazelluläre Diffusion. Die während der Diffusionswichtung zurückgelegte, mittlere Wegstrecke der Wassermoleküle entspricht ungefähr der Dimension der Gewebebestandteile. Die Ortsauflösung klinisch genutzter MR-Tomographen ist für diffusionsgewichtete Sequenzen relativ

niedrig (Niendorf, 2000). Niendorf folgert 2000, dass der Diffusionskoeffizient von Gehirngewebe aus der Überlagerung der Wasserbewegung in allen drei Kompartimenten resultiert. Da ein ständiger Austausch von Wassermolekülen zwischen Intra- und Extrazellularraum stattfindet und die Perfusion in Kapillaren mitgemessen wird, bezeichnet man den ermittelten Diffusionskoeffizient als scheinbaren oder apparenten Diffusionskoeffizienten kurz ADC (Apparent Diffusion Coefficient) (Neil, 2008). Beim Mensch sind unter Normalbedingungen Werte für den ADC für graue Substanz von  $0,8-1,2 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$  (Warrach et al., 1994) und für weiße Substanz von  $0,6-1,05 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$  (Sener, 2001) angegeben. Der ADC unterliegt einer regionalen Anisotropie aufgrund der Architektur des Gehirngewebes. So ändert sich der regionale ADC in Abhängigkeit von der Richtung des Diffusionsgradienten. In der weißen Substanz ist die Anisotropie stark ausgeprägt, da die Diffusion und somit der ADC entlang der Faserrichtung wesentlich größer ist als senkrecht zur Faserrichtung. Auch wenn der Mechanismus der Anisotropie noch diskutiert wird (Le Bihan et al., 1992), spricht einiges dafür, dass die Anisotropie der Diffusion in weißer Hirnsubstanz mit der Myelinscheide in Verbindung steht (Le Bihan et al., 1992; Neil, 2008). Hierfür spricht auch die Kopplung der Diffusionsanisotropie mit dem Grad der Myelinisierung bei Neonaten (Rutherford et al., 1991).

Eine Kombination von Diffusionsgradienten, die entlang der Raumachsen x, y und z ausgerichtet sind, ermöglicht die Erstellung isotrop gewichteter Bilder ( $\text{ADC}_i$ ) (Niendorf, 2000).

#### **1.4 Klinische Anwendung der DW-MRT**

Für bestimmte Pathologien sind Änderungen des apparenten Diffusionskoeffizienten ( $\text{ADC}$ ) bekannt und reproduzierbar, auch wenn die zugrundeliegenden physiologischen und biophysikalischen Mechanismen noch nicht endgültig geklärt sind (Niendorf, 2000).

In Diskussion sind eine veränderte Wasserdurchlässigkeit der Zellmembran oder eine Änderung der Morphologie (Niendorf et al., 1994; Norris et al., 1994) sowie

eine Volumenanteilveränderung des intra- und extrazellulären Kompartiments (Niendorf et al., 1996).

#### 1.4.1 Humanmedizin

Die Beurteilung von akuten Gehirnschädigungen infolge von Ischämien ist die häufigste klinische Applikation der DW-MRT (Neil, 2008). Bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, geht eine Schädigung des Gehirngewebes mit einer Abnahme des ADC einher, die bereits wenige Stunden nach dem Insult erkennbar ist (Moseley et al., 1990). Demgegenüber können durch Ischämie hervorgerufene Gehirnschäden in der klassischen MRT unter Umständen erst nach Tagen sichtbar werden (Neil, 2008). Die Stärke und Ausprägung der Veränderungen des ADC hängen vom Ausmaß und dem Alter des ischämischen Insults ab (Moseley et al., 1995). Im hyperakuten Zeitraum ist eine ADC Abnahme von 20-60% bei klinisch relevanten, ischämischen Läsionen aufgrund eines zytotoxischen Ödems detektierbar. Der niedrige ADC zum hyperakuten Zeitpunkt gilt als Indikator für metabolisch gefährdetes Gewebe (Knight et al., 1991; Jiang et al., 1993; Moseley et al., 1995). Diese Regionen zeigen erst zu einem späteren Zeitpunkt T2-gewichtete Hyperintensitäten, im hyperakuten Stadium sind sie isointens auf T2-gewichteten Bildern (Warrach et al., 1994; Marks et al., 1995; Moseley et al., 1995). Zum akuten Zeitpunkt ist eine Abnahme des ADC zusammen mit einer normalen bis erhöhten ADC auf T2-gewichteten Bildern der typische Befund. Histologisch korreliert dieser Befund mit einer Zellerholung oder einer beginnenden Nekrose. Nach mehreren Tagen (subakutes Stadium) kommt es zu einer schrittweisen Erhöhung des ADC, der sich von „niedrig“ über „normal“ zu „erhöht“ entwickelt (Pseudonormalisation) sowie einem erhöhten Signal in T2-gewichteten Bildern (Warrach, et al., 1995; Marks, et al.). Die Histopathologie dieser Regionen zeigt Zellnekrose mit Zellyse (Knight et al., 1991; Jiang et al., 1993). Im chronischen Stadium zeigen Läsionen eine Zunahme der T2-Werte und des ADC (Warrach, et al., 1995). Zur Abschätzung einer Prognose wird der ADC mit protonendichte-, T1- und T2-gewichteten Bildern korreliert (Knight et al., 1991; Jiang et al., 1993; Moseley et al., 1995). Die Abschätzung des Alters einer Läsion auf der Basis von ADC zusammen mit T2-gewichteten Sequenzen erlaubt bei Patienten mit multiplen Infarkten die Differenzierung von akuten und klinisch

relevanten zu chronischen Läsionen (Knight et al., 1991; Warrach et al., 1994; Moseley et al., 1995). Wichtige Erkenntnisse für die Therapie von Schlaganfallpatienten ergibt der Vergleich diffusionsgewichteter Bilder mit Bildern nach dynamischer Perfusion. In der DW-MRT stellen sich Läsionen größer dar als in der Perfusion. Der Unterschied in der Läsionsgröße wird als Penumbra bezeichnet und stellt den Bereich dar, der eine Schädigung erfahren hat, aber noch perfundiert wird und somit einer Therapie zugänglich ist (Desmond, et al., 2001).

Die Verwendung der DW-MRT bei Patienten, die an Krampfanfällen leiden, insbesondere Patienten mit Temporallappenepilepsie und gegebenenfalls sekundären Hippocampusveränderungen, ist in der Humanmedizin häufig beschrieben und gängige Praxis (Helpern et al., 1995; Wieshmann et al., 1999; Diehl et al., 2001; Arfanakis et al., 2002; Bonilha et al., 2010). Bei Erkrankungen, die den Hippocampus beeinflussen, ermöglicht die DW-MRT zusammen mit einer genauen klinischen Untersuchung eine Unterscheidung zwischen ischämischen, iktalen, metabolischen und durch transiente globale Amnesie hervorgerufenen Veränderungen (Förster et al., 2012). Okumura und Kollegen berichten 2004 von einem Fall von Frontallappenepilepsie bei dem die DW-MRT den entscheidenden Hinweis auf die Lokalisation der Läsion gab. Eine Abnahme des ADC wird auch im Status epilepticus (Zhong et al., 1993; Righini et al., 1994; Hasegawa et al., 2003), bei exzitotoxischer Schädigung (Dijkhuizen et al., 1999) sowie bei traumatischer Schädigung (Ito et al., 1996) beobachtet. Bei Epilepsie kann eine Änderung im Diffusionskontrast bis ca. 120 Minuten nach dem epileptischen Anfall gefunden werden (Helpern et al., 1995; Wieshmann et al., 1999). Diese ist weniger stark ausgeprägt als bei ischämischen Läsionen und beruht auf einer Zellschwellung, hervorgerufen durch einen Nettotransport von Protonen in die Zelle (Niendorf, 2000). Gerade in der Epilepsieforschung, an Patienten wie im Tiermodell, ist die DW-MRT heute ein regelmäßig eingesetztes Verfahren (Moseley et al., 1990; Knight et al., 1991; Jiang et al., 1993; Ito et al., 1996; Dijkhuizen et al., 1999; Hasegawa et al., 2003). Sener beschreibt 2001 ADC Werte für normales Gehirngewebe beim Mensch und teilt Gehirnerkrankungen anhand der dokumentierten ADC Werte in 5 Kategorien ein. Pathologien mit ADC Werten niedriger, ähnlich und höher als normale weiße Substanz, Pathologien mit ADC

Werten ähnlich cerebrospinaler Flüssigkeit und Pathologien mit sehr hohen oder sehr tiefen ADC Werten. Tsuruda und Kollegen (1991) beschreiben die Anwendung der DW-MRT bei extraaxialen Tumoren. Kono und Kollegen dokumentieren 2001 die DW-MRT bei Hirntumoren und zeigen die Möglichkeit mittels ADC-Messung die Malignität von astrozytären Tumoren vorherzusagen. In der klinischen Anwendung wird die DW-MRT heute zur Diagnose, zum Staging und zur Therapiekontrolle verschiedenster neoplastischer Geschehen eingesetzt. (Herneth et al., 2000; Naganawa et al., 2005; Kim et al., 2009; Mueller-Lisse et al., 2011; Karpitschka, 2012). Auch in der Diagnose und Malignitätseinschätzung von Speicheldrüsenerkrankungen (Wittekindt et al., 2009), der Differenzierung von Pankreas- und Lebererkrankungen (Grünberg et al., 2011; Schmid-Tannwald et al., 2011) sowie bei nicht neoplastische Erkrankungen des Darms wie Morbus Crohn und Inflammatory Bowl Disease (Kiryu, et al., 2009; Avcu, et al., 2014) findet die DW-MRT Anwendung. Ebenso sind bei Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit Veränderungen des Gehirns in der DW-MRT beschrieben (Eschweiler et al., 2002). Bei Überwachung- bzw. Verlaufskontrollen von Eingriffen im Bereich des Gehirns sowie im Rahmen des Monitoring einer Therapie, insbesondere in der Onkologie sowie der pharmazeutischen Forschung findet die DW-MRT breite Anwendung (Jäger et al., 2001; Heiss, 2002; Hamstra et al., 2004; Roth et al., 2004).

### **1.4.2 Tiermedizin**

Die Zahl der Literaturstellen, in denen die DW-MRT in der Veterinärmedizin klinisch angewendet wird, ist noch klein, wächst aber stetig. Sutherland-Smith und Mitarbeiter beschreiben 2011 apparente Diffusionskoeffizienten (ADC) bei Hunden mit intrakraniellen Läsionen. Andere Autoren zeigen, dass sich Hirninfarkte bei Hunden und Menschen in der DW-MRT ähnlich darstellen können (Mc Connell et al., 2005; Garosi et al., 2006). Cervera und Kollegen (2011) differenzieren MRT Befunde von Hunden mit Gliomen mit vermuteten Infarkten. Die Kollegen zeigen, dass die DW-MRT die Diagnose beider Läsionen verbessert (Cervera et al., 2011). Dennler und Kollegen (2013) veröffentlichen die Befunde eines

Gehirnabszesses bei einer Ziege mittels klassischer MRT und funktioneller MRT. Ebenso sind DW-MRT Befunde für eine Rathkesche Taschen Zyste bei einem Hund (Hasegawa et al., 2009) und Gehirnfarkte bei Hunden (Tidwell et al., 2011; Major et al., 2012) beschrieben. Die Gehirnentwicklung und Alterung des Gehirns bei gesunden Hunden ist mittels der klassischen wie der DW-MRT untersucht (Gross et al., 2010). Weiterhin gibt es eine Publikation über die Anwendung der DW-MRT und deren Weiterentwicklung, der Diffusion-Tensor-MRT, zur Untersuchung des Rückenmarks bei gesunden Hunden und Hunden mit Rückenmarkserkrankung (Pease et al., 2011). Söffler und Kollegen beschreiben 2014 MRT Normwerte für die Diffusion im Gehirn von gesunden Hunden.

## 1.5 Epilepsie

Mit Epilepsie wird ein Anfallsleiden bezeichnet, das beim Hund häufig beobachtet wird. 10% aller Patienten, die mit neurologischen Symptomen vorgestellt werden, haben ein Anfallsgeschehen (Jaggy et al., 1998). March beschreibt 2006 einen Anfall als eine vorübergehende, stereotype und unwillkürliche Veränderung des Verhaltens oder des neurologischen Status ausgelöst durch eine abnormale Aktivität von Neuronenpopulationen des Zentralnervensystems (ZNS). Ursächlich für einen Anfall könnten eine erniedrigte Krampfschwelle sowie eine erhöhte Erregbarkeit von Nervenzellgruppen im Gehirn sein. Diese kann durch eine veränderte Elektrolytkonzentration und Elektrolytverteilung im Gehirn, durch Membranveränderungen, durch einen veränderten Transmittermetabolismus, durch ein Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen sowie durch eine verminderte dendritische Inhibition ausgelöst sein. Ein Anfall manifestiert sich, wenn die individuelle Krampfschwelle überschritten wird (Kathmann et al., 2003; Rentmeister, 2003; Jaggy et al., 2005; Volk et al., 2011). Anfallsgeschehen können generalisiert mit Bewusstseinsverlust auftreten. Die Ausprägung kann tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch sein. Fokale Anfälle stellen eine abnorme neuronale Aktivität einer Region der Großhirnhemisphäre dar und zeigen sich in abnormer Bewegung eines Körperteils. Beschrieben sind imaginäres Fliegenschnappen, Muskelzittern und



bei fokalen, autonomen Anfällen Symptome wie Erbrechen, Durchfall, Speicheln, Würgen, Dysphagie und abdominaler Schmerz. Fokale Anfälle können sich über die Zeit zu generalisierten Anfällen entwickeln (Thomas, 2010; Volk et al., 2011). Nach Häufigkeit und Dauer wird der singuläre Anfall von Clustern (zwei oder mehr Anfälle in 24 Stunden) und vom Status epilepticus (Anfall mit einer Dauer länger als 5 Minuten) unterschieden (Knowles, 1998; Thomas, 2010). Nach Ätiologie unterscheidet man die idiopathische Epilepsie, die sekundär symptomatische Epilepsie, bei der die Krampfanfälle ausgelöst werden durch eine bekannte Krankheit (Narbe nach Schädel/Hirntrauma oder Gehirntumor), die kryptogene Epilepsie, bei der eine auslösende Grunderkrankung vermutet wird, diese aber nicht bekannt ist, und die reaktiven Krampfanfälle, die ausgelöst werden durch metabolische oder toxische Ursachen und somit nicht als Epilepsie klassifiziert werden. (March, 1998; Kathmann et al., 2003; Jaggy et al., 2005; Chandler 2006). Bei der idiopathischen Epilepsie wird eine genetische Grundlage vermutet oder ist als Erbgang bekannt. Die Diagnose der idiopathischen Epilepsie ist eine Ausschlussdiagnose basierend auf einer unauffälligen klinischen und neurologischen Untersuchung, einer unauffälligen Hämatologie und Biochemie, unauffälligen Leberfunktionstests sowie einer unauffälligen konventionellen MRT Untersuchung und unauffälligen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (Knowles, 1998; Kathmann et al., 2003). Die idiopathische Epilepsie tritt häufig bereits im jungen Alter auf (Thomas, 2010). Für mehrere Rassen ist eine hereditäre Grundlage als Auslöser der Epilepsie bekannt. Hier sind vor allem der Golden Retriever, der Labrador Retriever, der Berner Sennenhund, der Beagle, der Dackel, der Belgische Schäferhund, und der Australian Shepherd zu nennen. Bei den drei Erstgenannten ist ein autosomal rezessiver Erbgang nachgewiesen (Jaggy et al., 1998; Kathmann et al., 2003; Thomas, 2010). Ursachen für ein sekundäres Anfallsgeschehen sind eine zerebrale Hypoxie (am häufigsten kardial bedingt), eine Hypoglykämie (Insulinom; paraneoplastisches Syndrom mit Produktion insulinähnlicher Stoffe z.B. bei Lungenkarzinom, Lymphosarkom), eine Elektrolytverschiebung (Hypokalzämie), eine Leberfunktionsstörung (hepatische Enzephalopathie), eine Hypothyreose, ein Hypoadrenokortizismus (Adissonkrise), eine Vergiftung sowie entzündliche, traumatische, metabolische, degenerative und neoplastische Erkrankungen des Gehirns. Anomalien wie ein Hydrozephalus internus können ebenfalls Anfälle auslösen (Jaggy et al., 1998; March, 1998;

Rentmeister, 2003; Brauer et al., 2009). Bei reaktiver Epilepsie treten Anfälle vorübergehend, bis zum Abheilen der auslösenden Pathologie auf. Grundursachen können ein Schädel-Hirn Trauma oder systemische Funktionsstörungen sein (Dewey, 2009). Hiervon wird die kryptogene Epilepsie abgegrenzt, bei der eine Grundursache wie eine strukturelle Veränderung des Gehirns vermutet wird, diese aber nicht nachgewiesen werden kann (Kathmann et al., 2003; Jaggy et al., 2005). Epileptische Anfälle lassen sich nach Verhalten, elektrischer Aktivität und zeitlicher Abfolge in 4 Phasen einteilen. Die Prodromalphase äußert sich durch eine Verhaltensänderung beim Tier mit einer Dauer von Stunden bis Tagen. Beschrieben sind Unruhe, unkontrollierte Lautäußerungen und vermehrte Anhänglichkeit. Darauf folgt die Aura, ein einzelner fokaler Anfall mit abnormer elektrischer Aktivität in der Elektroenzephalographie (EEG). Die Aura hat eine Dauer von Sekunden bis wenige Minuten und unterscheidet sich von der Prodromalphase vor allem in der veränderten elektrischen Aktivität im Gehirn. Beim Mensch sind in dieser Phase Wahrnehmungsveränderungen des Geruchs und des Geschmacks beschrieben. Hierauf folgt der eigentliche Anfall, der als Iktus bezeichnet wird. Die postiktale Phase dauert bis zu wenigen Tagen an und kann mit Desorientiertheit, Unruhe, Angst, Ataxie und vorübergehende Blindheit einhergehen (March, 1998; Berendt et al., 1999; Chandler, 2006; Dewey, 2009).

Eine idiopathische Epilepsie ist nicht heilbar. Ziel einer medikamentösen Therapie ist das Erreichen einer Anfallsfreiheit. Ist eine Anfallsfreiheit nicht erreichbar, kann unter antikonvulsiver Therapie die Anfallshäufigkeit und die Intensität der Anfälle häufig reduziert werden. Zirka ein Drittel der therapierten Patienten werden anfallsfrei und ein weiteres Drittel reagiert mit einer Abnahme der Anfallshäufigkeit bzw. Anfallsschwere. Unbehandelt schreitet die Erkrankung häufig weiter fort (Jaggy et al., 1996; Berendt et al., 2007; Thomas, 2010).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Es handelt sich um eine prospektive Studie. Es werden 17 Hunde beiderlei Geschlechts, die aufgrund eines Krampfanfallgeschehens eine MRT-Diagnostik des Gehirns durchlaufen, mittels diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen untersucht. Tabelle 1 zeigt die Patienteninformationen. Eingeschlossen in diese Studie werden ausgewachsene Hunde mit Krampfanfällen, bei denen die Diagnose idiopathische Epilepsie durch Ausschluss anderer Ursachen gestellt wurde. Dies beinhaltet als Einschlusskriterien: eine unauffällige allgemeine klinische sowie neurologische Untersuchung, ein unauffällige Blutuntersuchung einschließlich Hämatologie, klinischer Chemie mit Ammoniak und Gallensäurestimulationstest, keine Auffälligkeiten im konventionellen MRT und in der Liquor Untersuchung.

Tabelle 1: Daten der Patienten in der Gruppe „krank“

Rasse	Name	Zugeordnete Nummer	Alter in Jahren	Gewicht in kg KM	Geschlecht
Australien Shepherd	Max	1	8	28	Mk
Riesenschnauzer	Taifun	2	2	35	M
Airedale	Paul	3	3	29	Mk
Border Colli	Sam	4	1	21	M
Landseer	Femi	5	2	47,1	W
Mischling	Fenja	6	0,5	14,2	W
Labrador	Carlos	7	9	35	Mk
Entlebucher Sennenhund	Ben	8	4	38,5	M
Französische Bulldogge	Tyson	9	2	15	Mk
Labrador	Otto	10	2	26,5	M
Mischling	Frida	11	1	31,9	W
Deutsch Kurzhaar	Heide	12	4	25	W
Mischling	Llano	13	2	33	Mk
Border Colli	Mika	14	4	21,7	M
Golden Retriever	Babo	15	3	32	M
Labrador	Lou	16	1	33	W
Golden Retriever	Linus	17	4	31	M

Kg KM= Kilogramm Körpermasse; m= männlich; mk= männlich-kastriert; w= weiblich

## 2.2 Anästhesie

Die MRT-Untersuchung erfolgt unter Narkose. Hierfür wird den Hunden ein Venenverweilkatheter in die Vena saphena lateralis eingebracht. Als Prämedikation wird Diazepam (Diazepam-Ratiopharm® 10mg/2ml Injektionslösung; Ratiopharm GmbH Ulm) in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpermasse (KM) intravenös (i.v.) appliziert. Die Anästhesieeinleitung erfolgt mit 2-4 mg/kg KM Propofol (Vetofol® 10mg/ml Emulsion zur Injektion, Alfabet Tierarzneimittel GmbH Neumünster) i.v. bis zum Wirkungseintritt. Ein zweiter Venenverweilkatheter wird für die spätere Kontrastmittelapplikation in die Vena cephalica antibrachii gelegt. Die Patienten werden unverzüglich orotracheal intubiert. Die Erhaltung der Narkose erfolgt als Inhalationsanästhesie mit 2,0%-igem Isofluran (Isoflo®, Essex Tierarznei GmbH, München) in einem Druckluft/Sauerstoff-Gemisch. Über die gesamte Anästhesiedauer wird den Patienten eine Dauertropfinfusion einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO® Infusionslösung, Braun Melsungen AG, Melsungen) mit fünffachem Erhaltungsbedarf (10ml/kg KM/pro Stunde) verabreicht. Die Anästhesieüberwachung erfolgt mittels regelmäßiger klinischer Kontrollen, Capnographie, Pulsoximetrie, Elektrokardiographie, nicht invasiver Blutdruckmessung mittels Oszillometrie und Temperaturüberwachung.

## 2.3 MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchung wird in Brust-Bauch-Lage durchgeführt und die Hunde werden mit Lagerungshilfen fixiert. Die Untersuchung dauert ca. 40 Minuten. Der verwendete Magnetresonanztomograph ist ein Gyroscan NT der Firma Philips Medical Systems GmbH Hamburg mit einer Magnetfeldstärke von 1,0 Tesla und der Software NT-Intera 1.0T Standard R11. Die diffusionsgewichteten Sequenzen werden mit der Spule SENSE-Flex-M erzeugt. Die Untersuchung des Gehirns beinhaltet T1- und T2-gewichtete Bildsequenzen (Spinecho und Gradientenecho) in sagittaler, dorsaler und transversaler Ausrichtung sowie eine FLAIR Sequenz in transversaler Ausrichtung. T1-gewichtete Bilder werden vor und nach Applikation

von einem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (Dotarem® Guebert GmbH Sulzbach 0,5 mmol/ml; 0,4ml/kg KM) in zwei orthogonal zueinander stehenden Ebenen erzeugt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das verwendete Standardprotokoll zur Untersuchung des Gehirns und die wichtigsten Sequenzparameter.

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten Parameter der verwendeten Sequenzen zur Beurteilung morphologischer Veränderungen.

	TE (ms)	TR (ms)	Flip angle (°)	Gap (mm)	Schichtdicke (mm)	FOV (mm)
T2w dors	85	4000	90	0,3	3,0	180
T2w sag	108	4000	90	0,3	3,0	180
T2w trans	85	4000	90	0,5	4,0	180
T2 FLAIR trans	97,5	4000	/	0,5	4,0	180
T1 trans	15	593	90	0,5	3,0	180
T1 3D FFE dors	12,1	600	90	-1,0	2,0	180
T2 FFE trans	21	454	18	1,0	5,0	160
T2 FFE dors	21	453	18	1,0	5,0	160

° = Grad; 3D = Dreidimensional; dors = dorsal; FFE = Fast Field Echo Sequenz; FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery Sequenz; FOV = Field of View; mm = Millimeter; ms = Millisekunden; sag = sagittal; TE = Time of Echo; TI = Time of Inversion; TR = Time of Repetition; trans= transversal; w = weighted (gewichtet).

Für diese Studie werden dorsal und transversal ausgerichtete diffusionsgewichtete Bildserien mit zwei verschiedenen Diffusionsgradienten ( $b=0 \text{ sec} \cdot \text{mm}^{-2}$  und  $b=800 \text{ sec} \cdot \text{mm}^{-2}$ ) erzeugt. Die übrigen Parameter der diffusionsgewichteten Bilder sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Orientierung der diffusionsgewichteten Sequenzen erfolgt parallel (dorsale Schichten) bzw. senkrecht (transversale Schichten) zur Schädelbasis mit einer Schicht durch die breiteste Stelle des Nucleus caudatus. Der MR-Tomograph nimmt diffusionsgewichtete Bilder in den drei Raumrichtungen auf, aus welchen er im Anschluss isometrische Bilder der einzelnen Schichten

errechnet. Aus den isometrischen Bildern werden über eine integrierte Software ADC-maps errechnet. In manuell eingezeichneten Regionen (ROI=Region of interest) wird die Diffusion anhand der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) je Voxel gemessen und ein Histogramm der Intensitäten je ROI erstellt.

Tabelle 3: Übersicht über die Akquisitionsparameter der diffusionsgewichteten Sequenzen

Sequenz \ Parameter	DWI dorsal	DWI transversal
FOV	140mm	150mm
RFOV	65%	70%
Schichtdicke	5,0mm	5,0mm
TE	136ms	136ms
TR	2366ms	3535ms
NEX	3	3
Scan-Matrix	112	112
Rekonstruierte Matrix	160	160
Scan percentage	68,1%	63,8%
Aquirierte Voxelgröße (M x P x S)	1,25 x 1,82 x 5,00 mm	1,34 x 2,10 x 5,00 mm
Rekonstruierte Voxelgröße (M x P x S)	0,88 x 0,87 x 5,00 mm	0,94 x 0,92 x 5,00 mm
EPI-Faktor	49	51
Flipwinkel	90°	90°
Half scan factor	0,61	0,61
Scanzeit	35s	53s

DWI= Diffusionsgewichtetes Bild, EPI= „Echo planar imaging“, FOV= „Field of view“, M= Frequenzkodierrichtung, mm= Millimeter, ms= Millisekunden, NEX= „Number of excitations“, P= Phasenkodierrichtung, RFOV= „Rectangular field of view“, S= Schichtselektionsrichtung, s= Sekunde; TE= „Time of echo“; TR= „Time of repetition“.



Folgende Regionen werden gemessen: Nucleus caudatus; Thalamus; Lobus piriformis; Weiße Substanz im Bereich der Capsula interna; Graue Substanz benachbart der Capsula interna sowie Hippocampus. Abbildungen 2-7 zeigen ROI's der gemessenen Regionen.

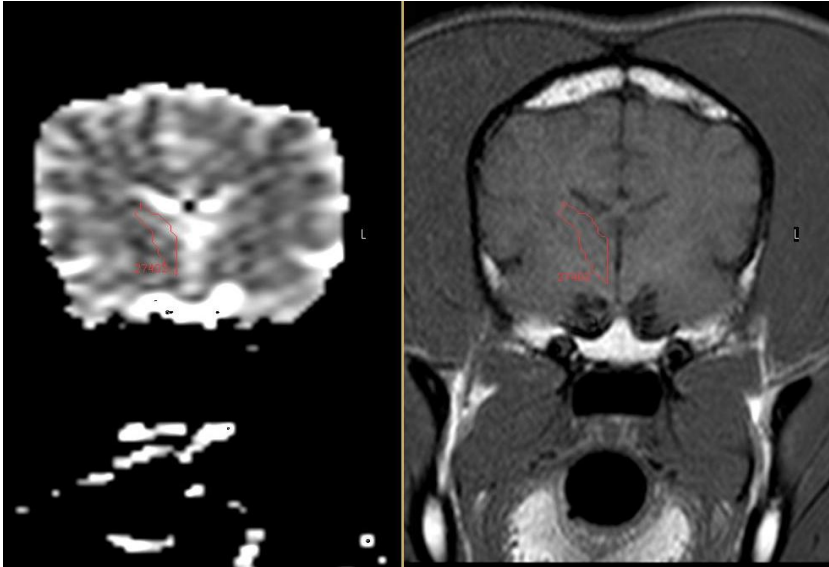


Abbildung 2: Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Nucleus caudatus. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

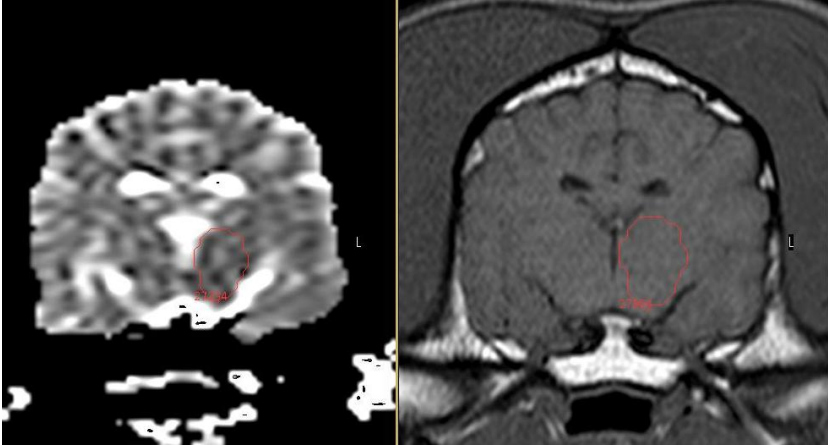


Abbildung 3: Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des linken Thalamus. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

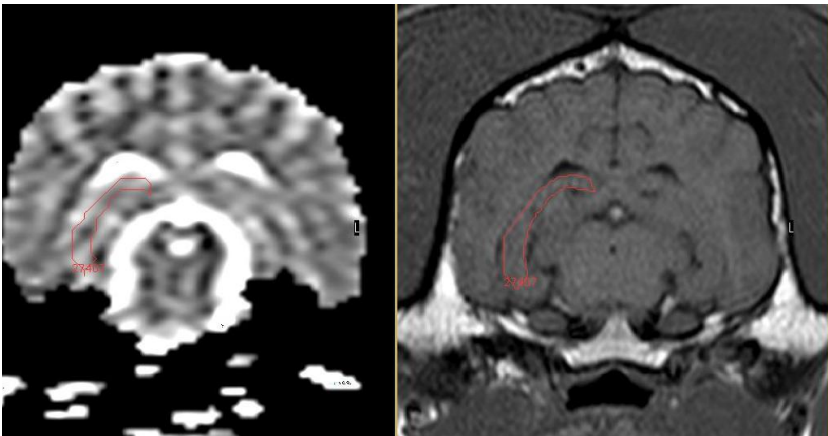


Abbildung 4: Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Hippocampus. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

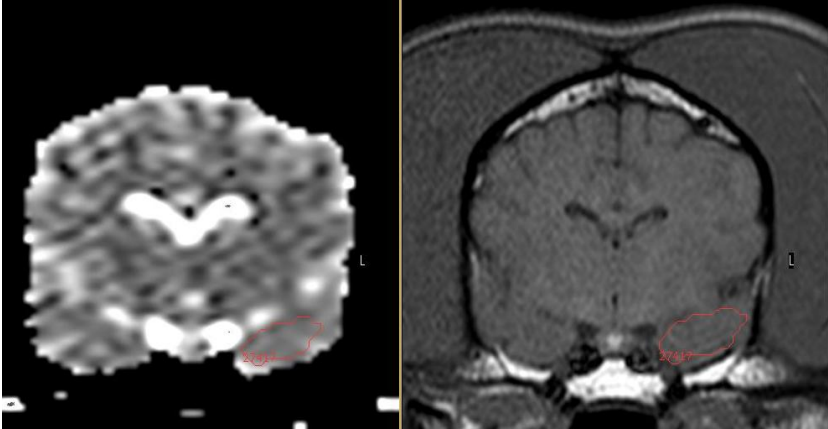


Abbildung 5: Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des linken Lobus piriformis. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

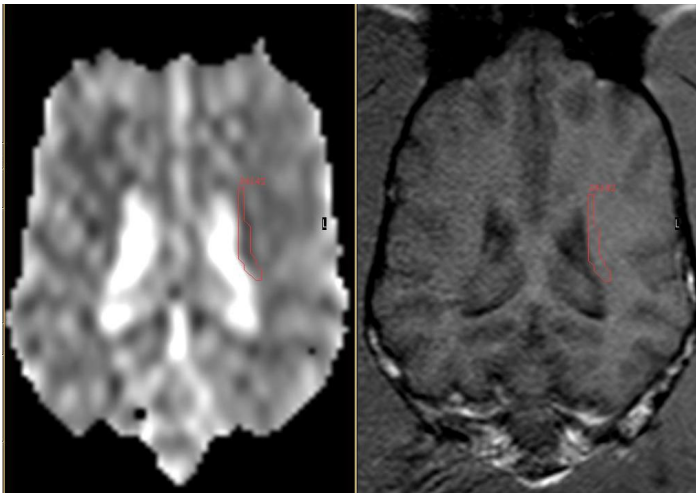


Abbildung 6: Dorsales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich der linken Capsula interna. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

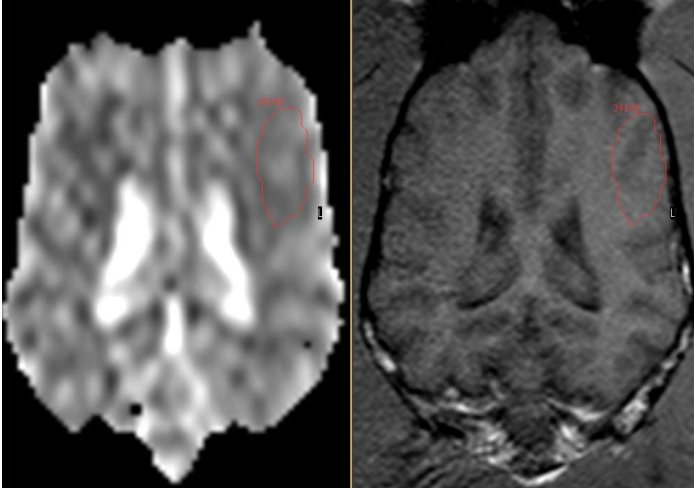


Abbildung 7: Dorsales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des linken Cortex cerebri. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; ROI= Region of Interest

Die ROIs werden so groß wie möglich eingezeichnet unter Vermeidung benachbarter Strukturen. Die anderen Sequenzen stehen während des Einzeichnens der ROIs zur Verfügung. Jede Region wird fünffach gemessen und daraus der arithmetische Mittelwert sowie die Standardabweichung für jede Region bestimmt. Die erhobenen Daten werden statistisch bewertet und mit denen gesunder Hunde verglichen (Söffler 2014).

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung der Justus-Liebig-Universität Gießen mittels des Statistikprogramms BMDP/ Dynamic Release 8.1 durchgeführt (Dixon, 1993). Es werden die arithmetischen Mittelwerte der Mittelwerte der ADCen der einzelnen Regionen sowie deren Standardabweichung berechnet und die Minima und Maxima der mittleren Intensitäten angegeben. Zur Darstellung der

Schwankungsbreite der einzelnen Wiederholungsmessungen wird deren Streuung bestimmt. Die Streuung in Prozent ergibt sich aus der Standardabweichung der Einzelmessungen geteilt durch den „Grand Mean“ (Standardabweichung der Mittelwerte) multipliziert mit 100. Der Einfluss der Region und der Seite auf die statistische Signifikanz wird mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (BMDP2V: Analysis of variance and covariance with repeated measures) ermittelt. Weiter wird eine mehrfaktorielle hierarchische Varianzanalyse (BMDP8V: General mixed model analysis of variance – Equal cell sizes) durchgeführt. Es werden die regionspezifischen Wiederholungsstandardabweichungen zwischen den Messungen, getrennt nach Regionen, berechnet und ein Seitenvergleich zwischen den Regionen durchgeführt.

Es wird ein statistisches Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant. Signifikante Ergebnisse werden mittels Student-Newmann-Keuls-Verfahren (Eigenprogramm der AG Biomathematik und Datenverarbeitung der JLU Gießen) bewertet. Hier werden paarweise Vergleiche der Regionen gemittelt über die Seite sowie nach Seite getrennt durchgeführt (Multiple Mittelwertvergleiche nach einer Varianzanalyse).

Im Anschluss werden die Ergebnisse mit Daten aus der Literatur gesunder Hunde (Söffler, 2014) verglichen und die Unterschiede mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (BMDP2V: Analysis of variance and covariance with repeated measures) auf statistische Signifikanz geprüft. Auch hier wird ein statistisches Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  gilt als statistisch signifikant. Es werden die Daten aus Tabelle 10 (Dr. Söffler, 2014) verwandt, da diese sich auf den größten Datensatz beziehen. Die sonstigen Werte Gruppe „gesund“ bei Söffler, 2014 beziehen sich auf ein reduziertes Datenvolumen.

### 3 Ergebnisse

Die Akquisition der diffusionsgewichteten Sequenzen sowie die Errechnung der ADC-Maps ist auch im klinischen Alltag gut möglich. Die ROIs konnten bei den Patienten dieser Studie ohne Probleme eingezeichnet werden. Entscheidend hierfür war die vorsichtige Auswahl einer Schicht, auf der die zu messende Region eindeutig abgrenzbar und kein Artefakt vorhanden war. Lediglich im Bereich der Sinus frontales kamen regelmäßig Artefakte vor, da hier die Luftfüllung der Sinus das Auftreten von Suszeptibilitätsartefakten begünstigt. Hiervon war nur die Messung im Nucleus caudatus beeinflusst. Die Artefakte befanden sich weit genug rostral, so dass in caudalen Anschnitten des Nucleus caudatus immer eine sichere ROI-Einzeichnung möglich war. Der ADC wird jeweils in  $\cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$  angegeben.

#### 3.1 Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC)

##### 3.1.1 Nucleus caudatus (Region 1)

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte  $836,44 \pm 172,88 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$  (Mittelwert  $\pm$  Mittlere Standardabweichung). Mit einem Minimum von  $761,08 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $982,58 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von 221,50 (Range = Maximum – Minimum). Der mittlere ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte  $906,50 \pm 187,08 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $827,13 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $1140,69 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $313,56 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region  $871,47 \pm 179,67 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ .

##### 3.1.2 Thalamus (Region 2)

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte  $819,8 \pm 167,14 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $767,29 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $893,92 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $126,63 \cdot 10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere

ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte  $803,22 \pm 184,78 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $706,33 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $868,62 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $162,29 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region  $811,51 \pm 175,96 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ .

### 3.1.3 Lobus piriformis (Region 3)

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte  $958,96 \pm 184,23 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $856,72 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $1086,76 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $230,04 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte  $968,64 \pm 165,15 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $869,62 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $1049,03 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $179,41 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region  $963,80 \pm 174,69 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ .

### 3.1.4 Capsula interna (Region 4)

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte  $786,36 \pm 241,40 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $641,39 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $894,95 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $253,56 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte  $795,59 \pm 217,85 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $666,33 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $893,94 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $227,61 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region  $790,98 \pm 229,63 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ .

### 3.1.5 Cortex cerebri (Region 5)

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte  $866,16 \pm 236,35 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Mit einem Minimum von  $763,57 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  und einem Maximum von  $975,18 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Dies ergibt eine Range von  $211,61 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ . Der mittlere ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte  $885,14 \pm$

214,61\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Mit einem Minimum von 761,81\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s und einem Maximum von 1055,38\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Dies ergibt eine Range von 293,57\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region 875,65 ± 225,48\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s.

### **3.1.6 Hippocampus (Region 6)**

Der mittlere ADC der Region beträgt in der rechten Gehirnhälfte 1027,93 ± 230,04\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Mit einem Minimum von 882,39\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s und einem Maximum von 1230,62\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Dies ergibt eine Range von 348,23\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Der mittlere ADC der Region beträgt in der linken Gehirnhälfte 1002,14 ± 233,54\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Mit einem Minimum von 880,96\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s und einem Maximum von 1138,59\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s. Dies ergibt eine Range von 257,63. Der mittlere ADC über alle Patienten und beider Seiten beträgt in der Region 1015,03 ± 231,79\*10<sup>-6</sup>mm<sup>2</sup>/s.

Keine Gehirnhälfte zeigt konstant höhere Werte in einer der Regionen. Die arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten sowie der mittleren Standardabweichung für die Gehirnhälften zusammengefasst sowie aufgeteilt nach Seite sind in den Tabellen 4 - 6 aufgeführt. Eine graphische Darstellung erfolgt in den Abbildungen 8 und 9.



Tabelle 4: Übersicht über die arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) sowie der mittleren Standardabweichung. Die Werte für alle Patienten und die beiden Gehirnhälften werden kumuliert gezeigt.

Seite	Mittlere Mittelwerte ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]	Mittlere Standardabweichung ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]
Rechts	882,61	205,24
Links	893,54	200,5
Gran Mean	888,07	202,87

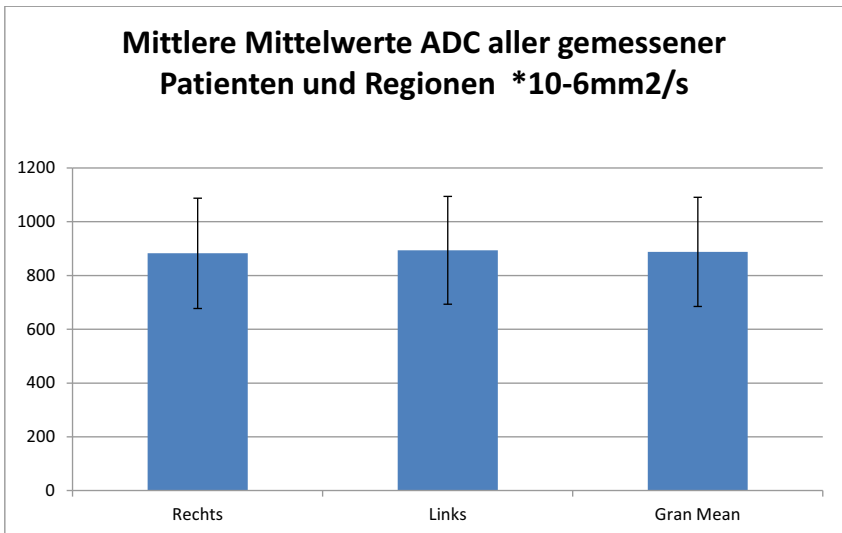


Abbildung 8: Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) mit Standardabweichung über alle Patienten und die beiden Gehirnhälften kumuliert.

Tabelle 5: Arithmetische Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der Gruppe „krank“ kumuliert über die Patienten, aufgeteilt nach Region und Seite.

Region	Seite	MW ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]	SD ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]	Min ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]	Max ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]	Range ADC [ $10^{-6}\text{mm}^2/\text{s}$ ]
Nucleus caudatus	Rechts	836,44	172,88	761,08	982,58	221,5
	Links	906,5	187,08	827,13	1140,69	313,56
Thalamus	Rechts	819,8	167,14	767,29	893,92	126,63
	Links	803,22	184,78	706,33	868,62	162,29
Lobus piriformis	Rechts	958,96	184,23	856,72	1086,76	230,04
	Links	968,64	165,15	869,62	1049,03	179,41
Capsula interna	Rechts	786,36	241,4	641,39	894,95	253,56
	Links	795,59	217,85	666,33	893,94	227,61
Cortex cerebri	Rechts	866,16	236,35	763,57	975,18	211,61
	Links	885,14	214,61	761,81	1055,38	293,57
Hippocampus	Rechts	1027,93	230,04	882,39	1230,62	348,23
	Links	1002,14	233,54	880,96	1138,59	257,63

ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; Max= Maximum; Min= Minimum; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung

Tabelle 6: Arithmetische Mittelwerte der mittleren Standardabweichung der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der Gruppe „krank“ kumuliert über die Patienten, aufgeteilt nach Region und Seite

Region	Seite	MW SD [10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]	SD [10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]	Min SD [10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]	Max SD [10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]	Range SD [10 <sup>-6</sup> mm <sup>2</sup> /s]
Nucleus caudatus	Rechts	172,88	34,62	137,64	230,23	92,59
	Links	187,08	54,13	132,95	273,01	140,06
Thalamus	Rechts	167,14	50,03	117,11	216,56	99,45
	Links	184,78	46,19	138,59	238,04	99,45
Lobus piriformis	Rechts	184,23	60,39	123,84	291,88	168,04
	Links	165,15	53,14	112,01	238,33	126,32
Capsula interna	Rechts	241,4	115,98	125,42	347,32	221,9
	Links	217,85	61,43	156,42	311,44	155,02
Cortex cerebri	Rechts	236,35	85,6	150,75	328,55	177,8
	Links	214,61	93,47	121,14	315,57	194,43
Hippocampus	Rechts	230,04	84,32	145,72	301,43	155,71
	Links	233,54	63,61	169,93	350,85	180,92

Max= Maximum; Min= Minimum; MW= Mittlerer Mittelwert; SD= Standard Abweichung

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die arithmetischen Mittelwerte der mittleren ADC der untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Hunde. Tabelle 8 führt die dazugehörigen Standardabweichungen auf. Eine graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 9 und 10.

Tabelle 7: Arithmetische Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten

Patient Nr.	Region Mittlere ADC [ $10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ]					
	1	2	3	4	5	6
1	1001,92	806,13	997,01	820,24	960,84	993,71
2	882,64	817,76	1002,17	844,21	853,68	979,82
3	819,33	779,62	965,18	847,29	995,37	1011,81
4	867,86	812,05	920,45	865,44	827,31	938,26
5	922,7	831,71	972,51	793,91	978,35	1161,76
6	891,47	801,88	1023,25	824,22	812,77	1064,47
7	954,38	881,27	1002,9	753,93	819,98	971,77
8	836,85	833,42	1066,63	894,45	911,92	1139,02
9	971,17	792,07	863,17	812,1	796,34	914,61
10	834,09	788,18	911,47	702,43	923,1	1015,77
11	824	788,24	918,91	787,25	797,83	903,48
12	798,58	813,56	940,17	833,65	939,52	1075,86
13	832,56	798,3	921,9	731,19	948,99	1089,13
14	864,22	828,09	954,45	733,85	886,44	1023,97
15	810,29	815,51	959,27	685,92	809,71	915,86
16	868,57	772,78	1021,84	731,07	762,69	934,56
17	834,36	835,19	943,3	785,44	861,26	1121,7
Mittelwert:	871,47	811,52	963,80	790,98	875,65	1015,03

Nr.= Nummer

Tabelle 8: Arithmetische Mittelwerte der mittleren Standardabweichung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten

Patient Nr.	Region					
	1	2	3	4	5	6
1	248,83	156,83	194,81	197,97	193,33	224,71
2	180,41	157,15	166,63	226,12	203,8	270,68
3	154,93	201,93	186,64	258,05	219,66	240,94
4	162,86	140,35	117,93	185,48	143,62	208,46
5	190,07	201,22	188,73	265,95	317,88	245,09
6	150,64	132,2	212,12	141,04	154,39	214,39
7	203,52	209,21	206,95	152	137,61	191,25
8	181,24	205,76	253,05	256,73	282,74	326,14
9	155,79	145,42	136,84	211,13	200,73	162,42
10	228,37	183,69	160,59	240,25	266,05	241,35
11	172,6	165,69	189,37	227,27	215,89	196,4
12	137,03	136,09	136,08	249,7	254,07	295,82
13	185,02	186,94	148,09	242,78	235,56	214,85
14	164,64	191,65	161,15	318,11	272,66	214,37
15	194,74	211,36	151,47	266,8	275,61	209,63
16	142,47	162,38	202,34	206,2	202,18	188,74
17	201,23	203,41	157,02	258,08	257,39	295,19
Mittelwert:	179,67	175,96	174,69	229,63	225,48	231,79

Nr.= Nummer; SD= Standardabweichung

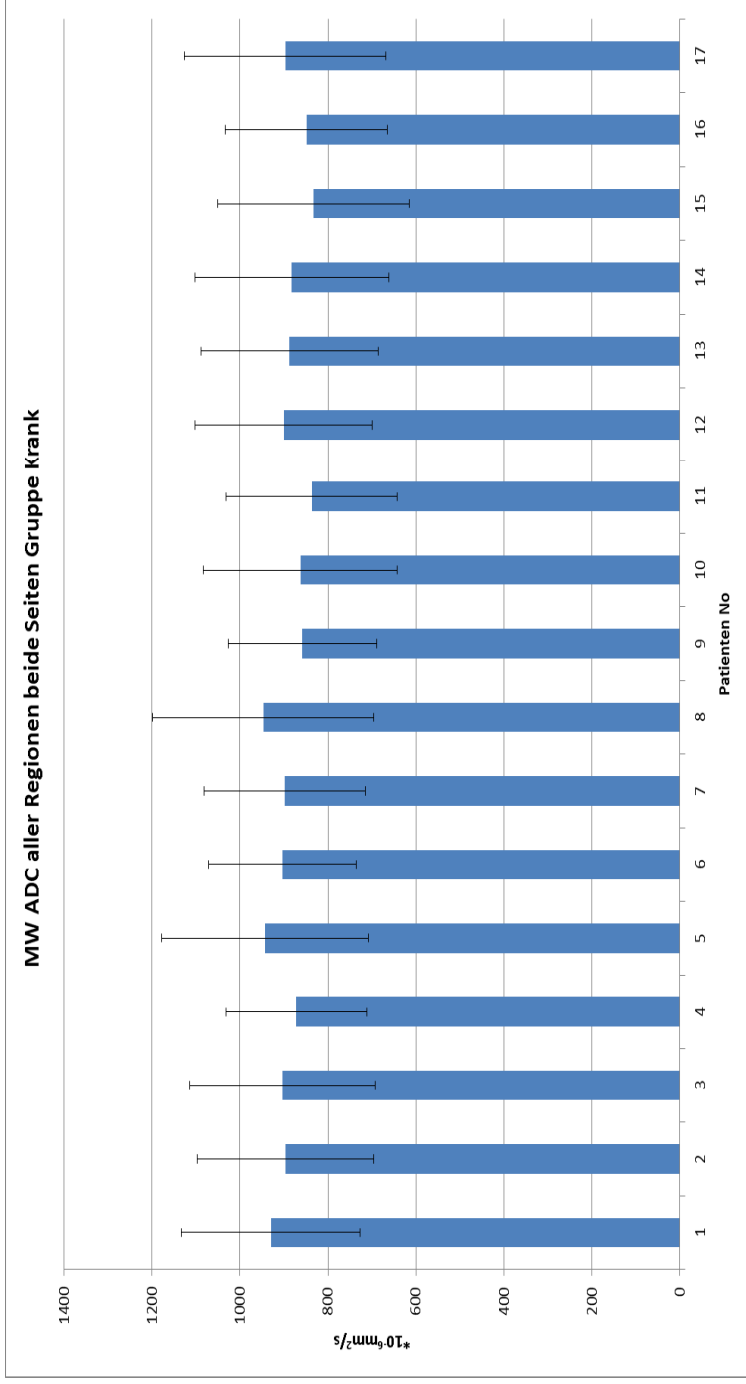
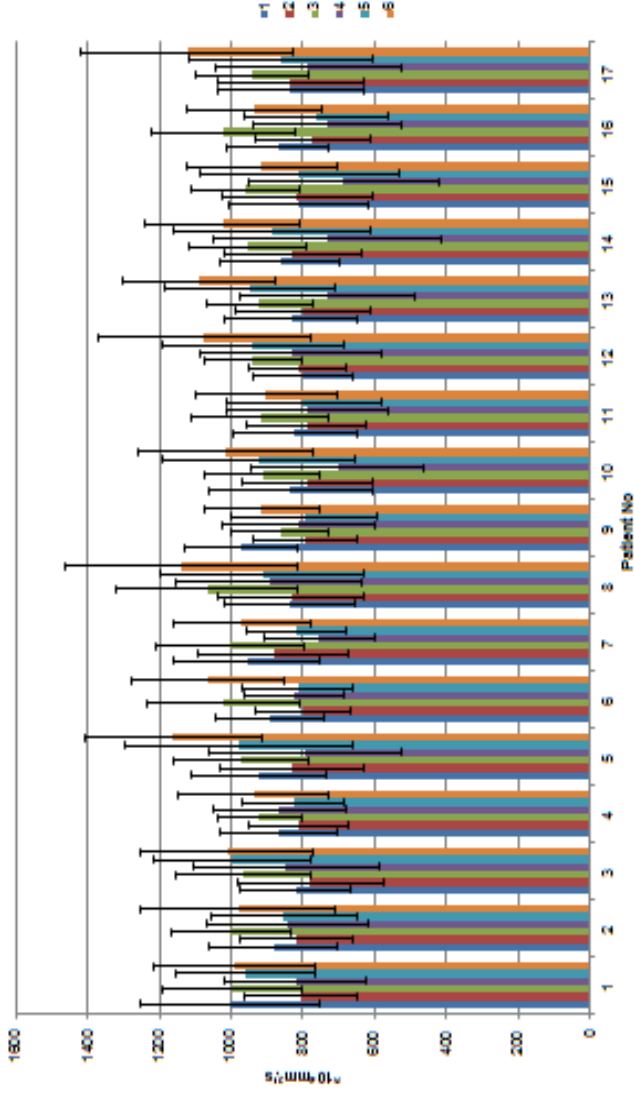


Abbildung 9: Arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) und der Standardabweichung aller untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten.

Mm = Millimeter; MW= Mittelwert; No = Nummer, s= Sekunde

## MWADC beider Gehirnhälften Gruppe Krank



- Region 1 (blau) = Nucleus caudatus
- Region 2 (rot) = Thalamus
- Region 3 (grün) = Lobus piriformis
- Region 4 (violet) = Capsula interna
- Region 5 (hellblau) = Cortex cerebri
- Region 6 (orange) = Hippocampus

Abbildung 10: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der einzelnen Regionen für alle Hunde mit Angabe der sich aus den Wiederholungsmessungen ergebenden Standardabweichungen. MW= Mittelwert; No= Nummer; s= Sekunde

## 3.2 Statistischer Vergleich

### 3.2.1 Statistische Auswertung der Studienpopulation (Gruppe „krank“)

Der Unterschied der Mittelwerte der ADC zwischen der rechten und linken Gehirnhälfte (Seite) in der Studienpopulation ist mit  $p < 0,0001$  hoch signifikant. Im Gegensatz hierzu ist der Unterschied zwischen den entsprechenden Standardabweichungen mit  $p = 0,58$  nicht signifikant (Tabelle 12).

Der Unterschied der Mittelwerte der ADC in der Studienpopulation sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen Region und Seite ist mit  $p < 0,0001$  (MW) und  $p < 0,01$  (SD) jeweils hoch signifikant (Tabelle 12).

Da zwischen den MW und den SD der einzelnen Regionen ein signifikanter Unterschied besteht, kann der Student-Newman-Keuls Test zum multiplen Mittelwertsvergleich im Anschluss an eine Varianzanalyse durchgeführt werden.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede der ADCen zwischen den Regionen 1-3; 1-4; 1-6; 2-3; 2-6; 3-4; 3-5; 3-6; 4-5; 4-6; 5-6 (Tabelle 9) Die Verteilung der Signifikanzen der Standardabweichung sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 9: Verteilung der statistischen Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Mittelwerte des ADC der Regionen in der Gruppe „krank“

Region	2	1	5	3	6
4	n.s.	*	**	**	**
2	-	n.s.	n.s.	**	**
1	-	-	n.s.	**	**
5	-	-	-	**	**
3	-	-	-	-	**

ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; n.s.= nicht signifikant; SD= Standardabweichung; \*= signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*= hoch signifikant mit  $p < 0,01$



Tabelle 10: Verteilung der statistischen Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Standardabweichungen des ADC der Regionen in der Gruppe „krank“

Region	1	3	6	5	4
2	n.s.	n.s.	**	**	**
1	-	n.s.	**	**	**
3	-	-	**	**	**
6	-	-	-	n.s.	n.s.
5	-	-	-	-	n.s.

ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; n.s.= nicht signifikant; SD= Standardabweichung; \*= signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*= hoch signifikant mit  $p < 0,01$

Der Unterschied der Mittelwerte der ADC zwischen den einzelnen Regionen ist statistisch signifikant für alle Kombinationen außer den Kombinationen Nucleus caudatus mit Thalamus; Nucleus caudatus mit Cortex cerebri; Thalamus mit Cortex cerebri und Thalamus mit Capsula interna. Die Kombination Nucleus caudatus (Region 1) mit Capsula interna (Region 4) zeigt eine statistische Signifikanz, diese ist geringer als bei den übrigen Paarvergleichen (Tabelle 9).

Der Unterschied der zugehörigen mittleren Standardabweichungen zwischen den einzelnen Regionen zeigt ein ähnliches Bild. Hier zeigen ebenfalls fast alle Kombinationen ein hohes Signifikanzniveau. Nicht signifikante Kombinationen sind Nucleus caudatus mit Thalamus; Nucleus caudatus mit Lobus piriformis; Thalamus mit Lobus piriformis; Capsula interna mit Cortex cerebri; Hippocampus mit Cortex cerebri sowie Capsula interna mit Cortex cerebri (Tabelle 10).

### **Vergleich der Ergebnisse in der Studienpopulation aufgetrennt nach Region (Vergleich der Seite, Daten in Tabelle p nach Region):**

In der Region Nucleus caudatus ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen den Seiten mit  $p < 0,0001$  (MW) und  $p < 0,01$  (SD) jeweils hoch signifikant.

In der Region Thalamus ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen den Seiten mit  $p = 0,42$  (MW) und  $p = 0,28$  (SD) jeweils nicht signifikant.

In der Region Lobus piriformis ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen zwischen den Seiten mit  $p < 0,01$  hoch signifikant. Im Gegensatz hierzu ist der Unterschied zwischen den entsprechenden Standardabweichungen mit  $p = 0,56$  nicht signifikant.

In der Region Capsula interna ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen den Seiten mit  $p = 0,40$  (MW) und  $p = 0,10$  (SD) jeweils nicht signifikant.

In der Region Cortex cerebri ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen den Seiten mit  $p = 0,08$  (MW) und  $p = 0,24$  (SD) jeweils nicht signifikant.

In der Region Hippocampus ist der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen den Seiten mit  $p = 0,27$  (MW) und  $p = 0,30$  (SD) jeweils nicht signifikant.

### **3.2.2 Statistischer Vergleich der Studienpopulation (Gruppe „krank“) mit der Gruppe „gesund“**

Der Unterschied der Mittelwerte des ADC (alle Patienten, beide Seiten, alle Regionen) zwischen der gesunden und der kranken Gruppe ist mit  $p = 0,2$  nicht signifikant. Der Unterschied zwischen den zugehörigen mittleren Standardabweichungen ist mit  $p < 0,0001$  hoch signifikant (Tabelle 12).

Der Unterschied der Mittelwerte der ADC sowie der zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Regionen zwischen den Gruppen ist mit je  $p < 0,0001$  hoch signifikant (Tabelle 12).

Der Unterschied der Mittelwerte der ADCen sowie der zugehörigen Standardabweichungen zwischen Region und Gruppe ist mit  $p = 0,01$  (MW) und  $p < 0,0001$  (SD) jeweils hoch signifikant (Tabelle 12).

Der Unterschied der Mittelwerte der ADCen zwischen der Seite und der Gruppe ist mit  $p = 0,02$  signifikant. Im Gegensatz hierzu ist der Unterschied zwischen den entsprechenden Standardabweichungen mit  $p = 0,11$  nicht signifikant (Tabelle 12).

Tabelle 11 sowie Abbildung 11 zeigen den Vergleich der Daten der Gruppen „gesund“ und „krank“. Die statistische Bewertung der Unterschiede der Mittelwerte der ADCen sowie der mittleren Standardabweichungen wird in Tabelle 12 gezeigt und im folgendem aufgeführt.

Tabelle 11: Vergleich der Daten Gruppen „krank“ und „gesund“ (Angaben „gesund“ zitiert aus Söffler 2014)

Region	MW krank	SD krank	MW gesund	SD gesund
1	871,47	179,67	893,58	188,04
2	811,51	175,96	807,82	128,41
3	963,8	174,69	915,44	159,84
4	790,98	229,63	713,62	125,39
5	875,65	225,48	839,75	95,795
6	1015,03	231,79	1044,29	165,21

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung

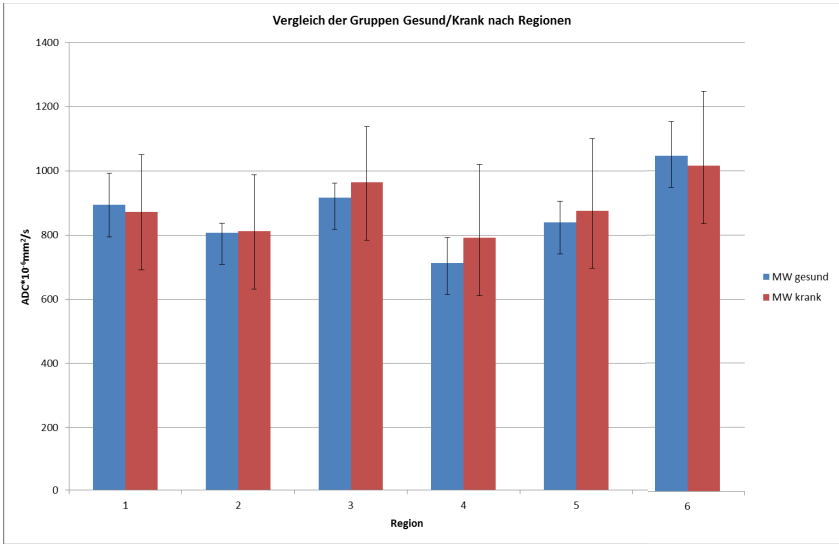


Abbildung 11: Vergleich der Gruppen „gesund“ / „krank“ nach Region aufgetrennt. ADC= Apparenter Diffusionskoeffizient; MW= Mittelwert; s= Sekunde

Tabelle 12: Es werden die statistischen Signifikanzen und die p-Werte (Probability) innerhalb der Gruppe „krank“ gezeigt

Signifikanzen der Mittelwerte der Intensitäten	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,2	nicht signifikant
zwischen den Regionen	<0,0001	hoch signifikant
zwischen Region und Gruppe	0,014	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,0001	hoch signifikant
Seite Gruppe	0,0185	hoch signifikant
Region und Seite	<0,0001	hoch signifikant
Dreifachwechselwirkung    Region    Seite	0,63	nicht signifikant

Gruppe		
Signifikanzen der Mittelwerte der SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,0001	hoch signifikant
zwischen den Regionen	<0,0001	hoch signifikant
zwischen Region und Gruppe	<0,0001	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,5766	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,1105	nicht signifikant
Region und Seite	0,0026	hoch signifikant

Eine Dreifachwechselwirkung zwischen Seite, Region und Gruppe ist für MW und SD mit  $p=0,63$  (MW) und  $p=0,34$  in der Studienpopulation nicht vorhanden.

### Vergleich der Gruppen „gesund“ und „krank“ aufgetrennt nach Regionen

Tabelle 13: Statistischen Signifikanzen zwischen den Gruppen „gesund“ und „krank“ aufgetrennt nach Region

Region 1		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,44	nicht signifikant
zwischen den Seiten	<0,0001	hoch signifikant
Seite Gruppe	0,18	nicht signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,63	nicht signifikant
zwischen den Seiten	<0,01	hoch signifikant
Seite Gruppe	0,048	Signifikant

Region 2		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,72	nicht signifikant
zwischen den Seiten	0,42	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,01	hoch signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,01	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,28	nicht signifikant
Region 3		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,02	hoch signifikant
zwischen den Seiten	<0,01	hoch signifikant
Seite Gruppe	0,04	Signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,26	nicht signifikant
zwischen den Seiten	0,56	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,18	nicht signifikant
Region 4		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,01	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,4	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,98	nicht signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,0001	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,1	nicht signifikant

Seite Gruppe	0,5	nicht signifikant
Region 5		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,17	nicht signifikant
zwischen den Seiten	0,08	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,9	nicht signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,0001	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,24	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,23	nicht signifikant
Region 6		
Signifikanzen ADC	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	0,39	nicht signifikant
zwischen den Seiten	0,27	nicht signifikant
Seite Gruppe	0,83	nicht signifikant
Signifikanzen SD	p-Wert	Signifikanzniveau
zwischen den Gruppen (gesund krank)	<0,01	hoch signifikant
zwischen den Seiten	0,3	nicht signifikant

In den Regionen Nucleus caudatus ( $p=0,44$ ), Thalamus ( $p=0,72$ ), Cortex cerebri ( $p=0,17$ ) und Hippocampus ( $p=0,39$ ) sind die Unterschiede der Mittelwerte der ADCen zwischen den Gruppen jeweils nicht signifikant.

Im Gegensatz hierzu zeigt sich in den Regionen Lobus piriformis ( $p=0,02$ ) und Capsula interna ( $p<0,01$ ) ein (hoch)signifikanter Unterschied der Mittelwerte der ADCen zwischen den Gruppen.

Betrachtet man die Regionen nicht global, sondern die rechte und die linke Seite getrennt voneinander, so ergeben sich für die meisten Regionen nur geringe Unterschiede in den p-Werten ohne eine Änderungen der Signifikanz. Für den Cortex cerebri hingegen zeigen sich signifikante Unterschiede. Sind die Unterschiede im ADC bei gemeinsamer Betrachtung von rechter und linker Seite hochsignifikant, ist kein signifikanter Unterschied mehr vorhanden vergleicht man den ADC Wert der einzelnen Seiten zwischen den gesunden und kranken.



## **4 Diskussion**

### **4.1 Ziel**

Ziel der Studie ist das Erheben von statistisch auswertbaren Daten der Diffusivität im Gehirn von Hunden mit Krampfanfallsgeschehen, bei denen die Ausschlussdiagnose idiopathische Epilepsie gestellt wurde. Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet und mit Daten von gesunden Hunden verglichen. Gemessen wurden eindeutig abgrenzbare Areale des Gehirns, für die Daten aus einer gesunden Hundepopulation in der Literatur zur Verfügung stehen. Dieses Ziel ist vollständig erreicht.

### **4.2 Methodik**

Insgesamt kann die Untersuchung unproblematisch im klinischen Alltag angewendet werden. Die diffusionsgewichteten Sequenzen verlängern die Untersuchungszeit nur geringfügig um wenige Minuten. Die Erstellung der ADC-Maps kann in den Untersuchungsgang mit eingearbeitet werden. Auch die Einzeichnung der ROIs ist mit Übung in ein bis zwei Minuten möglich. Die ADC-Maps sind trotz der geringen Auflösung durch die Verwendung eines MR-Tomographen mit nur 1 Tesla Magnetfeldstärke gut auswertbar und die Regionen können sicher und eindeutig identifiziert werden.

#### **4.2.1 Auswahl der Patienten**

In dieser Studie werden die Daten von 17 Hunden verwendet, die in den Jahren 2012 und 2013 in der Klinik für Kleintiere der Justus Liebig Universität aufgrund eines Krampfanfallsgeschehens vorgestellt wurden. Bei allen Patienten wurde im Verlauf der Untersuchung die Diagnose idiopathische Epilepsie gestellt.

Die untersuchte Population ist nicht größer gewählt, um den statistischen Vergleich mit den Ergebnissen einer vorherigen Studie, in welcher insgesamt 11 Hunde ausgewertet wurden, nicht zu verzerren (Dr. Söffler, 2014).

Von den untersuchten Patienten sind fünf weiblich (29,4%), 12 männlich (70,6%) wobei 5 der 12 Rüden kastriert sind (41,7%). Das durchschnittliche Alter liegt bei 3,0 Jahren. Der jüngste Patient hat ein Alter von einem halben Jahr und der älteste eines von 10 Jahren. Das Durchschnittsgewicht der ausgewerteten Patienten beträgt 29,23 Kilogramm Körpermasse, mit einem Minimum von 14kg und einem Maximum von 47kg. Das Patientengut setzt sich aus drei Mischlingen und 14 Rassehunden, die 9 verschiedenen Rassen angehören, zusammen (drei Labrador Retriever, zwei Golden Retriever und zwei Border Collies sowie je ein Airedale Terrier, Australian Shepherd, Deutsch Kurzhaar, Französische Bulldogge, Landseer, Entlebucher Sennenhund und Riesenschnauzer).

Nachteilig ist die Alters-, Rassen- und Gewichtsinhomogenität der Gruppe, da die Vergleichsgruppe „gesund“ nur Hunde der Rasse Beagle (Dr. Söffler, 2014) beinhaltet. Die Tiere der Vergleichsgruppe sind mit einem Altersdurchschnitt von 2,4 Jahren geringgradig jünger als in dieser Studie (3,0 Jahre). Es erscheint wenig wahrscheinlich, dass ein mittlerer Altersunterschied von circa einem halben Jahr ausreicht Unterschiede der Diffusivität zwischen den Gruppen zu verursachen. Altersabhängige Veränderungen im DW-MRT sind beim Mensch beschrieben. Diese sind vor allem bei hoch sensitiven Bildaquisitionsformen wie Hochfeld DW-MRT mit 3,0 Tesla und weiterentwickelten Formen der DW-MRT (Diffusion Tensor Imaging; Hybrid Diffusion Imaging) nachweisbar (Hsu et al., 2008; Pfefferbaum et al., 2010; Wu et al., 2011). Hier liegt meist ein Altersunterschied zwischen den untersuchten Gruppen (Jung-Alt) von mehreren Jahrzehnten vor. Ebenso sind geschlechtsabhängige Unterschiede, in Anlehnung an humanmedizinische Studien, die keine signifikanten Geschlechtsunterschiede im DW-MRT gefunden haben, wie beispielsweise Abe und Kollegen (2002), nicht zu erwarten.

#### 4.2.2 Auswahl der Gehirnregionen

Alle untersuchten Regionen werden aufgrund guter Abgrenzbarkeit im MRT sowie als bekannte Entstehungsregion von epileptischen Anfällen ausgewählt.

Thalamus und Nucleus caudatus gehören zum epileptogenen Netzwerk und sind einer der möglichen Angriffspunkte in der tiefen Hirnstimulation (THS, engl. DBS Deep Brain Stimulation) bei der Behandlung von refraktöser Epilepsie (Vonck, et al., 2003). Bei Katzen mit Läsionen im Lobus piriformis sind epileptische Anfälle beschrieben (Fatzer, 2000). Die Hippocampusformation ist hochgradig anfällig für die Entstehung wiederkehrender Krampfanfälle und spielt eine Schlüsselrolle bei experimentellen Krampfanfällen in der Epilepsieforschung. Führen Krampfanfälle zu Hippocampusveränderungen, so zeigt diese Region schwere, degenerative Prozesse (McCormick, et al., 2001; Morimoto, et al., 2004). Der Cortex cerebri wird als Marker für die graue Substanz und die Capsula interna als Marker für die weiße Substanz ausgewählt.

#### 4.2.3 Datenakquisition

Alle Untersuchungen wurden mit einem Magnetresonanztomographen Gyroscan NT der Firma Philips Medical Systems mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla durchgeführt. Der Parameter, der die Auflösung entscheidend beeinflusst, ist in der DW-MRT die Feldstärke. 1,0 Tesla erlauben die Akquisition von diagnostisch auswertbaren Bildern von guter Auflösung. Höhere Feldstärken bis zu 3 Tesla, die im klinischen Alltag genutzt werden, erreichen eine bessere Auflösung, sind aber auch deutlich anfälliger für das Auftreten von Artefakten (Westbrook et al., 2005; Le Bihan et al., 2006).

Der Diffusionsgradient wird mit einem b-Wert von  $800\text{s/mm}^2$  gewählt. Dieser b-Wert zeigt bei dem verwendeten Tomographen das beste Verhältnis zwischen Signal und benötigter Diffusionswichtung und somit der Qualität der akquirierten Bilder. Generell ist durch die Steigerung des b-Faktors die Beobachtung kleinerer Diffusionswerte möglich (Stejskal und Tanner, 1965). Jedoch führt jede Steigerung des b-Faktors zu einem zunehmenden Signalverlust bei steigender Artefaktanfälligkeit, so dass bei der Auswahl des b-Wertes eine Abwägung

zwischen Grad der Diffusionswichtung und Signalmenge erfolgen muss (Basser und Jones, 2002; Le Bihan et al., 2006). Die ermittelten ADCen dürften unabhängig von der Magnetfeldstärke, der Spule und dem Tomographen sein, da die Diffusionskodierung nur abhängig vom b-Faktor ist. Der erste Diffusionsgradient verändert die Magnetfeldstärke des untersuchten Bereiches und der Zweite hebt diesen Effekt bei ausbleibender Diffusion wieder auf, so dass eine auftretende Signaländerung rein abhängig von der Diffusion sein sollte. Die Bauart von Tomographen und die gewählte Spule sowie die Magnetfeldstärke sollten dementsprechend keinen Einfluss auf die gemessene Diffusion haben (Stejskal, 1965; Royal Philips Electronics N.V., 2004). Allerdings fehlen bisher Untersuchungen, welche diese Annahme bestätigen.

#### **4.2.4 Messgenauigkeit**

Zur Gewährleistung vergleichbarer DW-MRT Untersuchungen wurden die Schnitte so gelegt, dass jeweils ein Schnitt die breiteste Stelle des Nucleus caudatus durchzieht. Aufgrund des heterogenen Untersuchungsgutes (Gewicht, brachycephale/ mesozepale Tiere) können die Regionen nicht in einer standardisierten Schnittebene eingezeichnet werden. Es wird die Schnittebene ausgewählt, in welcher die Region am deutlichsten abgrenzbar ist. Aufgrund der Verwendung eines 1 Tesla Tomographen stellen sich die Regionen grobpixelig, aber abgrenzbar dar. Je nach Größe ist das Auffinden und Einzeichnen einer ROI je nach Region unterschiedlich anspruchsvoll. Nucleus caudatus, Thalamus, Lobus piriformis und Cortex cerebri lassen sich problemlos auffinden und einzeichnen. Hippocampus und Capsula interna benötigen zur sicheren Einzeichnung mehr Übung, sind dann jedoch ebenfalls sicher zu identifizieren und zu umfahren.

#### **4.3 Auswertung der Messwerte**

In der Gruppe „krank“ zeigt die Region Hippocampus die höchste gemessene Diffusion und hat so die größte Diffusivität. Die niedrigsten Diffusivität zeigt die Region Capsula interna. Eine ähnliche Verteilung konnte auch in einer Gruppe gesunder Beagle gezeigt werden (Dr. Söffler, 2014). In der untersuchten Gruppe

(Patienten mit idiopathischer Epilepsie) zeigt der Paarvergleich der Regionen untereinander einen statistisch signifikanten Unterschied der mittleren ADC bis auf die Kombinationen Nucleus caudatus mit Thalamus; Nucleus caudatus mit Cortex cerebri; Thalamus mit Capsula interna und Thalamus mit Cortex cerebri. Durch die relativ große Standardabweichung der ADCen in den einzelnen Regionen gibt es einen breiten Überschneidungsbereich der Intensitäten bei ca.  $600 \text{ bis } 900 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . In diesen Intensitätsbereich fallen Messungen aus allen Hirnregionen. Wie von Dr. Söffler 2014 diskutiert, spiegelt die Diffusivität einer Region deren Zugehörigkeit zu grauer oder weißer Substanz wieder. Die Myelinisierung der Nervenfasern wird als Hauptfaktor der Gewebeanisotropie diskutiert und ist somit entscheidend für die Einschränkung der Diffusion (Niendorf, 2000; Basser und Jones, 2002; Le Bihan et al., 2006). In der grauen Substanz ist die Myelinisierung gering (König und Liebich, 2005) und die Diffusion hoch. Im Gegensatz hierzu ist in der weißen Substanz der Grad der Myelinisierung hoch (König und Liebich, 2005) mit entsprechend eingeschränkter, anisotroper Diffusion. Weiter korreliert die Diffusion mit dem histologischen Aufbau der Hirnregion. Mit zunehmenden histologischen Schichten steigt die wahrscheinliche Neuronendichte und somit die Anisotropie des Gewebes, was zu einem Abfall der Diffusion führt (Dr. Söffler, 2014). Die untersuchten Regionen scheinen sich demnach, bis auf die oben genannten Vergleiche, ausreichend histologisch zu unterscheiden, so dass mittels ADC Messung eine statistisch signifikante Differenz gezeigt werden kann. Dennoch verhindert der breite Überschneidungsbereich, in den Messungen aus allen Hirnregionen fallen, die Zuordnung eines Messwertes zu einer bestimmten Gehirnregion anhand der Diffusion.

#### **4.3.1 Vergleich mit Daten „krank“ versus „gesund“**

Im Vergleich der Messergebnisse der Gruppe „krank“ mit den Daten aus der Literatur einer gesunden Population (Söffler, 2014) finden sich die Intensitäten auf einem ähnlichem Niveau. So zeigt der Vergleich der mittleren Mittelwerte (alle Regionen und Patienten zusammen) zwischen den Gruppen „gesund“ und „krank“ mit  $p=0,2$  keinen statistisch signifikanten Unterschied. Vergleicht man jedoch die Intensitätsmittelwerte der jeweiligen Regionen zwischen den Gruppen, so zeigen die Regionen Lobus piriformis ( $p=0,02$ ) und Capsula interna ( $p<0,01$ ) einen

statistisch hoch signifikanten Unterschied der ADCen. Die Region mit dem größten Unterschied zwischen der gesunden und kranken Gruppe ist die Capsula interna, mit höheren ADC-Werten in der Gruppe „krank“.

Epilepsiebedingte Veränderungen des Lobus piriformis und der, in diesem gelegenen und im ROI enthaltenen, Amygdala sind in der Literatur bekannt, wenn auch vergleichsweise selten. Fatzer und Kollegen (2000) berichten von Nekrosen im Hippocampus und Lobus piriformis bei Katzen, die an epileptogenen Anfällen leiden. Fischer und Kollegen (1964) beschreiben in einer Studie 10 Hunde mit epileptiformen Anfällen, bei denen Hirnläsionen gefunden werden. In 9 von 10 dieser Fälle waren Hippocampusformation und Lobus piriformis betroffen. Hunde, die experimentell in status epilepticus versetzt werden, zeigen initial einen Abfall des ADC in Hippocampus und Amygdala, der sich nach 48 Stunden wieder normalisiert (Hasegawa et al., 2003). Auch bei Ratten wird ein Abfall des ADC nach medikamentöser Krampfinduktion beobachtet (Zhong et al., 1993; Nakasu et al., 1995; Wall et al., 2000). In der Humanmedizin wird der intra- und postiktale Signalabfall (verminderte Diffusion) auf Zellschwellung, durch Verschiebung von extrazellulärem Wasser in die Zellen, zurückgeführt. Ursächlich hierfür wird eine Energieverarmung der Zellen und folglich des Ionenpumpenapparates durch die Anfälle vermutet (Wieshmann et al., 1999; Diehl et al., 2001; Konermann et al., 2003; Nairism, et al., 2004; Szabo et al., 2005). In der Interiktalphase normalisiert sich die Diffusion meist wieder. In manchen Fällen findet sich aber interiktal ein Anstieg des ADC in Hippocampus und im Bereich des epileptogenen Fokus (Wieshmann et al., 1999; Diehl et al., 2001; Konermann et al., 2003; Nairism, et al., 2004; Szabo et al., 2005). Für den Anstieg des ADC wird ein Strukturverlust mit Ausdehnung des Extrazellulärraums verantwortlich gemacht. Über die Ursache für den in dieser Studie gefundenen Anstieg des ADC der Amygdala im Lobus piriformis kann nur spekuliert werden. Naheliegender erscheint jedoch, diesen auf ähnliche Mechanismen mit Strukturverlust und Erweiterung des Extrazellulärraums zurückzuführen.

Epilepsiebedingte Hippocampusveränderungen sind beim Mensch gut und häufig beschrieben. Hier ist vor allem die Hippocampussklerose zu nennen (Helpert et al., 1995; Wieshmann et al., 1999; Diehl et al., 2001; Arfanakis et al., 2002; Bonilha et al., 2010). Die Hippocampussklerose geht mit einer Deafferenzierung

und Gliose einher. Hieraus folgt die Abnahme der Anisotropie und somit der Anstieg des ADC (Yamasaki et al., 1991; Wieshmann et al., 1999). Bei Menschen, die an epilepsiebedingten Gehirnveränderungen leiden, wie einer Hippocampussklerose, beschränken sich die Veränderungen häufig nicht auf dieses Hirnareal. So sind extrahippocampale Veränderungen mit Verschiebung der ADCen beschrieben und ein häufig betroffenes Areal ist die Capsula interna (Mueller et al., 2006). Auch wenn das Auftreten einer Hippocampussklerose sowie extrahippocampale Veränderungen als Folge epileptischer Anfälle beim Tier kontrovers in der Literatur diskutiert werden (Chandler, 2006; Kuwabara et al., 2010; Wagner et al., 2014), zeigen multiple Studien eine hohe Übereinstimmung der Veränderungen (morphologisch und molekular) im Hippocampus von Hunden und Menschen, die an epileptischen (fokalen) Anfällen leiden (D'Intino et al., 2006; Kuwabara et al., 2010; Milne et al., 2013) sowie der Charakteristika fokaler Anfälle (Berendt et al., 2004). Ebenso zeigt sich eine hohe Übereinstimmung altersbedingter MRT Veränderungen des Hippocampus von Hund und Mensch (Pugliese et al., 2010). Weiter sind einzelne Fälle von Hippocampussklerose beim Hund beschrieben (Andersson et al., 1959; Montgomery et al., 1983). In dieser Studie wurden in der Gruppe „krank“ statistisch signifikant höhere ADC-Werte in der Capsula interna und (statistisch nicht signifikant) niedrigere ADC-Werte des Hippocampus gefunden. Kim und Kollegen (2001) berichten von an Epilepsie erkrankten Menschen mit Veränderung des ADC in subkortikaler weißer Substanz. Zwei von acht Patienten zeigten einen Anstieg des ADC, wohingegen die restlichen Patienten einen erniedrigten ADC aufwiesen. Über die Ursache der in dieser Studie gefundenen ADC Veränderungen (Capsula interna und Hippocampus) kann nur spekuliert werden, doch der Autor vermutet, dass die gefundene ADC Abweichung des Hippocampus (nicht signifikant) und der Capsula interna in der Gruppe „krank“ ein Hinweis für das Auftreten von (extra-) hippocampalen Läsionen sein können, wie sie bei Menschen mit epilepsiebedingten Hippocampusveränderungen beschrieben sind (Mueller et al., 2006). Die Hippocampusformation zeigt in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied in den ADCen zwischen den Gruppen „gesund“ und „krank“. Die geringe Größe und die etwas schwerere Abgrenzbarkeit der Hippocampusformation im Vergleich mit anderen gemessenen Regionen könnte bei der ROI Einzeichnung kleinere Fehler hinterlassen haben. So kann trotz

vorsichtiger und genauer Ansprache der Hippocampusformation nicht ausgeschlossen werden, dass benachbarte Strukturen in die Messung eingeschlossen werden. Die relativ große Standardabweichung der Messwerte des Hippocampus unterstützt diese Theorie. Gleiches muss für die Region Capsula interna angenommen werden.

Beim Hund treten Hippocampusveränderungen (Hippocampussklerose) im Vergleich zum Menschen seltener auf. Möglicherweise stehen beim Hund extrahippocampale Veränderungen im Vordergrund. Weitere Studien mit größerer Fallzahl und höherer Auflösung (höhere Magnetfeldstärke) sind nötig, diesen Verdacht zu erhärten oder zu verwerfen.

Wenig wahrscheinlich ist die Möglichkeit, dass die beschriebene Veränderung rein durch die größere Heterogenität der Gruppe „krank“ bedingt ist. Hierfür müssten Beagle als Rasse signifikant niedrigere ADC-Werte der Capsula interna und des Lobus piriformis aufweisen, wofür es keinen Hinweis in der Literatur gibt.

Alle weiteren gemessenen Regionen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der gesunden und kranken Gruppe.

Der deutlich höheren Streuung der Messwerte (Standardabweichung) in der Gruppe „krank“ ( $p < 0,0001$ ) aller Regionen können mehrere Ursachen zugrunde liegen. Infrage kommt die größere Heterogenität des Patientenmaterials in der Gruppe krank. In dieser waren brachyzephe wie mesozephe Hunderassen aller Gewichtsklassen ab 6 kg KM vertreten. Die Vergleichsgruppe „gesund“ besteht dagegen aus einer homogenen Gruppe von Beaglen (Söffler, 2014). Rassebedingte Unterschiede der Diffusion von Wasser im Gehirn sind nicht beschrieben. Es ist wahrscheinlicher, dass die Größe und Form der eingezeichneten ROIs bedingt durch die unterschiedliche Kopfform (brachyzephal, mesozephal) und absolute Größe der Patienten stärker variiert als in der homogenen, gesunden Population. Hierdurch ist es möglicherweise zu einer breiteren Streuung der Daten gekommen. Anatomische Leitstrukturen wie der Nucleus caudatus, die Hippocampusformation, die Ventrikel und die Falx cerebri sind auf DW-MRT Bildern die mit 1 Tesla erzeugt werden zwar gut sichtbar, können jedoch nicht pixelgenau deliniert werden. So ist es wahrscheinlich, dass in



der heterogenen, kranken Gruppe mehr kleinere Abweichungen bei der ROI-Einzeichnung stattfinden als bei der homogenen, gesunden Gruppe. Weiterhin sind Abweichungen in der Diffusion in der postiktalen Phase beschrieben, die eine temporäre Abweichung darstellen und somit in Relation zu der Stärke der Anfälle und zu dem zeitlichen Abstand des letzten Anfalls stehen. Ursächlich für eine postiktale Diffusionsänderung ist eine Zellschwellung aufgrund des Zusammenbruchs der Ionenpumpen (Energieerschöpfung der Zellen). Hierdurch ist die freie Diffusion beeinträchtigt und der ADC erniedrigt sich (Helpert et al., 1995; Mellema et al., 1999; Wiesmann et al., 1999; Kim et al., 2001). So kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gefundenen Diffusionsabweichungen in der Gruppe „krank“ zum Teil durch transiente, periiktale Gehirnveränderungen bedingt sind. Dies dürfte auch zu einer breiteren Streuung der Messwerte in dieser Gruppe führen, da nur in wenigen Fällen der Zeitpunkt des letzten Anfalls bekannt war.

### 4.3.2 Ausblick

Eine Korrelation auffälliger Areale im MRT mit Histologie und Volumetrie nach Versterben des Patienten wäre in Zukunft hilfreich. Auch neue Verfahren der funktionellen MRT, wie die Traktographie im Diffusion-Tensor-MRT, die eine nicht invasive Darstellung von Neuronenbahnen und deren Verschaltungen im Gehirn wie auch in der Peripherie ermöglicht, werden in Zukunft weitere und tiefere Einblicke in diese Veränderungen ermöglichen. Diffusion-Tensor-MRT nutzt die Eigenschaft von Geweben, dass in diesen je nach Organisationsgrad und Orientierung der Mikrostruktur Wassermoleküle meist nicht frei diffundieren (isotrope Diffusion) sondern bevorzugt entlang der Mikrostruktur sich bewegen (anisotrope Diffusion). Im Diffusion-Tensor-MRT wird diese Anisotropie bildlich dargestellt, was Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des untersuchten Gewebes ermöglicht. Eine Umsetzung ist die Traktographie, mit der Nervenstränge und Neuronenbündel sowie deren Verknüpfungen nicht invasiv sichtbar gemacht werden, indem deren hohe Anisotropie dargestellt und in klassische MRT Bilder eingezeichnet wird (Mori 2007).

Die Ergebnisse dieser Studie erlauben den Schluss, dass die diffusionsgewichtete MRT in Zukunft in der Diagnostik der Epilepsie bei Kleintieren einen wichtigen Beitrag leisten kann. Mit dieser Studie werden erstmals statistisch signifikante Unterschiede im cerebralen MRT zwischen gesunden Hunden und Hunden mit idiopathischer Epilepsie dargestellt. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und höherer Feldstärke sind nötig, um die in dieser Studie gefundenen Unterschiede in Referenzbereiche zu übertragen und wenn möglich Cut-off-Values zu definieren. Gelingt dies, steht in Zukunft mit der diffusionsgewichteten MRT eine Untersuchungsmodalität zur Verfügung, mit deren Hilfe die Diagnose „primäre Epilepsie“ nicht mehr eine reine Ausschlussdiagnose ist.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht ausgewählte Areale des Gehirns von Hunden, mit idiopathischer Epilepsie mittels diffusionsgewichteter MRT (DW-MRT). Die erhobenen Daten werden verglichen mit denen einer gesunden mesocephalen Hundepopulation. Die DW-MRT soll Einblicke in die Mechanismen und Folgen von Krampfanfällen bei Hunden ermöglichen.

Es werden ADC Werte aus den Regionen Nucleus caudatus, Thalamus, Lobus piriformis, Capsula interna, Cortex cerebri und Hippocampus von 17 Hunden ermittelt. Es werden folgende Mittelwerte der ADCen in der Gruppe „Idiopathische Epilepsie“ (alle Patienten, beide Hemisphären kumuliert) für die folgenden Regionen ermittelt:

Nucleus caudatus:  $871,47 \pm 179,67 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; Thalamus:  $811,51 \pm 175,96 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; Lobus piriformis:  $963,80 \pm 174,69 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; Capsula interna:  $790,98 \pm 229,63 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; Cortex cerebri:  $875,65 \pm 225,48 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; Hippocampus:  $1015,03 \pm 231,79 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ .

Im Regionenvergleich der Gruppen „krank“ / „gesund“ zeigt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied der ADCen in Capsula interna und Lobus piriformis mit höheren Werten bei den erkrankten Hunden.

Über die Ursache für den gefundenen Anstieg des ADC der Amygdala im Lobus piriformis kann nur spekuliert werden. Naheliegender erscheint jedoch, diesen auf ähnliche Mechanismen mit Strukturverlust und Erweiterung des Extrazellularraums zurückzuführen wie sie bei Mensch im Hippocampus beschrieben sind. Weiter wurden in dieser Studie in der Gruppe „krank“ statistisch signifikant höhere ADC-Werte in der Capsula interna und (statistisch nicht signifikant) niedrigere ADC-Werte des Hippocampus gefunden. Kim und Kollegen berichten 2001 von an Epilepsie erkrankten Menschen mit Veränderung des ADC in subcortikaler Weißer Substanz. Zwei von acht Patienten zeigten einen Anstieg des ADC, wohingegen die restlichen Patienten einen erniedrigten ADC aufwiesen. Der Autor vermutet, dass die gefundene ADC Abweichungen des Hippocampus (nicht signifikant) und der Capsula interna in der Gruppe „krank“ ein Hinweis für das Auftreten von (extra-) hippocampalen Läsionen sein können wie sie bei Menschen mit epilepsiebedingten Hippocampusveränderungen beschrieben sind (Mueller et al 2006). Die nicht vorhandene statistische Signifikanz des Unterschiedes im Hippocampus sowie der Unterschied in der Capsula interna müssen mit Vorsicht

gewertet werden, da diese Regionen im Vergleich schwerer abzugrenzen sind, was die Fehlerwahrscheinlichkeit erhöht. Die relativ große Standardabweichung der Messwerte des Hippocampus und der Capsula interna unterstützen diese Theorie.

Es sind weitere Studien nötig, den Verdacht echter hippocampaler- sowie extrahippocampaler Läsionen zu erhärten oder zu verwerfen. Studien, welche die Befunde der DW-MRT mit der Histologie der betroffenen Areale vergleichen, wären hier besonders hilfreich.

## 5.1 Summary

Aim of this study was to evaluate diffusion in selected brain areas of dogs with idiopathic epilepsy using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI). Results were compared to healthy mesocephalic dogs.

ADC-values for the caudate nucleus, the thalamus, the piriform lobe, the hippocampus, the internal capsule and the cerebral cortex were recorded. The mean ADCs, summarized for all dogs and both hemispheres, were: caudate nucleus:  $871,47 \pm 179,67 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; thalamus:  $811,51 \pm 175,96 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; piriform lobe:  $963,80 \pm 174,69 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; internal capsule:  $790,98 \pm 229,63 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; cerebral cortex:  $875,65 \pm 225,48 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ ; hippocampus:  $1015,03 \pm 231,79 \cdot 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ .

The comparison between the two groups (healthy vs. idiopathic epilepsy) yield a statistically highly significant difference for the internal capsule and the piriform lobe with higher ADC values for the diseased group.

We can only speculate about the differences in ADC values for the hippocampus (not statistically significant), Capsula interna and piriform lobe between the two groups. In reverence to human medicine we postulate similarity to patients with epilepsy where ADC changes are thought to be neuronal loss, gliosis and expansion of the extracellular space related. In human medicine these changes are found hippocampal and extrahippocampal similar to our study. Hippocampal changes are well documented in human medicine and have also been found in dogs. Differences in ADC in the piriform lobe are most likely also related to microstructural alterations as a sequel to seizures, similar to the hippocampal changes. Additional studies correlating DW-MRI findings with histopathology are needed to solidify these theories.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1) **Abe, O; Aoki, S; Hayashi, N; Yamada, H; Kunimatsu, A; Mori, H; Yoshikawa, T; Okubo, T; Ohtomo, K 2002.** Normal aging in the central nervous system: quantitativ MR diffusion tensor analysis. *Neurobiology of Aging* Bd. 23, S. 433-441.
- 2) **Achilles, W 2008 in Salomon F.-V et al.** *Anatomie für die Tiermedizin*. 2. Auflage. Stuttgart : Enke S. 499-521.
- 3) **Andersson, B und Olsson, S E 1959.** Epilepsy in a dog with extensive bilateral damage to the hippocampus. *Acta Vet Scand*. Bd. 1, S. 98-104.
- 4) **Arfanakis, K; Hermann, B P; Rogers, B P; Carew, J D; Seidenberg, M; Meyerand, M E 2002.** Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsie. *Magnetic Resonance Imaging*. Bd. 20, S. 511-519.
- 5) **Avcu, S; Bulut, M D; Yavuz, A; Bora, A; Beyazal, M 2014.** Value of DW-MRI ADC quantification of colonic wall lesions in differentiation of inflammatory bowl disease and colorectal carcinoma. *Japanese Journal of Radiology* Bd. 32, S. 6-13.
- 6) **Basser, P J und Jones, D K 2002.** Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR in Biomedicine* Bd. 15, S. 456-467.
- 7) **Berendt, M und Gram, L 1999.** Epilepsy and seizure classification in 63 dogs. A reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Bd. 13, S. 14-20.
- 8) **Berendt, M; Gredal, H; Ersboll A K; Alving, J 2007.** Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Bd. 21, S. 754-759.

- 9) **Berendt, M, Gredal, H und Alving, J 2004.** Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Research* Bd. 61, S. 167-173.
- 10) **Blink, E J 2000.** *MRI : Physics*.
- 11) **Bogensberger, S 2000.** *Lexikon Medizin*. Köln: Naumann und Göbel.
- 12) **Böhme, G 1992 aus Nickel / Schummer / Seiferle Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4.** Berlin und Hamburg: Verlag Paul Parey.
- 13) **Bonilha, L; Edwards, J C; Kinsman; S L; Morgan, P S; Fridriksson, J; Rorden, C; Rumboldt, Z; Roberts, D R; Eckert, M A; Halford, J J 2010.** Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* Bd. 51, S. 519-528.
- 14) **Brauer, C, Jambroszyk, M und Tipold, A 2009.** Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Veterinary Journal* Bd. 187, S. 272-275.
- 15) **Bushberg, J T 2002.** *The Essential Physics of Medical Imaging* Kapitel 14 S. 373-385.
- 16) **Cervera, V; Mai, W; Vite, C H; Johnson, V; Dayrell-Hart, B; Seiler, G S 2011.** Comparative Magnetic Resonance Imaging Findings Between Gliomas and Presumed Cerebrovascular Accidents in Dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* Bd. 52, S. 33-40.
- 17) **Chandler, K 2006.** Canine epilepsy: What we can learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal* Bd. 172, S. 207-217.
- 18) **D'Intino, G; Vaccari, F; Sivillia, S; Scagliarini, A; Gualtierio, G; Giardino, L; Calzà, L 2006.** A molecular study of hippocampus in dogs with convulsion during canine distemper virus encephalitis. *Brain Research* Bd. 1098, S. 186-195.

- 19) **Dennler, M; Carrera, I; Beckmann, K; Ritz, J; Rütten, M; Kircher, P R 2013.** Imaging Diagnosis-Conventional and Functional Magnetic Resonance Imaging of a Brain Abscess in a Goat. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 55, S. 68-73.
- 20) **Desmond, P M; Lovell, A C; Rawlinson, A A; Parsons, M W; Barber, P A; Yang, Q; Li, T; Darby, D G; Gerraty, R P; Davis, S M; Tress, B M 2001.** The Value of Apparent Diffusion Coefficient Maps in Early Cerebral Ischemia. *American Journal of Neuroradiology* Bd. 22, S. 1260-1267.
- 21) **Dewey, C W 2009.** *A practical guide to canine and feline neurology.* Wiley-Blackwell.
- 22) **Diehl, B; Najm, I; Ruggieri, P; Tkach, J; Mohamed, A; Morris, H; Wyllie, E; Fisher, E; Duda, J; Lieber, M; Bingaman, W; Lüders, H O 2001.** Postictal Diffusion-Weighted Imaging for the Localization of Focal Epileptic Areas in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* Bd. 42, S. 21-28.
- 23) **Dijkhuizen, R M; de Graaf, R A; Tulleken, K A F; Nikolay, K 1999.** Changes in the diffusion of water and intracellular metabolites after excitotoxic injury and global ischemia in neonatal rat brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* Bd. 19, S. 341-349.
- 24) **Dixon, W 1993.** *BMDP Statistical Software Manual Volume 1 and 2.* Berkley, Los Angeles, London : University of California Press.
- 25) **Einstein, A 1956.** *Investigations on the theory of the brownian movement.* New York. Courier Dover Publications.
- 26) **Eschweiler, G W; Wormstall, H; Widmann, U; Naegele, T; Bartels, M 2002.** Korrelation von diffusionsgewichtetem MRI und neurologischer Symptomatik bei der sporadischen Form der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Der Nervenarzt* Bd. 73, S. 883-886.
- 27) **Faro, S H und Mohamed, F B 2006.** *Functional MRI Basic Principles and Clinical Applications.* New York: Springer.

- 28) **Fatzer, R; Gandini, G; Jaggy, A; Doherr, M; Vandeveld M 2000.** Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic short hair cats with seizures: A retrospective study on clinical and pathologic findings. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Bd. 14, S. 100-104.
- 29) **Fellah, S; Callot, V; Viout, P; Confort-Gouny, S; Scavarda, D; Dory-Lautrec, P; Figarella-Branger, D; Cozzone, P J; Girard, N 2012.** Epileptogenic brain lesions in children: the added-value of combined diffusion imaging and proton MR spectroscopy to the presurgical differential diagnosis. *Childs Nervous System* Bd. 28, S. 273-282.
- 30) **Fischer, K 1964.** Herdförmige symmetrische Hirngewebsnekrosen bei Hunden mit epileptiformen Krämpfen. *Veterinary Pathology* Bd. 1, S. 133-160.
- 31) **Förster, A; Griebe, M; Gass, A; Kern, R; Hennerici, M G; Szabo, K 2012.** Diffusion-Weighted Imaging for the Differential Diagnosis of Disorders Affecting the Hippocampus. *Cerebrovaskular Diseases* Bd. 33, S. 104-115.
- 32) **Garosi, L; McConnell, J F; Platt, S R; Barone, G; Baron, J C; deLahunta, A; Schatzberg, S J 2006.** Clinical and Topographic Magnetic Resonance Characteristics of Suspected Brain Infarction in 40 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Bd. 20, S. 311-321.
- 33) **Gross, B; Garcia-Tapia, D; Riedesel, E; Ellinwood, N M; Jens, J K 2010.** Normal Canine Brain Maturation at Magnetic Resonance Imaging. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 51, S. 361-373.
- 34) **Grünberg, K, Grenacher, L; Klauß, M 2011.** Diffusionsbildgebung des Pankreas. *Radiologie* Bd. 51, S. 186-194.
- 35) **Hagmann, P; Jonasson, L; Maeder, P 2006.** Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-Weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and beyond. *RadioGraphics* Bd. 26, S. 205-223.



- 36) **Hamstra, D A; Lee, K C; Tycheicz, J M; Schepkin, V D; Moffat, B A; Chen, M; Dornfeld, K J; Lawrence, T S; Chenevert, T L; Ross, B D; Gelovani, J T; Rehemtulla, A 2004.** The Use of 19F Spectroscopy and Diffusion-Weighted MRI to Evaluate Differences in Gene-Dependent Enzyme Prodrug Therapies. *Molekular Therapy* Bd. 10, S. 916-928.
- 37) **Hasegawa, D; Orima, H; Fujita, M; Nakamura, S; Takahashi, K; Ohkubo, S; Igarashi, H; Hashizume, K 2003.** Diffusion-weighted imaging in kainic acid-induced complex partial status epilepticus in dogs. *Brain Research* Bd. 983, S. 115-127.
- 38) **Hasegawa, D; Uchida, K; Kobayashi, M; Kuwabara, T; Ide, T; Ogawa, F; Fujita, M; Orima, H 2009.** Imaging Diagnosis - Rathke's Cleft Cyst. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 50, S. 298-300.
- 39) **Heiss, W D 2002.** Kritische Mangelperfusion als wichtigster pathophysiologischer Faktor für die Behandlung des ischämischen Insults. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* Bd. 3, S. 8-21.
- 40) **Helpert, J A und Huang, N 1995.** Diffusion-Weighted Imaging in Epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging* Bd. 13, S. 1227-1231.
- 41) **Herneth, A M; Naude, J; Philipp, M; Beichel, R; Trattig, S; Imhof, H 2000.** Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in der Beurteilung von Knochenmarkveränderungen bei Wirbelkörpermetastasen. *Der Radiologe* Bd. 40, S. 731-736.
- 42) **Hsu, J L; Leemans, A; Bai, C H; Lee, C H; Tsai, Y F; Chiu, H C; Chen, W H 2008.** Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: A diffusion tensor imaging study. *NeuroImage* Bd. 39, S. 566-577.
- 43) **Huber, R; Aschoff, A J; Ludolph, A C; Riepe, M W 2002.** Transient Global Amnesia. *Journal of Neurology* Bd. 249, S. 1520-1524.

- 44) **Ito, J; Marmarou, A; Barzó, P; Fatouros, P; Corwin, F 1996.** Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery* Bd. 84, S. 97-103.
- 45) **Jäger, H J; Mathias, K D; Drescher, R; Bockisch, G; Hauth, E; Gissler, H M 2001.** Zerebrale Protektion mit Ballonokklusion bei der Stentimplantation der A. carotis - Erste Erfahrungen. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* Bd. 173, S. 139-146.
- 46) **Jaggy, A und Bernardini, M 1998.** Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice* Bd. 39, S. 23-29.
- 47) **Jaggy, A und Heynold, Y 1996.** Die Idiopathische Epilepsie des Hundes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* Bd. 138, S. 523-531.
- 48) **Jaggy, A und Steffen, F 2005.** Epileptische Krampfanfälle beim Hund. *Der Praktische Tierarzt* Bd. 3, S. 95-102.
- 49) **Jiang, Q; Zhang, Z G; Chopp, M; Helpern, J A, Ordidge, R J; Garcia, J H; Marchese, B A; Qing, Z X; Knight, R A 1993.** Temporal evolution and spatial distribution of the diffusion constant of water in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Journal of Neurological Science* Bd. 120, S. 123-130.
- 50) **Karpitschka, M 2012.** Rektumkarzinom - Lokales Staging und Bildgebung unter neoadjuvanter Therapie. *Radiologe* Bd. 52, S. 519-528.
- 51) **Kathmann, I und Jaggy, A 2003.** Idiopathische oder symptomatische Epilepsie? *Praktischer Tierarzt* Bd. 84, S. 588-592.
- 52) **Kim, C K, Park, B K; Lee, H M 2009.** Prediction of Locally Recurrent Prostate Cancer after Radiation Therapy: Incremental Value of 3T Diffusion-Weighted MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* Bd. 29, S. 391-397.

- 53) **Kim, J A; Chung, J I; Yoon, P H; Kim, D I; Chung, TS; Kim, EJ; Jeong, EK 2001.** Transient MR Singnal Changes in Patients with Generalized Tonicoclonic Seizure or Status Epilepticus: Periictal Diffusion-weighted Imaging. *American Journal of Neuroradiology* Bd. 22, S. 1149-1160.
- 54) **Kiryu, S, Dodanuki, K; Takao, H 2009.** Free-breathing diffusion-weighted imaging for the assessment of inflammatory activity in Crohn's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* Bd. 29, S. 880-886.
- 55) **Knight, R A; Ordidge, R F; Helpern, J A; Chopp, M; Rodolosi, L C; Peck, D 1991.** Temporal evolution of ischemic damage in rat brain by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke* Bd. 22, S. 802-808.
- 56) **Knowles, K 1998.** Idiopathic epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* Bd. 13, S. 144-151.
- 57) **König, H E und Liebich, H G 2005.** *Anatomie der Haussäugetiere 3. Auflage.* Stuttgart: Schattauer.
- 58) **Konermann, S; Marks, S; Ludwig, T; Weber, J; de Greiff, A; Dörfler, A; Leonhardt, G; Wiedemayer, H; Diener, H-C; Hufnagel, A 2003.** Presurgical evaluation of epilepsy by brain diffusion: MR-detected effects of flumazenil on the epileptogenic focus. *Epilepsia* Bd. 44, S. 399-407.
- 59) **Kono, K; Inoue, Y; Nakayama, K; Shakudo, M; Morino, M; Ohata, K; Wakasa, K; Yamada, R 2001.** The Role of Diffusion-weighted Imaging in Patients with Brain Tumors. *American Journal of Neuroradiology* Bd. 22, S. 1081-1088.
- 60) **Kuwabara, T; Hasegawa, D; Kobayashi, M; Fujita, M; Orima, H 2010.** Clinical Magnetic Resonance Volumetry of the Hippocampus in 58 Epileptic Dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* Bd. 51, S. 485-490.
- 61) **Le Bihan, D; Turner, R; Douek, P; Patronas, N 1992.** Diffusion MR Imaging: Clinical Applications. *American Journal of Roentgenology* Bd. 159, S. 591-599.

- 62) **Le Bihan, D; Breton, E; Lallemand, D; Aubin, M L; Vignaud, J; Laval-Jeantet, M 1988.** Separation of diffusion und perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* Bd. 168, S. 497-505.
- 63) **Le Bihan, D; Breton, E; Lallemand, D, Grenier, P; Cabanis, E; Laval-Jeantet, M 1986.** MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions: Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. *Radiology* Bd. 161, S. 401-407.
- 64) **Lövblad, K O; Laubach, H J; Baird, A E; Curtin, F; Schlaug, G; Edelman, R R; Warach, S 1998.** Clinical Experience with Diffusion-Weighted MR in Patients with Acute Stroke. *American Journal of Neuroradiology* Bd. 19, S. 1061-1066.
- 65) **Major, A C; Caine, A, Rodriguez, S B; Cherubini, G B 2012.** Imaging Diagnosis-Magnetic Resonance Imaging Findings in a Dog with Sequential Brain Infarction. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 53, S. 576-580.
- 66) **March, P A 1998.** Seizures: Classification, Etiologies and Pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* Bd. 13, S. 119-131.
- 67) **Marks, M; de Crespigny, A; Lentz, D; Enzmann, D; Albers, G; Moseley, M 1995** Navigated spin-echo diffusion imaging of acute and chronic stroke. *Radiology* Bd. 199, S. 403-408.
- 68) **McConnell, J F; Garosi, L; Platt, S R 2005.** Magnetic Resonance Imaging findings of presumed Cerebellar Cerebrovascular Accident in twelfth dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 46, S. 1-10.
- 69) **McCormick, D A und Contreras, D 2001.** On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu. Rev. Physiol.* Bd. 63, S. 815-846.
- 70) **Mellema, L M; Koblik, P D; Kortz, G D 1999.** Reversible magnetic resonance imaging abnormalitis in dogs following seizures. *Veterinary Radiology and Ultrasound* Bd. 40, S. 588-595.

- 71) **Miller, M E und Evans, H E 1993.** *Miller's anatomy of the dog.* 2. Auflage Philadelphia: Saunders S. 921-931.
- 72) **Milne, M E; Anderson, G A; Chow, K E; O'Brien, T J; Moffat, B A; Long, S N 2013.** Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *American Journal of Veterinary Research* Bd. 74, S. 224-231.
- 73) **Mitchell, D G und Cohen, M S 2004.** *MRI principles.* 2. Auflage. Philadelphia: Saunders S. 337-346.
- 74) **Montgomery, D L und Lee, A C 1983.** Brain damage in the epileptic beagle dog. *Veterinary Pathology* Bd. 20, S. 160-169.
- 75) **Mori, S 2007.** *Introduction to Diffusion Tensor Imaging.* Oxford: Elsevier.
- 76) **Morimoto, K; Fahnestock, M; Racine, R J 2004.** Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog. Neurobiol.* Bd. 73, S. 1-60.
- 77) **Moritani, T; Ekholm, S; Westesson, P 2005.** *Diffusion-weighted MR imaging of the brain.* Berlin: Springer S. 1-24.
- 78) **Moseley, M E; Butts, K; Yenari, M A; Marks, M; de Crespigny, A 1995.** Clinical Aspects of DWI. *NMR in Biomedicine.*
- 79) **Moseley, M E; Cohen, Y; Mintorovitch, J; Chileuitt, L; Shimizu, H; Kucharczyk, J; Wendland, M F; Weinstein, P R 1990.** Early Detection of Regional Cerebral Ischemia in Cats: Comparison of Diffusion- and T2-Weighted MRI and Spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* Bd. 14, S. 330-346.
- 80) **Mueller, S G; Laxer, K D; Cashdollar, N; Buckley, S; Paul, C; Weiner, M W 2006** Voxel-based Optimized Morphometry of Gray and White Matter in Temporal Lobe Epilepsy with and without Mesial Temporal Sclerosis. *Epilepsia* Bd. 47, S.900-907

- 81) **Mueller-Lisse, U G; Mueller-Lisse, U L; Zamecnik, P; Schlemmer, H P W; Scherr, M K 2011.** Diffusionsgewichtete MRT der Prostata. *Der Radiologe* Bd. 51, S. 205-214.
- 82) **Naganawa, S; Sato, C; Kumada, H; Ishigaki, T; Miura, S; Takizawa, O 2005.** Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus: comparison with the normal uterine cervix. *European Radiology* Bd. 15, S. 71-78.
- 83) **Nairism, J; Kettunen, M I; Nissinen, J; Kauppinen, R A; Pitk, A 2004** Progression of Brain Damage after Status Epilepticus and its Association with Epileptogenesis: A Quantitative MRI Study in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* Bd. 45, S. 1024-1034
- 84) **Nairismägi, J; Gröhn, O H J; Kettunen, M I; Nissinen, J; Kauppinen, R A; Pitkänen, A 2004.** Progression of Brain Damage after Status Epilepticus and Its Association with Epileptogenesis: A Quantitative MRI Study in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* Bd. 45, S. 1024-1034.
- 85) **Neil, J J 2008.** Diffusion imaging concepts for clinicians. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* Bd. 27, S. 1-7.
- 86) **NessAiver, M 1997.** *All You really need to know About MRI Physics.* Baltimore: Simply Physics.
- 87) **Niendorf, T 2000.** Methodische Grundlagen moderner Magnet-Resonanz-Bildgebungsverfahren und ihre Anwendung in der Neurologie. *Klinische Neurophysiologie* Bd. 31, S. 2-17.
- 88) **Niendorf, T; Dijkhuizen, R; Norris, D G 1996.** Biexponential Diffusion Attenuation in various states of brain tissue: Implications for Diffusion-Weighted Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* Bd. 36, S. 847-857.
- 89) **Niendorf, T, Norris, D G; Leibfritz, D 1994.** Detection of apparent restricted diffusion in healthy Rat brain at short diffusion times. *Magnetic Resonance in Medicine* Bd. 32, S. 672-677.

- 90) **Norris, D G; Niendorf, T; Leibfritz, D 1994.** Healthy and infarcted brain tissues studied at short diffusion times: the origins of Apparent Restriction and the Reduction in Apparent Diffusion Coefficient. *NMR in Biomedicine* Bd. 7, S. 304-310.
- 91) **Nyberg, P; Nordberg, A; Wester, P; Winblad, B 1983.** Dopaminergic Deficiency is More Pronounced in Putamen than in Nucleus Caudatus in Parkinson's Disease. *Neurochemical Pathology* Bd. 1, S. 193-202.
- 92) **Oerlemans, W G und Moll, L C 1999.** Non-ketotic hyperglycemia in a young woman, presenting as hemiballism-hemichorea. *Acta Neurol. Scand.* Bd. 100, S. 411-414.
- 93) **Okumura, A; Fukatsu, H; Kato, K; Ikuta, T; Watanabe, K 2004.** Diffusion Tensor Imaging in Frontal Lobe Epilepsy. *Pediatric Neurology* Bd. 31, S. 203-206.
- 94) **Pease, A und Miller, R 2011.** The Use of Diffusion Tensor Imaging to Evaluate the Spinal Cord in Normal and Abnormal Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 52, S. 492-497.
- 95) **Pfefferbaum, A; Adalsteinsson, E; Rohlfing, T; Sullivan, E V 2010.** Diffusion tensor imaging of deep gray matter brain structures: Effects of age and iron concentration. *Neurobiology of Aging* Bd. 31, S. 482-493.
- 96) **Potegal, M 1971.** A Note on Spatial-Motor Deficits in Patients with Huntingtons's Disease: A Test of a Hypothesis. *Neuropsychologia* Bd. 9, S. 233-235.
- 97) **Pugliese, M; Carrasco, J L; Gomez-Anson, B; Andrade, C; Zamora, A; Rodríguez, M J; Mascort, J; Mahy N 2010.** Magnetic resonance imaging of cerebral involuntional changes in dogs as markers of aging: An innovative tool adapted from a human visual rating scale. *The Veterinary Journal* Bd. 186, S. 166-171.
- 98) **Rentmeister, K 2003.** Krampfanfälle bei Hund und Katze. *Tierärztliche Praxis* Bd. 31, S. 329-333.

- 99) Righini, A; Pierpaoli, C; Alger, J R; di Chiro, G 1994.** Brain Parenchyma Apparent Diffusion Coefficient Alterations Associated With Experimental Complex Partial Status Epilepticus. *Magnetic Resonance Imaging* Bd. 12, S. 865-871.
- 100) Roth, Y; Tichler, T; Kostenich, G; Ruiz-Cabello, J; Maier, S E; Cohen, J S; Orenstein, A; Mardor, Y 2004.** High-b-Value Diffusion-weighted MR Imaging for Pretreatment Prediction and Early Monitoring of Tumor Response to Therapy in Mice. *Radiology* Bd. 232, S. 685-692.
- 101) Rutherford, M A; Cowan, F M; Manzur, A Y 1991.** MR imaging of anisotropically restricted diffusion in the brain of neonates and infants. *Journal of Computer Assisted Tomography* Bd. 15, S. 188-198.
- 102) Schild, H H 1990.** *MRI made easy*. Berlin/Bergkamen: Schering AG.
- 103) Schmid-Tannwald, C; Reiser, M F; Zech, C J 2011.** Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie des Abdomens. *Radiologe* Bd. 51, S. 195-204.
- 104) Sener, R N 2001.** Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized Medical Imaging and Graphics* Bd. 25, S. 299-326.
- 105) Shishikura, K; Hara, M; Sasaki, Y; Misugi, K 1983.** A Neuropathologic Study of Werdnig-Hoffmann Disease with Special Reference to the Thalamus and Posterior Roots. *Acta Neuropathologica* Bd. 60, S. 99-106.
- 106) Söffler, A C 2014.** Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Diffusion im Gehirn bei gesunden mesocephalen Hunden. *Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Diffusion im Gehirn bei gesunden mesocephalen Hunden. Tabelle 10 S. 68; Gießen: Laufersweiler Verlag.*
- 107) Stejskal, E O und Tanner, J E 1965.** Spin Diffusion Measurements: Spin Echos in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* Bd. 42, S. 288-292.



- 108) Stoffel, M H 2011.** *Funktionelle Neuroanatomie für die Tiermedizin.* Stuttgart: Enke S. 121-127; 166-170.
- 109) Sutherland-Smith, J; King, R; Faissler, D; Ruthazer, R; Sato, A 2011.** Magnetic Resonance Imaging Apparent Diffusion Coefficients for histologically confirmed intracranial lesions in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* S.142-148.
- 110) Szabo, K; Poepel, A; Pohlmann-Eden, B; Hirsch, J; Back, T; Sedlacek, O; Hennerici, M; Gass, A 2005.** Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain American Journal of Neuroradiology* Bd. 128, S. 1369-1376
- 111) Thomas, W B 2010.** Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Bd. 40, S. 161-179.
- 112) Tidwell, A S und Robertson, I D 2011.** Magnetic Resonance Imaging of Normal and Abnormal Brain Perfusion. *Veterinary Radiology & Ultrasound* Bd. 52, S. 62-71.
- 113) Tsuruda, J S; Chew, W M; Moseley, M E; Norman, D 1991.** Diffusion-Weighted MR Imaging of Extraaxial Tumors. *Magnetic Resonance in Medicine* Bd. 19, S. 316-320.
- 114) Volk, A H und Loderstedt, S 2011.** Klassifizierung und Diagnosestellung von epileptischen Anfällen. *Kleintierpraxis* Bd. 56, S. 649-664.
- 115) Vonck, K; Boon, P; Goossens, L; Dedeurwaerdere, S, Claeys, P; Gossiaux, F; Van Hese, P; De Smedt, T; Raedt, R; Achten, E; Deblaere, K; Thieleman, A; Vandemaele, P; Thiery, E; Vingerhoets, G, Miatton, M; Caemaert, J; Van Roost, D; Baert, E; Michielsen, G; Dewaele, F; Van Laere, K; Thadani, V; Robertson, D; Williamson, P 2003.** Neurostimulation for refractory epilepsy. *Acta neurologica belgica* Bd. 103, S. 213-217.
- 116) Wagner, E; Rosati, M; Molin, J; Foitzik, U; Wahle, A M; Fischer, A; Matiasek, L A; Reese, S; Flegel, T 2014.** Hippocampal Sclerosis in Feline Epilepsy. *Brain Pathology* Bd. 24, S. 607-619.

- 117) Wall, C J; Kendall, E J; Obenaus, A 2000.** Rapid Alterations in Diffusion-weighted Images with Anatomic Correlates in a Rodent Model of Status Epilepticus. *American Journal of Neuroradiology* Bd. 21, S. 1841-1852.
- 118) Warrach, S; Gaa, J; Siewert, B; Wielopolski, P; Edelman, R R 1995.** Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology* Bd. 37, S. 231-241.
- 119) Weishaupt; Koehli; Marincek 2009.** *Wie funktioniert MRI?* 6. Auflage Springer Verlag. Kapitel 15.
- 120) Westbrook, C und Kaut, C 1998.** *MRI in Practice.* 2. Oxford : Blackwell Science Ltd.
- 121) Wieshmann, U C; Clark, C A; Symms, M R 1999.** Water Diffusion in the Human Hippocampus in Epilepsie. *Magnetic Resonance Imaging* Bd. 17, S. 29-36.
- 122) Wieshmann, U C; Symms, M R; Bartlett, P A; Shorvon, S D; Clark, C A; Barker, G J 1999.** Diffusion weighted MRI demonstrates abnormal pyramidal tract in hemiparesis. *Journal of Neurosurg. Psychiatry* Bd. 66; S. 797-798
- 123) Wittekindt, C; Burmeister, H P; Guntinas-Lichius, O 2009.** Diagnostik und Therapie von Speicheldrüsenerkrankungen. Relevantes für den Pathologen aus Sicht der Klinik. *Pathologie* Bd. 30, S. 424-431.
- 124) Wu, Y-C; Field, A S; Whalen, P J; Alexander, A L 2011.** Age- and gender-related changes in the normal human brain using hybrid diffusion imaging (HYDI). *NeuroImage* Bd. 54, S. 1840-1853.
- 125) Xuereb, J H und Perry, R H 1991.** Nerve Cell Loss in the Thalamus in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Brain* Bd. 114, S. 1363-1379.
- 126) Yamada, A; Saji, M; Ukita, Y; Shinoda, Y; Taniguchi, M; Higaki, K; Ninomiya, H; Ohno, K 2001.** Progressive neuronal loss in the ventral posterior lateral and medial nuclei of thalamus in Niemann-Pick disease type C mouse brain. *Brain and Development* Bd. 23, S. 288-297.

- 127) Yamasaki, H; Furuoka, H; Takechi, M; Itakura, C 1991.** Neuronal Loss and Gliosis in Limbic System in an Epileptic Dog. *Veterinary Pathology* Bd. 28, S. 540-542.
- 128) Zhong, J; Petroff, O A C; Prichard, J W; Gore, J C 1993.** Changes in Water Diffusion and Relaxation Properties of Rat Cerebrum During Status Epilepticus. *Magnetic Resonance in Medicine* Bd. 30, S. 241-246.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schemazeichnung eines Protons mit Spin und Ladung	10
Abbildung 2:	Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Nucleus caudatus.	30
Abbildung 3:	Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Thalamus	31
Abbildung 4:	Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des linken Hippocampus.	31
Abbildung 5:	Transversales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Lobus piriformis.	32
Abbildung 6:	Dorsales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich der rechten Capsula interna.	32
Abbildung 7:	Dorsales ADC Bild (links) und T1 gewichtetes (rechts) MRT Bild durch das Gehirn eines Hundes mit eingezeichnetem ROI im Bereich des rechten Cortex cerebri.	33
Abbildung 8:	Graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwert der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten mit Standardabweichung über alle Patienten und die beiden Gehirnhälften kumuliert.	38
Abbildung 9:	Arithmetische Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) und der Standardabweichung aller untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten.	43

Abbildung 10: Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der einzelnen Regionen für alle Hunde mit Angabe der sich aus den Wiederholungsmessungen ergebenden Standardabweichungen.

44

Abbildung 11: Vergleich der Gruppen „gesund/krank“ nach Region aufgetrennt.

49

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Daten der Patienten in der Gruppe „krank“	25
Tabelle 2:	Übersicht über die wichtigsten Parameter der verwendeten Sequenzen zur Beurteilung morphologischer Veränderungen.	27
Tabelle 3:	Übersicht über die Akquisitionsparameter der diffusionsgewichteten Sequenzen	29
Tabelle 4:	Übersicht über die arithmetischen Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) sowie der mittleren Standardabweichung. Die Werte für alle Patienten und die beiden Gehirnhälften werden kumuliert gezeigt.	38
Tabelle 5:	Arithmetische Mittelwerte der mittleren apparente Diffusionskoeffizienten (ADC) der Gruppe „krank“ kumuliert über die Patienten, aufgeteilt nach Region und Seite.	39
Tabelle 6:	Arithmetische Mittelwert der mittleren Standardabweichung der apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der Gruppe „krank“ kumuliert über die Patienten, aufgeteilt nach Region und Seite	40
Tabelle 7:	Arithmetische Mittelwerte der mittleren apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten	41
Tabelle 8:	Arithmetischen Mittelwerte der mittleren Standardabweichung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) der untersuchten Regionen unter Zusammenfassung der rechten und linken Gehirnhälfte für die einzelnen Patienten	42
Tabelle 9:	Verteilung der statistischen Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Mittelwerte des ADC der Regionen in der Gruppe „krank“	45

Tabelle 10:	Verteilung der statistischen Signifikanzen der paarweisen Vergleiche der Standardabweichungen des ADC der Regionen in der Gruppe „krank“	46
Tabelle 11:	Vergleich der Daten Gruppen „krank“ und „gesund“	48
Tabelle 12:	Es werden die statistischen Signifikanzen und die p-Werte (Probability) innerhalb der Gruppe „krank“ gezeigt	49
Tabelle 13:	Es werden die statistischen Signifikanzen zwischen den Gruppen „gesund“ und „krank“ aufgetrennt nach Region gezeigt	50

## 7.3 Messdaten

Patient No	Seite	Region	Messunge Nummer	Mean	SD	Pixelno
1	1	1	1	824,67	207,33	58
1	1	1	2	843,61	200,15	61
1	1	1	3	911,11	271,38	89
1	1	1	4	841,81	192,02	91
1	1	1	5	894,55	280,27	73
1	2	1	1	1177,88	273,86	68
1	2	1	2	1061,87	224,24	64
1	2	1	3	1165,35	275,2	66
1	2	1	4	1093,23	266,7	65
1	2	1	5	1205,14	297,1	75
1	1	2	1	796,01	138,95	132
1	1	2	2	773,6	147,26	170
1	1	2	3	779,44	151,1	196
1	1	2	4	789,18	166,52	208
1	1	2	5	776,58	151,39	200
1	2	2	1	824,71	169,27	137
1	2	2	2	826,47	154,12	177
1	2	2	3	833,16	159,88	164
1	2	2	4	833,7	168,6	144
1	2	2	5	828,4	161,21	144
1	1	3	1	997,06	165,09	80
1	1	3	2	989,64	153,47	66
1	1	3	3	994,35	159,42	83
1	1	3	4	984,59	143,62	87
1	1	3	5	982,33	145,29	78
1	2	3	1	1025,76	228,6	84
1	2	3	2	1001,36	288,44	76
1	2	3	3	978,72	203,51	84
1	2	3	4	1009,94	231,2	84
1	2	3	5	1006,35	229,42	87
1	2	4	1	1029,94	250,53	46
1	2	4	2	1018,97	238,53	60
1	2	4	3	1032,5	264,75	57
1	2	4	4	1017,02	238,66	63
1	2	4	5	994	237,07	55
1	1	4	1	954,18	207,56	59
1	1	4	2	963,11	200,98	65



1	1	4	3	958,79	201,21	55
1	1	4	4	1009,7	206,11	84
1	1	4	5	958,91	201,69	55
1	2	5	1	776,37	149,89	59
1	2	5	2	832,14	185,73	62
1	2	5	3	886,6	211,21	45
1	2	5	4	835,2	167,27	44
1	2	5	5	829,48	161,99	58
1	1	5	1	804,2	208,91	71
1	1	5	2	820,09	224,89	68
1	1	5	3	797,11	215,15	61
1	1	5	4	821,53	226,59	58
1	1	5	5	799,72	228,08	60
1	1	6	1	1020,87	189,8	77
1	1	6	2	946,58	238,03	124
1	1	6	3	973,85	218,51	105
1	1	6	4	948,68	235,54	180
1	1	6	5	964,78	214,83	126
1	2	6	1	939,72	178,12	183
1	2	6	2	944,23	160,46	170
1	2	6	3	989,42	166,01	139
1	2	6	4	931,45	168,26	196
1	2	6	5	948,79	163,74	184
2	1	1	1	802,66	148	56
2	1	1	2	815,84	164,33	60
2	1	1	3	812,42	167,43	52
2	1	1	4	815,52	185,36	63
2	1	1	5	833,58	185,78	64
2	2	1	1	910,69	179,54	63
2	2	1	2	945,44	180,01	56
2	2	1	3	962,5	189,61	49
2	2	1	4	917,74	188,52	60
2	2	1	5	1010,03	215,55	54
2	1	2	1	871,17	150,95	125
2	1	2	2	860,07	149,91	124
2	1	2	3	864,42	159,11	122
2	1	2	4	871,5	160,77	140
2	1	2	5	864,84	166,87	151
2	2	2	1	769,85	165,8	154
2	2	2	2	766,79	140,29	132
2	2	2	3	746,63	132,16	112
2	2	2	4	787,35	177,85	154
2	2	2	5	775	167,74	161
2	1	3	1	1006,23	190,81	107
2	1	3	2	1003,57	182,39	82

2	1	3	3	989,13	213,75	126
2	1	3	4	983,4	191,56	118
2	1	3	5	1026,79	194,86	91
2	2	3	1	1005,29	134,94	100
2	2	3	2	1000,33	135,32	94
2	2	3	3	1000,8	149,55	101
2	2	3	4	1006,34	140,5	120
2	2	3	5	999,81	132,59	111
2	1	4	1	1012,47	295,53	70
2	1	4	2	1050,09	302,82	89
2	1	4	3	1100,44	287,33	58
2	1	4	4	1005,31	317,11	93
2	1	4	5	1002,53	302,28	95
2	2	4	1	941,69	241,04	79
2	2	4	2	922,79	238,97	69
2	2	4	3	918,99	248,42	66
2	2	4	4	932,07	240,28	101
2	2	4	5	911,86	232,98	84
2	1	5	1	842,7	188,7	63
2	1	5	2	854,99	237,52	73
2	1	5	3	852,14	198,14	55
2	1	5	4	849,69	180,33	61
2	1	5	5	828,77	270,16	77
2	2	5	1	819,76	229,86	71
2	2	5	2	822,95	201,11	100
2	2	5	3	869,48	254,47	76
2	2	5	4	840,14	238,1	82
2	2	5	5	861,46	262,8	103
2	1	6	1	855,66	258,6	109
2	1	6	2	858,17	240,75	179
2	1	6	3	806,6	226,94	238
2	1	6	4	835,05	232,28	176
2	1	6	5	814,76	222,69	217
2	2	6	1	867,15	173,52	165
2	2	6	2	894,53	185,8	171
2	2	6	3	873,41	161,85	256
2	2	6	4	870,39	167,89	202
2	2	6	5	861,09	167,66	158
3	2	1	1	851,62	138,86	44
3	2	1	2	863,06	141,19	40
3	2	1	3	856,1	134,92	34
3	2	1	4	930,56	204	52
3	2	1	5	886,56	169,2	48
3	1	1	1	736,29	147,1	63
3	1	1	2	754,61	151,87	53

3	1	1	3	812,55	192,19	66
3	1	1	4	755,48	133,04	47
3	1	1	5	746,48	136,94	63
3	1	2	1	860,59	214,49	155
3	1	2	2	844,73	206,81	157
3	1	2	3	854,96	207,69	171
3	1	2	4	849,15	201,24	179
3	1	2	5	855,06	206,15	172
3	2	2	1	691,4	190,71	143
3	2	2	2	711,15	197,29	171
3	2	2	3	720,56	210,24	172
3	2	2	4	700,06	184,75	96
3	2	2	5	708,5	199,92	161
3	1	3	1	952,9	215,26	94
3	1	3	2	945,84	219,24	86
3	1	3	3	962,27	219,67	97
3	1	3	4	955,68	228,69	93
3	1	3	5	974,14	230,21	97
3	2	3	1	958,12	151,72	66
3	2	3	2	982,96	167,06	72
3	2	3	3	975,78	155,54	75
3	2	3	4	959,04	135,13	59
3	2	3	5	985,11	143,86	64
3	1	4	1	1015,89	198,39	74
3	1	4	2	1018,07	194,83	79
3	1	4	3	1017,15	215,92	73
3	1	4	4	1009,81	240,03	107
3	1	4	5	1014,82	225,22	77
3	2	4	1	1005,09	260,22	89
3	2	4	2	952,3	237,98	71
3	2	4	3	1028,88	270,47	101
3	2	4	4	1016,92	278,36	103
3	2	4	5	1039,17	287,98	96
3	1	5	1	792,01	262,52	60
3	1	5	2	826,89	288,43	67
3	1	5	3	797,03	221,63	70
3	1	5	4	856,33	283,16	64
3	1	5	5	822,86	245,2	79
3	2	5	1	882,31	243,89	56
3	2	5	2	910,07	269,87	67
3	2	5	3	894,59	282,59	73
3	2	5	4	878,68	250,35	58
3	2	5	5	812,1	232,86	64
3	1	6	1	948,96	223,76	159
3	1	6	2	923,9	234,31	204

3	1	6	3	961,76	229,97	141
3	1	6	4	905,9	244,98	199
3	1	6	5	936,22	225,93	216
3	2	6	1	1042,57	199,76	150
3	2	6	2	1024,07	195,19	94
3	2	6	3	1087,01	223,65	182
3	2	6	4	1070,06	214,02	161
3	2	6	5	1053,21	205,01	139
4	1	1	1	885,58	160,44	53
4	1	1	2	867,97	172,24	57
4	1	1	3	905,59	220,19	59
4	1	1	4	877,02	169,45	47
4	1	1	5	888,81	189,37	59
4	2	1	1	851,11	152,17	58
4	2	1	2	850,59	128,8	63
4	2	1	3	840,67	129,9	59
4	2	1	4	859,7	149,29	57
4	2	1	5	851,55	156,71	54
4	2	2	1	818,08	154,63	136
4	2	2	2	829,62	162,49	169
4	2	2	3	820,73	165,43	167
4	2	2	4	822,66	168,7	192
4	2	2	5	811,82	166,7	165
4	1	2	1	801,63	132,55	153
4	1	2	2	803,99	134,93	143
4	1	2	3	795,79	92,84	95
4	1	2	4	807,35	111,68	117
4	1	2	5	808,87	113,53	120
4	2	3	1	925,33	115,94	112
4	2	3	2	917,26	108,45	104
4	2	3	3	917,58	107,83	127
4	2	3	4	926,48	118,15	111
4	2	3	5	927,28	109,7	98
4	1	3	1	916,42	132,66	88
4	1	3	2	915,16	123,98	101
4	1	3	3	920,75	119,65	146
4	1	3	4	929,01	124,08	143
4	1	3	5	909,2	118,82	97
4	1	4	1	959,64	214,13	112
4	1	4	2	946,12	211,76	102
4	1	4	3	953,82	200,71	132
4	1	4	4	964,56	199,35	136
4	1	4	5	963,09	234,56	101
4	2	4	1	912,4	212,79	119
4	2	4	2	920,38	202,04	124

4	2	4	3	918,39	202,93	93
4	2	4	4	919,87	192,02	99
4	2	4	5	924,29	214,32	117
4	1	5	1	867,9	182,74	89
4	1	5	2	930,62	237,64	73
4	1	5	3	853,94	152,48	48
4	1	5	4	930,62	237,64	73
4	1	5	5	844,63	162,31	91
4	2	5	1	888,31	196,49	43
4	2	5	2	792,63	186,52	57
4	2	5	3	864,77	231,7	42
4	2	5	4	850,17	135,26	50
4	2	5	5	830,83	131,97	80
4	1	6	1	822,03	185,53	158
4	1	6	2	910,6	110,82	100
4	1	6	3	792,36	149,07	227
4	1	6	4	790,37	147,21	180
4	1	6	5	786,22	161,14	204
4	2	6	1	826,89	133,46	185
4	2	6	2	846,72	146,6	265
4	2	6	3	835,83	139,26	257
4	2	6	4	838,84	133,12	263
4	2	6	5	823,24	129,98	168
5	1	1	1	918,06	197,75	68
5	1	1	2	869,85	161,59	74
5	1	1	3	884,16	180,97	111
5	1	1	4	843,23	138,15	89
5	1	1	5	849,12	141,78	69
5	2	1	1	937,76	203,24	62
5	2	1	2	970,24	215,55	70
5	2	1	3	968,85	220,64	76
5	2	1	4	945,66	217,34	68
5	2	1	5	1040,11	223,71	67
5	1	2	1	835,81	195,46	190
5	1	2	2	839,94	202,93	215
5	1	2	3	843,03	201,07	221
5	1	2	4	838,22	194,49	222
5	1	2	5	856,22	145,48	155
5	2	2	1	834,77	232,27	193
5	2	2	2	839,19	220,08	222
5	2	2	3	805,79	200,75	187
5	2	2	4	805,02	202,69	122
5	2	2	5	819,12	217	173
5	1	3	1	934,34	179,65	120
5	1	3	2	987,57	241,08	172

5	1	3	3	992,02	251,66	163
5	1	3	4	964,7	208,24	115
5	1	3	5	1005,48	269,84	149
5	2	3	1	965,59	145,43	111
5	2	3	2	966,85	155,06	145
5	2	3	3	984,65	152,89	99
5	2	3	4	962,83	138,43	124
5	2	3	5	961,07	145,05	136
5	2	4	1	1091	242,5	94
5	2	4	2	1102,14	262,75	88
5	2	4	3	1090	277,1	69
5	2	4	4	1092,97	236,65	105
5	2	4	5	1088,42	263,23	93
5	1	4	1	1231,93	247,37	78
5	1	4	2	1174,13	257,53	75
5	1	4	3	1217,61	225,13	57
5	1	4	4	1285,7	219,93	28
5	1	4	5	1243,74	218,74	35
5	1	5	1	833,38	276,82	92
5	1	5	2	817,65	282,26	78
5	1	5	3	823,07	267,27	126
5	1	5	4	835,42	282,68	108
5	1	5	5	833,49	279,18	120
5	2	5	1	773,95	258,32	115
5	2	5	2	730,61	251,13	118
5	2	5	3	764,63	246,29	90
5	2	5	4	768,56	258,18	126
5	2	5	5	758,29	257,41	125
5	2	6	1	997,68	319,82	127
5	2	6	2	1032,61	325,79	211
5	2	6	3	1010,91	323,45	226
5	2	6	4	870,22	251,44	127
5	2	6	5	996,21	321,54	288
5	1	6	1	1003,68	330,47	185
5	1	6	2	1001,55	343,06	155
5	1	6	3	961,48	325,81	203
5	1	6	4	950,98	323,08	233
5	1	6	5	958,21	314,33	182
6	1	1	1	846,3	149,3	65
6	1	1	2	856,73	141,81	44
6	1	1	3	829,88	135,35	52
6	1	1	4	828,81	126,34	44
6	1	1	5	845,24	141,89	51
6	2	1	1	944,79	162,61	47
6	2	1	2	958,77	162,72	47

6	2	1	3	941,05	161,16	40
6	2	1	4	932,45	166,37	41
6	2	1	5	930,73	158,86	38
6	1	2	1	784,87	100,21	78
6	1	2	2	784,54	114,08	110
6	1	2	3	792,87	120,16	117
6	1	2	4	797,87	126,84	118
6	1	2	5	802,17	142,02	113
6	2	2	1	809,39	136,8	101
6	2	2	2	807,78	139,01	138
6	2	2	3	820,13	151,86	105
6	2	2	4	802,28	141,04	140
6	2	2	5	816,89	149,96	115
6	1	3	1	1001,02	213,32	100
6	1	3	2	985,37	224,99	116
6	1	3	3	1004,58	202,25	105
6	1	3	4	999,28	199,38	123
6	1	3	5	997,13	202,78	129
6	2	3	1	1065,1	238,35	78
6	2	3	2	1048,88	212,26	106
6	2	3	3	1045,54	208	107
6	2	3	4	1031,62	204,39	110
6	2	3	5	1054,01	215,52	124
6	1	4	1	1037,6	193,07	119
6	1	4	2	1027,55	191,74	109
6	1	4	3	1015,78	204,47	84
6	1	4	4	1033,07	201,54	81
6	1	4	5	1032,24	224,06	74
6	2	4	1	1097,74	229,71	105
6	2	4	2	1092,04	231,18	88
6	2	4	3	1103,91	202,12	62
6	2	4	4	1094,72	228,25	79
6	2	4	5	1110,03	237,79	82
6	1	5	1	826,07	124,97	50
6	1	5	2	805,42	132,35	68
6	1	5	3	830,35	134,31	59
6	1	5	4	835,33	117,24	55
6	1	5	5	821,8	118,25	56
6	2	5	1	827,51	139,29	61
6	2	5	2	823,46	153,62	56
6	2	5	3	812,17	153,59	57
6	2	5	4	825,46	156,53	72
6	2	5	5	834,67	180,29	69
6	2	6	1	834,95	135,06	114
6	2	6	2	803,76	132,98	141

6	2	6	3	805,04	147,22	127
6	2	6	4	818,11	150,17	164
6	2	6	5	812,25	144,68	166
6	1	6	1	812,83	174,8	181
6	1	6	2	817,86	170,07	210
6	1	6	3	808,77	160,7	208
6	1	6	4	809,04	167,61	155
6	1	6	5	805,06	160,6	192
7	1	1	1	870,58	198,69	68
7	1	1	2	883,7	198,52	66
7	1	1	3	909,77	212,75	57
7	1	1	4	847,13	163,64	66
7	1	1	5	884,39	198,29	87
7	2	1	1	1018,79	215,22	68
7	2	1	2	1011,74	214,41	64
7	2	1	3	1051,32	190,29	60
7	2	1	4	1025,67	216,73	67
7	2	1	5	1040,73	226,69	49
7	1	2	1	890,97	181,6	173
7	1	2	2	894,45	175,57	179
7	1	2	3	889,4	172,71	167
7	1	2	4	897,9	185,13	208
7	1	2	5	896,89	186,83	199
7	2	2	1	878,73	240,58	198
7	2	2	2	873,38	235,88	245
7	2	2	3	875,69	238,66	216
7	2	2	4	856,16	237,49	220
7	2	2	5	859,12	237,61	196
7	1	3	1	1007,14	202,43	101
7	1	3	2	992,14	175,09	89
7	1	3	3	946,91	145,62	81
7	1	3	4	981,13	178,65	80
7	1	3	5	972,49	176,11	78
7	2	3	1	1030,13	242,65	85
7	2	3	2	1030,7	239,21	94
7	2	3	3	1029,38	236,96	115
7	2	3	4	1019,75	234,53	108
7	2	3	5	1019,24	238,28	106
7	1	4	1	1023,52	179,45	113
7	1	4	2	986,54	153,78	86
7	1	4	3	1001,63	156,35	85
7	1	4	4	1007,89	166	80
7	1	4	5	999,79	166,63	82
7	2	4	1	879,84	178,21	75
7	2	4	2	977,29	245,28	102



7	2	4	3	897,44	187,37	75
7	2	4	4	966,22	236,61	110
7	2	4	5	977,57	242,78	96
7	2	5	1	782,78	154,78	87
7	2	5	2	750,59	115,9	80
7	2	5	3	819,45	170,02	80
7	2	5	4	790,5	143,68	89
7	2	5	5	839,07	197,73	92
7	1	5	1	719,06	169,1	70
7	1	5	2	732,06	162,47	87
7	1	5	3	713,54	151,36	83
7	1	5	4	710,26	145,99	98
7	1	5	5	681,98	108,95	79
7	2	6	1	831,31	119,06	184
7	2	6	2	852,51	121,79	108
7	2	6	3	798,48	115,62	199
7	2	6	4	818,17	122,8	128
7	2	6	5	802,43	126,43	180
7	1	6	1	830,13	151,47	168
7	1	6	2	798,84	156,15	267
7	1	6	3	824,83	143,8	136
7	1	6	4	820,54	161,72	283
7	1	6	5	822,59	157,25	229
8	1	1	1	845,18	203,74	76
8	1	1	2	811,61	178,81	41
8	1	1	3	809,02	185,9	65
8	1	1	4	818,48	179,11	73
8	1	1	5	834,3	190,76	68
8	2	1	1	824,98	143,41	44
8	2	1	2	848,1	163,25	43
8	2	1	3	848,06	187,13	56
8	2	1	4	868,5	190,01	50
8	2	1	5	860,35	190,29	59
8	1	2	1	844,03	204,8	139
8	1	2	2	863,26	225,7	172
8	1	2	3	857,3	230,54	164
8	1	2	4	829,14	214,04	150
8	1	2	5	830,23	207,7	141
8	2	2	1	826,14	192,53	113
8	2	2	2	825,58	201,35	143
8	2	2	3	813,71	176,91	103
8	2	2	4	811,4	194,09	139
8	2	2	5	833,45	209,91	142
8	1	3	1	1072,99	283,16	109
8	1	3	2	1123,91	279,85	107

8	1	3	3	1055,92	299,57	123
8	1	3	4	1063,24	309,68	101
8	1	3	5	1117,76	287,13	99
8	2	3	1	1034,56	208,73	128
8	2	3	2	1059,15	222,3	103
8	2	3	3	1050,09	212,27	128
8	2	3	4	1033,51	216,93	108
8	2	3	5	1055,13	210,92	136
8	1	4	1	1139,37	305,75	69
8	1	4	2	1154,69	297,69	77
8	1	4	3	1173,11	310,66	78
8	1	4	4	1141,76	295,38	72
8	1	4	5	1152,15	297,68	75
8	2	4	1	1112,05	354,52	103
8	2	4	2	1128,73	347,92	117
8	2	4	3	1135,29	351,96	114
8	2	4	4	1126,21	353,85	96
8	2	4	5	1126,87	346	103
8	1	5	1	928,58	313,89	85
8	1	5	2	916,31	291,86	77
8	1	5	3	908,94	305,79	91
8	1	5	4	863,34	271,13	80
8	1	5	5	857,6	280,12	122
8	2	5	1	897,32	231,04	117
8	2	5	2	875,69	197,08	124
8	2	5	3	910,71	213,04	124
8	2	5	4	875,3	215,94	101
8	2	5	5	910,69	247,41	132
8	1	6	1	931,21	326,98	195
8	1	6	2	895,7	328,21	166
8	1	6	3	914,65	324,77	232
8	1	6	4	892,41	319,27	271
8	1	6	5	894,31	343,51	164
8	2	6	1	917,6	224,54	237
8	2	6	2	932,41	244,27	237
8	2	6	3	927,81	249,01	160
8	2	6	4	902,22	235,1	235
8	2	6	5	910,91	231,78	259
9	1	1	1	1005,68	161,02	55
9	1	1	2	985,18	145,02	51
9	1	1	3	954,97	140,46	60
9	1	1	4	986,09	151,05	62
9	1	1	5	980,98	154,61	60
9	2	1	1	941,47	168,44	69
9	2	1	2	974,19	154,28	51

9	2	1	3	973,71	138,42	45
9	2	1	4	954,9	173,74	52
9	2	1	5	954,57	170,89	51
9	1	2	1	775,65	129,42	180
9	1	2	2	778,02	128,18	174
9	1	2	3	781,75	129,01	175
9	1	2	4	790,32	145,36	202
9	1	2	5	785,64	139,94	202
9	2	2	1	794,7	153,79	191
9	2	2	2	805,29	160,47	146
9	2	2	3	796,8	158,32	201
9	2	2	4	803,74	154,03	200
9	2	2	5	808,74	155,71	147
9	1	3	1	862,79	135,77	68
9	1	3	2	856,05	155,48	101
9	1	3	3	846,44	146,4	97
9	1	3	4	855,06	132,52	73
9	1	3	5	863,27	120,66	57
9	2	3	1	859,55	126,97	74
9	2	3	2	866,12	130,37	68
9	2	3	3	882,17	134,35	100
9	2	3	4	858,27	153,53	94
9	2	3	5	882,01	132,33	95
9	1	4	1	920,32	126,82	98
9	1	4	2	899	145,42	83
9	1	4	3	902,07	166,11	61
9	1	4	4	905,2	130,07	50
9	1	4	5	939,09	160,19	64
9	2	4	1	895,32	167,23	71
9	2	4	2	909,37	176,72	73
9	2	4	3	923,22	181,99	84
9	2	4	4	917,95	179,92	80
9	2	4	5	934,54	189,74	95
9	1	5	1	814,98	249,56	77
9	1	5	2	841,93	245,1	92
9	1	5	3	793,46	245,82	72
9	1	5	4	817,36	262,36	67
9	1	5	5	840,09	303,17	65
9	2	5	1	814,61	157,85	60
9	2	5	2	767,78	146,45	40
9	2	5	3	826,29	203,76	64
9	2	5	4	804,97	151,56	70
9	2	5	5	799,57	145,62	63
9	1	6	1	773,22	231,86	144
9	1	6	2	818,59	248,08	245

9	1	6	3	785,68	255,9	243
9	1	6	4	792,66	268,15	278
9	1	6	5	779,36	261,15	237
9	2	6	1	792,7	136,69	229
9	2	6	2	813,19	151,09	182
9	2	6	3	808,4	160,25	198
9	2	6	4	805,25	147,74	227
9	2	6	5	794,32	146,38	211
10	1	1	1	792,84	178,51	139
10	1	1	2	796,19	175,59	97
10	1	1	3	818,22	182,82	91
10	1	1	4	796,54	193,02	137
10	1	1	5	820,4	188,69	118
10	2	1	1	848,79	273,51	90
10	2	1	2	895,57	306,53	94
10	2	1	3	872,27	272,15	101
10	2	1	4	827,17	236,9	84
10	2	1	5	872,89	275,94	82
10	1	2	1	794,4	204,08	192
10	1	2	2	783,94	173,22	198
10	1	2	3	810,07	169,02	189
10	1	2	4	789,71	181,83	224
10	1	2	5	791,04	169,75	211
10	2	2	1	792,97	193,41	218
10	2	2	2	793,72	206,77	168
10	2	2	3	772,73	186,05	168
10	2	2	4	778,69	175,78	179
10	2	2	5	774,51	177,03	183
10	1	3	1	899,75	198,3	92
10	1	3	2	911,19	184,72	89
10	1	3	3	921,13	185,81	99
10	1	3	4	899,05	166,98	96
10	1	3	5	895,89	165,9	89
10	2	3	1	917,13	133,6	100
10	2	3	2	925,61	144,95	119
10	2	3	3	918,88	137,8	137
10	2	3	4	921,15	154,48	100
10	2	3	5	904,94	133,27	113
10	1	4	1	1066,91	239,62	126
10	1	4	2	1088,56	259,18	90
10	1	4	3	1058,75	224,47	120
10	1	4	4	1070,69	229,84	124
10	1	4	5	1070,27	228,7	104
10	2	4	1	949,22	259,05	151
10	2	4	2	941,49	262,53	94

10	2	4	3	978,08	230,16	112
10	2	4	4	960,73	224,74	122
10	2	4	5	973,02	255,22	131
10	1	5	1	641,78	248,61	92
10	1	5	2	649,07	259,94	82
10	1	5	3	632,02	259,08	69
10	1	5	4	642,32	254,36	88
10	1	5	5	641,75	260,65	78
10	2	5	1	781,96	209,68	70
10	2	5	2	726,46	232,48	77
10	2	5	3	752,18	236,3	109
10	2	5	4	777,93	220,26	90
10	2	5	5	778,85	221,14	111
10	1	6	1	914,32	251,63	175
10	1	6	2	887,54	241,93	263
10	1	6	3	887,7	245,15	257
10	1	6	4	903,68	245,15	246
10	1	6	5	887,2	251,03	237
10	2	6	1	909,44	298,4	260
10	2	6	2	974,2	275,16	173
10	2	6	3	989,64	263,18	160
10	2	6	4	952,27	288,87	222
10	2	6	5	924,96	299,96	216
11	1	1	1	784,89	189,01	83
11	1	1	2	777,07	217,3	99
11	1	1	3	755,88	181,77	91
11	1	1	4	750,32	193,11	87
11	1	1	5	743,91	192,88	86
11	2	1	1	871,85	136,33	99
11	2	1	2	915,7	177,99	71
11	2	1	3	874,48	147,7	76
11	2	1	4	872,56	148,19	81
11	2	1	5	893,32	141,7	67
11	1	2	1	777,91	164,97	183
11	1	2	2	779,05	160,07	202
11	1	2	3	776,63	162,82	180
11	1	2	4	792,34	172,9	210
11	1	2	5	769,47	158,23	177
11	2	2	1	797,38	167,93	167
11	2	2	2	793,82	170,15	182
11	2	2	3	804,56	172,46	201
11	2	2	4	793,79	164,17	196
11	2	2	5	797,4	163,15	191
11	1	3	1	898,88	222,44	97
11	1	3	2	893,92	218,4	115

11	1	3	3	896,18	229,94	102
11	1	3	4	906,63	229,53	115
11	1	3	5	887,99	221,44	122
11	2	3	1	925,06	156,44	114
11	2	3	2	953,41	158,11	90
11	2	3	3	938,83	151,97	125
11	2	3	4	943	154,8	131
11	2	3	5	945,24	150,63	109
11	1	4	1	922,34	217,88	115
11	1	4	2	922,35	217,46	111
11	1	4	3	931,06	227,06	108
11	1	4	4	929,54	218,26	116
11	1	4	5	924,74	233,69	101
11	2	4	1	881,05	177,13	145
11	2	4	2	893,14	176,6	144
11	2	4	3	888,95	180,74	165
11	2	4	4	871,82	153,07	123
11	2	4	5	869,84	162,1	133
11	1	5	1	804,98	221,47	73
11	1	5	2	839,44	273,61	81
11	1	5	3	766,39	223,72	86
11	1	5	4	790,34	214,74	72
11	1	5	5	758,61	218,6	79
11	2	5	1	794,92	232,99	99
11	2	5	2	774,85	226,25	91
11	2	5	3	791,35	220,73	68
11	2	5	4	758,47	208,38	74
11	2	5	5	793,15	232,23	81
11	1	6	1	775,31	240,19	211
11	1	6	2	772,64	292,56	276
11	1	6	3	791,67	280,66	243
11	1	6	4	794,4	278,49	268
11	1	6	5	770,41	261,34	278
11	2	6	1	814,21	154,83	236
11	2	6	2	821,27	163,97	205
11	2	6	3	809,53	164,93	285
11	2	6	4	823,25	165,32	220
11	2	6	5	805,6	156,62	262
12	1	1	1	775,46	148,4	97
12	1	1	2	770,22	136,22	97
12	1	1	3	758,79	141,3	54
12	1	1	4	773,96	144,78	86
12	1	1	5	766,14	134,85	96
12	2	1	1	845,41	142,34	78
12	2	1	2	828,68	130,78	89

12	2	1	3	824,41	138,53	115
12	2	1	4	823,54	130,19	75
12	2	1	5	819,21	122,92	87
12	1	2	1	780,39	129,36	137
12	1	2	2	791,74	144,42	155
12	1	2	3	792,84	133,35	163
12	1	2	4	797,9	137,53	156
12	1	2	5	795,62	123,32	116
12	2	2	1	832,81	128,66	139
12	2	2	2	828,64	138,14	98
12	2	2	3	842,83	145,26	118
12	2	2	4	838,32	138,05	151
12	2	2	5	834,53	142,85	142
12	1	3	1	927,99	141,68	98
12	1	3	2	939,49	146,52	119
12	1	3	3	948,4	150,85	130
12	1	3	4	938,62	145,98	106
12	1	3	5	942,98	148,09	123
12	2	3	1	926,19	127,24	85
12	2	3	2	950,06	126,72	115
12	2	3	3	955,05	131,62	116
12	2	3	4	942,53	121,2	109
12	2	3	5	930,4	120,94	100
12	1	4	1	1093,71	332,98	104
12	1	4	2	1079,69	303,87	121
12	1	4	3	1097,98	308,79	129
12	1	4	4	1073,56	307,29	128
12	1	4	5	1078,97	305,03	133
12	2	4	1	1067,49	282,46	154
12	2	4	2	1069,78	279,81	160
12	2	4	3	1071,83	276,13	153
12	2	4	4	1057,46	275,52	161
12	2	4	5	1068,18	286,3	143
12	1	5	1	798,16	259,18	39
12	1	5	2	821,59	243,84	78
12	1	5	3	786,28	219,58	60
12	1	5	4	898,96	328,55	78
12	1	5	5	853,25	265,32	67
12	2	5	1	840,36	256,7	61
12	2	5	2	825,25	263,21	70
12	2	5	3	839,95	219,76	84
12	2	5	4	805,16	205,03	72
12	2	5	5	867,53	235,81	83
12	1	6	1	997,47	269,49	167
12	1	6	2	988,98	275,5	129

12	1	6	3	916,51	255,88	211
12	1	6	4	954,67	317,36	254
12	1	6	5	927,32	252,02	277
12	2	6	1	915,79	231,04	216
12	2	6	2	921,5	232,36	270
12	2	6	3	918,29	234,79	311
12	2	6	4	932,62	233,38	209
12	2	6	5	922,04	238,88	291
13	1	1	1	840,98	165,2	102
13	1	1	2	826,63	169,36	76
13	1	1	3	820,9	169,13	98
13	1	1	4	824,08	171,64	114
13	1	1	5	833,8	162,94	90
13	2	1	1	831,76	201,09	94
13	2	1	2	837,78	207,96	118
13	2	1	3	820,94	192,3	107
13	2	1	4	841,91	200,23	99
13	2	1	5	846,77	210,3	86
13	1	2	1	815,04	195,33	153
13	1	2	2	820,58	196,83	136
13	1	2	3	794,55	190,94	132
13	1	2	4	810,63	189,77	133
13	1	2	5	800,25	189,51	148
13	2	2	1	802,88	185,03	137
13	2	2	2	794,89	193,11	155
13	2	2	3	779,08	177,39	147
13	2	2	4	784,01	174,86	158
13	2	2	5	781,12	176,66	160
13	2	3	1	955,99	182,05	83
13	2	3	2	973,33	178,73	69
13	2	3	3	927,8	146,01	79
13	2	3	4	934,3	156,12	77
13	2	3	5	934,38	163,98	76
13	1	3	1	917,73	134,28	86
13	1	3	2	886,15	127,82	75
13	1	3	3	896,71	134,71	75
13	1	3	4	894,74	121,91	58
13	1	3	5	897,88	135,27	70
13	1	4	1	1117,28	222,88	48
13	1	4	2	1081,42	200,71	39
13	1	4	3	1108,99	215,01	45
13	1	4	4	1100,64	246,3	60
13	1	4	5	1054,27	206,53	45
13	2	4	1	1079,48	187,02	51
13	2	4	2	1088,97	235,73	61



13	2	4	3	1125,57	237,8	59
13	2	4	4	1107,11	206,12	61
13	2	4	5	1027,6	190,4	59
13	1	5	1	722,25	229,52	82
13	1	5	2	667,67	198,15	61
13	1	5	3	771,8	280,75	89
13	1	5	4	718,38	261,69	73
13	1	5	5	688,03	249,65	69
13	2	5	1	750,45	244,93	66
13	2	5	2	760,09	247,49	72
13	2	5	3	735,51	228,34	88
13	2	5	4	779,51	278,51	81
13	2	5	5	718,19	208,76	81
13	1	6	1	970,28	169,55	124
13	1	6	2	924,42	234,24	170
13	1	6	3	911,03	200,69	225
13	1	6	4	927,52	213,22	261
13	1	6	5	945,15	213,89	211
13	2	6	1	988,46	280,08	217
13	2	6	2	941,63	257,14	266
13	2	6	3	922,92	270,15	287
13	2	6	4	1011,25	261,84	199
13	2	6	5	947,21	254,79	274
14	1	1	1	848,36	146,12	128
14	1	1	2	836,69	145,57	89
14	1	1	3	857,59	158,57	118
14	1	1	4	857,79	139,43	71
14	1	1	5	873,18	152,47	127
14	2	1	1	844,82	187,82	99
14	2	1	2	901,78	184,77	84
14	2	1	3	899,74	181,74	87
14	2	1	4	871,78	174,8	79
14	2	1	5	850,48	175,08	83
14	1	2	1	867,04	191,01	119
14	1	2	2	841,9	150,64	145
14	1	2	3	852,51	164,31	156
14	1	2	4	853,32	159,32	163
14	1	2	5	839,36	147,72	139
14	2	2	1	797,18	215,45	179
14	2	2	2	814,31	223,5	160
14	2	2	3	811,59	241,6	169
14	2	2	4	788,62	197,64	174
14	2	2	5	815,02	225,27	143
14	1	3	1	961,41	185,22	121
14	1	3	2	969,51	196,25	83

14	1	3	3	955,66	182,47	120
14	1	3	4	954,65	191,34	104
14	1	3	5	959,21	183,19	129
14	2	3	1	940,84	173,07	102
14	2	3	2	945,85	123,32	108
14	2	3	3	955,41	131,25	89
14	2	3	4	947,92	132,15	100
14	2	3	5	954	113,24	79
14	1	4	1	1017,25	224,4	61
14	1	4	2	1024,8	242,19	72
14	1	4	3	1039,23	240,53	72
14	1	4	4	1019,7	232,97	62
14	1	4	5	1058,13	230,3	40
14	2	4	1	1040,25	220,82	74
14	2	4	2	975,1	161,71	37
14	2	4	3	1032,22	205,21	63
14	2	4	4	1028,28	219,95	62
14	2	4	5	1004,71	165,64	50
14	1	5	1	728,99	384,57	44
14	1	5	2	737,31	275,72	37
14	1	5	3	743,71	317,58	57
14	1	5	4	773,31	375,86	56
14	1	5	5	658,44	270,16	56
14	2	5	1	738,14	298,69	48
14	2	5	2	816,36	423,22	51
14	2	5	3	727	279,72	49
14	2	5	4	660,88	292,95	35
14	2	5	5	754,36	262,62	57
14	1	6	1	861,24	285	198
14	1	6	2	867,71	272,62	248
14	1	6	3	849,53	238,2	221
14	1	6	4	867,24	282,48	301
14	1	6	5	871,49	295,6	196
14	2	6	1	930,71	251,73	217
14	2	6	2	914,27	281,25	193
14	2	6	3	895,37	277,38	145
14	2	6	4	904,77	281,27	158
14	2	6	5	902,03	261,06	264
15	1	1	1	799,15	215,74	145
15	1	1	2	802,46	219,04	102
15	1	1	3	784,61	207,35	136
15	1	1	4	769,05	208,14	99
15	1	1	5	811,92	210,22	150
15	2	1	1	825,8	170,68	85
15	2	1	2	841,72	169,59	59

15	2	1	3	826,35	160,68	73
15	2	1	4	825,54	180	85
15	2	1	5	816,26	205,98	101
15	1	2	1	821,69	184,97	124
15	1	2	2	812,78	201,39	153
15	1	2	3	836,87	180,17	103
15	1	2	4	818,58	195	153
15	1	2	5	812,86	188,18	140
15	2	2	1	813,47	244,67	143
15	2	2	2	806,4	220,31	119
15	2	2	3	815,49	238,73	169
15	2	2	4	822,23	216,43	104
15	2	2	5	794,75	243,74	126
15	1	3	1	937,06	104,13	96
15	1	3	2	943,28	131,32	98
15	1	3	3	933,14	149,24	125
15	1	3	4	934,21	148,76	147
15	1	3	5	942,09	168,5	95
15	2	3	1	973,44	154,38	107
15	2	3	2	991,51	161,9	85
15	2	3	3	975,3	179,58	122
15	2	3	4	990,16	159,15	99
15	2	3	5	972,47	157,72	102
15	1	4	1	881,05	214,78	104
15	1	4	2	903,68	222,35	114
15	1	4	3	900,66	207,21	66
15	1	4	4	876,09	203,6	129
15	1	4	5	850,49	201,35	92
15	2	4	1	951,62	210,54	93
15	2	4	2	935,07	207,84	108
15	2	4	3	975,04	202,36	75
15	2	4	4	939,58	219,81	97
15	2	4	5	945,28	206,42	107
15	1	5	1	747,47	380,21	60
15	1	5	2	734,94	363,46	56
15	1	5	3	677,12	311,34	54
15	1	5	4	661,81	361,69	39
15	1	5	5	706,18	319,89	66
15	2	5	1	678,52	180,51	65
15	2	5	2	661,55	178,54	74
15	2	5	3	683,68	208,73	77
15	2	5	4	649,24	173,39	74
15	2	5	5	658,66	190,25	73
15	1	6	1	821,67	223,02	179
15	1	6	2	821,32	228,85	224

15	1	6	3	817,8	251,67	247
15	1	6	4	811,18	237,45	247
15	1	6	5	807,46	237,28	211
15	2	6	1	787,5	304,02	260
15	2	6	2	812,37	315,55	303
15	2	6	3	813,06	322,87	285
15	2	6	4	797,74	316,75	181
15	2	6	5	806,98	318,65	236
16	1	1	1	848,4	139,54	143
16	1	1	2	836,42	131,16	98
16	1	1	3	853,32	130,45	165
16	1	1	4	859,84	141,04	150
16	1	1	5	858,76	146	177
16	2	1	1	924,02	126,47	96
16	2	1	2	905,34	150,56	113
16	2	1	3	856,14	150,24	173
16	2	1	4	873,39	161,67	157
16	2	1	5	870,03	147,55	113
16	1	2	1	757,79	132,25	164
16	1	2	2	776,06	146,95	190
16	1	2	3	775,2	147,19	196
16	1	2	4	759,97	145,52	177
16	1	2	5	767,41	143,95	182
16	2	2	1	767,35	159,26	195
16	2	2	2	783,56	183,31	170
16	2	2	3	806,81	217,84	224
16	2	2	4	773,53	173,9	210
16	2	2	5	760,17	173,67	159
16	1	3	1	1059,87	224,22	83
16	1	3	2	990,65	208,27	98
16	1	3	3	1081,76	206,91	69
16	1	3	4	998,95	237	114
16	1	3	5	1003,88	207,75	74
16	2	3	1	1012,81	180,9	83
16	2	3	2	991,96	161	103
16	2	3	3	1007,72	173,97	91
16	2	3	4	1034,03	210,46	131
16	2	3	5	1036,73	212,92	131
16	1	4	1	971,04	198,91	90
16	1	4	2	971,24	185,19	100
16	1	4	3	993,67	203,9	121
16	1	4	4	958,9	187,18	103
16	1	4	5	988,43	218,99	114
16	2	4	1	903,39	191,44	114
16	2	4	2	892,8	199,19	143

16	2	4	3	917,45	203,29	127
16	2	4	4	866,28	160,81	68
16	2	4	5	882,36	138,5	90
16	1	5	1	704,64	173,27	58
16	1	5	2	727,28	170,08	59
16	1	5	3	734,39	175,14	54
16	1	5	4	727,63	188,96	73
16	1	5	5	748,71	187,7	58
16	2	5	1	742,73	247,42	89
16	2	5	2	722,23	215,41	83
16	2	5	3	720,84	238,48	99
16	2	5	4	748,83	247,57	70
16	2	5	5	733,4	217,96	71
16	1	6	1	763,46	189,58	238
16	1	6	2	745,44	201,33	280
16	1	6	3	771,18	202,63	194
16	1	6	4	774,63	192,81	200
16	1	6	5	763,14	213,72	371
16	2	6	1	773,36	208,36	303
16	2	6	2	766,96	214,61	181
16	2	6	3	753,69	204,88	283
16	2	6	4	760,28	202,95	281
16	2	6	5	754,77	190,96	235
17	1	1	1	835,25	167,44	158
17	1	1	2	802,54	169,49	100
17	1	1	3	865,42	197,99	169
17	1	1	4	817,9	162,14	132
17	1	1	5	827,16	165,24	146
17	2	1	1	857,26	225,82	155
17	2	1	2	853,97	235,3	179
17	2	1	3	815,52	227,17	135
17	2	1	4	815,5	228,54	127
17	2	1	5	853,1	233,15	101
17	1	2	1	858,71	200,56	159
17	1	2	2	864,97	200,47	153
17	1	2	3	853,15	191,65	138
17	1	2	4	877,9	218,23	206
17	1	2	5	861,82	206	190
17	2	2	1	818,69	199,92	142
17	2	2	2	789,77	208,54	179
17	2	2	3	813,89	198,18	171
17	2	2	4	796,97	208,24	184
17	2	2	5	816	202,27	169
17	1	3	1	964,46	161,95	77
17	1	3	2	960,76	154,86	79

17	1	3	3	985,67	173,58	108
17	1	3	4	957,49	158,29	92
17	1	3	5	989,01	182,3	109
17	2	3	1	915,67	136,85	85
17	2	3	2	936,4	184,73	118
17	2	3	3	903,52	126,74	85
17	2	3	4	909,93	151,09	79
17	2	3	5	910,07	139,83	85
17	1	4	1	1120,71	311,68	133
17	1	4	2	1125,1	301,49	145
17	1	4	3	1097,72	288,42	183
17	1	4	4	1060,46	295,7	84
17	1	4	5	1120,09	297,69	171
17	2	4	1	1155,53	298,21	124
17	2	4	2	1113,06	239,18	90
17	2	4	3	1105,11	229,74	91
17	2	4	4	1146,3	340,7	178
17	2	4	5	1172,94	349,11	165
17	1	5	1	821,09	251,57	73
17	1	5	2	728,28	252,32	78
17	1	5	3	807,44	279,13	101
17	1	5	4	778,71	245,88	105
17	1	5	5	804,71	289,27	89
17	2	5	1	804,54	270,98	89
17	2	5	2	798,88	249,97	90
17	2	5	3	761,03	235,77	86
17	2	5	4	764,78	245,89	79
17	2	5	5	784,92	260,04	92
17	1	6	1	842,16	237,91	200
17	1	6	2	827,85	221,84	246
17	1	6	3	871,51	240,42	334
17	1	6	4	847,34	249,67	289
17	1	6	5	864,59	258,15	301
17	2	6	1	866,39	301,68	374
17	2	6	2	869,04	261,06	318
17	2	6	3	873,05	270,86	323
17	2	6	4	863,71	261,65	238
17	2	6	5	886,97	270,66	288

## 7.4 Erklärung

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Es wurde weiterhin keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündliche Auskunft beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation genannten Untersuchungen wurden die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis niedergelegt sind eingehalten.

Steffen Sager



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6568-3



9 783835 965683