

DIE ONTOGENESE DES RINDERGEHIRNES

EINE DARSTELLUNG MIT HILFE DER
MAGNET-RESONANZ-TOMOGRAPHIE UND
DER MAGNET-RESONANZ-MIKROSKOPIE

MARTIN SCHMIDT



INAUGURAL-DISSERTATION

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

édition scientifique
WB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

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 2006

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.

1st Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

Aus dem Institut für Veterinär-Anatomie
-Histologie und -Embryologie der Justus-Liebig-Universität Giessen
Betreuer: Prof. Dr. G. Hummel

und

aus der Dr. Senckenbergischen Anatomie (Institut für Anatomie III) der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Betreuer: Prof. Dr. H. A. Oelschläger

Die Ontogenese des Gehirnes beim Rind (*Bos taurus*)

Eine Darstellung mit der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und der Magnet-Resonanz-Mikroskopie (MRM)

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

Eingereicht von
Martin Jürgen Schmidt
Tierarzt aus Dortmund

Giessen 2006

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

Dekan: Prof. Dr. M. Reinacher

Gutachter:

Prof. Dr. G. Hummel

Prof. Dr H.A. Oelschläger

Prof. Dr. M. Kramer

PD. Dr. R. Hospes

Tag der Disputation: 13.1.06

*Die Dinge so zu sehen wie sie sind
und sie nicht so zu sehen,
wie wir sie gelernt haben,
ist wohl das Allerschwierigste.*

Prof. Jean Charcot

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Stand der Forschung und Literaturübersicht	3
3	Material und Methoden	10
3.1	Altersbestimmung	11
3.2	MRT-Aufnahmen	15
3.3	Bearbeitung der Bilder	18
3.4	Grundlagen der MRT-Technologie	22
3.5	Die Gewichtung von MR-Bildern	32
3.6	Determinanten des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses und der Bildqualität	35
3.7	Aufbau eines MR-Tomographen	42
3.8	Die Ortskodierung der Bilder	46
3.9	Die MR-Mikroskopie	50
3.10	Der Einfluß von Formalin auf die Abbildung von Hirngewebe mittels Magnet-Resonanz-Tomographie	54
4	Ergebnisse	
4.1	Embryo Nr. 1: „Ahab“, SSL 18mm, Carnegie-Stadium 16	64
4.2	Embryo Nr. 2: „Sekhem“, SSL 29mm, Carnegie Stadium 23	73
4.3	Fetus Nr. 1: „Alexander“, SSL 75mm, Štěrbá-Stadium 6	83
4.4	Fetus Nr. 2: „Julius“, SSL 120mm, Štěrbá-Stadium 7	99
4.5	Fetus Nr. 3: „Nephtys“, SSL 170mm, Štěrbá-Stadium 8	109
4.6	Fetus Nr. 4: „Imhotep“, SSL 300mm, Štěrbá-Stadium 8	109
4.7	Fetus Nr.5: „Thutmosis“, SSL 380 mm, Štěrbá-Stadium 9	122

4.8	Fetus Nr. 6: „Teje“, SSL 500mm, Štěřba-Stadium 9	129
4.8	Fetus Nr. 7: „Berenike“, 700mm SSL, Štěřba-Stadium 12	129
5	Diskussion	150
5.1	Charakteristik der Gehirnentwicklung des Rindes unter Berücksichtigung vergleichender Betrachtungen mit anderen Haussäugetieren	150
5.2	Bewertung der MR-Untersuchungen im Vergleich zu konventionellen histologischen Untersuchungsverfahren	155
5.3	Vorteile der neuromorphologischen Untersuchung mit Hilfe des MR-Systems	157
5.4	Abschließende Bewertung der Verwendbarkeit der MR-Technologie für die morphologische Hirnforschung	161
5.5	Diskussion der Ursachen für die Veränderung der Signalintensität und des Kontrastes von Geweben durch die Formalinfixierung	163
5.6	Veränderung der Relaxationszeiten durch den Fixationsprozess mit Formalin	170
6	Zusammenfassung	173
7	Summary	174
8	Literaturverzeichnis	175

Verzeichnis der Abkürzungen

A:	Arteria
Ab:	Augenbecher
Ade:	Area dentata
Ahi:	Aussparung des Ventrikels durch die Adhaesio interthalamica
Ahyp:	Adenohpophyse
Alv:	Alveus
Anm:	Anlage des Mundwinkels
Arc:	Archipallium
Aq:	Aquaeductus cerebri
Bas:	Basalschicht
Bo:	Bulbus olfactorius
Br:	Brachium colliculi caudalis
Bsg:	Einschnürung des Ventrikelsystems durch die Basalganglien
Cac:	Canalis centralis
Cae:	Capsula externa
Caet:	Capsula extrema
Cam:	Corpus amygdaloideum
Cb:	Cerebellum
Cbp:	Kleinhirnplatte
Cc:	Corpus callosum
Cca:	Colliculus caudalis
Ccs:	Splenium corporis callosi
Cgl:	Corpus geniculatum laterale
Cgm:	Corpus geniculatum mediale
Cho:	Chiasma opticum
Ci:	Capsula interna
Cla:	Clastrum
Clpi:	Caput lobi piriformis
Cm:	Cavum monroi
Cma:	Region des Corpus mamillare
Coam:	Cornu ammonis
Coed:	Commissura caudalis
Cofo:	Corpus fornicis
Coha:	Commissura habenularum
Colfo:	Columna fornicis
Crc:	Crus cerebri
Crf:	Crura fornicis
Cocb:	Corpus cerebelli
Cop:	Rindenplatte
Cro:	Colliculus rostralis
Cor:	Cortexanlage
Corfo:	Corpus fornicis

Verzeichnis der Abkürzungen

Cp:	Rindenplatte
Csc:	Bereich des Calamus scriptorius
CSF:	Liquor cerebrospinalis
Ctr:	Corpus trapezoideum
Cu:	Culmen
Di:	Diencephalon
Dif:	Differenzierungszone
Dpcs:	Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorem
DIV:	Dach des 4. Ventrikels, später Velum medullare rostrale et caudale
Ece:	Corneales Ectoderm
Einf:	Einfaltung des Tectums
Epi:	Epithalamus
Epip:	Epiphyse
Eps:	Episphaerium
Eoli:	Eminentia olivaris
Fap:	Fissura ansoparamediana
Fc:	Flexura cervicalis
Fcc:	Fissura commissurae caudalis
Fde:	Fascia dentata
Fhi:	Fimbria hippocampi
Fi:	Fissura interhemisphaerica
Fic:	Fissura intra-centralis
Ficu:	Fissura intraculminata
Fio:	Fila olfactoria
Fipf:	Fissura intraparafloccularis
Fiv:	Foramen interventriculare
Flm:	Fasciculus longitudinalis medialis
Floc:	Flocculus
Fm:	Flexura mesencephalica
Fmt:	Fasciculus mamillo-thalamicus
Fmv:	Fissura mediana ventralis
Fol:	Folium cerebelli
For:	Fornix
FOV:	Field of view
Fpc:	Fissura praeculminata
Fpf:	Fissura parafloccularis
Fpl:	Fissura postero-lateralis
Fpm:	Fissura paramediana
Fpp:	Fissura praepyramidalis
Fpr:	Fissura prima
Fr:	Formatio reticularis
Fsec:	Fissura secunda
Fsp:	Fissura superior posterior

Fss:	Fissura suprasylvia
Fsy:	Fissura sylvii
Gam:	Gyrus ambiens
GAP:	Schichtabstand
Gcc:	Genu corporis callosi
Gci:	Gyrus cinguli
Gcor:	Gyrus coronalis
Gcp:	Gyrus compositus
Gde:	Gyrus dentatus
Gecm:	Gyrus ectomarginalis
Gema:	Gyrus endomarginalis
Gfa:	Ganglion acustico-faciale
Ggp:	Ganglion n. glossopharyngei
Ghl:	Lateraler Ganglienhügel
Ghm:	Medialer Ganglienhügel
Gl:	Glomerularschicht
Glp:	Globus pallidus
GLpr:	Primordialer Glaskörper
Gma:	Gyrus marginalis
Gol:	Gyrus olfactorius
Goll:	Gyrus olfactorius lateralis
Gph	Gyrus parahippocampalis
Gse:	Gyrus semilunaris
Gss:	Gyrus suprasylvius
Gsy:	Gyrus sylvii
Gtr:	Ganglion trigeminale
G5:	5. Cervicalganglion
G6:	6. Cervicalganglion
GV:	Ganglion trigeminale
GX:	Ganglion nervi vagi
Hb:	Hemisphärenbläschen
Hcb:	Hemisphaerium cerebelli
Hcr:	Hemisphaerium cerebri
Hip:	Hippocampusanlage
Hst:	Hemisphärenstiel
Htk:	Hypothalamuskern
Hy:	Hypendym
Hypo:	Hypophyse
Hyps:	Hyposphärium
ICa:	Insulae callejae
In:	Insula
Ims:	Intermediärschicht
Inf:	Infundibulum
Ing:	Induseum griseum
Ist:	Isthmus rhombencephali

Verzeichnis der Abkürzungen

Iz:	Intermediärzone
Kl:	Keimlager
L:	Linsenbläschen
La:	Lamina alaris
Laf:	Lobus ansiformis
Late:	Lamina tecti
Lb:	Lamina basalis
Lbc:	Lobulus centralis
Lce:	Lobulus centralis (cerebelli)
Lcr:	Lamina cribrosa
Lel:	Lemniscus lateralis
Lem:	Lemniscus medialis
Lfn:	Lobus flocculonodularis
Lger:	Lamina germinalis externa
Lin:	Lobus intermedius
Lme:	Lamina medullaris externa
Lmi:	Lamina medullaris interna
Lmm:	Lamina medullaris medialis
Lng:	Lingula
Lot:	Lobus temporalis
Loc :	Lobus occipitalis
Lpi:	Lobus piriformis
Lpm:	Lobus paramedianus
Lqg:	Lamina quadrigemina
Ltm:	Lamina terminalis
M:	Mediales Striatum
Ma:	Matrix (Cerebrum, Bulbus olfactorius)
Mas :	Massa intermedia
Mat:	Matrixschicht (Cerebellum)
Med:	Medulla oblongata
Mes:	Mesencephalon
Mese:	Mesenchym
Na:	Wurzeln des N. accessorius
Nac:	Nucleus accumbens septi
Nar:	Nuclei arcuati
Ncca:	Nucleus colliculi rostralis (rostrales Ende)
Ncr:	Oberfläche des Colliculus rostralis
Nca:	Nucleus caudatus
Ncu:	Nucleus cuneatus
Neo:	Neopallialer Teil der Hemisphärenwand
NEX:	Number of excitations (Anzahl der Anregungen in einer Sequenz)
Ngr:	Nucleus gracilis
Nhyp:	Neurohypophyse
Nha:	Nuclei habenulares

Nhl:	Nuclei habenulares lateralis
Nhm:	Nuclei habenulares mediales
Nip:	Nucleus interpeduncularis
Nld:	Nucleus lateralis dorsalis
Nml:	Nuclei mamillares laterales
Nmm:	Nuclei mamillares mediales, medialer Teil
Nmml:	Nuclei mamillares mediales, lateraler Teil
Nms:	Nuclei mamillares superior
Nnoc:	Nuclei nervi oculomotorii
Nntr:	Nuclei nervi trochleares
Nod:	Nodulus
Npo:	Nuclei pontis
Nr:	Neuralrohr
Nrd:	Nucleus rostralis dorsalis
Nreu:	Nucleus reuniens
Nrm:	Nucleus rostralis medialis
Nru:	Nucleus ruber
Ns:	Nasenseptum
Nsp:	Nucleus spinalis nervi trigemini
Nst:	Nucleus subthalamicus
Ntbl:	Nuclei tuberales laterales
Nutr:	Nucleus nervi trigemini
Nv:	Wurzeln des N. vagus
Nvc:	Nervus vestibulocochlearis
Nvh:	Nuclei ventrales hypothalami
Nvl:	Nuclei ventrales laterales (hypothalami)
Nvst:	Nuclei nervi vestibularis
NVIII:	Nervus vestibulocochlearis mit Ganglion acustico-faciale
Oe:	Olfaktorisches Epithel
Oli:	Oliiva inferior (sive Nucleus olivaris)
Pac:	Paläocortex
Pal:	Paläopallialer Anteil der Hemisphärenwand
Pece:	Pedunculus cerebellaris medius
Pfld:	dorsaler Paraflocculus
Pflv:	ventraler Paraflocculus
Plch:	Plexus chorioideus
Pnz:	Periphere Nervenzellschicht
Po:	Pons
Pol:	Pedunculus olfactorius
Prc:	Piriformer Cortex
Prm:	Processus maxillaris
Prp:	Präpiriforme Rinde
Psub:	Präsubiculum
Put:	Putamen
Puz:	Purkinje-Zellschicht

Pws: periventrikuläre weiße Substanz
Pyr : Pyramis

R: Retina
Ra: Raphe
Reco: Recessus opticus
Relat: Recessus lateralis
Recep: Recessus epiphysialis
Rf: Riechfasern
Rg: Regio mamillaris
Rif: Recessus infundibuli
Rim: Recessus inframamillaris
Rma: Recessus mamillaris
Rmp: Recessus mesencephali posterior
Rol: Recessus olfactorius
Rpo: Recessus praeopticus
Rs: Randschleier

Sans: Sulcus ansatus
Sap: Stratum album profundum
Sape: Stratum album periventriculare
Scc: Sulcus corporis callosi
Sclg: Sulcus caudalis laminae quadrigeminae
Scor: Sulcus coronalis
Scr: Sulcus cruciatus
SD: Signaldifferenz
Secm: Sulcus ectomarginalis
Sema: Sulcus endomarginalis
Sep: Septum (pars septalis rhinencephali)
Ser: Sulcus endorhinalis
Set: Sulcus epithalamicus
Sdia: Sulcus diagonalis
Sfe: Stratum fibrosum externum
Sgc: Substantia grisea centralis
Sge: Sulcus genualis
Sgi: Stratum granulosum internum
Sgp: Stratum griseum profundum
Sgs: Stratum griseum superficiale
Sgx: Stratum granulosum externum
Sht: Sulcus hypothalamicus
Sma: Sulcus marginalis
Smt: Stria medullaris thalami
Snr: Substantia nigra
Sp: Subplate zone (sekundäre Rindenzone)
Spe: Stratum plexiforme externum
Spcc: Splenium corporis callosi

Spr:	Sulcus proreus
Ssm:	Sulcus semilunaris medialis
Sspl:	Sulcus splenialis
Sss:	Sulcus suprasylvius
Std:	Sulcus telodiencephalicus
Sto:	Stratum opticum
Str:	Striatumanlage
Suli:	Sulcus limitans
Sume:	Sulcus medianus
Suvz:	Subventrikulärzone
Sz:	Schwärmzone
TE:	Echozeit
Tec:	Tectum mesencephali
Tgm:	Tegmentum mesencephali
Tha:	Thalamus
Thd:	Thalamus dorsalis
The:	Torus hemisphaericus
Thv:	Thalamus ventralis
TR:	Repetitionszeit
Tol:	Tuberculum olfactorium
Tro:	Tractus olfactorius
Tst:	Tractus spinalis nervi trigemini
Tth:	Taenia thalami
Tub:	Tuber
Uv:	Uvula
V:	Vene
Ver:	Vermis
VI:	Ventriculus lateralis
Vsp:	Ventriculus septi pellucidi
Vz :	Ventrikulärzone
V2:	Ventriculus lateralis
V3:	3. Ventrikel
V4:	4. Ventrikel
X:	Anlage des Lobus simplex,- ansiformis und –paramedianus
y:	Lobus anterior
Zb:	Zellbrücken zwischen Nucleus caudatus und Putamen

Einleitung

Nicht erst seit Beginn des neuen Jahrtausends ist deutlich geworden, daß den Neurowissenschaften innerhalb der biomedizinischen Grundlagenforschung eine zentrale Rolle zukommt. Die Neurobiologie als eigenständige wissenschaftliche Disziplin konnte Fragen von großer intellektueller Reichweite und enormer praktischer Bedeutung beantworten. So sind die letzten zehn Jahre des vergangenen Jahrtausends mit Recht als die „Dekade des Gehirnes“ bezeichnet worden.

Es ist anzunehmen, daß dieser Enthusiasmus noch weitere Jahrzehnte anhalten und neben medizinisch relevanten Erkenntnissen auch Antworten auf Fragen der Grundlagenforschung erbringen wird. Neben anderen Verfahren (Tract-tracing, Elektrophysiologie, experimentelle Untersuchungen neuronaler Aktivität durch den Nachweis von Onkoproteinen, transgene Versuchstiere, etc.) eröffnen die modernen bildgebenden Verfahren, hier an erster Stelle die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), neue Horizonte für das Verständnis der Struktur und Funktion des Nervensystems.

Die Magnet-Resonanz-Tomographie, im deutschen Sprachgebrauch auch Kernspin-Tomographie genannt, ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin wegen ihres ausgezeichneten Weichteil-Kontrasts nicht nur die Technologie der Wahl zur Diagnostik intrazerebraler Erkrankungen, sondern sie eignet sich mit zunehmender Verbesserung der Geräte auch für die detaillierte Darstellung neuronaler Strukturen.

Auf diesem Gebiet führt die intensive Forschung zu einer rasanten Weiterentwicklung der Magnete, Spulen und Aufnahmesequenzen, sodaß die aktuelle Auflösung der MR-Bilder (Scans) mittlerweile auch die Analyse von Objekten in der Größe von einigen Zentimetern mit guter Qualität gestattet. Diese Neuentwicklung wird auch als Magnet-Resonanz-Mikroskopie (MRM) bezeichnet, und sie ist zunehmend auch für die embryologische Forschung interessant, da sie gegenüber den konventionellen histologischen Verfahren schnellere und non-invasive Untersuchungen ermöglicht. Darüber hinaus bieten moderne Bildverarbeitungsprogramme eine Fülle von Anwendungen zur dreidimensionalen Darstellung der aufgenommenen Scans sowie zur quantitativen Erfassung von Volumenanteilen neuronaler Funktionseinheiten.

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe der geschilderten MR- und Computertechniken die Entwicklung des Gehirns beim Rind (*Bos taurus*) dargestellt werden. Zu diesem Thema existieren in der Literatur bislang nur vereinzelte, meist histologische Untersuchungen zu Teilgebieten des Gehirns, aber keine synthetische Darstellung. Neben Erkenntnissen zur Morphogenese des bovinen Zentralnervensystems, die zum Vergleich mit anderen Spezies herangezogen werden können, sollen auch standardisierte Aufnahmeprotokolle für Formalinfixierte Präparate verschiedenster Größe ermittelt und die Möglichkeiten und Grenzen der MRT und der MRM in der Morphologie aufgezeigt werden. Ein weiteres Ziel dieser Dissertation soll sein am Paradigma Rindergehirn die Theorie und Praxis der Abbildung im MRT weiterzuführen und zu verbessern

2 Stand der Forschung und Literaturübersicht

2.1 Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Bei der MRT handelt es sich um ein vergleichsweise junges diagnostisches Verfahren, dessen physikalisches Grundprinzip allerdings schon seit langem bekannt ist. Ebenso wie die Magnet-Resonanz-Spektroskopie beruht sie auf dem Prinzip der Kernspinresonanz von Atomen mit unpaaren Protonen. 1938 wurde dieses Phänomen erstmals von RABI beschrieben, der beobachtete, daß Wasserstoffmoleküle beim Durchqueren eines Magnetfeldes durch elektromagnetische Hochfrequenzenergie abgelenkt werden können. Die US-Amerikaner BLOCH, et al. (1946) sowie PURCELL, et al. (1948) entdeckten unabhängig voneinander die unterschiedliche Energieabsorption von Paraffin und Wasser in einem konstanten elektromagnetischen Hochfrequenzfeld und einem variablen Magnetfeld. Zu dieser Zeit war das Magnet-Resonanz-Verfahren vor allem eine analytische Labormethode ohne Bildgebung oder Ortsauflösung (KAUFMANN et al. 1984). Das Jahr 1973 kann als das eigentliche Geburtsjahr der MR-Tomographie bezeichnet werden. Die Bilderzeugung bestand damals in der Aufzeichnung eindimensionaler Projektionen, welche durch die Drehung des Objekts variiert wurden. Durch die Anwendung von Magnetfeldern, die in definierter Weise inhomogen gestaltet waren, konnte so dem Signal eine Ortsinformation aufgeprägt werden, welche es ermöglichte, das Resonanzsignal dem Entstehungsort des Signals zuzuordnen. Damit konnte erstmals demonstriert werden, daß die in der MR-Technik erfassten Größen (Kerndichte, Relaxationszeiten) einer ortsabhängigen bildlichen Darstellung zugänglich sind (KAUFMANN et al. 1984). Von LAUTERBUR (1973) wurde daraufhin in den USA das erste MRT-Bild einer Maus angefertigt.

DAMADIAN (1971) setzte die Magnet-Resonanz-Tomographie erstmals zur in-vitro-Differenzierung maligner Tumore von normalem Gewebe ein. Durch seine Untersuchungen wurde bekannt, daß sich gesunde und pathologische Gewebe hinsichtlich der Kerndichte und den Relaxationszeiten signifikant unterscheiden können und so der Bestimmung dieser Größen klinische Bedeutung zukommt. Damit begann eine verstärkte Forschungstätigkeit im Hinblick auf die Konstruktion von Tomographen für den medizinischen Einsatz.

DAMADIAN et al. gelang 1976 schließlich auch die erste in-vivo-Abbildung des menschlichen Thorax mit einem supraleitenden Magneten.

Mit der Gründung zahlreicher klinischer Zentren inklusive der Installation von Prototypen namhafter Hersteller konnte die Eignung des neuen Untersuchungsverfahrens für die Diagnostik unterschiedlicher Krankheitsbilder auf einer breiten Basis ausgiebig studiert werden. 1983 wurde mit der industriellen Fertigung von MR-Tomographen begonnen. Damit setzten auch der Vertrieb und die Verbreitung dieser Geräte an Universitäten, Kliniken und freien Praxen ein.

Als besonderen Vorteil der MR-Tomographie bei der Bildgebung erwies sich die große Kontrastvariabilität der Methode. Aufgrund dieser Eigenschaft kam es erst relativ spät zur Entwicklung von MR-Kontrastmitteln. Im November 1983 erfolgte am Berliner Klinikum Charlottenburg eine erste Anwendung des Kontrastmittels Gadolinium-Dimeglumin-Gadopentetat (Gadolinium-DTPA, Magnevist[®], Schering, Berlin) am lebenden Menschen. So wurden der Kontrast, das Auflösungsvermögen und die Detailerkennbarkeit immer weiter erhöht. Heute ist das Verfahren weitgehend ausgereift und gilt in der humanmedizinischen Diagnostik als Standardverfahren neben der Computertomographie.

2.2 Die Magnet-Resonanz-Tomographie in der Tiermedizin

In der Tiermedizin ist die Magnet-Resonanz-Tomographie dagegen noch ein vergleichsweise neues bildgebendes Verfahren, welches zuerst in den USA eingesetzt wurde. Dort untersuchten KRAFT et al. (1989) das Gehirn eines Hundes und veröffentlichten erste tomographische Schnittbilder. Gleichzeitig zeigten sie die damaligen Möglichkeiten und Grenzen dieser Technologie in der tiermedizinischen Diagnostik auf. In Europa wurde die MR-Tomographie erstmals durch DENNIS et al. (1992) in der tiermedizinischen Literatur vorgestellt.

Nach diesen Pionierarbeiten und der Etablierung leistungsfähiger Geräte an tiermedizinischen Bildungsstätten diagnostizierten zahlreiche Autoren mit Hilfe der MR-Tomographie Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (TIDWELL und Jones, 1999).

ASSHEUER et al. (1997) publizierten einen MRT- und CT-Atlas der angewandten Anatomie des Hundes als Basis für die Diagnostik neurologischer, orthopädischer und internistischer Erkrankungen. Dieses Buch ist diesbezüglich bislang das einzige Standardwerk für die tiermedizinische Diagnostik.

Heute stehen die Abbildungseigenschaften neuropathologischer Veränderungen und die Entwicklung genormter Standardsequenzen im Mittelpunkt der tiermedizinischen Forschung. Darüber hinaus dokumentieren zahlreiche Arbeitsgruppen die Abbildung der physiologischen Beschaffenheit einzelner Organsysteme. So erstellte PIETSCH (1998) eine Übersicht über die Bauchhöhlenorgane und SCHILLER (1998) eine Übersicht zur topographischen Anatomie des Auges und des Ohres der Katze. MARINO et al. (2001) rekonstruierten das Gehirn des Gemeinen Delphins (*Delphinus delphinus*) sowie des Weißwals (*Delphinapterus leucas*) anhand von MR-Daten. Das Gehirn des Göttinger „Minipig“ ist Gegenstand der Untersuchungen von WATANABE et al. (2001), während GREER et al. (2002) das Gehirn des Pavians und BLACK et al. (2001) das Gehirn des Makaken analysierten.

2.3 Die Magnet-Resonanz-Mikroskopie

Bei der Untersuchung kleiner Tiere wie Nagern, Vögeln oder Reptilien hat die MRT aufgrund der hohen Kosten bisher in der Tiermedizin noch keinen Einzug gehalten. Doch wurde in der Humanmedizin wegen der Bedeutung non-invasiver Techniken für die Diagnostik von Versuchstieren bereits in den 80er Jahren versucht, Mäuse und Ratten mit Hilfe eines Ganzkörper-Tomographen abzubilden. HANSEN et al. (1980) publizierten die ersten verwertbaren Aufnahmen einer lebenden Ratte und legten damit den Grundstein für zahlreiche MRT-Untersuchungen an Labortieren.

Schließlich führte die Entwicklung neuartiger Spulen, die an das kleine Volumen der Tiere angepaßt wurden, zu einer erheblichen Verbesserung der Bildqualität (HENKELMANN et al. 1987). Auch die enge Zusammenarbeit von Medizinern, Physikern, Ingenieuren und Computerspezialisten ermöglichte im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte bei der Aufnahme kleiner Objekte eine erhebliche Verbesserung der Bildqualität und des Auflösungsvermögens und erweiterte so das Anwendungsspektrum der MRT.

Die ersten gezielten Untersuchungen an Ratten im MRT dienten vor allen Dingen der Visualisierung von Neoplasien zur Erforschung menschlicher Erkrankungen (CROOKS et al. 1980, HANSEN et al. 1980). Diesen Studien folgten Versuche, die Entstehung von Hirninfarkten und ihre weitere Entwicklung sichtbar zu machen und Behandlungserfolge am Tiermodell zu dokumentieren (BUANANNO et al. 1982, 1983; NARUSE et al. 1986; SAUTER und RUDIN 1986, 1987, 1988).

MUNASINGHE et al. (1995) sowie JOHNSON et al. (1987) stellten MR-Bilder von Rattengehirnen histologischen Schnitten desselben Organes gegenüber, um die Auflösung und den Kontrast der beiden Methoden zu vergleichen. Trotz der relativ geringen Magnetfeldstärke (1,5-2,39 Tesla) und der kurzen Aufnahmezeit (<1,5 h) beurteilen sie die Auflösung der MR-Bilder zwischen 200 und 100µm bereits als zufriedenstellend.

Die Verstärkung der Magnetfelder auf bis zu 17 Tesla ermöglicht heute eine Auflösung von unter 10 µm bei einer relativ kurzen Meßzeit. Für diese Technologie hat sich in der Literatur die Bezeichnung MR-Mikroskopie (MRM) etabliert. HADDAD et al. (im Druck) lieferten unter Verwendung des bis dato stärksten Magnetfeldes mit 17,6 Tesla Aufnahmen und 3D Darstellungen des Bienenhirnes.

In den letzten zehn Jahren ist man zunehmend auf die Anwendungsmöglichkeiten der MRM für das Studium der Embryonalentwicklung aufmerksam geworden. SMITH et al. (1999) verwenden 9,4 Tesla-Tomographen erstmals zur Untersuchung von Formalin-fixierten Embryonen. Mit Hilfe moderner Computertechnik integrieren sie die digitalen Bilder zu dreidimensionalen Modellen und liefern eine komplette Übersicht über die Organentwicklung muriner und menschlicher Embryonen. SMITH et al. (1999)heben auch die entscheidenden Vorteile der MRM für die embryologische Forschung hervor. Die Entwicklung des Rückenmarkes, der Hirnventrikel und anderer Regionen des Hühnerembryos sind Gegenstand intensiver Studien von EFFMAN et al. (1992). Die Entwicklung spezieller Aufnahmesequenzen, der so genannten „Maximum-Intensity-Projection (MIP)“ ermöglichte HOGERS et al. (2001) die Visualisierung der Vaskularisierung des Hühnerembryos. Mit Hilfe der Diffusions-gewichteten Bildgebung, mit deren Hilfe die Verlagerung von Wasser entlang Axonen dokumentiert werden kann, beobachtete AHRENS (1998) die Ausbildung axonaler Verbindungen im reifenden Mäusehirn.

Zukunftsweisende Arbeiten von JACOBS und FRASER (1994) befassen sich mit der embryonalen Zellwanderung in Krallenfrosch-Embryonen (*Xenopus laevis*). Diese Autoren markieren einzelne Zellen mit Gadolinium-DTPA und verfolgen ihre Bewegungen in vivo.

Auch für die Erstellung dreidimensionaler Atlanten der Hirnentwicklung kommt der MRM immer größere Bedeutung zu, weshalb sie als eine moderne Grundlage der vergleichend embryologischen Forschung gelten kann. Die Ratte (JOHNSON 1987; MUNASINGHE 1995), das Meerschwein (JOHNSON 1987), der Lemur (GHOSH 1994) und der Kanarienvogel (VAN DER LINDEN, 1998) sind neben der Maus (MORI 2001; NATT 2001)

die wichtigsten Standardorganismen, deren ZNS-Entwicklung mit Hilfe der MRM untersucht wurde.

Ziel dieser Arbeit ist es, die bisher spärlichen Kenntnisse über die Morphogenese des Gehirns bei einer weiteren Spezies - dem Hausrind (*Bos taurus*) - unter Verwendung der MR-Technologie zu erweitern, und die Ergebnisse zu Vergleichen mit anderen Spezies heranzuziehen.

2.4 Zur Anatomie und Ontogenese des Rindergehirns

In den vergangenen 30 Jahren sind am Veterinär-Anatomischen Institut in Gießen vornehmlich feinstrukturelle Untersuchungen am Gehirn der Hauswiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege) vorgenommen worden. Die Großhirnrinde des Frontal-, Okzipital- und Parietallappens wird von Goller und Hummel (1974) und von HUMMEL (1975) dargestellt. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der mesencephalen Colliculi rostrales nehmen STOEBE-HENS (1974) und die der Colliculi caudales RISTOW (1980) vor. Es folgt die Beschreibung des Bulbus olfactorius (LÖCHELT et al. 1977), der Brücke (LEMMER1977), der Kleinhirnrinde (STEINBACH et al. 1980) und des Ammonshornes (BÄRet al. 1985). Eine umfangreiche Schrift über die Zytoarchitektonik des Tegmentum mesencephali legt HUMMEL (1985) vor.

Andere Arbeitsgruppen befassen sich mit den Kerngebiete des Mesencephalon vom Rind (CHOMIAK und WELENTO 1961). Vergleichend-anatomische Betrachtungen der Mittelhirnkerne des Rindes und anderer Tierarten werden von CHOMIAK (1963) und von GILLIAN und GELSTON (1943) durchgeführt. Das Diencephalon des Rindes ist in einer zusammenfassenden Darstellung von JUNGE (1975) bearbeitet worden. Die zum Epithalamus gehörige Epiphysis cerebri ist Gegenstand gründlicher histologischer Studien von GERLACH (1917), DERENBACH (1950) und BRACK (1961), wobei die letztgenannte Arbeit auch ontogenetische Aspekte umfasst. Der Hypothalamus in seiner cytoarchitektonischen Gliederung wird von DELLMANN (1958) beschrieben, der Metathalamus findet in einer Arbeit von NIIMI et al. (1963) Erwähnung. Weitere Untersuchungen der Topographie und Beschaffenheit einiger hypothalamischer Kerngebiete des Rindes sind von GADAMSKI und LAKOMY (1972, 1973) publiziert worden; beide Autoren bearbeiteten auch die Area praeoptica des Rindes (LAKOMY und GADAMSKI , 1968). TALANTI (1958) und ISOMAKI et al. (1965) nahmen eine licht- und elektronenmikroskopische Bearbeitung des

Subkommissuralorgans vor; eine eingehende Betrachtung der Ontogenese und Struktur desselben stammt von TURKEWITSCH (1936b).

Zum Telencephalon des Rindes liegen Untersuchungen über die Basalganglien der Endhirnhemisphären vor (SZETYŃ 1966).

Übersichten und vergleichende Untersuchungen der Gehirnanatomie liefern die Veterinär-anatomischen Lehrbücher. In dem „Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. IV: Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen“ (NICKEL et al. 1992) wird das Oberflächenrelief des Cerebrocortex und des Cerebellums vom Rind detailliert beschrieben und vergleichend dargestellt.

Eine Übersicht zum Bau des adulten Rindergehirns gibt YOSHIKAWA (1968) in seinem Hirnatlas anhand von Abbildungen ausgewählter Koronalschnitte, wobei es sich allerdings nur um eine Faserfärbung (Myeloarchitektonik) handelt.

Die Entwicklung des Zentralnervensystems des Rindes wird mit licht- und elektronenmikroskopischen Methoden ebenfalls in der Giessener Arbeitsgruppe untersucht. Schwerpunkte der Studien sind die Morpho- und Histogenese des archikortikalen Ammonshornes (SCHESSNER et al. 1987) und der Medulla oblongata (Nucleus motorius nervi facialis, RUHRIG et al. 1992, 1995; parasympathischer Vagus-Glossopharyngeus-Kern, KÖTTER et al. 1992; Nuclei vestibulocochleares, RUHRIG et al. 1994; Nucleus nervi hypoglossi, RUHRIG et al. 1995). Die Myelinisierung der Gehirnnerven beschreibt PAUL (1986), die Entwicklung und Zelldifferenzierung der Kleinhirnrinde STASSEN-GRÄSSER (1988). Mit lichtmikroskopischen Methoden untersucht WILCZECK (1992) die Zyto- und Histogenese der Ursprungskerne des III. bis V. Gehirnnerven, den Schichtenbau der Colliculi rostrales ROCKETT (1993) und die Entstehung der Colliculi rostrales WENISCH et al. (1997), während KRAFT (1995) die Reifung des visuellen Cortex licht und elektronenmikroskopisch darstellt. Es folgen die Entwicklung des Nucleus olivaris (NIEBEL 1995), die der mesencephalen Koordinationszentren Substantia nigra und Nucleus ruber (WAGNER-KLAPPERT 1996), des trigeminalen Systems (BEST 1997) und des mesencephalen Trigeminskerns (HUMMEL et al. 1997). Die pränatale Entwicklung des Bulbus olfactorius wird von COLGOSCZEWSKI (1998) beschrieben. Untersuchungen zur Genese der NADPH-Diaphorase-Aktivität in Kerngebieten der caudalen Medulla oblongata legt HEDE (2001) vor.

Ältere Studien anderer Gruppen befassen sich mit der Dokumentation der Entwicklung größerer Funktionsabschnitte des bovinen Zentralnervensystems. Die Entwicklung des Cerebellum wird von KAUFMANN (1959) beschrieben. KRABBE (1947) beschreibt drei Stadien der Gehirnentwicklung des Rindes und vergleicht sie mit anderen Säugetieren. Eine kurze Beschreibung der Morphogenese des Gehirns von Rinderfeten der Größen zwischen 10 und 210 mm SSL gibt MILART (1965), LOUW et al. (1947) beschreiben die Furchung der Großhirnrinde bei Kälberfeten.

Bis heute gibt es keine Gesamtdarstellung der Morphogenese des Rindergehirnes, welche zu vergleichend-embryologischen Untersuchungen herangezogen werden könnte. Mit den Methoden der Kernspintomographie sind bis heute weder das adulte Rind noch Entwicklungsstadien dieser Spezies untersucht worden.

3 Material und Methoden

Die Embryonen und Feten von 25 Rindern der Rasse „Deutsche Schwarz Bunte“ (Holstein Frisian) wurden im Schlachthof Gießen gewonnen. Vom Tod der Muttertiere bis zur Entnahme der Früchte vergingen durchschnittlich 8,5 min. Alle pränatalen Stadien wurden sofort vermessen und gewogen. Früchte bis zu einer Scheitel-Steiß-Länge von ca. 29 mm wurden als Ganzes in 10%igem Formalin (1 Teil 36%iges Formalin und 9 Teile Wasser) immersionsfixiert. Feten mit ausreichend stabilen Nabelgefäßen wurden durch die Venae umbilicales zunächst mit Ringerlösung (0,9% Vollelektrolyte in Wasser) gespült und dann mit 10%igem Formalin perfundiert. Das Fixans wurde in der Blutbahn belassen, die Nabelschnur durch Ligatur verschlossen und der gesamte Fetus in Formalin eingelegt. Bei größeren Tieren wurde der Kopf über die A. carotis communis bei eröffneten Jugularvenen mit Formalin perfundiert, nach ca. 2 Stunden der Kopf in Höhe des Atlantooccipitalgelenkes abgesetzt und in Formalin



Abb. 1: Gewinnung von Rinder-Embryonen und Feten auf dem Schlachthof. Die Früchte wurden vermessen und die Scheitel-Steiß-Länge bestimmt (Tabelle 3). Zusätzlich fand eine Einteilung in Carnegie- und Štěrba-Stadien statt, die auf der Bestimmung von externen und internen morphologischen Charakteristika beruht (Tabelle 2).

A) Fetus Nr. 1, 75 mm, im Amnion. B) Fetus Nr. 3, 170 mm, im Amnion mit Teilen des Chorion (Plazenta). C) Isolierter Fetus Nr. 1 in Seitenansicht. Die noch durchsichtigen Augenlider sind verwachsen, das Pigmentepithel ist als schwach sichtbarer Kreis angedeutet. Die Haut ist straff und bildet keinerlei Falten.

gelagert. Auf ein Eröffnen der Schädeldecke wurde verzichtet. Von insgesamt 30 gesammelten Tieren wurden 7 zur Untersuchung ausgewählt. Das Alter und die Entwicklungsstadien der Früchte ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Die ersten Scans mit dem Magnet-Resonanz-Tomographen wurden ca. ein Jahr nach Beginn der Fixation aufgenommen.

3.1 Altersbestimmung

Für die Beurteilung der Ontogenese eines Säugetieres ist die Definition einer Reihe von charakteristischen Entwicklungsstadien der betreffenden Spezies unabdingbar, welche als Grundlage für vergleichende Studien dienen kann: zwei Embryonen verschiedener Spezies können dieselbe Größe aufweisen und sich doch in verschiedenen Entwicklungsphasen befinden. Dies gilt im Prinzip auch für die Fetalzeit. Bis heute hat sich in der Veterinärmedizin die metrische Bestimmung biologischen Alters ausgehend vom Gestationszeitpunkt (Scheitel-Steiß-Länge, SSL) erhalten.

Zur Altersbestimmung von Rindern der Rasse Holstein-Frisian finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben (BERGMANN 1922; KAUFFMANN 1959; SZUBA 1988, SCHNORR und KRESSIN 2001). Aus diesem Grund wurden die Altersangaben sämtlicher Autoren berücksichtigt und gemittelt. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Ermittlung des Alters aufgrund der SSL nur einen Näherungswert darstellt.

Über die Bestimmung der SSL hinaus existieren sowohl in der Humanmedizin als auch in der Zoologie gebräuchliche Klassifikationssysteme, welche international Gültigkeit haben.

Die Einteilung in *Carnegie-Stadien* basiert auf dem Erscheinen charakteristischer interner und externer morphologischer Charakteristika („horizons“) in der Entwicklung von Säugetier-Embryonen. Das System wurde bereits 1914 von MALL vorgestellt und hat sich seitdem, vor allem aber nach seiner Überarbeitung durch O'RAHILLY und MÜLLER (1987) für die Zuordnung menschlicher Früchte etabliert.

Das Carnegie-System umgeht somit die Ungenauigkeiten, welche sich bei der Bestimmung des Entwicklungsalters verschiedener Säugetierembryonen lediglich aufgrund der Scheitel-Steiß-Längen (SSL) ergeben. Zwei Früchte in demselben Carnegie-Stadium sind wesentlich leichter miteinander zu vergleichen, da ihre morphologische Entwicklung nicht auf den abso-

luten, sondern den relativen Gestationszeitpunkt bezogen wird. Unterschiede im Entwicklungsmodus von Säugetieren (z. B. Nestflüchter, Nesthocker) zeigen sich demzufolge u. a. im Spannungsfeld der unterschiedlichen Größe und Reife von Individuen.

Die ersten 8 Wochen nach der Ovulation werden in 23 Stadien eingeteilt, wobei die embryonalen Früchte dieser Arbeit aus den Stadien 16 bis 23 stammen. Die Charakteristika der einzelnen Stadien sind in Tabelle 1 aufgelistet. GRIBNAU und GEIJSBERTS (1981) sahen das Carnegie-System als ein übergeordnetes Staging-Schema für alle embryonalen Säugetiere an. ŠTĚRBA (2000) gibt zu bedenken, daß es bei einem Vergleich von schnell sich entwickelnden Tieren mit Spezies wesentlich längerer Tragzeit zu Ungenauigkeiten kommt. Auch sind bei schnell sich entwickelnden Embryonen aufeinanderfolgende Stadien nicht immer voneinander zu trennen, sondern gehen so fließend ineinander über, daß die einzelnen Merkmale verschiedener Stadien gleichzeitig auftreten. Außerdem vermisst der Autor im Carnegie-System eine Erfassung des fetalen Lebensabschnitts in analogen Entwicklungsstadien. ŠTĚRBA entwickelte daher ein Schema, welches auf relativ wenigen, aber eindeutigen, d. h. allen Säugetieren gemeinsamen Charakteristika basiert (s. Tab. 2). Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist die Einteilung der fetalen Entwicklung in allgemein gültige Stadien. Das System nach Štěrba existiert zwar noch nicht sehr lange und hat noch keine weltweite Anerkennung gefunden, eignet sich allerdings hervorragend für die vergleichende Embryologie und Fetologie der Säugetiere und soll deshalb hier zusätzlich Anwendung finden.

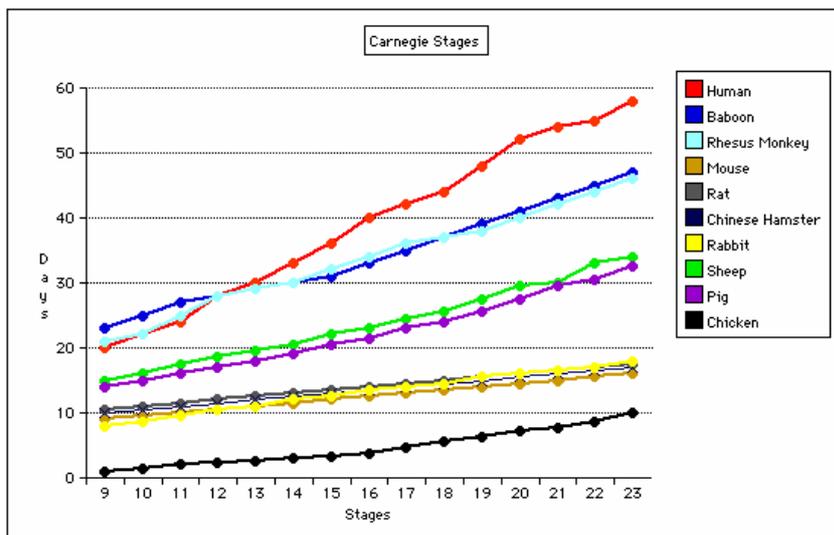


Abb. 2: Darstellung der Speziesunterschiede bei der Einteilung in Carnegie-Stadien. Man erkennt die teilweise erheblichen Altersunterschiede der verschiedenen Spezies in einem Stadium. (Carnegie Institute of Embryology; Internet-Seite: www.visible-embryo.org)

Tabelle 1: Carnegie-System. Morphologische Kriterien für die Zuordnung menschlicher Embryonen zu bestimmten Entwicklungsstadien nach dem Staging-System des Carnegie Institute for Embryology (nach Streeter 1951, O'Rahilly 1973, Moore 1980 und O'Rahilly & Müller 1987).

Woche	Stadium	Länge/mm	Hauptmerkmale
1	1		Zygote, Vorkerne, erste Fröhteilung
	2		2-32 Zellen, Morula
	3		Freie Blastocyste, Embryoblast, Trophoblast
2	4		Angeheftete Blastocyste, bilaminärer Keim
	5	0,1-0,2	Implantation, Keimscheibe, primärer Dottersack Trophoblast wird zum Chorion
3	6	0,1-0,2	Primitivstreifen, sekundäre Dottersack, Zottenbildung
	7		Chordafortsatz, beginnender intervillöser Raum
	8		Beginnende Neurulation
	9		Somitenbildung 1-3 beginnt, erste Kontraktionen der Herzanlage
4	10	2-3,5	Schluß des Neuralrohres beginnt, Pharyngealbögen 1+2, 4-12 Somiten
	11	2,5-4,5	Rostraler Neuroporus geschlossen, Augenbläschen, Labyrinthplakode, 13-20 Somiten
	12	3-5	Caudaler Neuroporus geschlossen, alle Pharyngealbögen, Armknospen, 21-29 Somiten
	13	4-6	Linsen- und Nasenplakode, Labyrinthbläschen, Armfalten, Beinknospen, 30 Somiten, Herzanlage
5	14	5-7	Einsenkung der Nasenplakode, Augenbecher mit Linsengrube, Ohrbläschen, Lungenknospe, S-förmiges Herz, erste Herzkontraktionen
	15	7-9	Linsenbläschen, Nasengrube, Großhirnbläschen, offene Rathke-Tasche, Handplatte, dorsales und ventrales Pankreas, Ureterknospe, Rückbildung der rechten V. umbilicalis
6	16	8-11	Frontalisation der Nasengrube, Pigmentierung des Auges, Linse noch vesikulär, Aurikularhöcker, Fußplatte, Lappenbronchen, ventrales Pankreas verlagert, Ureterknospe verzweigt
	17	11-14	Primärer Gaumen, Nasenwülste noch durch Furchen getrennt, Epithelmauer, Choanalmembran, Mittelhandstrahlen, Primäre Nabelschleife im Nabelzölom
7	18	13-17	Gesichtswülste verstreichen, Choanen öffnen sich, Tragus und Antitragus deutlich, Bogengänge gliedern sich ab, Augenlider und Nase werden sichtbar, Linse solide, Knie deutlich, Mittelfußstrahlen treten auf, Anlage der Mamille, Genitalhöcker, Müllerscher Gang
	19	17-20	Hypophysenstiel mit Restlumen, Vomeronasalorgan als Grube, Mesoderm sproßt in die Cornea ein, Cochlea L-förmig, solide Knospe der Glandula submandibularis, Flexion und Pronation der Hand, Fingerknospen, noch keine Differenzierung im metanephrogenen Gewebe.
8	20	21-23	Cochlea mit einer halben Windung, Cornea mehrschichtig, subkutaner Gefäßplexus seitlich an Stirn und Hinterhaupt, Zehenknospen, Dorsalflexion des Fußes beginnt, Kloakenmembran deutlich degeneriert, Analmembran perforiert, S-förmige Anlagen von Glomerula nephri
	21	22-24	Hypophysenstiel in Rückbildung, hinteres Corneaepithel, Cochlea mit Dreiviertel-Windung, Glandula submandibularis verzweigt, Nase, Augen und Ohr deutlich ausgebildet, Kopfaufrichtung beginnt, Hände und Füße nähern sich der Mittellinie, 2.+3. Generation von Glomerulumanlagen.
	22	25-27	Hypophysenstiel unterbrochen, Rachendachhypophyse, Cochlea mit ganzer Windung, Membrana iridopillaris, Augenlider beginnen Bulbi zu bedecken, Ohrmuschel biegt sich nach lateroventral, subkutaner Gefäßplexus nähert sich frontal der Scheitellinie, Zehen getrennt, 4.+5. Generation von Glomerulumanlagen
	23	28-30	Cochlea mit eineinhalb Windungen, Sphenoidknorpel geschlossen, Unterkiefer wird prominent, Augenlider noch nicht geschlossen, physiologischer Nabelbruch besteht noch, äußeres Genitale noch indifferent, Schwanzknospe zurückgebildet

Štěrba-Stadium	Carnegie-Stadium	Charakteristika der Stadien nach Štěrba
1	6	Primitivstreifen
2	9	Erste Somiten (1-7)
3	13	Vier Branchialbögen, Extremitätenknospen, Schwanzknospe, Linsenplakode, Riechplakode Hemisphärenbläschen sichtbar
4	16	Linseneskel geschlossen und von der Oberfläche abgeschnürt, Retinapigment sichtbar Handplatte hat sich gebildet, Endhirnhemisphären und Mittelhirn deutlich
5	19	Porus acusticus externus hat sich gebildet, Sinneshaare in der Oberlippe, Linsenhöhle obliteriert, Handplatte eingekerbt
6	23	Palatum verschmolzen, Augenlider bilden sich, Hintergliedmaße mit getrennten Phalangen, beginnende Ossifikation
7	-	Fusion der Augenlider, umbilicale Hernie reponiert
8	-	Zahlreiche Hautfalten auf der Oberfläche
9	-	Sinneshaare auf der Oberlippe
10	-	Erste dünne Haare auf der Körperoberfläche
11	-	Gesamte Körperoberfläche mit dichter Behaarung
12	-	Augenlider voneinander getrennt
13	-	Neonatus

Tabelle 2: Morphologische Kriterien der Einteilung in das Staging-System nach Štěrba.

Frucht	Name	SSL	Gewicht	Alter in Tagen	Carnegie	Štěrba
Embryo Nr. 1	Ahab	18 mm		ca. 37	16	
Embryo Nr. 2	Sekhem	29 mm	0,0035 kg	ca. 45	23	
Fetus Nr. 1	Alexander	75 mm	0,0125 kg	ca. 63		7
Fetus Nr. 2	Julius	125 mm	0,130 kg	ca. 72		7
Fetus Nr. 3	Nephtys	170 mm	0,215 kg	ca. 103		8
Fetus Nr. 4	Imhotep	300 mm	1,130 kg	ca. 131		8
Fetus Nr. 5	Thutmosis	370 mm	2,650 kg	ca. 142		9
Fetus Nr. 6	Teje	500 mm	5,10 kg	ca. 164		9
Fetus Nr. 7	Berenike	690 mm	12,200 kg	ca. 196		12

Tabelle 3: Liste des in der vorliegenden Dissertation bearbeiteten Materials. Zuordnung der pränatalen Rinder-Individuen zu den betreffenden Stadien des Carnegie- und des Štěrba-Systems. Ab Fetus Nr. 6 sind in den Scans keine weiteren morphologischen Veränderungen offensichtlich.

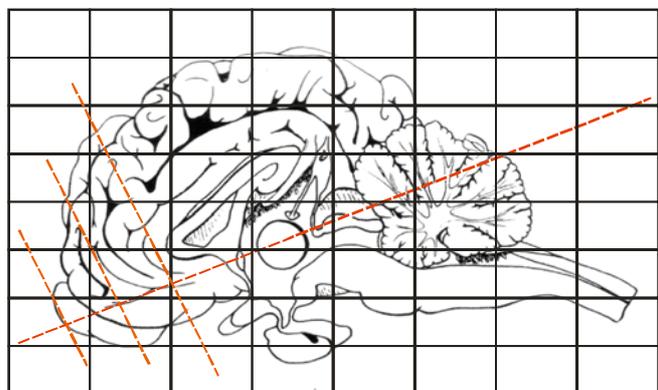
3.2 MRT-Aufnahmen

Allgemeine Versuchsanordnung

MR-Scans der Feten 6 und 7 (500 bzw. 690 mm)

Die Aufnahmen der Gehirne von Tieren ab einer Größe von 500 mm SSL wurden in situ mit einem Ganzkörper-Tomographen (Siemens Vision) mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla im Brain Imaging Center der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M. angefertigt. Die Präparate wurden in drei Plastikhüllen verpackt, was einerseits ihre Austrocknung, andererseits eine Kontamination des Gerätes mit Formalin verhinderte. Die Köpfe wurden in einer Kopfspule platziert und das Magnetfeld mittels Laserpoint auf dem höchsten Punkt des Schädels fokussiert (Abb. 4c). Nach der Ermittlung der optimalen Aufnahmeparameter wurden die Köpfe der Feten 6 und 7 unter standardisierten Bedingungen gescannt. Nach dem Pilot-Scan wurde die Hauptausleserichtung in transversaler Ebene entsprechend des stereotaktischen Systems von TALAIRACH (1988) angelegt, das auch in der Humanmedizin verwendet wird. Die Ausleserichtung wird senkrecht auf einer gedachten Verbindungslinie zwischen Commissura rostralis und Commissura caudalis ausgerichtet (Abb. 3).

Abb. 3: Adultes Rindergehirn. Die transversalen Scans der Rindergehirne wurden nach dem Talairach-System ausgerichtet. Dabei wird zwischen den Commissurae rostralis et - caudalis eine gedachte Linie gezogen und senkrecht zu dieser Linie werden transversale Bilder erstellt. Da die Scans in einem 3D-Aufnahmemodus erstellt wurden, kann die Schnittebene später im Computer beliebig verändert werden. Die Bildqualität ist in der Ausleserichtung (hier transversal) aber am höchsten. (Copyright M. Schmidt)



Aufnahmen der Embryonen und kleineren Feten

Die Embryonen konnten nicht mit einem herkömmlichen Ganzkörperscanner untersucht werden. Um Bilder mit einer befriedigenden Auflösung zu erhalten, sind spezielle Tomographen mit einem wesentlich stärkeren Magnetfeld nötig. Die Abbildung 5B zeigt den Bruker Spektrometer Avance 750 WB (Magnetfeldstärke: 17,62 Tesla), mit welchem die Embryonen 1 (18mm) und 2 (29 mm) gescannt wurden. Die Feten 1-5 wurden ebenfalls in einem Gerät der Firma Bruker gescannt, allerdings in einem Tomographen mit 7 Tesla der Kerkhoff-Klinik Bad Nauheim. Der Wechsel zu diesem Tomographen war nötig, da der 17 Tesla-Scanner zur Erzeugung eines geometrisch kleinen, aber extrem homogenen Magnetfeldes aufgrund seines besonders massigen Magneten nur eine begrenzte Probenöffnung (Gantry) aufweist, die größeren Präparaten keinen Platz bietet. Auch bei den etwas größeren Proben konnten trotz des schwächeren Magnetfeldes durch eine Verlängerung der Untersuchungszeit detailreiche Bilder produziert werden.

Für die Bildqualität ist die optimale Anpassung des Spulendurchmessers an das Untersuchungsobjekt von entscheidender Bedeutung. Es standen Spulen mit einem Durchmesser von 1,5, 4,5 und 6 cm zur Verfügung. Anders als die beiden Embryonen 1 und 2 (Spulendurchmesser 1,5 cm) wurden Fetus 1 und Fetus 2 in einer 4,5 cm-Spule und die Feten 3 bis 5 in einer 6 cm-Spule gescannt.

Die bei den einzelnen Früchten verwendeten Aufnahmeparameter können Tabelle 4 entnommen werden.

Frucht	Sequenz	TR	TE	FOV	Matrix (Pixel)	Flip
Embryo 1	GE FLASH 3D	35 msec.	3,6 msec.	20 x 15 x 15 μ m	326 x 256 x 256	70°
Embryo 2	SE	1,9 msec.	29 msec.	22,5 x 15 x 15 μ m	384 x 256 x 256	90°
Fetus 1	GE FLASH 3D	30 msec.	3,2 msec.	4 x 2,7 x 2,7 cm	512 x 512 x 128	30°
Fetus 2	GE FLASH 3D	30 msec.	3,2 msec.	5,7 x 4,0 x 4,7 cm	512 x 512 x 256	30°
Fetus 3	RARE-IR-3D	2000 msec.	43,3 msec.	6,5 x 4,5 x 6 cm	512 x 369 x 256	90°
Fetus 4	RARE-IR-3D	2000 msec.	43,3 msec.	6 x 6 x 7cm	512 x 372 x 256	90°
Fetus 5	RARE-IR-3D	2000 msec.	43,3 msec.	6,5 x 6 x 8 cm	512 x 300 x 200	90°
Fetus 6 + 7	IR-3D	5,5msec.	15msec.	200 x 200 mm	1024 + 1024	30°

Tabelle 4: Aufnahmeparameter der ausgewählten Früchte. (FOV: Field of View, GE: Gradientenecho, IR: Inversion Recovery, RARE: Reverse Angle Repetition Echo, TE: Time of Echo, TR: Time of Repetition: FLASH: Fast Low Angle Shot; Flip: Anregungswinkel, SE: Spin Echo, 3D: Aufnahme im dreidimensionalen Aufnahmemodus.

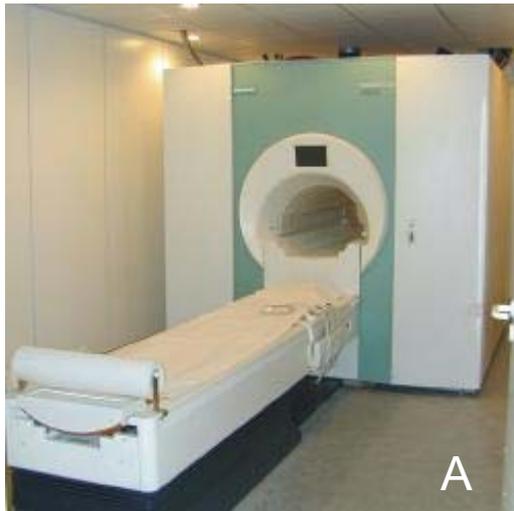


Abb. 4: Die Abbildungen A-C zeigen den Tomographen der Firma Siemens mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (A). Die Köpfe der Feten 6 bzw. 7 wurden jeweils in mehrere Plastiksäcke verpackt, um eine Kontamination des Tomographen mit Formalin und eine Austrocknung der Präparate zu vermeiden. Jeder Kopf wurde in einer Kopfspule platziert (B) und der Mittelpunktstrahl auf dem Scheitel des Kopfes fokussiert (hier als roter, gestrichelter Pfeil ergänzt, C). Die Aufnahmezeit betrug in dieser Konstellation im 3D Aufnahmemodus ca. acht Stunden.

(Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Zanella, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt a. M.)

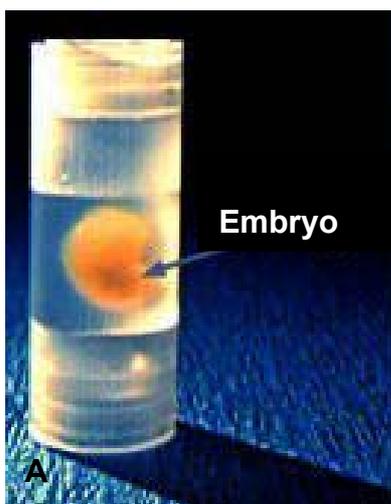
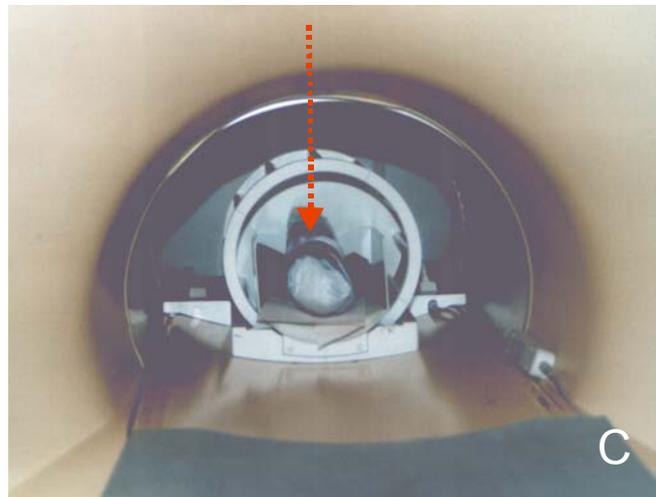


Abb. 5: Die Embryonen wurden in der eigenen Formalinlösung frei schwebend in einem speziellen Untersuchungsröhrchen platziert. Hiernach wurde die Luft aus dem Röhrchen abgepumpt, um Luftblasen zu vermeiden, welche die Bildgebung stören können (A).

B: So vorbereitet wurden die Proben aufrecht stehend zunächst in die Spule und dann zusammen mit ihr in den Tomographen AX 750 der Firma Bruker positioniert (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. A. Haase, Institut für Experimentelle Physik der Universität Würzburg).

3.3 Bearbeitung der Bilder

Wesentliche Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die non-invasive und detailreiche Dokumentation der embryonalen und fetalen Köpfe mit Hilfe der MR-Tomographen und die dreidimensionale Rekonstruktion ihrer Gehirne und deren Strukturen.

Nach der Aufnahme der Scans als 3D-Rohdatensatz war zur weiteren Bearbeitung deren Transformation in ein anderes Bildformat nötig. Das DICOM-Format, in dem die Rohdaten der Tomographen gespeichert werden, ist mit gängigen Bildbearbeitungsprogrammen (Adobe[®] Photoshop, Corel Draw[®]) nicht kompatibel. Aus den zahlreichen Speicherformaten wurde für die Transformation das TIFF-Format ausgewählt.

Die 3D-Rekonstruktion des ZNS wurde unter Verwendung des Volume-Rendering Programms AMIRA[®] (INDEED-Visual Concepts) erarbeitet. Dieses Programm erstellt 3D-Modelle auf der Basis digitaler Bilder von MR-Tomographien, Computer-Tomographien oder auch digitalisierten histologischen Bildern. Die besten Ergebnisse werden allerdings bei der Verwendung von MR-Bildern erzielt, die als Slab-Datensatz, also in einem dreidimensionalen Modus aufgenommen worden sind. Der große Vorteil der MR-Bilder im Slab-Datensatz liegt darin, daß AMIRA auf dieser Basis die drei orthogonalen Ebenen gleichzeitig darstellen kann. Zusätzlich kann jede beliebige schräge Ebene errechnet werden. Auf diese Weise können Strukturen bzw. Gewebe optimal angesprochen und Organgrenzen eindeutiger identifiziert werden als in nur einer Ebene, was die folgende Segmentation erleichtert.

Die Segmentation und die Triangulation

Bei der Segmentation morphologischer Strukturen in einem digitalen MR-Bild erfolgt die Zusammenfassung von Pixeln zu einer determinierten Gruppe (Labeling, Abb. 6A, graue Fläche). Diese Pixelinformationen werden in einem gesonderten Datenkomplex gespeichert, der als *Label-Field* bezeichnet wird (Abb. 6B). Die Segmentation ist die Voraussetzung für eine 3D-Darstellung und eine Volumenberechnung des ZNS.

Der segmentierte Umriß wird vom Computer in ein Polygon mit ortskodierten Knotenpunkten umgerechnet. Danach werden die Polygone aller Schnittbilder übereinander gestapelt und die dreidimensionale Oberfläche einer vollständig segmentierten Struktur mit Hilfe der *Triangulationsmethode* rekonstruiert (SCHROEDER 1992; CHRISTIANSEN und SEDERBERG, 1987). Bei dieser Methode wird jeder Knotenpunkt des markierten Polygonlabels mit zwei gegenüberliegenden Knotenpunkten der darüber- und darunterliegenden Schicht verbunden, wobei Dreiecke zwischen den Schichten entstehen, welche untereinander in Verbindung stehen. Die Dreiecke schließen die Lücke zwischen den zweidimensionalen Schichten, wodurch eine dreidimensionale Struktur geschaffen wird (Abb. 6C). Da der Abstand zwischen den segmentierten Schichten der Kantenlänge der Voxel entspricht, ist das gezeigte Modell auch im Hinblick auf sein Gesamtvolumen ein exaktes Abbild des dokumentierten Objektes. Während die Segmentation einen manuellen Prozess darstellt, den der Untersucher selbst vornehmen muß, wird die Triangulation vom Computer automatisch durchgeführt. Die Segmentation der Labelfields sollte in allen drei Ebenen des Raumes erfolgen, da das Schichtenrelief bei nur einer Segmentation als Stufen noch deutlich zu erkennen ist. Durch eine nochmalige Segmentation ergibt sich die Chance der Elimination von Fehlern bei der ersten Segmentierung und damit eine wissenschaftlich korrektere und graphisch wesentlich homogenere Oberfläche. Schwierige Details können so unter Einbeziehung der jeweils komplementären Ebenen exakt rekonstruiert werden (Abb. 7).

Das Ergebnis der Segmentation und Triangulation stellt schließlich ein originalgetreues Modell der embryonalen Gehirnstrukturen dar, welches in Echtzeit frei drehbar ist. Jede Struktur unterhalb der Oberfläche des ZNS (z. B. das Ventrikelsystem) kann dadurch sichtbar gemacht werden, daß die überliegenden Strukturen transparent gehalten werden (Abb. 8).

Durch die *Oblique-Slice-Funktion* kann das Modell in jeder beliebigen schrägen Ebene angeschnitten werden. Daraus ergeben sich interpolierte maßhaltige Bilder, die aus den 3D-Informationen des Slab-Datensatzes errechnet wurden. Wird hingegen ein 2D-Datensatz in das Programm geladen, kann die Oblique-slice-Funktion nicht angewendet werden. Das Modell zeigt in diesem Fall nur die Bildebene, welche der Hauptausleserichtung entspricht.

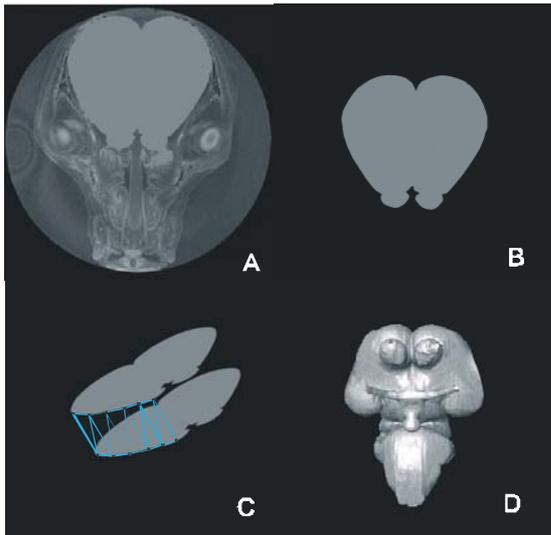


Abb. 6: Markierung der ZNS-Strukturen und Zuordnung zum Label-Field (A). Extraktion des Label-Fields (B), Triangulation einzelner Schichten (C) und Zusammensetzen der Labels zum 3D-Modell des Gehirns (D).

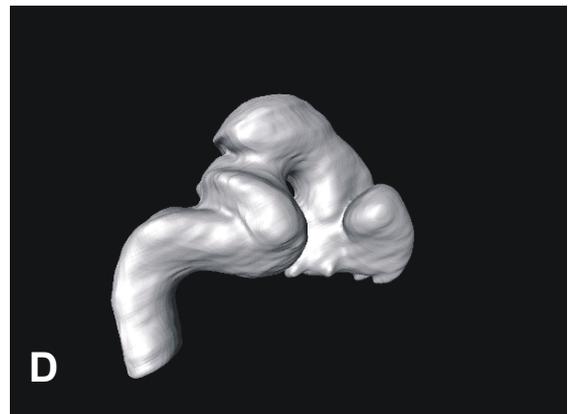
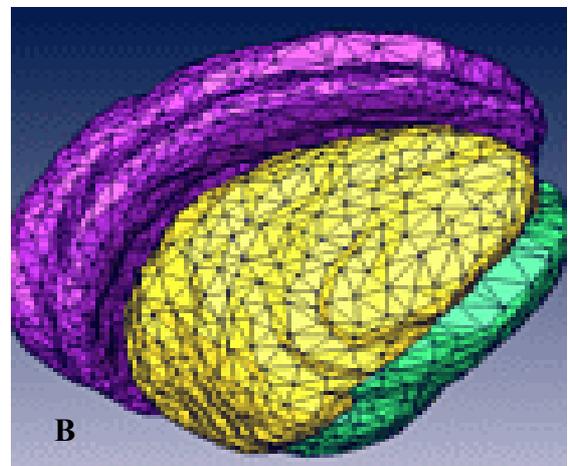
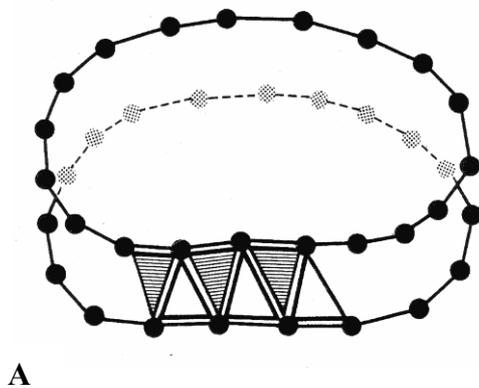


Abb. 7: Abbildung A zeigt das Prinzip der Triangulation durch Umsetzen eines Label-Fields in ein Vieleck (Polygon) mit definierten Knotenpunkten. Diese Knotenpunkte werden hiernach mit Punkten des darüberliegenden bzw. darunterliegenden Label-Fields verbunden, wobei die Kantenlänge des dabei entstehenden Dreiecks genau einer Voxelkantenlänge entspricht.

Die Knotenpunkte bilden dabei keine starren Ankerpunkte, sondern quasi Gelenke, wodurch die Dreiecke in sich und in ihrer Verbindung zu anderen Dreiecken beweglich sind. Dadurch ergibt sich eine wesentlich homogenere Oberfläche des 3D-Modells (B, hier am Beispiel eines Bienegehirnes).

Nach der Segmentation und Bildung der Label-Fields in einer Ebene (C), kann eine wiederholte Segmentation in einer zweiten Ebene desselben Datensatzes die Oberfläche weiter glätten (Vgl. 6C: Einmalige Segmentation in sagittaler Richtung, 6D: Zusätzliche Segmentation in transversaler Richtung). Das Modell zeigt mehr Details und ermöglicht eine genauere Beurteilung der Morphogenese des ZNS.

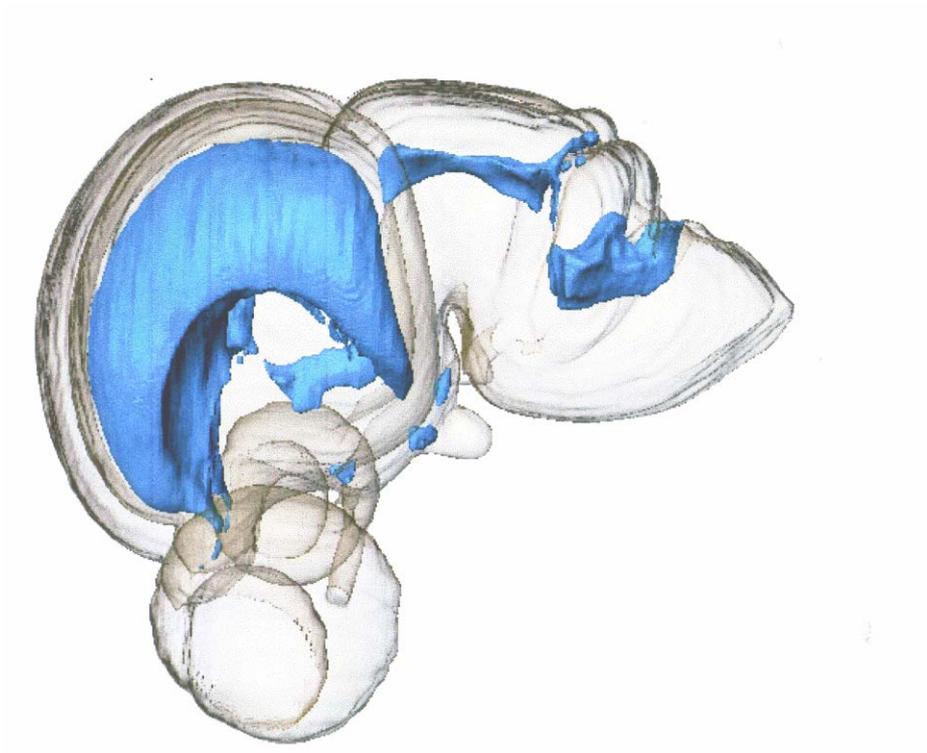


Abb. 8: Darstellung des Ventrikelsystems von Fetus Nr. 1 (75 mm SSL), wobei den oberflächlichen Anteilen des Gehirns eine transparente Darstellung zugewiesen ist. Unter der Oberfläche des Gehirns ist das Ventrikelsystem hier blau dargestellt.

3.4 Grundlagen der Magnet Resonanz-Tomographie

Physikalische Grundlagen

Bei der Magnet-Resonanz-Tomographie kommt eine physikalische Eigenschaft von Elementarteilchen zur Anwendung, welche seit den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts unter der Bezeichnung Nuklearmagnetische Resonanz oder Magnet-Resonanz bekannt ist. Das Prinzip des Verfahrens beruht auf der Eigenschaft von Atomkernen, sich mit hoher Geschwindigkeit um ihre eigene Achse zu drehen (Abb. 9 A). Diese als Nukleare Resonanz bezeichnete Bewegung wird im Englischen auch „Spin“ genannt. Im Deutschen wird die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) daher auch als Kernspin-Tomographie bezeichnet.

Aufbau eines Magnetfeldes durch den *Spin*

Durch die Rotation eines Protons wird um den Atomkern (Proton und Neutron) ein **magnetisches Feld B** (Abb. 9 B) erzeugt, ähnlich wie um eine stromdurchflossene Spule. Das Proton verhält sich daher wie ein kleiner Stabmagnet, d. h., es hat einen positiven und einen negativen Pol, die sich gegenüberliegen. Die Linie, welche die beiden Pole verbindet, wird Magnetfeld-Achse oder Magnetfeldvektor genannt.

Ein magnetisches Feld baut sich nur um Atome mit einer ungeraden Anzahl von Protonen auf, da sich paarige Protonen so anordnen, daß ihre Magnetfelder einander aufheben. Der Wasserstoffkern (Proton) baut - neben Deuterium- das stärkste Magnetfeld um sich auf.

Demzufolge können Protonen von anderen Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden, und da der Spin der Protonen in allen biologischen Geweben abläuft, läßt er sich in vivo und in vitro zu diagnostischen Zwecken verwenden.

Die Magnetfelder der Protonen im Normalzustand

Innerhalb des Körpers liegen Protonen des Wasserstoffs im Molekülverband in unmittelbarer Nähe zueinander. Die Magnetfeldvektoren zeigen dabei in alle Raumrichtungen, so daß sie sich gegenseitig nur wenig beeinflussen. Daher bildet sich ein Ruhezustand der Magnetfelder aus, welcher einem energetisch günstigen Gleichgewicht entspricht. Bei der Erzeugung eines MR-Bildes wird der Einfluß der Protonen-Magnetfelder im zu messenden Objekt auf eine dasselbe umgebende Spule gemessen. Im Ruhezustand können die Protonen-Magnetfelder allerdings nicht zur Bildgebung herangezogen werden, da sie hierfür eine viel zu geringe Stärke aufweisen.

Das Verhalten von Protonen in einem äußeren Magnetfeld

Werden Protonen im Inneren des Körpers einem starken äußeren Magnetfeld ausgesetzt, verändert sich ihr Ruhezustand. Während die Magnetvektoren in Ruhe, d. h. im energetischen Gleichgewicht wahllos verteilt angeordnet sind, richten sie sich nun parallel (in geringem Maße auch antiparallel) zur Richtung des angelegten Feldes aus. Die Vektoren der einzelnen Magnetfelder addieren sich zu einem meßbaren Magnetfeldvektor, dem Summenvektor.

Eine solche Veränderung der Ausrichtung der Protonen und ihrer Magnetfelder kann durch einen Magnet-Resonanz-Tomographen hervorgerufen werden. Das vom Tomographen erzeugte Magnetfeld (B_0) ist etwa 60.000 mal stärker als das der Erde. Die Magnetfeldstärke wird in Tesla gemessen. Die gängigen Ganzkörper-Tomographen haben eine Feldstärke zwischen 1,5 und 3 Tesla, gegenüber ca. 48 μ Tesla des Erdmagnetfeldes.

Liegt ein Organismus innerhalb des magnetischen Feldes des Tomographen, werden alle seine Protonen entlang des Magnetfeldes B_0 ausgerichtet und praktisch alle Magnetfeldvektoren liegen parallel (s. Abb. 10). Man spricht dann von einer Magnetisierung der Protonen-Spins in Z-Richtung (M_z), oder auch von einer **Längsmagnetisierung**.

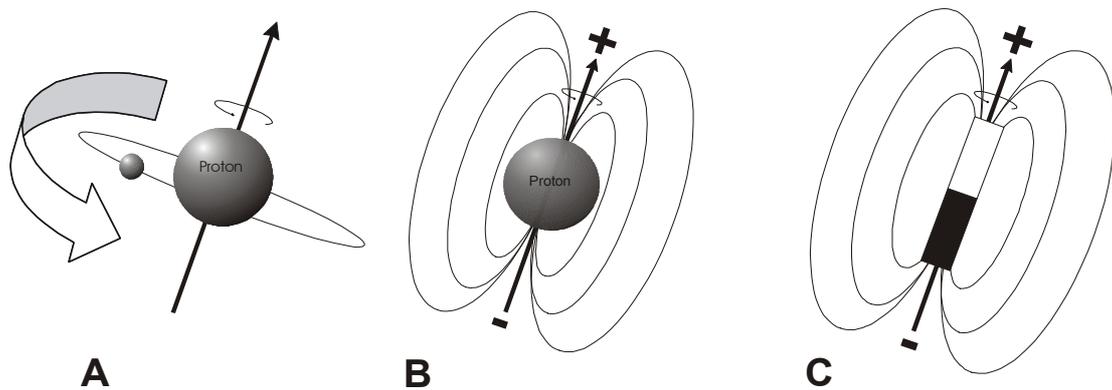


Abb. 9: Protonen drehen sich mit hoher Geschwindigkeit um ihre eigene Achse (A). Durch diesen „Spin“ baut das Proton um sich herum ein magnetisches Feld auf (B). Dieses weist einen positiven und negativen Pol auf, welche auf der Rotationsachse einander gegenüberliegen. So gesehen verhält sich jedes Proton wie ein winziger Stabmagnet (C) (Weishaupt 2001, Vlaardingbroek 2004).

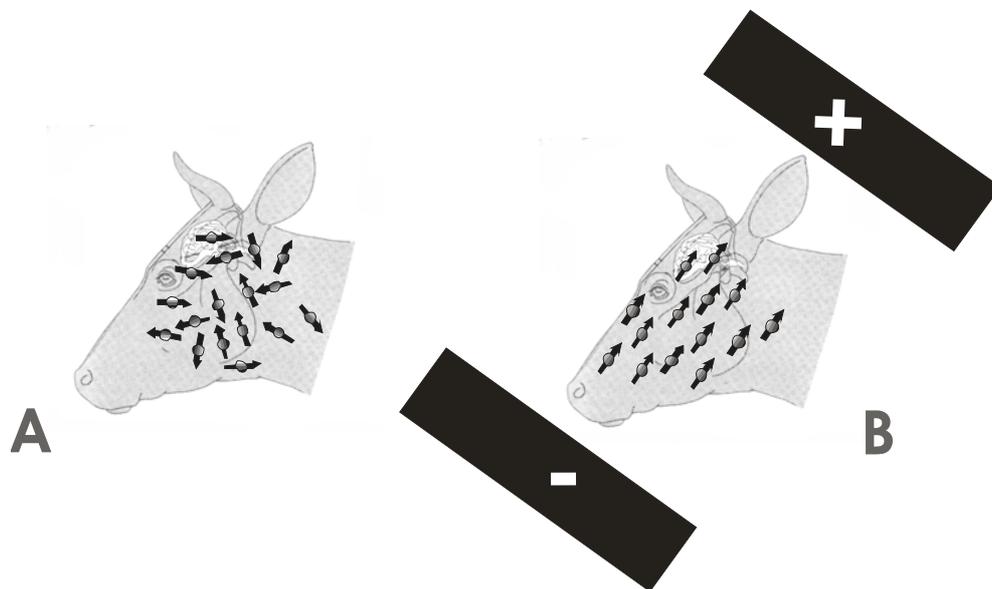
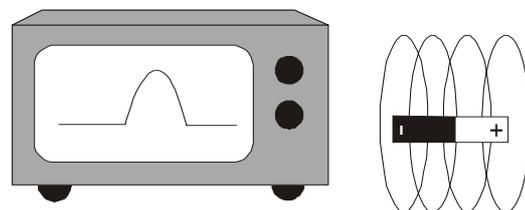


Abb. 10: Die Protonen des Wassers im Organismus werden durch ein externes Magnetfeld beeinflusst. Der ungeordnete Ruhezustand der Protonen wird aufgehoben und eine Längsmagnetisierung aufgebaut. Dabei richten die Protonen ihre Rotationsachsen entlang der Magnetfeldlinien aus (B) (Weishaupt 2001, Vlaardingbroek 2004). Copyright: M.J. Schmidt

Die Längsmagnetisierung kann zur Erzeugung eines MR-Signals genutzt werden. Um die Ausrichtung der Magnetfeldvektoren meßbar zu machen, bedient man sich des **Induktionsgesetzes**. Es besagt, daß wenn ein Magnetfeld, in diesem Falle das summierte Magnetfeld der Protonen, innerhalb einer Drahtspule *senkrecht* zur Ebene der Spulenwindungen liegt, in der Spule eine Spannung induziert wird, die gemessen werden kann (Abb. 11 A). Liegt das Magnetfeld hingegen *parallel* zur Ebene der Spulenwindungen, ist die Induktionsspannung = null (Abb. 11 B). Im MR-Tomographen befinden sich nach dem Aufbau des Magnetfeldes alle Protonen *in Phase* senkrecht zu einer im Tomographen befindlichen Detektionsspule und induzieren eine Spannung, das *MR-Signal*.

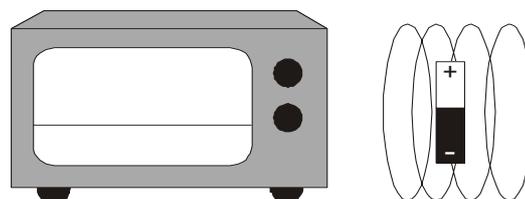
Präzession

Die Spins reagieren auf die einwirkende Kraft des Magnetfeldes B_0 mit einer „Ausweichbewegung“, einer sogenannten *Präzessionsbewegung* (Abb. 12). Zusätzlich zum Spin um seine eigene Achse beschreibt das Proton dabei eine Rotation senkrecht zur Ebene des Magnetfeldes B_0 . Diese Bewegung entspricht etwa dem Verhalten eines Kreisels, der sich um seine Achse dreht, mit abnehmender Drehgeschwindigkeit zunehmend der Schwerkraft ausgesetzt ist und immer mehr ins Trudeln gerät. Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, **Larmorfrequenz** genannt. Sie ist exakt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 .



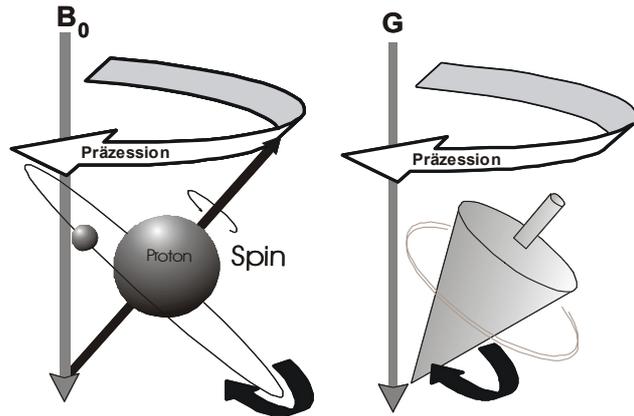
A

Abb. 11: Induktion von Spannung in einer Spule durch einen Magneten, dessen Achse (+ -) senkrecht zur Ebene der Spulenwindung liegt (A); es resultiert ein Signal. Steht die Magnetachse parallel zur Ebene der Spulenwindung, erlischt das Signal (B). Copyright M. J.Schmidt



B

Abb. 12: Die Präzession ist eine Trudelbewegung der Protonen, die durch das Magnetfeld B_0 hervorgerufen wird. Sie ist vergleichbar mit der Bewegung eines Kreisels, der, je langsamer er sich dreht, zunehmend der Gravitation (G) ausgesetzt ist, und einer zusätzlichen Rotation in Richtung der Gravitationskraft ausgesetzt ist (Weishaupt 2001, Vlaardingabroek 2004).



Anregung des Spinsystems

Wie bereits erwähnt, kann ein MR-Signal durch Spannungsinduktion der Protonen-Magnetfelder in der Spule des Tomographen erzeugt werden. Dieses Signal kann durch den Computer eines Tomographen in eine Bildinformation umgesetzt werden (T2; s. u.).

Es existiert aber noch eine zweite Möglichkeit, ein MR-Signal zu erzeugen, und zwar durch einen zusätzlichen Hochfrequenz-Radio-Impuls (T1; s. u.).

Mit dem Anlegen eines Magnetfeldes B_0 baut sich die *Längsmagnetisierung* M_z aller Spin-Achsen im System in einer gemeinsamen Richtung - der Z-Richtung - auf. Die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren sich hierbei zum Summenvektor Z (Abb. 13 A). In dieses magnetisierte Spin-System kann Energie in Form einer hochfrequenten elektromagnetischen Welle eingebracht werden. Der Energietransfer ist dabei am höchsten, wenn die Frequenz des Anregungsimpulses genau der Frequenz der Präzession, also der Larmorfrequenz des Kernspins entspricht.

Der Energieimpuls wird in einem starken Radiosender erzeugt und mit einer Antennenspule auf das Untersuchungsobjekt eingestrahlt. Durch die Energiezufuhr "kippen" die Spins, und mit ihnen die Längsmagnetisierung, immer mehr aus der Z-Richtung heraus (Abb. 13 B). Man bezeichnet diesen Vorgang als *Anregung* des Spin-Systems.

Mit einem Impuls der passenden Leistung und Dauer kann eine Auslenkung um genau 90° erreicht werden. Damit werden alle Spins und mit ihnen die gesamte Magnetisierung M_z in die sogenannte XY-Ebene umgeklappt. Die Längsmagnetisierung wird damit in eine Transversale Magnetisierung (M_{xy}) umgewandelt (Abb. 13 B).

Relaxation

Unmittelbar nach der Anregung präzedieren alle Spins in der XY-Ebene (Abb. 13 B). Zwei unabhängige Vorgänge bewirken nun, daß die transversale und die longitudinale Magnetisierung verlorengehen und der Ausgangszustand vor der Anregung und dem Anlegen des Magnetfeldes wieder hergestellt wird: Die *Spin-Gitter-Wechselwirkung* und die *Spin-Spin-Wechselwirkung*. Beide Vorgänge werden auch als T1- respektive T2- Relaxation bezeichnet. Nach Abschalten des HF-Impulses kippen die angeregten Spins zurück in die Z-Richtung, entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 . Die transversale Magnetisierung (M_{XY}) nimmt dabei langsam ab. Dafür baut sich die Längsmagnetisierung M_Z wieder auf.

Der Übergang der Spins von der XY in die Z-Ebene ist verbunden mit der Abgabe von Energie an die Umgebung, die in der Physik auch das „Gitter“ genannt wird (Abb. 13 C). Aus diesem Grund spricht man auch von Spin-Gitter-Relaxation. Die abgegebene Energie kann in eine Bildinformation umgesetzt werden.

Die Zeit, in der diese Relaxation abläuft, heißt T1-Zeit. Nach der Zeitspanne T1 sind 63% der Longitudinalmagnetisierung wiederhergestellt. Die T1-Zeit ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 sowie von der inneren Bewegung der Moleküle in einem biologischen Gewebe. Sie liegt (bei 1,5T) in der Größenordnung von einer halben bis zu mehreren Sekunden (Weishaupt 2001, Vlaardingabroek 2004).

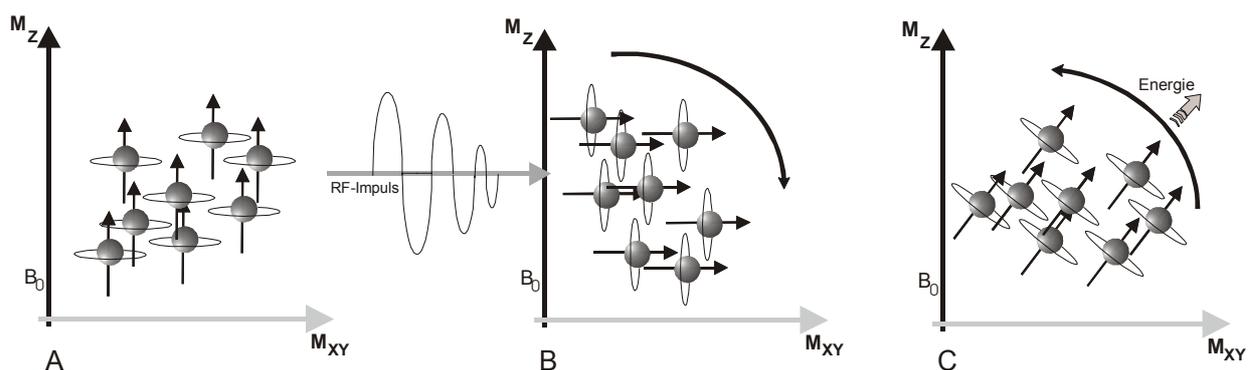


Abb. 13: Die Protonen rotieren parallel zur Ausrichtung des Magnetfeldes B_0 (A). Durch die Einstrahlung eines Hochenergieimpulses, dessen Frequenz mit der Larmorfrequenz übereinstimmt, kann das Spin-System um 90° „gedreht“ werden (B). Diese Veränderung geht mit einer Energieübertragung, einer Anregung des Spin-Systems einher. Durch das Abschalten des Impulses wird diese Anregung rückgängig gemacht, d. h. die Energie aus dem Spinsystem an die Umgebung abgegeben (Relaxation, C). Diese Energie wird als Bildsignal gemessen (Weishaupt 2001, Vlaardingabroek 2004).

T2/T2*- Relaxation

Ist die T1-Relaxation abgelaufen, kommt es zur T2-Relaxation. Nach der Abgabe der Energie und dem Rückfall in die Längsmagnetisierung B_0 präzedieren alle Spins wieder synchron in der Z-Ebene.

Diese synchrone Bewegung der Spins in einer gemeinsamen Ausrichtung wird auch als Phasenkohärenz bezeichnet.

Dieser Zustand geht aber mit der Zeit verloren, weil die einzelnen Magnetfelder sich gegenseitig zu beeinflussen beginnen. Die M_z -Magnetisierung wird immer schwächer und verschwindet schließlich, und damit auch das MR-Signal (Abb. 14).

Die T2-Relaxation entspricht demnach dem Verlust der Magnetisierung durch Dephasierung der Spins. Wichtig dabei ist, daß anders als bei der T1-Relaxation keine Energie an die Umgebung abgegeben wird. Die Spins tauschen vielmehr untereinander Energie aus (Spin-Spin-Relaxation).

Die T2-Relaxation besitzt zwei Komponenten:

1. Phasenverlust durch gegenseitige Magnetfeldveränderungen benachbarter Spins

Die Magnetfelder der Protonen beeinflussen einander gegenseitig und verstärken bzw. schwächen das Magnetfeld ihrer direkten Nachbarn. So zerfällt die Phasenkohärenz der Spins, es kommt zur Dephasierung (Abb. 14, rechts).

Hierbei handelt es sich um eine reine Spin-Spin-Wechselwirkung. Der Zeitraum, in welchem der Phasenverlust eintritt, wird als T2-Zeit bezeichnet. Er ist mehr oder weniger unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 .

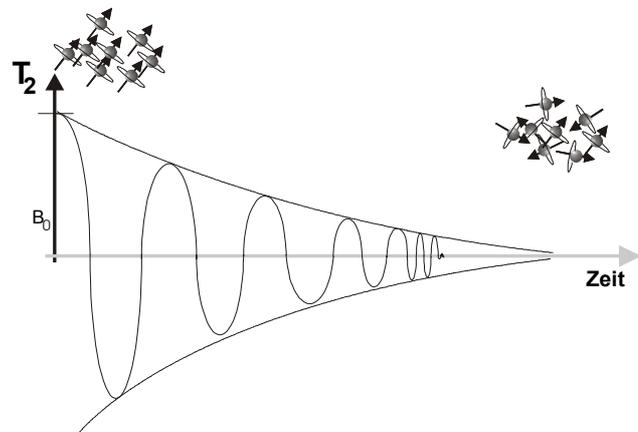


Abb. 14: Nach Abgabe der ins System eingebrachten Energie (T1-Relaxation) erfolgt die Wiederherstellung des ungeordneten thermischen Gleichgewichtes der Protonenanordnung, die T2-Relaxation (Weishaupt 2001, Vlaardingbroek 2004).

2. Phasenverlust durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0

Inhomogenitäten werden auch durch den Tomographen selbst sowie durch den untersuchten Körper verursacht und bewirken eine zusätzliche Dephasierung, so daß das Signal nicht mit T_2 , sondern rascher mit einer Zeitkonstanten T_2^* zerfällt. T_2 beschreibt also den eigentlichen Prozeß des Energieaustausches unter den Spins, während weitere Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes zu einem zusätzlichen Phasenerfall führen, den man mit T_2^* charakterisiert. Durch den Verlust der Längsmagnetisierung kommt es zu einem meßbaren Spannungsabfall in der Detektionsspule, welcher ebenfalls zur Erzeugung einer Bildinformation herangezogen werden kann.

Die Entstehung eines Bildkontrasts

In einem MR-Bild haben verschiedene Gewebe jeweils einen bestimmten Grauwert, welcher sie von anderen Strukturen abhebt. Die Grauwerte werden durch den Computer anhand der gemessenen Signalintensitäten errechnet. Drei Eigenschaften bestimmen die Signalintensität eines Gewebes, d. h. die Helligkeit im MR-Bild und damit den Bildkontrast: Die Protonendichte des Gewebes sowie die Relaxationszeiten T_1 und T_2 .

Protonendichte

Die Protonendichte, d. h. die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit, steht für das Maximum an Signal, welches ein Gewebe abgeben kann. Die Protonendichte kann betont werden, indem man versucht, den Einfluß der beiden anderen Signalparameter T_1 und T_2 möglichst gering zu halten. Man spricht dann von Protonengewichteten oder Dichtegewichteten Bildern (proton density-weighted). In der neueren MR-Literatur werden Protonengewichtete Bilder auch als intermediär gewichtete Bilder bezeichnet (intermediate-weighted).

Bildkontrast auf der Basis der T1-Relaxation

Die **T1-Relaxationszeit** eines Gewebes bestimmt, wie schnell sich die Spins von einer Anregung „erholen“ und wieder angeregt werden können. In Stützgewebe (Knochen, Zähne) ist die Beweglichkeit der Protonen oder Moleküle aufgrund der relativ festen chemischen Bindung gering. In wässrigen Lösungen mittlerer und größerer Moleküle liegt die Bewegungsfrequenz in Höhe der Larmorfrequenz, was ihnen eine hohe Relaxationsrate und kurze Relaxationszeiten verleiht.

DAMADIAN zeigte 1971 erstmals, daß sich die Relaxationszeiten von Protonen in unterschiedlichen Gewebearten und vor allem auch in gesundem und tumorös verändertem Gewebe aufgrund dieser physikalischen Bewegungsabläufe voneinander unterscheiden. Angesichts der unterschiedlichen T1-Zeiten ergibt sich für jedes Gewebe zu einem bestimmten Messzeitpunkt eine eigene Signalintensität, welcher vom Computer eine Graustufe zugeordnet wird. Je schneller die T1-Relaxation abläuft, desto mehr Energie wird von dem betreffenden Gewebe abgegeben und desto heller stellt es sich dar (Abb. 15). Der Einfluß der T1-Zeit auf den Bildkontrast kann nach Belieben variiert werden. Bilder, deren Kontrast hauptsächlich von T1 bestimmt wird, nennt man T1-gewichtete Bilder (T1w).

Bildkontrast aufgrund der T2-Relaxation

Anders als die T1-Relaxation wird die T2-Relaxation durch den Verlust der Phasenkohärenz bestimmt. Je größer die Feldinhomogenitäten sind und je öfter sie auftreten, desto schneller verlieren die Spins ihre Phasenkohärenz und desto kürzer ist die T2-Relaxationszeit. Die Gewebe unterscheiden sich dabei in ihrer Eigenschaft, wie schnell sie ihre Phasenkohärenz verlieren und somit ergeben sich in T2-gewichteten Bildern zu einer definierten Meßzeit wiederum Kontrastunterschiede (Abb. 16).

Bilder, deren Kontrast vor allem von T2 bestimmt wird, heißen dementsprechend T2-gewichtet (T2w).

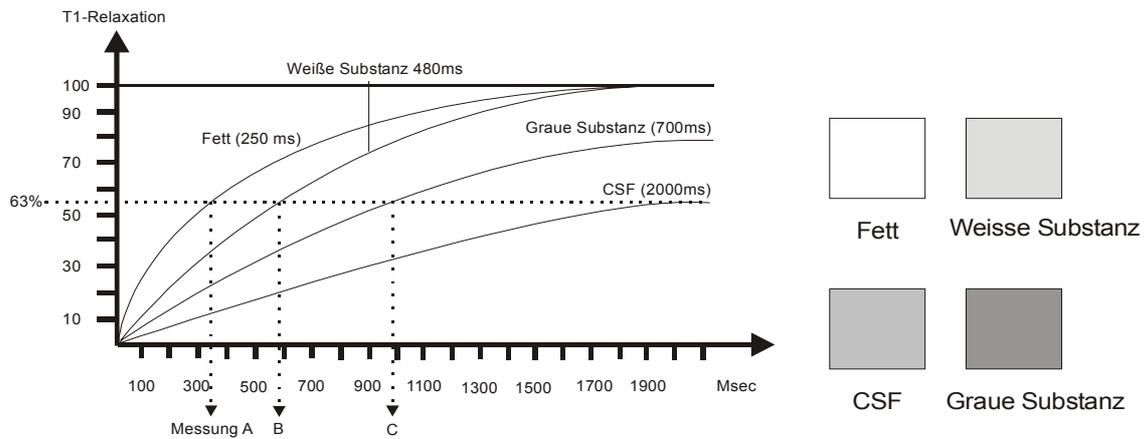


Abb. 15: Der Kontrastunterschied zwischen Geweben ergibt sich bei der T1-Relaxation aus deren verschiedenen Relaxationsgeschwindigkeiten. Die Energieabgabe nimmt hier bis zu einer Sättigung zu. Zu bestimmten Messzeitpunkten (A, B, C) sind die Gewebe unterschiedlich stark relaxiert und haben damit unterschiedlich viel Signal abgegeben. Daraus ergibt sich die Abstufung in Grautöne, die den einzelnen Organstrukturen bzw. ihrer Relaxationszeit entsprechen. Dabei entspricht ein helles Signal (hyperintens) einer stärkeren Relaxation und ein dunkles Signal (hypointens) einer geringeren Relaxation pro Zeiteinheit (CSF = Liquor cerebrospinalis; Weishaupt 2001, Vlaardingbroek 2004).

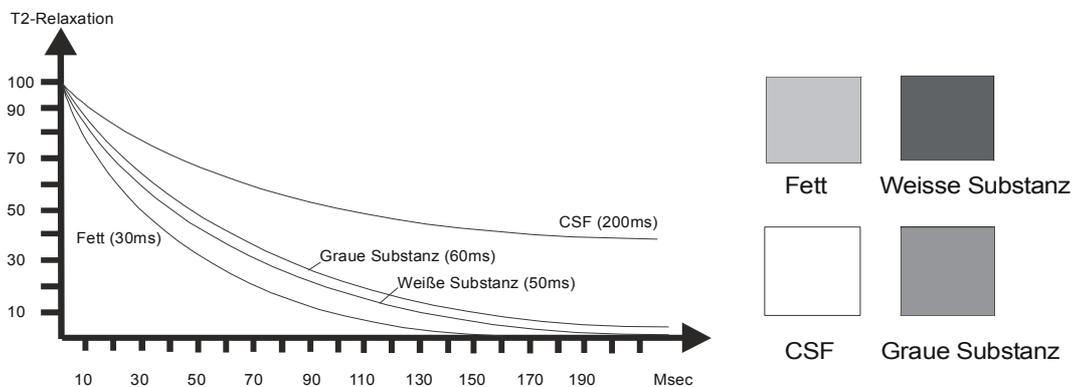


Abb. 16: Die gleichen Verhältnisse herrschen bei der T2-Relaxation. Die Energieabgabe nimmt aber bis zu einer Sättigung ab. Misst man die MR-Signale verschiedener Gewebe zu einem bestimmten Zeitpunkt, so ergeben sich Unterschiede in der Signalintensität. Aufgrund dieser Unterschiede ergibt sich der Kontrast der Bilder. Je heller das Signal, desto langsamer verliert das Gewebe seine Energie (CSF = Liquor cerebrospinalis; Weishaupt 2001, Vlaardingbroek 2004).

3.5 Die Gewichtung von MR-Bildern

Der große Vorteil der MR-Tomographie ist der variable Bildkontrast, der über die Veränderung der Aufnahmeparameter erzielt werden kann. Da sich intrakranielle Läsionen bei einer gegebenen Aufnahmeeinstellung unterschiedlich deutlich darstellen, kann der Untersuchende die Bildaufnahmeparameter vor Beginn der Untersuchung an die variablen Abbildungseigenschaften pathologischer Prozesse anpassen und diese somit differenzieren.

Mit der Einstellung der Aufnahmeparameter **Repetitionszeit** und **Echozeit** können die Kontrasteigenschaften des Bildes bestimmt und so der Einfluß der T1- oder der T2-Relaxation auf den Bildkontrast schrittweise modifiziert werden. Daher ist schon vor Beginn jeder Untersuchung zu überlegen, unter welchen Aufnahmeparametern eine Läsion (Blutung, Demyelinisierungsherd, Tumor) den höchstmöglichen Kontrast zu den umgebenden gesunden Organen aufweist. Bereits ohne Kontrastmittel ist es so möglich, Gewebe auf verschiedene Weise und unterschiedlich intensiv voneinander abzugrenzen.

T1-Gewichtung und Repetitionszeit (Time of repetition, TR)

Bei der Generierung eines MR-Bildes wird innerhalb des ganzen Probenvolumens eine Schicht viele Male nacheinander angeregt und ihre Energieabstrahlung bzw. der Verlust an Induktionsspannung erfasst. Die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht, nennt man die **Repetitionszeit** (time of repetition, TR). Sie beeinflusst entscheidend den T1-Kontrast. Innerhalb der Repetitionszeit kann der Computer die Energieabgabe der Spins berechnen, bevor die nächste Anregung erfolgt. Wird die Repetitionszeit kurz gewählt (unter ca. 600 ms, Messung A in Abb. 15), so beeinflusst T1 wesentlich den Bildkontrast, da zu dieser Zeit die größte Differenz zwischen den T1-bedingten Signalen auftritt. Gewebe mit kurzer T1-Zeit (z. B. Fett) relaxieren rasch und geben viel Signal ab (sie erscheinen also im Bild hell). Gewebe mit langem T1 relaxieren hingegen langsamer und geben deshalb weniger Signal als Gewebe mit kurzem T1, weshalb sie im Bild dunkler erschei-

nen. Die Signaldifferenz zwischen den Geweben aufgrund unterschiedlicher T1-Zeiten ist also bei kurzen Repetitionszeiten am höchsten und man nennt ein solches MR-Bild dementsprechend *T1-gewichtet*.

Wird die Repetitionszeit hingegen relativ lang gewählt ($> \text{ca. } 1\,500 \text{ ms}$), so haben alle Gewebe, auch jene mit langer T1, genügend Zeit zu relaxieren, und alle geben ähnlich viel Signal. Der Kontrast aufgrund der T1-Zeiten der Gewebe ist jetzt nur minimal.

Echozeit TE und die T2-Gewichtung

Die Echozeit ist diejenige Zeitspanne, welche zwischen der Anregung und der Messung des MR-Signals verstreicht. Die Echozeit bestimmt den Einfluß von T2 auf den Bildkontrast. Wird die Echozeit kurz gewählt (weniger als ca. 30 ms), so sind die Signalintensitätsunterschiede noch klein. Die T2-Relaxation hat eben erst begonnen, und die Signale sind noch wenig abgeklungen. Entsprechend ist die T2-Gewichtung eines solchen Bildes gering. Wird die Echozeit hingegen länger gewählt (mehr als 60 ms), so manifestiert sich die Signaldifferenz zwischen verschiedenen Geweben deutlich: Gewebe mit kurzem T2 haben zu diesem Zeitpunkt schon die meiste Signalintensität verloren und geben nur noch wenig Signal ab, sie erscheinen also auf dem Bild dunkel. Gewebe mit langem T2 weisen jedoch immer noch relativ viel Signal auf und erscheinen im Bild hell. So erscheint z. B. Liquor cerebrospinalis (CSF) auf T2-gewichteten Bildern heller als die Hirnsubstanz, weil Liquor, wie Wasser, eine lange T2-Zeit besitzt.

Protonendichte-gewichtete Bilder

Der Einfluß der reinen Protonendichte eines Gewebes auf die Bildgebung wird dann kontrastbestimmend, wenn der Einfluß der T1- und T2-Relaxation am geringsten ist. Dementsprechend wird der Kontrast eines MR-Bildes bei langen TR-Zeiten (= geringer T1-Einfluß) und kurzen TE-Zeiten (= geringer T2-Einfluß) durch den unterschiedlichen Protonengehalt von Geweben erzeugt. Ganz allgemein gilt: Je mehr Wasser ein Gewebe enthält, um so mehr Signal wird von dort abgestrahlt.

Protonen-gewichtete (intermediär gewichtete) Bilder haben im allgemeinen ein höheres „signal-to-noise“ (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis) als vergleichbare T 1- und T2-gewichtete Bilder. Sie sind besonders geeignet zur Darstellung von Strukturen geringer Signalintensität wie Knochen und Bindegewebe bei einem guten Verhältnis von T 1- und T2-Kontrast.

Protonen-gewichtete Bilder werden oft für die hochauflösende Bildgebung benutzt. In der Klinik sind sie besonders nützlich zur Abbildung des Gehirns, der Wirbelsäule und des übrigen muskuloskeletalen Systems.

3.6 Determinanten des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses und der Bildqualität

Bis jetzt ist hier nur die Entstehung des MR-Signals und dessen Verarbeitung zu einer Bildinformation betrachtet worden. Dabei wurde außer acht gelassen, daß das MR-Signal durch das sogenannte *Bild-Rauschen* gestört werden kann. Schwächen des MR-Systems, wie z. B. die Inhomogenität des Magnetfeldes, durch „thermisches Rauschen“ in Hochfrequenz-Spulen, die Non-Linearität von Signalverstärkern, Schwächen im Vorgang der Bildverarbeitung selbst und Patienten-spezifische Faktoren, bedingt z. B. durch Körper- oder Atembewegungen, tragen zu diesem Störsignal bei. Das Verhältnis zwischen der Stärke des MR-Signals und der Stärke des Rauschens wird im Signal-zu-Rauschen-Verhältnis („Signal-to-Noise-Ratio“, SNR) ausgedrückt. Mathematisch besteht das SNR aus dem Quotienten zwischen der Signalintensität einer interessierenden Fläche („Region of Interest“; ROI) und der Standard-Deviation der Signalintensität einer Fläche ausserhalb des abgebildeten Körperteiles oder Gegenstandes (d. h. wo kein Gewebesignal ausgesandt wird).

Ziel der MR-Bildgebung ist es, möglichst viel Signal bei möglichst geringem Rauschen, also ein hohes SNR zu erzielen.

Das SNR wird von folgenden Parametern bestimmt:

- Größe der (Bild)-Matrix (= Anzahl der Pixel)
- Schichtdicke und Bandbreite
- Gesichtsfeld (Field-of-View; FOV)
- Anzahl der Messungen (Aquisitionszeit)
- Bildparameter (TR, TE, Flip-Winkel)
- Magnetfeldstärke
- Wahl der Sende- und Empfangs-Spule

Die Matrix

Digitale Bilder sind aus kleinen Einheiten zusammengesetzt, die unterschiedliche Farb- oder Grauwertintensitäten tragen, die sogenannten Pixel. Auch MR-Bilder sind digital und bestehen aus einzelnen Grauwert-Pixeln. Eine Matrix entspricht einem zweidimensionalen Raster, welches aus Zeilen und Spalten besteht. Jedes Quadrat des Rasters stellt ein Pixel dar. Jedem Pixel ist ein Grauwert bestimmter Signalintensität zugeordnet (Abb. 15, 16).

Da die MR-Bildgebung ein Schnittbildverfahren ist, enthält jedes Pixel Information über ein Volumen, Voxel genannt. Die räumliche Auflösung eines Bildes wird durch die Größe dieser Volumenelemente (Voxel) bestimmt (Abb. 17).

Die Dimension der Voxelgröße kann durch die Größe der Matrix, der Schichtdicke, und des FOV berechnet werden. Allgemein gilt, je geringer die Voxelgröße, um so besser ist die Auflösung des MR-Bildes. Allerdings nimmt die Signalstärke eines Voxels mit der Größe ebenfalls ab, da weniger Protonen zur Anregung zur Verfügung stehen. Dadurch wird das SNR negativ beeinflusst.

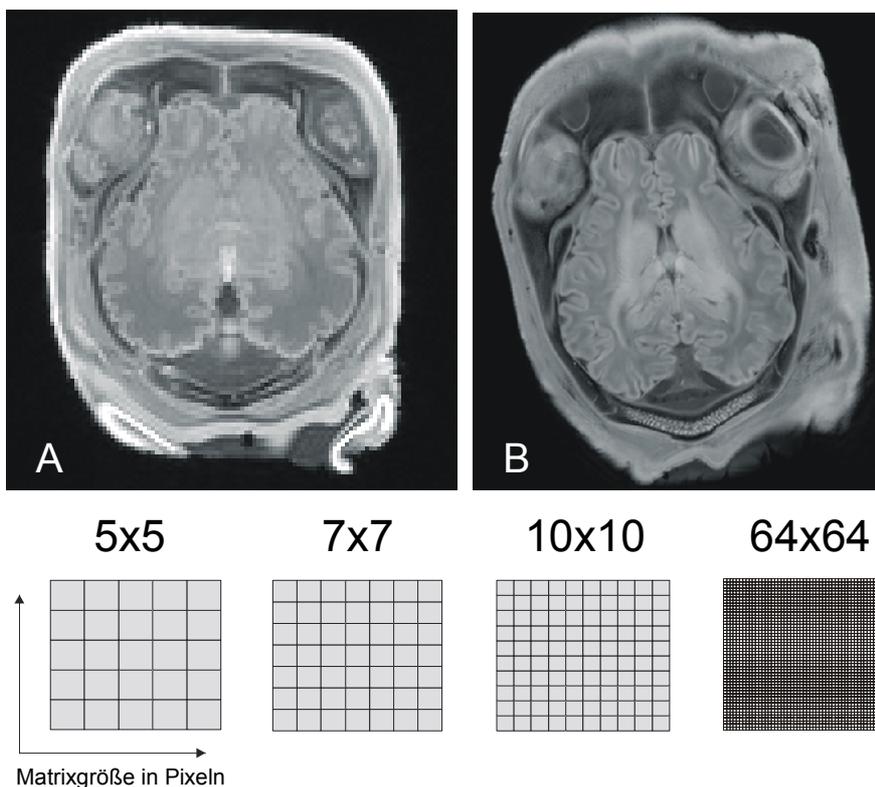


Abb. 17: Je mehr Bildeinheiten (Pixel bzw. Voxel) die Matrix eines MR-Bildes bei gleichem FOV beinhaltet, desto höher ist die Auflösung des Bildes. Bild B ist homogener und Details stellen sich deutlicher dar. Bild A hat eine Matrix von 512 x 512 Pixeln, das Bild B eine Matrix von 1024 x 1024 Pixeln (Copyright: M. J. Schmidt).

Schichtdicke und Bandbreite

Für eine optimale Bildauflösung sind möglichst dünne Schichten mit hohem SNR wünschenswert. Allerdings sind dünnere Schichten einem verminderten SNR proportional, was einem etwas höheren Bildrauschen entspricht. Umgekehrt sind dicke Schichten zwar mit einer Erhöhung des SNR korreliert, weisen aber andere Probleme auf; so sind sie beispielsweise anfälliger für Partialvolumeneffekte (Weishaupt 2001).

Der Verlust von SNR in dünnen Schichten kann durch eine Erhöhung der Anzahl der Messungen oder eine Erhöhung der TR-Zeit vermindert werden, was allerdings mit einer erheblichen Erhöhung der Scanzeit verbunden ist.

Der Begriff Bandbreite steht für das Spektrum derjenigen Spin-Frequenzen, welche ein MR-System bei der Frequenzcodierung erfasst. Bei manchen MR-Systemen wird die Bandbreite automatisch festgelegt, bei anderen MR-Geräten wiederum kann manuell eingestellt werden. Eine große Bandbreite ermöglichte die raschere Erfassung von Daten und ist weniger anfällig für Chemical Shift-Artefakte (Weishaupt 2001). Umgekehrt vermindern jedoch große Bandbreiten das SNR, da vermehrt Rauschen gesammelt wird; eine Halbierung der Bandbreite bewirkt daher eine Verbesserung des SNR um ca. 30%.

Der Schichtabstand („Interslice Space“; „Gap“) definiert den Abstand zwischen zwei Schichten. Er errechnet sich aus der Schichtdicke („Slice Thickness“) minus dem Schichtintervall („Slice Interval“). An sich wäre es wünschenswert, keinen Abstand zwischen den einzelnen Schichten zu haben, doch ist dies bei Spin-Echo-Sequenzen nicht möglich. Das HF-Profil von Spin-Echo-Sequenzen ist nicht rechteckig, sondern sinusoidal. Somit werden durch den 180° Impuls auch benachbarte Schichten angeregt, was das SNR durch Saturationseffekte vermindert (Weishaupt 2001).

Indem nun ein Schichtabstand eingehalten wird, bleibt diese partielle Anregung von benachbarten Schichten minimal. Obschon es an sich wünschenswert wäre, dass die partielle Anregung von benachbarten Schichten durch einen entsprechend weiten Zwischenraum zu 100% unterdrückt wird, hat dies auch Nachteile. So kann Bildinformation zwischen den Schichten verloren gehen, weshalb in der Praxis ein Abstand von 25-50% der Schichtdicke verwendet wird.

Eine Ausnahme bilden hierbei lediglich Gradientenecho-Sequenzen (Weishaupt 2001). Da bei diesen kein 180°-Refokussierungspuls nötig ist, können Schichten ohne Abstand akquiriert

werden. Damit wird die Aufnahme von fortlaufenden Schichten (ohne Zwischenschichtabstand) möglich (Weishaupt 2001).

Das Gesichtsfeld (Field-of-View, FOV)

Zwischen dem Gesichtsfeld (Field-Of-View, FOV) und dem Signal-to-Noise-Ratio (SNR) bestehen enge Beziehungen. Bei gegebener Matrixgröße bestimmt das FOV die Pixelgröße. Die Verkleinerung des FOV führt auch zu einer Verkleinerung der Pixelgröße, sofern die Matrixgröße konstant gehalten wird. Die Pixelgröße steht also in direktem Zusammenhang mit der räumlichen Auflösung: Sofern das FOV konstant gehalten wird, resultiert eine feinere Matrix (d. h. mehr Pixel pro Flächeneinheit) in einer besseren Ortsauflösung. Umgekehrt resultiert eine gröbere Matrix (d. h. weniger Pixel pro Flächeneinheit) bei unverändertem FOV in einer geringeren örtlichen Auflösung. Daraus könnte man folgern, daß die Matrix möglichst groß (fein) sein, d. h. möglichst viele Bildelemente umfassen sollte. Dies ist allerdings ein Trugschluss, da die Pixelgröße neben der räumlichen Auflösung auch das SNR definiert. Allgemein gilt: je kleiner das Pixel ist, desto geringer das SNR, d. h. die Bildqualität.

Dazu kommt die Tatsache, daß die Bildaufnahmezeit direkt proportional zur Matrixgröße ist, d. h. je grösser die Bildmatrix, desto länger dauert die Bildgebung. Damit sind wir bei einem Kernpunkt der MR-Bildgebung angelangt, welches die ökonomische Rentabilität eines jeden MR-Gerätes bestimmt: der Bildaufnahmezeit.

Hohe räumliche Auflösung in einer vertretbaren Zeitspanne kann mit einem „Trick“ erreicht werden, indem das FOV nur in Phasenrichtung reduziert wird („rectangular field-of-view“; Weishaupt 2001). Da die örtliche Auflösung durch die Matrixgröße in Frequenzrichtung, die Bildaufnahmezeit durch die Matrixgröße in Phasenrichtung bestimmt ist, kann die Matrixgröße in Phasenrichtung reduziert werden, ohne dass die lokale Auflösung verringert wird. Wenn wir z.B. eine Matrixgröße mit 256 x 256 quadratischen Bildelementen durch Reduktion des FOV in Phasenrichtung auf eine Matrix mit 128 x 256 Bildelemente reduzieren, bleibt die Auflösung gleich, hingegen ist die Aufnahmezeit halbiert. Allerdings kann es dadurch andere Probleme geben, wie z. B. das Umklapp-Phänomenen in Phasenrichtung, welche jedoch durch das Anwählen einer Anti-Aliasing Option im MR-Gerät wie z. B. „No Phase Wrap“ korrigiert werden können. Zusätzlich führt die Verminderung des FOV in Phasenrichtung zu einem leichten Abfall des SNR. Eine weitere Möglichkeit, die Bildaufnahmezeit zu

verringern, ist die Akquisition von Pixeln, welche eine rechteckige Form haben. Dabei sind die Pixel nicht mehr quadratisch (wie wir das in unseren Beispielen bisher immer angenommen haben), sondern rechteckig und werden deshalb als „rectangular pixels“ bezeichnet. Rechteckige Pixel sind in Phasenrichtung breiter.

Neuere Systeme erlauben eine MR-Bildgebung mit rechteckigen Gesichtsfeldern und rechteckigen Pixeln; dies führt ebenfalls zu einer Verkürzung der Bildgebungszeit. Eine weitere Möglichkeit, diese Zeitspanne zu verringern, ohne die Voxelgröße zu beeinflussen, besteht in den Techniken der unvollständigen Abtastung des K-Raumes. Wenn nur die Hälfte des K-Raumes in Phasenrichtung abgetastet wird, wird dies als „Partial Fourier“ Technik bezeichnet. Wenn nur die Hälfte der K-Linien in Frequenzrichtung gefüllt werden, wird dies als „Fractional Echo“ oder partielle Echo-Technik bezeichnet. Beide Techniken nützen die Symmetrie des K-Raumes aus, indem der K-Raum nur gut zur Hälfte (oder etwas mehr) in Phasen- oder Frequenzrichtung erfasst wird. Der Rest des K-Raumes wird rechnerisch interpoliert. Beide Methoden führen zu einer Halbierung der Messzeit sowie zu einer Verminderung des SNR, da nur gut die Hälfte des K-Raumes (oder etwas mehr) gefüllt wird. „Partial Fourier“-Technik und „Fractional Echo“ sind bei den schnellen Sequenzen von großer Bedeutung.

Anzahl der Messungen

Die Anzahl der Messungen („Number of Excitations“, NEX oder „Number of Signal Averages“, NSA) gibt Auskunft darüber, wie oft das Signal einer bestimmten Schicht gemessen wurde. Da die Anzahl der Messungen direkt proportional zur Aufnahmezeit ist, resultiert eine Verdopplung der Messungen in einer Verdopplung der Bildaufnahmezeit. Eine Erhöhung der Anzahl der Messungen führt aber auch zu einer Erhöhung des SNR, da das SNR proportional zur Wurzel der Anzahl der Messungen ist.

Bildparameter

Sequenztyp, Echozeit (TE), Repetitionszeit (TR) und der Flip-Winkel beeinflussen ebenfalls das SNR. Je länger die TR, desto höher das SNR, wobei allerdings der T1-Effekt mit zuneh-

mender Länge des TR verloren geht. Umgekehrt gilt: je länger TE, desto geringer wird das SNR, doch ist bei kurzen TE-Zeiten kein T2-Kontrast vorhanden. Deshalb kann eine Erhöhung des SNR durch eine Reduktion von TE nur bei T1-gewichteten Sequenzen erreicht werden (Weishaupt 2001).

Magnetfeldstärke

Bei höheren Magnetfeldstärken (z. B. 3 Tesla) wird die longitudinale Magnetisierung verstärkt und ist stabiler, das Feld homogener. Damit wird auch das SNR höher. Dieser Vorteil von Hochfeldsystemen wird für eine Verbesserung der Ortsauflösung oder der (ultra-) schnellen Bildgebung genutzt.

Spulen

Eine wirkungsvolle Art, das SNR ohne Vergrößerung der Voxeldimensionen oder ohne die Verlängerung der Bildaufnahmezeit zu erhöhen, besteht in der Wahl der Hochfrequenz-Spule (HF-Spule), welche einerseits zur Einstrahlung des die Protonen erregenden HF-Impulses dient, und andererseits zum Empfang des erzeugten Signals gebraucht wird. Ganz allgemein sollten HF-Spulen das zu untersuchende Organ möglichst eng umschließen, d. h. das Signal ist umso besser, je näher das zu untersuchende Gewebe an der Spule ist. HF-Spulen können entweder nur auf Empfang des Signals geschaltet sein, wobei in diesem Fall die Körperspule dem Aussenden des HF-Pulses dient, oder sie können für das Aussenden und den Empfang genutzt werden. Grundsätzlich werden folgende Arten von HF-Spulen unterschieden:

Volumenspulen können als reine Empfangsspule oder auch als kombinierte Sende- und Empfangsspule arbeiten. Volumenspulen umgeben den darzustellenden Körperteil vollständig. Zwei vielfach eingesetzte Varianten von Volumenspulen sind die Sattelspule („saddle-shaped coil“) und die „Vogelkäfig-Spule“ („birdcage coil“). Der Vorteil der Volumenspulen liegt in ihrer Signalhomogenität. Zu den Volumenspulen gehört auch die Körperspule („body coil“), welche ein fester Bestandteil des MR-Gerätes, d. h. im Magneten eingebaut ist. Weitere Beispiele für Volumenspulen sind die Kopf- und Extremitätenspulen.

Oberflächenspulen können das Signal meist nur empfangen, d. h. sie sind auf das Funktionieren der Körperspule angewiesen, welche den HF-Impuls aussendet. Es gibt aber auch Oberflächenspulen, welche das Signal senden und empfangen können. Oberflächenspulen sind geeignet für die Wirbelsäulen- und Schulterdiagnostik oder für die Abbildung von kleineren anatomischen Strukturen wie z. B. den Knochen im Handgelenk (Weishaupt 2001).

Intrakavitäre Spulen sind kleine Oberflächen-Empfängerspulen, welche in Körperöffnungen eingeführt werden, um damit eine Bildgebung in möglichst naher räumlicher Beziehung zum interessierenden Organ zu ermöglichen. In der klinischen Routine werden sie zur Abbildung der Prostata, der Zervix oder der rektalen Schleimhaut eingesetzt. Intrakavitäre Spulen für die intravaskuläre Bildgebung sind in Erprobung.

Phased-Array-Spulen können zum Senden und Empfangen des MR-Signals benutzt werden und bestehen aus mehreren einzelnen Spulen, welche in Serie oder parallel geschaltet sind. Das Signal wird von jeder einzelnen Spule detektiert und zum spuleneigenen Empfänger weitergeleitet. Die Bildrekonstruktion erfolgt schliesslich aus der Information der einzelnen Empfänger. Phased-Array-Spulen ermöglichen die Bildgebung mit hoher räumlicher Auflösung, sowie eine Bildgebung über ein größeres FOV, da sie sowohl das SNR als auch die Homogenität des Signals verbessern.

3.7. Aufbau eines MR-Tomographen

Ein Magnet-Resonanz-Tomograph besteht im wesentlichen aus folgenden Komponenten:

- Einem starken **Magneten**, der das stationäre Magnetfeld B_0 erzeugt.
- **Gradientenspulen** in X-, Y- und Z-Richtung mit den zugehörigen Verstärkern.
- Einem **Hochfrequenzsender** mit im Tomographen eingebauter Sendespule.
- Einem höchstempfindlichen **Hochfrequenzempfänger**, der das MR-Signal aufnimmt und verstärkt. Durch einen automatischen Umschalter kann die Empfangsspule auch für das Senden des Signals benutzt werden.
- Weiteren **Spulen**, entweder für den Empfang oder zum Senden und Empfangen.
- **Verschiedenen Computern**, welche den Tomographen und die Gradienten steuern (Steuercomputer), die MR-Bilder rekonstruieren (Rekonstruktionscomputer) und das Ganze koordinieren, sowie einem Hauptcomputer mit Bedienungskonsole und Bildarchivierung.
- Weiteren **Hilfsgeräten** wie Steuerungseinheiten des Untersuchungstisches (Gantry), EKG- und Atmungsmonitoren zur entsprechenden Steuerung der Bildsequenzen, Aggregaten für den Magneten, eine zweite Bearbeitungskonsole, Filmbelichter.

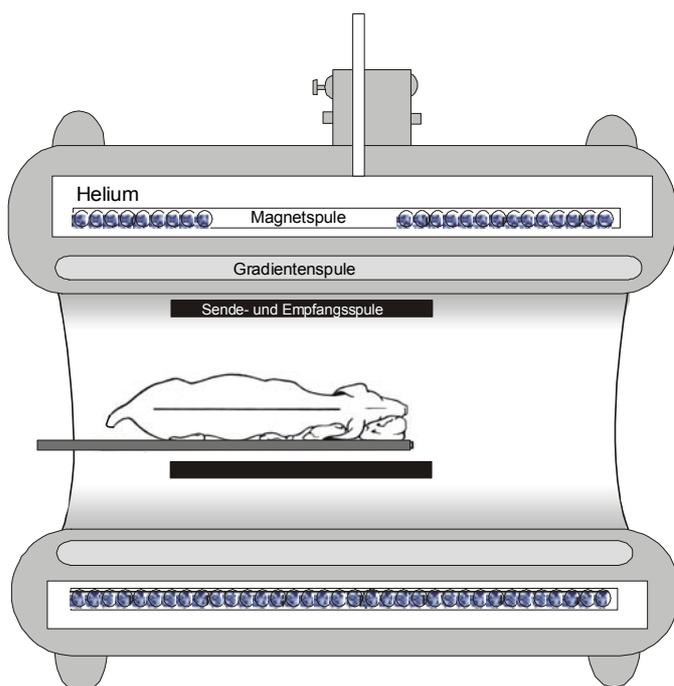


Abb. 24: Längsschnitt durch einen MR-Tomographen. In einem abgeschirmten Gehäuse sind die wichtigsten Elemente des MRT enthalten. Auf dem „Gantry“ liegt der Patient in unmittelbarer Nähe der Spule, die den Hochfrequenz-Impuls sendet und das MR-Signal auffängt (Sende- und Empfangsspule). Das Hauptmagnetfeld B_0 wird von einer äußeren Magnetspule gebildet, die eingeschlossenen Gradientenspulen ermöglichen die Ortskodierung der Signalinformationen. (Copyright: M. J. Schmidt)

Der Magnet

Der Magnet hat die Aufgabe, das Hauptmagnetfeld B_0 zu erzeugen. Um eine ausreichende Bildqualität zu ermöglichen, muß dieser Magnet folgende Eigenschaften aufweisen:

- Eine ausreichende Feldstärke.
- Eine ausreichende Stabilität des Feldes, d. h. keinerlei Fluktuationen der Feldstärke.
- Eine zufriedenstellende Homogenität des Feldes, d. h., das Feld muß überall gleich stark sein und darf keine „Löcher“ aufweisen. Auf jeden Fall sollte die Inhomogenität über das gesamte untersuchte Volumen unter 5 ppm (0.0005%) liegen. Mit zunehmender Fluktuation des Feldes wird die Entstehung von Artefakten gefördert.

Man unterscheidet drei Typen von Magneten:

Resistive Magnete sind „normale“ *Elektromagnete*, durch die ständig ein starker Strom fließt. Die maximale magnetische Feldstärke liegt bei ca. 0,3 T. Hauptnachteile sind die Abhängigkeit von einer permanenten und hochstabilen Stromzufuhr und die oft geringe Homogenität. Vorteilhaft ist, daß der Magnet im Notfall sofort abgeschaltet werden kann. Die geringen Kosten und die Mobilität dieser Systeme prädestiniert sie für den Einsatz in der Veterinärmedizin, und so sind viele „Vet-MR-Systeme“ mit solchen Elektromagneten ausgerüstet.

Permanentmagnete erzeugen ihr Feld immer und ohne externe Energiezufuhr. Allerdings sind sie sehr schwer, erreichen maximal 0,5 T und sind auf eine konstante Temperatur angewiesen.

Supraleitende Magnete sind Spulen aus einer *Niob-Titan (NbTi)-Legierung*, deren elektrischer Widerstand durch Kühlung auf ungefähr 4° Kelvin (oder -269° C) auf praktisch null gesenkt wird. Damit wird die Spule supraleitend, denn ein Strom, der in einem geschlossenen supraleitenden Ring induziert wird, fließt beliebig lange Zeit (DORN-BADER, 1980). Als Kühlmittel für diesen Prozess wird flüssiges Helium verwendet. Der Magnet ist also, wenn das Feld einmal aufgebaut ist, prinzipiell von der Stromzufuhr unabhängig. Auf diese Weise können sehr starke Magnetfelder (bis 18 T) erzeugt werden, und dies bei exzellenter Homogenität. Allerdings muß regelmäßig flüssiges Helium nachgefüllt werden, da es verdunstet, und im Notfall kann der Magnet nicht einfach abgeschaltet werden. Heute arbeiten ca. 95% der MR-Systeme mit einem supraleitenden Magneten.

Als „Quench“ bezeichnet man den Verlust der Supraleitfähigkeit bei Magnetspulen mit konsekutivem Verlust des Magnetfeldes. Ein Quench kann z. B. bei kleinsten Bewegungen der

Spule auftreten, wobei die freigesetzte Reibungsenergie das Helium leicht erwärmt und die Supraleitfähigkeit durch die daraus resultierende Erhöhung des elektrischen Widerstandes verlorenght. Um die Gefahr eines Quenchs zu verringern, ist die NbTi-Spule zusätzlich in Kupfer eingewickelt, welches der Isolation dient.

Unabhängig vom Magnettyp ist die Feldhomogenität von entscheidender Bedeutung. Der „nackte“ Magnet besitzt oft noch nicht die gewünschte Homogenität. Zur Korrektur werden entweder an sorgfältig berechneten Stellen Metallteile in die Magnetöffnung eingebracht, oder es werden eigens eingebaute Korrekturspulen verwendet. Das „Tuning“ des Magneten auf optimale Homogenität des Magnetfeldes wird als „*Shimming*“ bezeichnet.

Die Abschirmung des Magneten nach außen ist von großer Wichtigkeit, um die Ausdehnung seines Streufeldes zu limitieren. Dazu wurde früher oft eine größere Menge Eisen in Wände und Decke des Untersuchungsraumes eingebaut (10 bis 20 Tonnen!). Wegen der hohen Kosten und des Aufwandes insgesamt werden heute aber vermehrt Magnete mit integrierter Abschirmung gebaut. Diese enthalten eine doppelte Magnetspule, von denen die innere das Feld erzeugt, während die äußere die Rückführung der Magnetfeldlinien übernimmt.

Das Gradientensystem ist die Grundlage für die Schichtwahl und die Ortskodierung. Für jede der drei Richtungen des Raumes (X, Y und Z) wird eine separate Gradientenspule mit jeweils eigenem Verstärker benötigt, da die Gradienten einzeln oder in Kombination geschaltet werden (z. B. für schräge Schichten). Als *Isocenter* wird jenes „Zentrum“ des Magneten bzw. derjenige Punkt bezeichnet, an dem keine der drei Gradientenspulen ein magnetisches Zusatzfeld erzeugt. Die Magnetfelder der Gradientenspulen sind im Vergleich mit dem Hauptmagnetfeld klein, und trotzdem benötigen sie Ströme von einigen hundert Ampère. Das Ein- und Ausschalten der Gradientenspulen ist mit enormen Stromstärken verbunden und verursacht auch das typische Hämmern, welches während der Messungen hörbar ist: Genau wie bei einem herkömmlichen Lautsprecher, der auch nichts anderes als eine Spule in einem Magnetfeld ist, tendieren die Gradientenspulen beim Ein- und Ausschalten des Stromes dazu, sich zu bewegen, was als lautes Knacken hörbar ist (Weishaupt 2001).

Die Gradientenfelder müssen extrem stabil sein, da es sonst zu Bildverzerrungen kommt. Außerdem hat sich gezeigt, daß aktiv abgeschirmte Gradientenspulen den einfacheren Konstruktionen überlegen sind: Durch ihr geringeres Streufeld treten weniger Interaktionen mit der Umgebung auf (sog. „eddy currents“).

Das Hochfrequenzsystem (HF-System) besteht einerseits aus einem leistungsstarken *Hochfrequenzsender* (die Larmorfrequenz bei 1,5 T beträgt 63,8 Mhz, liegt also in der Größenordnung von UKW-Sendern), andererseits aus einem hochempfindlichen Empfänger. Die Stabilität dieser Komponenten ist essentiell. Da sowohl die Frequenz, als auch die Phase des Signals zur Ortscodierung benötigt werden, darf der Empfänger keinerlei Verzerrungen, z. B. durch Phasendrehungen, einbringen, wenn das Bild nicht erheblich verzerrt werden soll. Angesichts dieser Schwäche des MR-Tomographen wird außerdem eine gute Hochfrequenz-Abschirmung benötigt, die oft in Wände, Boden und Decke des Untersuchungsraumes integriert wird, um Störfelder von außen zu vermeiden.

Zum Hochfrequenzsystem gehören die *Sende- und Empfangsspulen (HF-Spulen)*. Sie können eine Kombispule bilden, die sowohl zum Senden als auch zum Empfang dient, so z. B. die im Gerät integrierte *Körperspule („body coil“)*. Die Körperspule besteht aus einem „Käfig“ von Kupferdrähten, welche den Patienten umgeben und HF-Impulse abgeben. Diese HF-Spulen sind so konstruiert, daß die von ihnen abgegebene Energie der Präzessionsfrequenz von Wasserstoffatomen entspricht.

Die Wahl der Spule ist für eine bestmögliche Bildqualität äußerst wichtig, da über die Anpassung der Spule an den zu untersuchenden Teil des Körpers das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden kann (z. B. Oberflächenspulen oder *intrakavitäre* Spulen).

Der Computer steuert und kontrolliert zahlreiche Funktionen wie den Wechsel zwischen den Gradienten- und den HF-Spulen sowie die Weiter- und Nachbearbeitung der Daten. Er nimmt auch die Fourier-Transformation vor, mit der die Signalinformationen der Spulen in das eigentliche Bild umgesetzt werden.

3.8 Die Ortskodierung der Bilder

Während auf einem Röntgenbild die inneren Organe und andere Strukturen überlagert dargestellt werden, wird beim MR-Imaging jedem Einzelsignal eine Information seines Ursprungs im dreidimensionalen Raum zugeordnet.

Wie im vorangegangenen Kapitel erwähnt, sind für die optimale Bilderzeugung eine gleichmäßige Anregung der Protonen und ein möglichst homogenes Magnetfeld Voraussetzung. Zur Ortskodierung eines Signals innerhalb eines Volumens bedient man sich allerdings zusätzlich inhomogener Magnetfelder, dem *Gradientensystem*, bestehend aus dem Schichtgradienten, dem Frequenzkodierungsgradienten und dem Phasenkodierungsgradienten.

Der Schichtgradient

In der Z-Richtung ist das Magnetfeld am Kopfende etwas verstärkt und caudalwärts zunehmend abgeschwächt (Abb. 19 A). Dementsprechend nimmt die Larmorfrequenz der rotierenden Spins von caudal nach cranial zu und die Protonen einer jeden Schicht entlang des Gradienten präzedieren mit ihrer eigenen Frequenz.

Mit einem Hochfrequenzimpuls exakt jener Frequenz, die der Larmorfrequenz einer bestimmten Schicht entspricht, ist es möglich, dieselbe selektiv darzustellen, ohne andere Protonen in Nachbarschichten anzuregen. Auf diese Weise wird ein Schnittbild des Körpers produziert.

Der Schichtgradient ändert außerdem die Schichtdicke: Eine geringere Magnetfeldstärke innerhalb des Gradientensystems ergibt dickere Schichten, während eine hohe Magnetfeldstärke im Gradientensystem zur Erzeugung dünner Schichten verwendet wird.

Sind die Position und Dicke einer Schicht in Z-Richtung ermittelt, muß nun die Ortskodierung der aufgenommenen Voxelsignale in der X- und Y-Ebene vorgenommen werden. Hierzu dienen zwei weitere Magnetspulen, die je einen Gradienten in der X-Ebene (Frequenzkodierung) und in der Y-Ebene (Phasenkodierung) aufbauen.

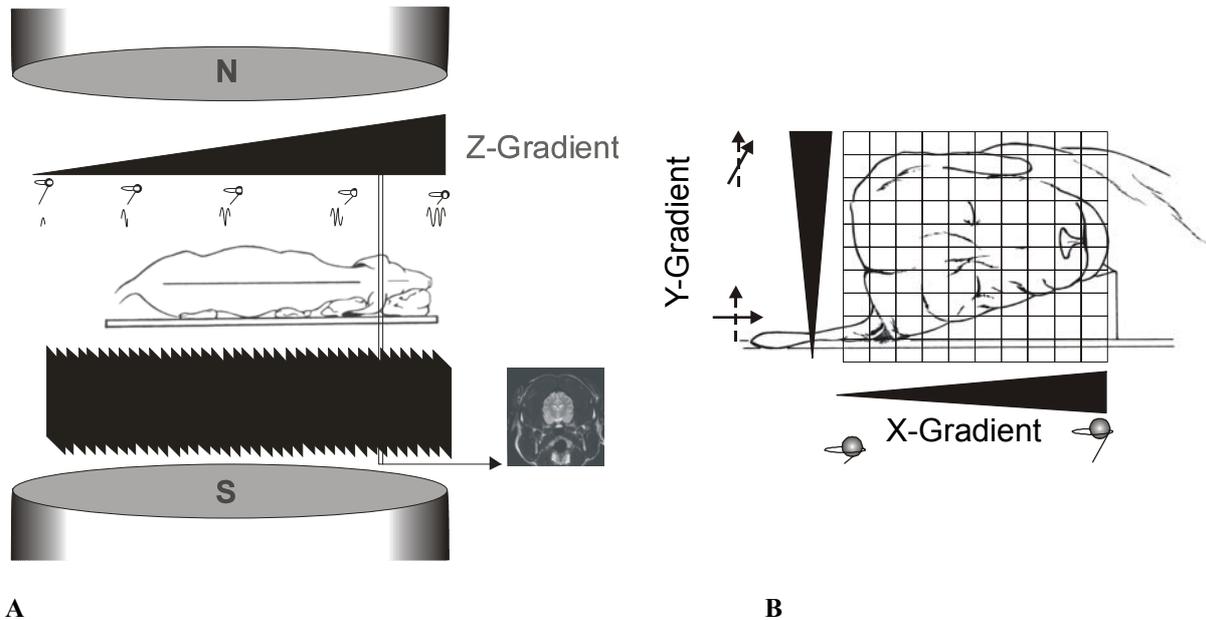


Abb. 19: Durch das Gradientensystem ist es möglich den MR-Signalen eine Ortsinformation zuzuordnen. Entlang der Z-Richtung wird das Magnetfeld kontinuierlich so verändert, daß jede Schicht des angeregten Objektes mit einer eigenen Frequenz präzediert (A). Zusätzlich wird jedem Voxel in der X- und Y-Richtung durch den Phasen- und Frequenzgradienten eine Ortsinformation zugeordnet (B). Auf diese Weise kann ein Bild generiert werden, welches aus Grauwerten zusammengesetzt ist, die den ortskodierten Signalinformationen entsprechen (Weisshaupt 2001) N: Nordpol/positiver Pol; S: Südpol/ negativer Pol des Magnetfeldes. Copyright M. J. Schmidt, 2004.

Die Frequenzkodierung dient der Differenzierung der Voxel in der X-Ebene. Sie wird durch ein zweites Gradientenfeld hervorgerufen, das genau zu dem Zeitpunkt eingeschaltet wird, wenn das Signal innerhalb eines Voxels entsteht. In Anwesenheit eines Gradienten-Magnetfeldes in X-Richtung präzedieren die Protonen in jeder Schicht der X-Ebene mit einer minimal anderen Frequenz als die benachbarten und produzieren somit Signale mit einer spezifischen Frequenz.

Die Phasenkodierung dient der Zuordnung eines Voxels zu einer Position in der betreffenden Ebene senkrecht zum Frequenzgradienten. Während in jeder Zeile der X-Ebene alle Spins mit einer unterschiedlichen Frequenz präzedieren, weisen in jeder Spalte der Y-Ebene alle Spins dieselbe Frequenz auf. Anders gesagt: Um die Voxel innerhalb einer Spalte der Y-Achse voneinander unterscheiden zu können, wird ein weiteres Gradienten-Feld in Y-Richtung angelegt. Dieses beeinflusst die Phaseneigenschaften der Protonen.

Vor der Einwirkung dieses Feldes präzedieren alle Spins in derselben Richtung entlang B_0 , d. h. sie befinden sich „in Phase“. Durch das Gradienten-Feld in Y-Richtung weichen die Spins

entlang des Feldes zunehmend von der Phase ab, d. h. sie verändern ihren Phasenwinkel (Abb. 19 B). Diese Phasenverschiebung bleibt auch nach dem Abschalten des Phasengradienten erhalten.

Auf diese Weise erhält jedes Volumenelement (Voxel) auf der X-Achse (Y-Achse) eine eigene Frequenz- (Phasen-) information und wird in der Matrix eindeutig charakterisiert (Weishaupt 2001).

Die dreidimensionale Aufnahmetechnik

Bei der 2D-Technik wird jede Bildschicht des Schichtenstapels individuell angeregt; deshalb ist das Echosignal ein Summensignal aller Protonen nur dieser angeregten Schicht.

Im Gegensatz dazu werden bei der 3D-Technik alle Schichten des Meßvolumens als Block (Slab) angeregt und das Echosignal stellt die Summe der Signale aller Schichten dar. Um alle Schichten in gleichem Maße anzuregen, wird der Schichtwahlgradient vor der Anregung abgestellt und in der Z-Richtung besitzen alle Spins dieselbe Frequenz. Der Impuls einer determinierten Frequenz ist somit in der Lage, alle Schichten gleichermaßen anzuregen. Um innerhalb des Gesamtvolumens trotzdem einzelne Schichten auszuwählen, muß allerdings auch in der Schichtwahlrichtung (Z-Richtung) eine Information über die räumliche Verteilung der Spins erzeugt werden. Dazu dient ein weiterer Phasencodiergradient in der Z-Richtung.

In einem Slab-Datensatz ist die Stärke des Echosignals nicht von der Dicke der einzelnen Schicht im 3D-Volumen abhängig, sondern von der Masse des gesamten 3D-Volumens. Das bietet entscheidende Vorteile für das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis, da dementsprechend viel Signal abgegeben wird.

Wie auch im Kapitel *MR-Mikroskopie* beschrieben (s. u.), ist die Signalstärke von der Menge der anregbaren Protonen abhängig. Ist die Schichtdicke gering, ist auch die Menge der Protonen nur gering. Das hat zur Folge, daß mit Abnahme der Schichtdicke das SNR schlechter wird und die Qualität der Bilder leidet. Diesen Qualitätsverlust bei der Aufnahme dünner Schichten kann man durch die Aufnahme in einem Slab-Datensatz umgehen. Desweiteren werden die Schichten im Slab-Verfahren kontinuierlich, d. h. ohne „interslice gaps“, aufgenommen, so daß keine Informationen verloren gehen. Außerdem können die Schichten sehr dünn gewählt werden. Dies ist bei geringen Proben-Volumina für eine detaillierte Interpretation sehr wichtig. Schließlich können in einer Sekundärrekonstruktion aus den primären, in

Aufnahmerichtung generierten Schichtbildern eines Slab-Datensatzes Bilder einer beliebigen Orientierungsebene (Schnittebene) berechnet werden (Abb. 20). Allerdings sind Volumen-Aufnahmen sehr aufwendig, da sehr lange Akquisitionszeiten benötigt werden und sich die Transformation der Signalwerte in Bildinformationen (Grauwert-Pixel) wegen der zusätzlich aufgenommenen 3. Dimension ebenfalls verlängert.

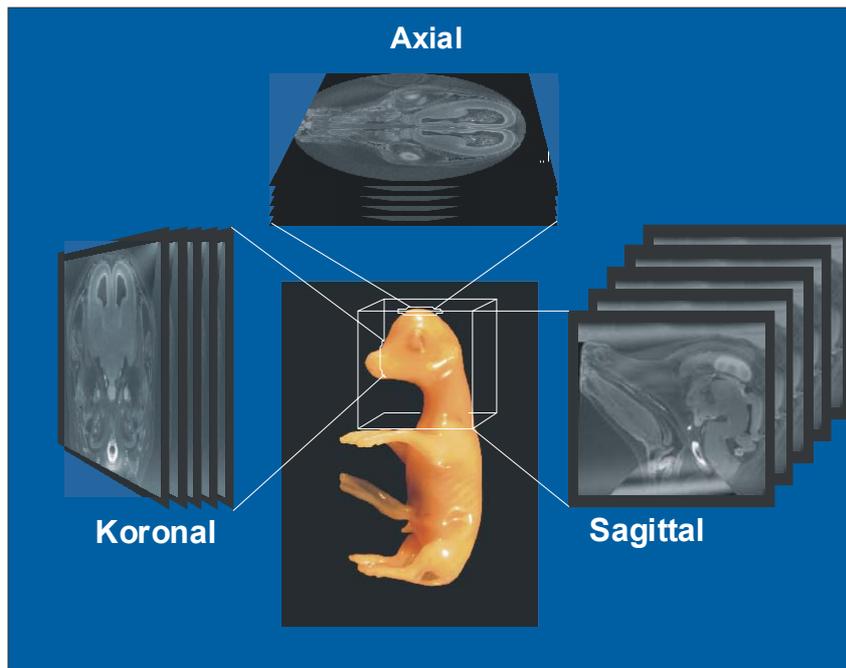


Abb. 20: Der dreidimensionale Aufnahmemodus (SLAB-Technik) ermöglicht eine Darstellung von Scans des untersuchten Objektes in allen drei Raumebenen. Gleichzeitig haben die 3D-Bilder ein besseres SNR. Der Nachteil der SLAB-Technik ist die beträchtlich längere Aufnahmezeit (Copyright: M. J. Schmidt).

3.9 MR-Mikroskopie

Schon bald nach der Einführung der MR-Technologie in die bildgebende Diagnostik wurden Versuche unternommen, auch Kleintiere als Modelle für die Erforschung menschlicher Krankheiten zu untersuchen. Bereits 1980 publizierte HANSEN die ersten Aufnahmen einer Ratte. Diese Bilder mit einer Auflösung von $0,33 \times 0,33 \times 8,4$ mm konnten aufgrund eines zu geringen Gewebekontrastes allerdings noch keine anatomischen Details aufzeigen.

Der wachsende Bedarf an Tiermodellen hat diese Entwicklung weiter vorangetrieben und die Auflösung der MR-Bilder konnte bis heute erheblich verbessert werden; sie gipfelt in der Abbildung neuronaler Strukturen von Insekten mit einer Auflösung von $15,6 \times 15,6 \times 30,0$ μm (HADDAD et al. 1998). Mit der Entwicklung einer solchen Abbildungsqualität erschlossen sich neue Anwendungen und Forschungszweige der MR-Technologie. Im Zuge der Spezialisierung auf die Abbildung kleiner Objekte haben sich die Begriffe „small animal-imaging“, „high resolution-mri“ und „MR-microscopy“ etabliert, die in der Literatur oft synonym verwendet werden. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten erscheint diese Synonymie allerdings nicht ganz gerechtfertigt.

AHRENS et al. (2002) schlagen als Definition der MR-Mikroskopie folgendes vor:

Bilder in einem 3D-Datensatz mit einer Auflösung von unter $100\mu\text{m}$ in zumindest einer Dimension werden der MR-Mikroskopie zugeordnet. Bei der Untersuchung von Kleintieren (small animal-imaging) im MR-Tomographen werden fast immer Auflösungen von unter $100\mu\text{m}$ erzielt, weshalb der Gebrauch dieses Begriffes synonym zu „MR-Mikroskopie“ generell akzeptiert wird. Bilder mit einer geringeren Auflösung werden als „high resolution-mri“ bezeichnet (BENEVISTE 2002).

Die Darstellung tomographischer MR-Schnittbilder von kleinsten Objekten mit einer befriedigenden räumlichen Auflösung erforderte eine Reihe von Anpassungen der MR-Tomographen an kleine Volumina, da die Auflösung der Ganzkörperscanner durch praktische und fundamental-physikalische Faktoren begrenzt wird.

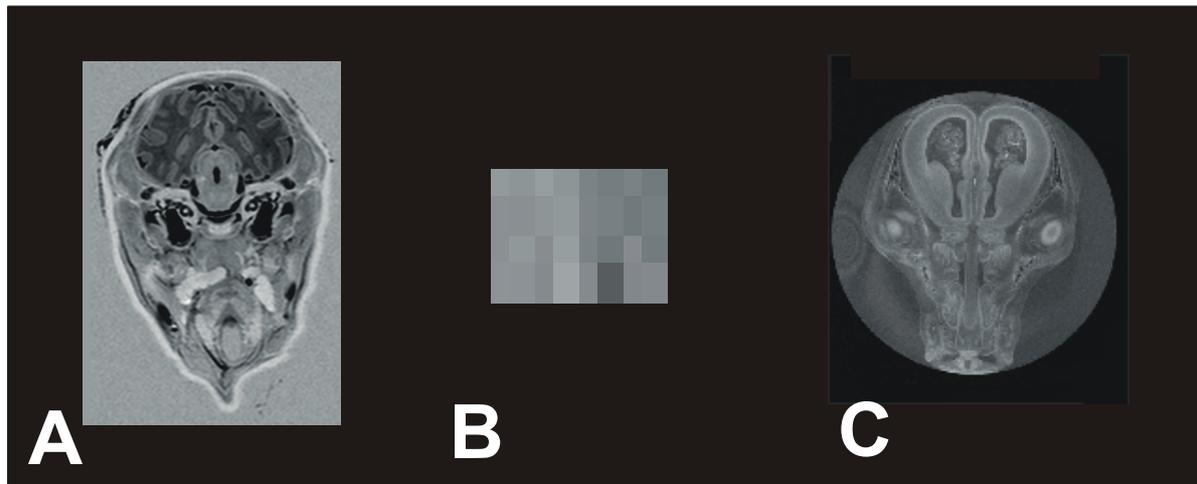


Abb. 21: Ein Tomograph mit einem Magnetfeld von 1,5 Tesla ermöglicht eine ausreichende Bildqualität für Objekte der Größe eines Kälberkopfes (200 x 200 x 150 mm, A). Die Anregung einer 20mm³ großen Probe aus dem Scan A mit demselben Gerät und denselben Parametern liefert nicht genügend Signalintensität für eine Bildgenerierung (B). C zeigt das MR-Bild des Kopfes eines Rinderfetuses mit einer SSL von 75mm bei einer Feldstärke von 7 Tesla und mit einer Micro-Detektionsspule.

Abbildung 21 macht diesen Qualitätsunterschied deutlich:

Die Aufnahme eines Kälberkopfes mit einer Größe von 200x150x150mm (A) zeigt eine befriedigende Auflösung bei gutem SNR und ausreichendem Gewebekontrast. Im Gegensatz dazu kann bei der Abbildung eines Details von 20mm³ unter Verwendung desselben Tomographen und denselben Aufnahmeparametern kaum genügend detektierbares Signal gewonnen werden (B). Das Signal „verschwindet im Rauschen“.

Die Ursache dieser massiven Abnahme des SNR liegt in der geringen Anzahl der Protonen, die insgesamt am Resonanzprozess beteiligt sind. Bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla sind dies nur einige parts per million. Mit dem Ansteigen der Magnetfeldstärke eines Tomographen steigt auch die Zahl der angeregten Protonen. Außerdem nimmt die Resonanzfrequenz der Protonen mit der Magnetfeldstärke zu, was in einer erhöhten Signalemission der Protonen resultiert. Eine Erhöhung des Signals trägt wesentlich zur Bildqualität bei, das SNR nimmt zu.

Die Signalstärke angeregter Protonen eines Objektes nimmt mit dem Quadrat der Magnetfeldstärke B_0 zu, während sich das Bildrauschen hier nur verdoppelt. Demzufolge erhöht sich das SNR mit dem Anstieg von B_0 , da jede Verdoppelung der Feldstärke zwar eine Verdoppelung der Rauschintensität, jedoch einen exponentiellen Anstieg des Signals selbst bedeutet.

Ein Tomograph mit einer Feldstärke von 7 Tesla hat gegenüber dem Ganzkörper-Scanner mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla also eine Rauschverstärkung um den Faktor 4,6, aber eine Signalverstärkung um den Faktor 21,16. Die neu entwickelten Tomographen mit 17,6 Tesla verstärken das Signal gegenüber den 7-Tesla-Scannern nochmals um den Faktor 6,32.

Zusätzlich zum Signalverlust stellt bei der Untersuchung kleiner Volumina die molekulare Diffusion ein schwerwiegendes Problem dar: bei derart minimalen Schichtdicken driften die Protonen aufgrund der Brownschen Molekularbewegung aus der angeregten Schicht heraus und wieder in sie hinein, was die korrekte Ortskodierung der Protonen erschwert. Ein Magnetfeld von 17,6 Tesla hat indessen eine genügend große Stabilität und Stärke, um Artefakte dieser Art wirkungsvoll zu vermeiden und ermöglicht damit eine genauere Ortskodierung innerhalb kleiner Probenvolumina und die Darstellung dünnerer Schichten.

Der Einsatz von Mikrospulen (Abb. 22) konnte ebenfalls zur Bildverbesserung beitragen, denn das SNR erhöht sich linear mit der Verminderung des Spulendurchmessers (MANSFIELD und MORRIS 1982). So ermöglichen heute eine maximal hohe Feldstärke des Magneten und angepasste Spulen die Abbildung millimetergroßer Volumina bei einer Auflösung von wenigen Mikrometern. Zusätzlich wurde die Qualität der Spulen hinsichtlich ihrer Sensitivität für das MR-Signal und ihrer Unempfindlichkeit für Fremdsignale, die nicht zur Bildgebung beitragen, verbessert (WEBB 1997).

Durch eine Verlängerung der Akquisitionszeit kann die Signalausbeute nochmals gesteigert werden: Bei der Verdoppelung der isotropen Auflösung eines dreidimensional aufgenommenen MR-Bildes von z. B. 100 auf 50 μ m, also bei der Halbierung eines Voxels in jeder Raumrichtung, vermindert sich das Signal um den Faktor 8 (:2 in der X-, Y- und Z-Ebene = $\frac{1}{8}$ des ursprünglichen Signals). Das Rauschen bleibt jedoch konstant. Die Verlängerung der Aufnahmezeit kann den Signalverlust kompensieren (Abb. 23). Dabei gilt allerdings, daß das Signal nur *um den Faktor der Wurzel aus der Meßzeit* verstärkt wird. Um dasselbe SNR bei der geringeren Auflösung zu erreichen, muß die Aufnahmezeit also um den Faktor 64 verlängert werden, um ein 8 mal so starkes Signal zu bekommen. ($\sqrt{64} = 8$). Ein 3D- MR-Bild, das bei einer gegebenen Auflösung in 1 Minute generiert wird, bräuchte demnach eine Stunde, um die doppelte Auflösung zu erreichen, ca. zweieinhalb Tage bei einer erneuten Verdoppelung, usw.

Daraus folgt auch, daß über die Verstärkung des Magnetfeldes selbst bei hohen Auflösungen die Meßzeit in einem Rahmen von 2-72 Stunden gehalten werden kann, was vor allem für den 3D-Aufnahmemodus von Bedeutung ist.



Abb. 22: Spezialspulen für die MR-Mikroskopie.

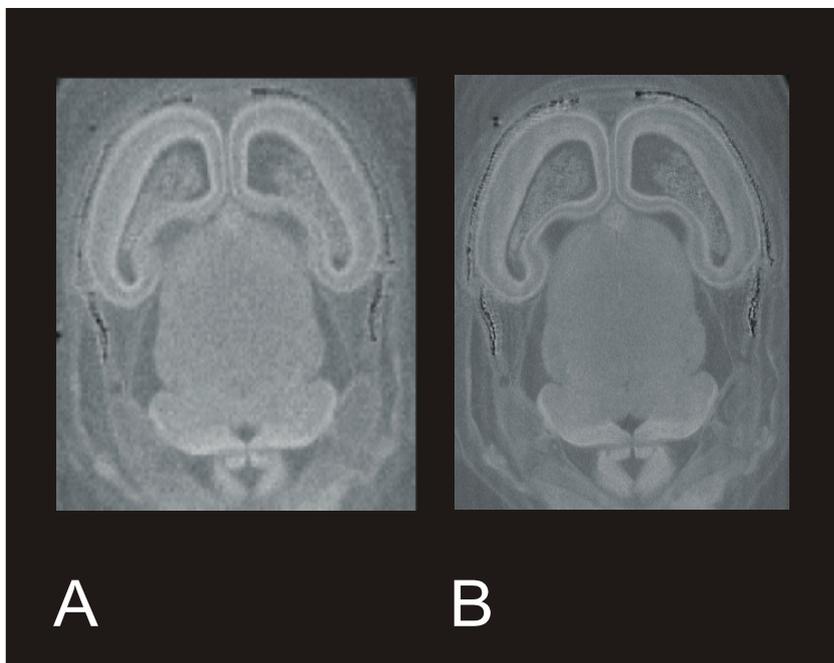


Abb. 23: Die Erhöhung der Aufnahmezeit ermöglicht eine wiederholte Mittelung der Signalinformationen (number of excitation, NEX) bei der Fourier-Transformation. Der Datensatz für Bild A wurde in 30 min aufgenommen, mit einem NEX von 4. Die Aufnahme des Datensatzes von Bild B dauerte 70 Stunden und erforderte ein NEX von 64.

3.10 Der Einfluß von Formalin auf die Abbildung von Hirngewebe mittels Magnet-Resonanz-Tomographie

Bei der Untersuchung von biologischen Geweben in einem Ganzkörper-Tomographen mit 1,5 Tesla ist zu beachten, daß sich durch die Fixation mit Formalin die Bildqualität deutlich verändert. Die Abbildung 24 zeigt die Unterschiede in der Signalintensität und im Bildkontrast zwischen der Aufnahme eines frischen unfixierten Rindergehirns 10 Tage p. n. (Abb. 24A) und desselben Präparats nach einer 10-tägigen Immersionsfixation in 4%igem Formalin (Abb. 24 B). Nach der Fixation ist der Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz stark vermindert; das Bild ist inhomogen und „verrauscht“ (beide Bilder T1-gewichtet). Dementsprechend können die Standardaufnahmesequenzen der Humanmedizin nicht für die Untersuchung fixierter Präparate verwendet werden, da sie keine Aufnahmen von befriedigender Qualität liefern.

Um morphologische Details in MR-Bildern des Gehirnes zu erkennen, ist neben einer zufriedenstellenden Auflösung auch ein ausreichend hoher Kontrast von großer Wichtigkeit, vor allen Dingen zwischen der grauen und der weißen Hirnsubstanz. Daher war es für die Gewinnung brauchbarer Scans von perfundierten Köpfen größerer Feten im Ganzkörper-MRT unabdingbar, das Signal- und Kontrastverhalten der Gewebe unter dem Einfluß von Formalin zu dokumentieren und die verringerte Bildqualität durch Änderung von physikalisch-technischen Parametern erneut zu optimieren.

Zu diesem Zweck wurde folgende Versuchsanordnung konzipiert:

Verwendet wurden die Gehirne eines Hundes, eines Kalbes und eines Rindes, wobei das Kälbergehirn in etwa das doppelte Volumen des Hundehirnes, und das Rindergehirn das doppelte Volumen des Kälbergehirnes aufwies. Nach ihrer Entnahme aus dem Schädel wurden die Hirne bis zur MR-Untersuchung in physiologischer Kochsalzlösung bei Zimmertemperatur gelagert. Die Gehirne wurden zunächst nativ, d. h. in unfixiertem Zustand gescannt, wobei die Einstellungen in Tabelle 5 verwendet wurden. Unter Beibehaltung dieser Parameter wurden von den Gehirnen am 2., 3., 4. und 11. Tag erneut MRT-Scans hergestellt.

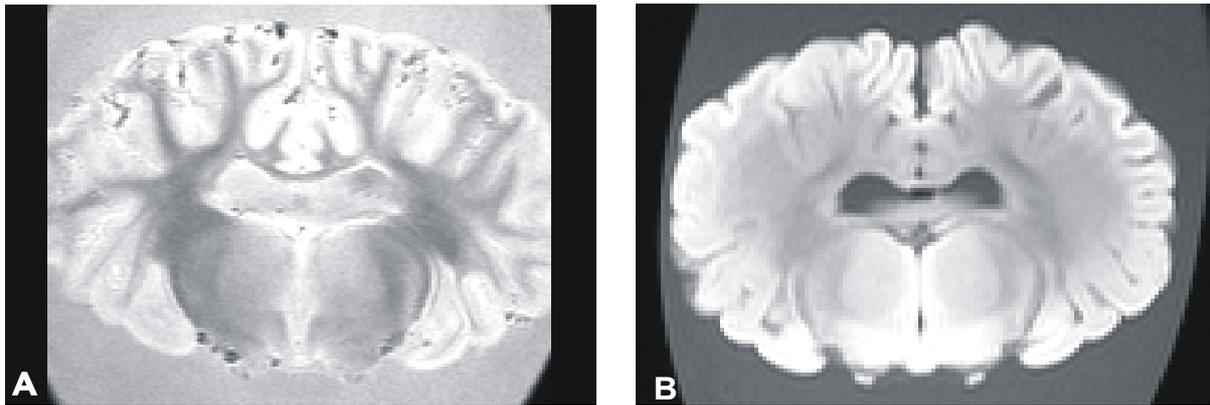


Abb. 24: Bos taurus. Die Abbildung demonstriert den Unterschied der Bildqualität durch die Einwirkung von Formalin. A zeigt die Aufnahme eines isolierten nativen Präparates, B die eines 11 Tage lang fixierten Kälbergehirns mit denselben Aufnahmeparametern wie bei A.

	T1	T2	PD
Sequenz	Gradienten-Echo	Spin-Echo	Spin-Echo
TR	11,4	3000	3000
TE	4,6	12	120
NEX	1	1	1
Flip-Winkel	20	20	20
Matrix	256 x 256	256 x 256	256 x 256
FOV	160x160 mm	160x160 mm	160x160 mm
Schichtdicke	10 mm	10 mm	10 mm
GAP	20 mm	20 mm	20 mm

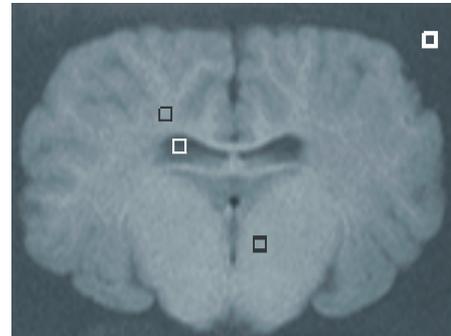


Tabelle 5: Aufnahmeparameter der MR-Bilder zur Bestimmung der Kontrastkoeffizienten in Gehirnen von Hund, Kalb und adultem Rind. FOV: Field-of-view; GAP: Schichtabstand, NEX: Number of Excitations; PD: Protonendichte; TE: Time of Echo; TR: Time of Repetition.

Abb. 25: Adultes Rindergehirn. Messung der Grauwerte in fünf regions of interest (roi): Zentrale graue Substanz (Thalamus), weiße Substanz (Marklager), „Liquor“, Formalin und Luft (roi der Luft im Bild nicht dargestellt).

Zusätzlich wurde ein adultes Rinderhirn gescannt, welches bereits ein Jahr lang in Formalin gelegen hatte, um Langzeitveränderungen im Fixationsprozess zu beobachten. Um die fixationsbedingten Signal- und Kontrastveränderungen zu messen, wurde in den Scans eines jeden Meßtages die Signalintensität an fünf regions-of-interest (roi) und in jeder Gewichtung mit Hilfe des Programms *Image J* (Freeware) gemessen.

Als roi bieten sich an: die graue Substanz (Thalamus), die weiße Substanz (Marklager des Neocortex), der Liquor cerebrospinalis (oder besser das Liquor-Formalin-Gemisch im Ventrikel), sowie das Formalin selbst und die Luft.

Die in Formalin gemessenen Werte variierten teilweise beträchtlich. Deshalb wurde für Vergleiche ein Richtwert verwendet, der niedrigste Meßwert von Formalin selbst, die prozentua-

len Abweichungen der anderen Formalinwerte von diesem Richtwert ermittelt und daraufhin von den Meßwerten der anderen regions-of-interest abgezogen, wodurch die einzelnen Meßwerte auf den Formalinwert korrigiert wurden. In den folgenden Tabellen werden nur die korrigierten Werte des Thalamus und des Marklagers angegeben.

Die Berechnung der Signalintensität anhand der Grauwerte ist stark abhängig von der MR-Sequenz und den Parametereinstellungen der Aufnahmen. Um die Kontrastveränderungen besser zu erfassen und ihre Übertragbarkeit zu gewährleisten, wurde deshalb neben der absoluten Signalintensität ein relativer Quotient aus den Signalwerten der grauen und der weißen Substanz -der *Kontrastkoeffizient* (G_k/W_k)- bestimmt.

Veränderung des Kontrastes im Verlauf des Fixationsprozesses

Die Tabellen 6-8 zeigen die Veränderung der Signalintensität von grauer und weißer Substanz beim Gehirn des Hundes, des Kalbes und des adulten Rindes im Laufe der Einwirkzeit des Formalins in Abhängigkeit von der Gewichtung (A: T1; B: T2; C: PD) und von der Zeit. Graphik 1-3 zeigt die Veränderung des Kontrastkoeffizienten (G_k/W_k) in den verschiedenen Sequenzen, die auf der Basis der gemessenen Signalintensität errechnet wurden. Bei allen untersuchten Gehirnen zeigte sich für die T1- und T2-gewichteten Aufnahmen eine meßbare Abnahme des Kontrastkoeffizienten, während die PD-gewichteten Aufnahmen einen geringen Anstieg desselben aufwiesen. Dabei nimmt der Kontrastkoeffizient umso schneller ab, je schneller die Penetration des Formalins und die Fixation des Gewebes vor sich gehen, weshalb die Größe des zu fixierenden Objektes Einfluß auf die Geschwindigkeit der Veränderung des Kontrastkoeffizienten hat (die Fixierungszeit eines größeren Gehirnes ist länger als die kleinerer Gehirne, die Veränderung der MR-Eigenschaften geht in kleineren Gehirnen absolut gesehen schneller voran, weshalb sich der Kontrastkoeffizient hier schneller vermindert).

Hundegehirn

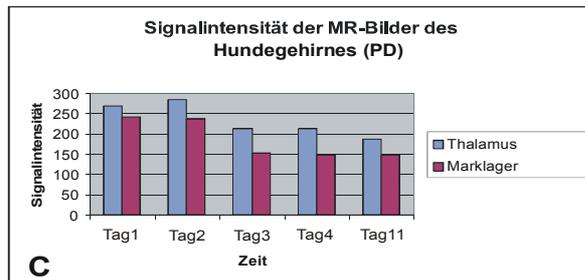
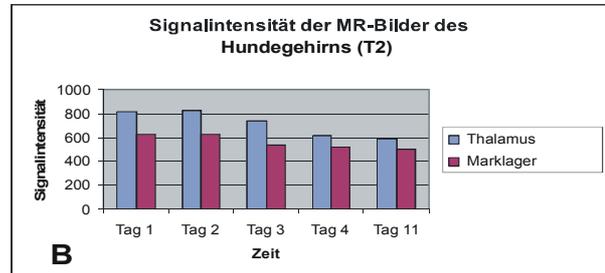
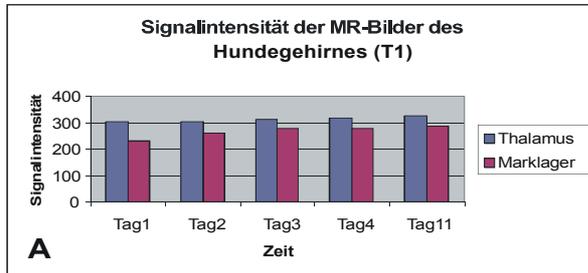
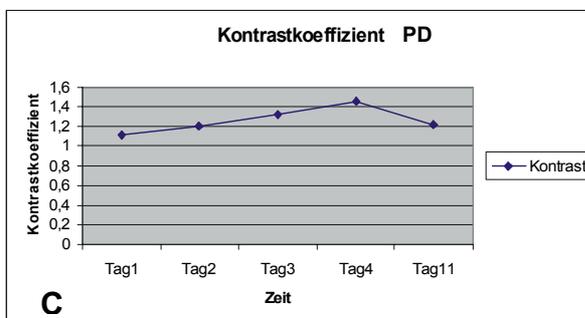
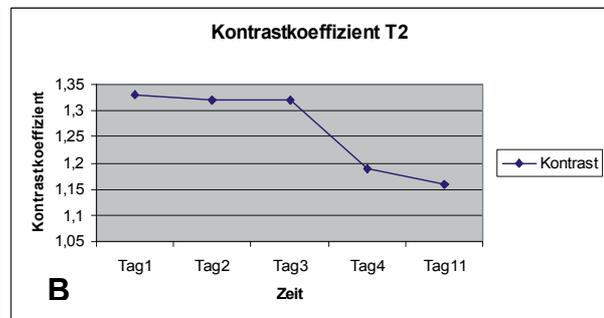
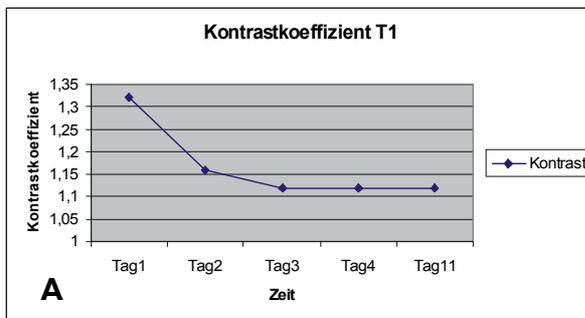


Tabelle 6: Veränderung der Signalintensität der grauen Substanz (Thalamus) und der weißen Substanz (Marklager) in MR-Bildern des durchfixierenden Hundegehirnes in T1- (6 A), T2- (6 B) und PD-Gewichtung (6 C). Die T1-gewichteten Bilder zeigen einen leichten Anstieg der Signalintensität sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz, während die Intensität in den T2- und PD-gewichteten Aufnahmen sinkt.



Grafik 1: Veränderung des Kontrastkoeffizienten grauen/weiße Substanz in MR-Bildern des durchfixierenden Hundegehirnes in T1- (7 A), T2- (7 B) und PD-gewichteten MR-Bildern (7 C). Während in T1- und T2-gewichteten Bildern der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz sinkt, steigt der Kontrast in den PD-gewichteten Scans an.

Kälbergehirn

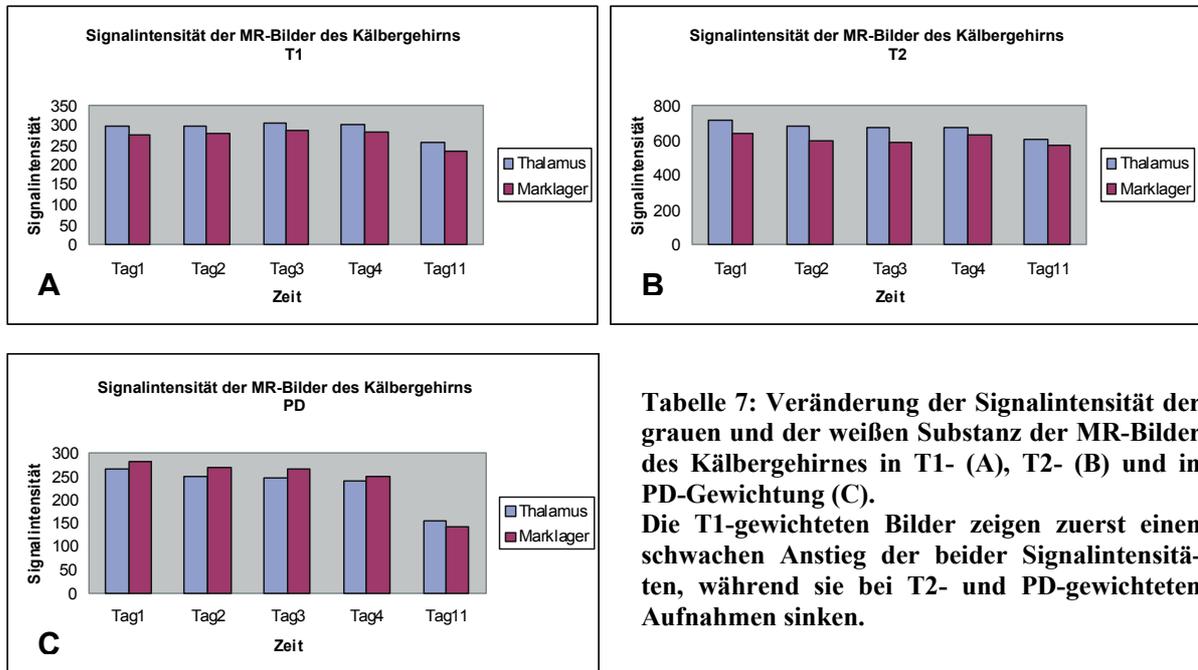
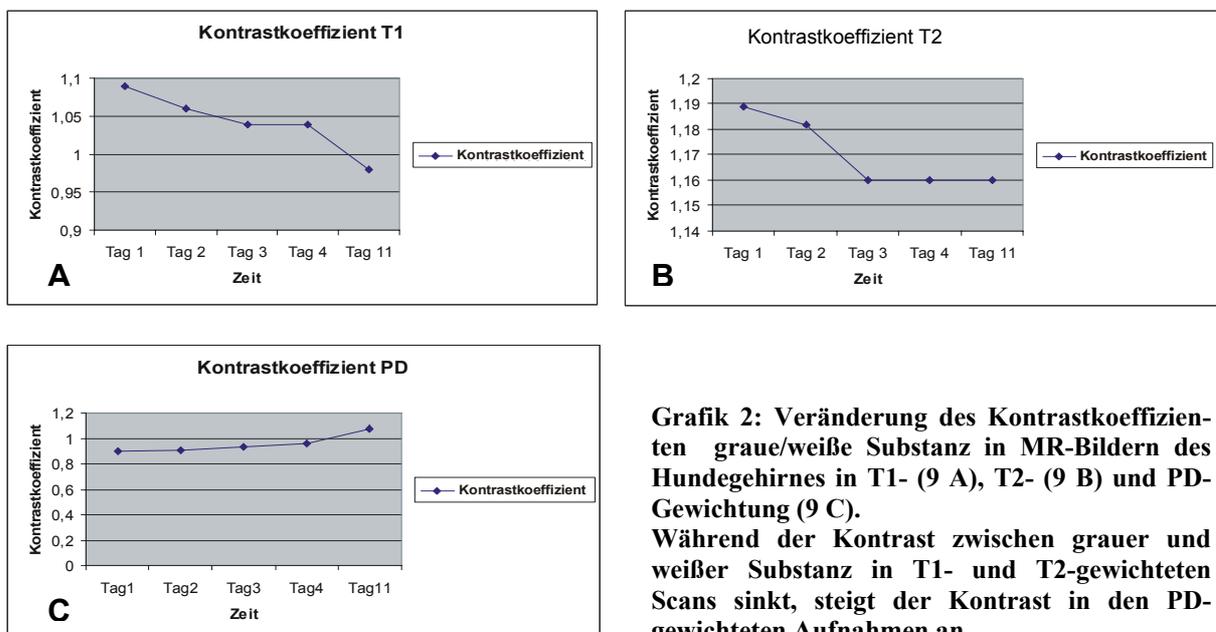


Tabelle 7: Veränderung der Signalintensität der grauen und der weißen Substanz der MR-Bilder des Kälbergehirnes in T1- (A), T2- (B) und in PD-Gewichtung (C).

Die T1-gewichteten Bilder zeigen zuerst einen schwachen Anstieg der beider Signalintensitäten, während sie bei T2- und PD-gewichteten Aufnahmen sinken.



Grafik 2: Veränderung des Kontrastkoeffizienten graue/weiße Substanz in MR-Bildern des Hundehirnes in T1- (9 A), T2- (9 B) und PD-Gewichtung (9 C).

Während der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz in T1- und T2-gewichteten Scans sinkt, steigt der Kontrast in den PD-gewichteten Aufnahmen an.

Rindergehirn

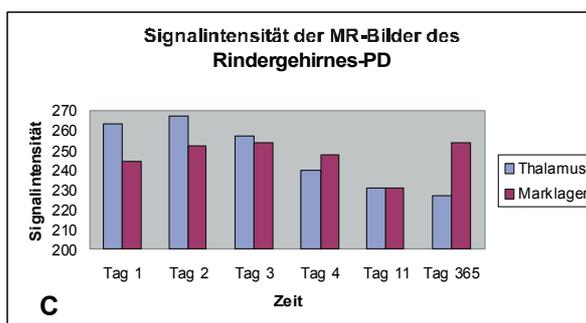
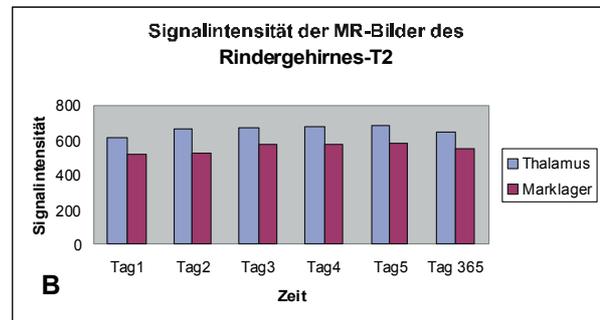
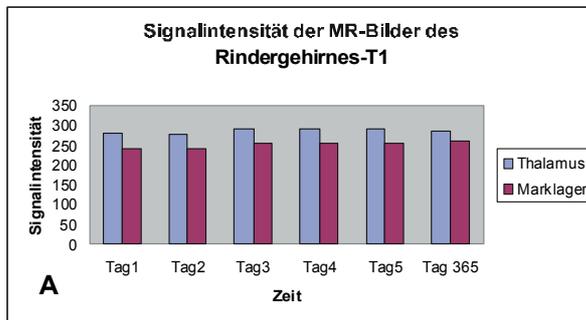
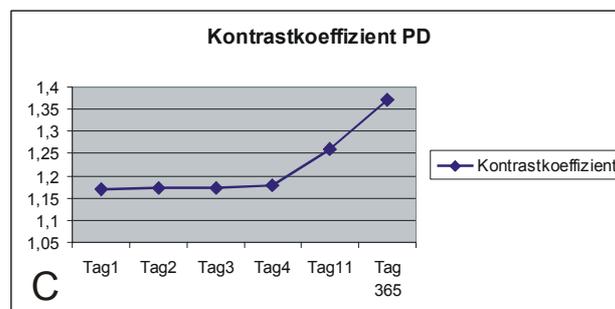
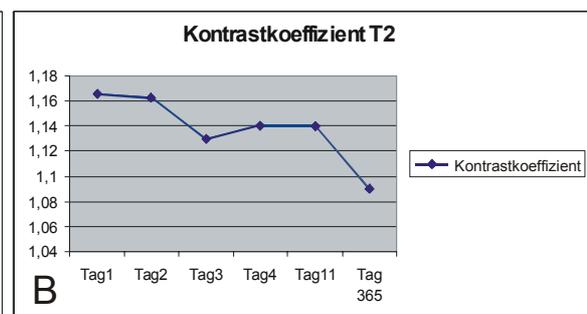
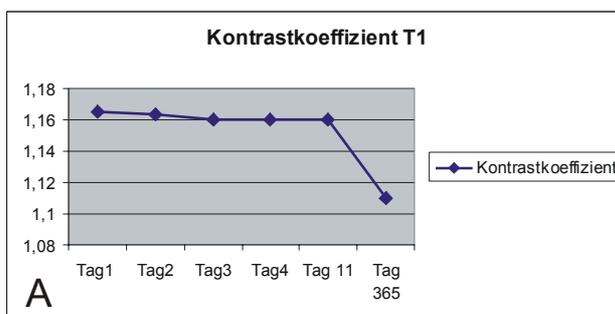


Tabelle 8: Veränderung der Signalintensität der grauen und der weißen Substanz in MR-Bildern des Rindergehirnes in T1- (A), T2- (B) und PD-Gewichtung (C). Die T1- und T2-gewichteten Bilder zeigen zuerst einen geringfügigen Anstieg bei der Signale. Nach einem Jahr ist die Intensität wieder etwas gesunken, liegt aber über dem Wert der nativen Aufnahme. Die Signale der PD-gewichteten Aufnahme sinken für die graue Substanz, steigen aber für das Marklager nach längerer Fixation, und zwar über den Ausgangswert.



Grafik 3: Veränderung des Kontrastkoeffizienten graue/weiße Substanz in MR-Bildern des Rindergehirnes in T1- (A), T2- (B) und PD-Gewichtung (C). Während der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz in T1- und T2-gewichteten Scans sinkt, steigt er in den PD-gewichteten Aufnahmen an.

Schlußfolgerungen für die Wahl der Kontrastgewichtung

Eine Abnahme des Bildkontrastes kommt durch die Veränderung der Signalintensität der einzelnen neuronalen Gewebe (graue und weiße Substanz) zustande, d. h. durch die zunehmende Angleichung der Signalintensität in T1- und T2-gewichteten Scans sinkt der Kontrast zwischen den beiden Geweben beträchtlich. Diese Veränderungen in der Signalintensität beruhen vermutlich auf der Veränderung der T1- und T2-Relaxationszeit durch das Formalin (siehe: Diskussion).

Nachdem sich die PD-gewichtete Aufnahme als die optimale intrinsische Abbildungsmodalität für Formalin-fixierte Präparate erwiesen hatte, konnte durch die schrittweise Modifikation der Aufnahmeparameter TE (Time of Echo) und TR (Time of Repetition) innerhalb der Bandbreite der PD-Gewichtung auch die extrinsische, also Geräte-bedingte Kontrast-Generierung, optimiert werden.

Bei dem Test ergaben die in Tabelle 9 gezeigten Einstellungen die besten Kontrasteigenschaften.

Aufnahmeparameter der PD-gewichteten Sequenz

Sequenz	2D Spin Echo
TR	1276
TE	12
NEX	32
Flip-Winkel	90°
Matrix	512x512
FOV	160x160 mm
Schichtdicke	2 mm
GAP	2 mm

Tabelle 9 : Ermittelte Aufnahmeparameter für die maximal kontrastreiche Abbildung neuronaler Substrukturen von Formalin-fixiertem Hirnmaterial bei PD-Gewichtung. FOV: Field Of View; GAP: Zwischenschichtabstand; NEX: Number of Exitations; TE: Time of Echo; TR: Time of Repetition.

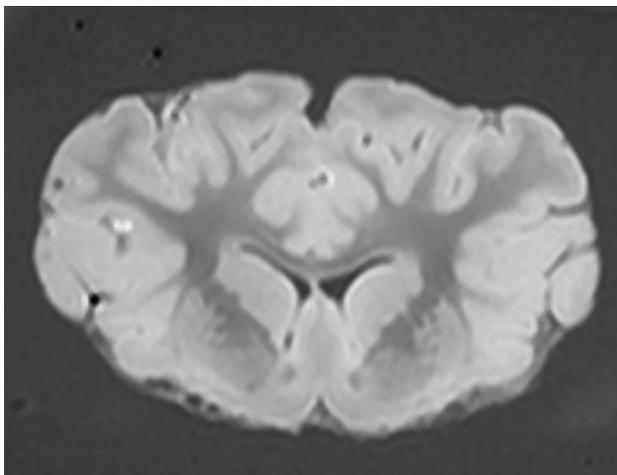


Abb. 26: MR-Schnittbild eines adulten Rindergehirnes. Die Aufnahme wurde entsprechend der in Tabelle 9 aufgeführten Parameter erstellt. Ein Kontrastverlust ist nicht zu erkennen. Allerdings ist eine mehr oder minder ausgeprägte Kontrastinversion gegenüber der nativen Aufnahme zu erkennen. Die graue Substanz stellt sich hyperintens dar, die weiße Substanz hypointens. In der nativen Aufnahme (s. Abb. 24A) sind die Verhältnisse teilweise umgekehrt.

Alternative Abbildungsmodi

Die große Stärke der MR-Tomographie ist die Variabilität des Bildkontrastes aufgrund der Veränderung der extrinsischen Parameter TR und TE. Zusätzlich ist durch den Einsatz von MR-Kontrastmitteln eine weitere Beeinflussung des Bildkontrastes möglich.

Wie sich erwiesen hat, stellt für Formalin-fixierte Präparate die PD-gewichtete Aufnahme den Abbildungsmodus der Wahl dar. Allerdings ist der Einsatz von Kontrastmitteln in PD-gewichteten Aufnahmen nicht möglich. Darüber hinaus sind PD-gewichtete Aufnahmen sehr zeitaufwendig.

Für die Visualisierung bestimmter Strukturen innerhalb des ZNS kann jedoch auch bei fixierten Präparaten der Einsatz von Kontrastmitteln erwünscht sein. Daher wurden Überlegungen angestellt, T1-gewichtete Aufnahmen so zu modifizieren, daß Bilder mit einem befriedigenden Kontrast und einem hohen Auflösungsvermögen zustandekommen.

Dazu wurde der Flip-Winkel auf 20° reduziert, so daß daraus sowohl eine schnellere Anregung als auch eine schnellere Relaxation der Protonen im fixierten Gewebe resultiert.

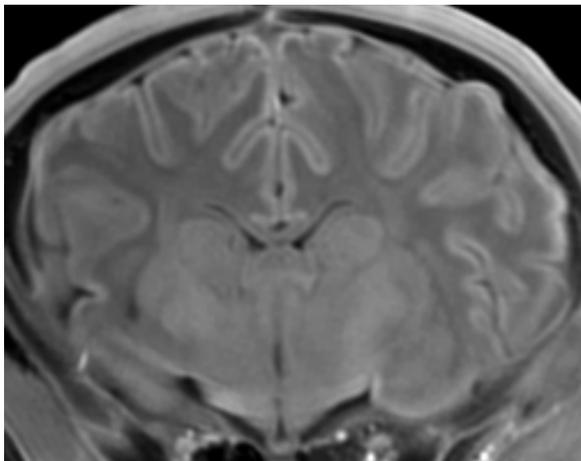


Abb. 27: T1-gewichtete Aufnahme eines fixierten Kälberhirnes. Modifizierter T1-gewichteter Aufnahme-modus mit herabgesetztem Flip-Winkel. In der Aufnahme sind trotz Fixation mit Formalin Details sehr gut zu erkennen.

Abbildungsmodi verschiedener Gewebe

Der Kontrast in einem MR-Schnittbild wird vor allem durch Unterschiede in der Signalintensität von grauer und weißer Substanz bestimmt. Wie bereits zuvor erwähnt, kommt es bei der Abbildung Formalin-fixierter Gehirne gegenüber Aufnahmen von Nativpräparaten zu einem Verlust des Kontrastes zwischen der grauen und der weißen Substanz. Die Fasermassen fixierter Objekte stellen sich im MR-Bild hypointens und meist sehr signalhomogen dar, während die graue Substanz als eine sehr hyperintense, helle Struktur imponiert (Abb. 28). Allerdings gibt es interessante Abweichungen von diesem Abbildungsmodus. So zeigt zum Beispiel die Hypophyse eine extrem hohe Signalintensität und stellt sich bei den Feten „Teje“ und „Berenike“ nahezu rein weiß dar (Abb. 28). Über die Ursache dieser Signalerhöhung kann nur spekuliert werden. Für die zeitgerechte Induktion der Geburt ist die Reifung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse von entscheidender Bedeutung. Fetales Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) löst eine Erhöhung des fetalen Kortisols aus, welches die Bildung von Progesteron in der Placenta senkt und beim Fetus darüber hinaus die Reifung der Lunge induziert. Durch hohe Kortikoidspiegel werden demnach die maternalen schwangerschaftserhaltenden Hormone zunehmend blockiert und die Geburt eingeleitet (Hoffman et al. 1976, 1977).

Die Bildung vergleichsweise großer Mengen ACTH zur Reifung in den späten Fetalperioden und zur Einleitung der Geburt könnten hier die Signalintensität der Hypophyse bestimmen, wozu ihr Fehlen bei Embryonen und jungen Feten passen würde. Bei adulten Tieren ist diese Hyperintensität nicht mehr vorhanden (Tzuka 1999).

Davon abgesehen enthalten die Zellpopulationen der Hypophyse allgemein eine große Menge Granula, in denen die Hormone der Drüse gespeichert werden. Diese „vakuoläre“ Organisation vermindert den Gehalt an freiem, ungebundenem Wasser, was wiederum die Relaxationszeiten verkürzt. In einer T1-gewichteten Aufnahme erscheinen Bereiche mit kurzen T1-Zeiten sehr signalintensiv. Da die Aufnahmen dieser Feten T1-gewichtet sind, käme der Einschluß der Hypophysenhormone insgesamt in Vakuolen als Ursache für eine abweichende Signalintensität ebenfalls in Frage.

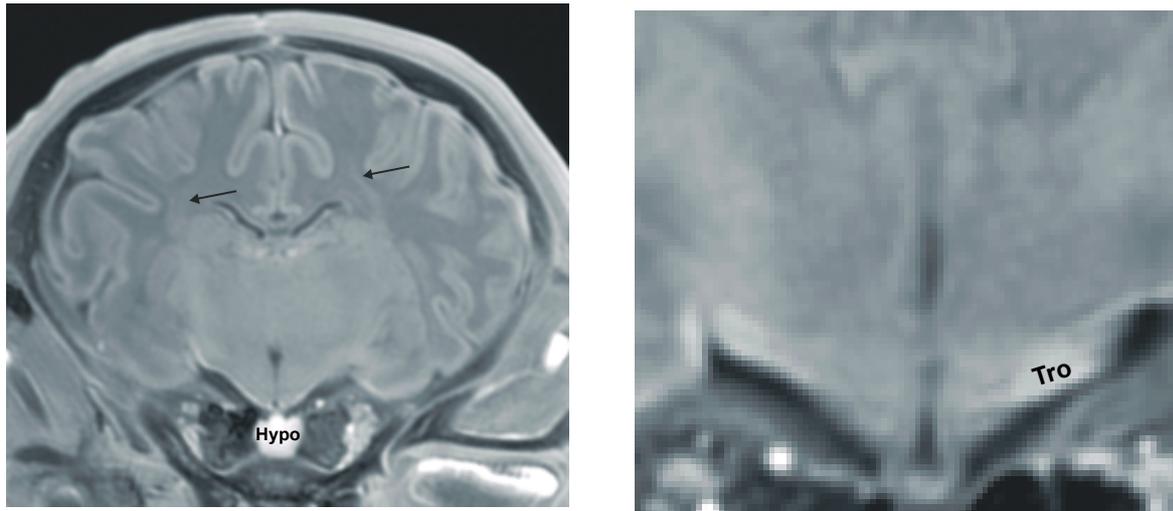


Abb. 28: Koronaler Schnitt durch das Gehirn von Fetus Nr. 6. Einige Strukturen zeigen auffällige Abweichungen vom normalen Abbildungsmodus: Die Radiatio optica und der Tractus opticus (B: Tro) (Pfeile Bild A) sind hyperintens, obwohl sie aus weißer Substanz bestehen. Eine weitere Abweichung stellt die extrem signalintensive Hypophyse dar (A: Hypo).

Eine weitere Auffälligkeit stellt die unterschiedliche Abbildung des Marklagers dar. Innerhalb der weißen Substanz sind Abschnitte einiger Fasersysteme signalintensiver als das umgebende Marklager, so z. B. die Radiatio optica (Pfeile in Abb. 28). Auch der Tractus opticus stellt sich sehr hell dar. Eine fundierte Erklärung für diesen Effekt liegt bislang nicht vor, es könnten sich hierbei allerdings um Anisotropieeffekte handeln, die durch die starke Bündelung im Tractus opticus hervorgerufen werden.

Unterschreiten die abgebildeten Strukturen eine gewisse Ausdehnung und / oder befinden sich graue und weiße Substanz in unmittelbarer Nähe zueinander, so wird der Kontrast zwischen den Geweben verringert. Hierbei handelt es sich um einen Artefakt der MR-Bildgebung, welcher als Partial-Volumen-Effekt bekannt ist. Dieser Effekt ist umso stärker, je geringer die Auflösung ist. Da beim Auslesen der MR-Signale jedes Voxel für sich als eine Signalintensitätsstufe erkannt und in einen Grauwert umgerechnet wird, ist es von großer Wichtigkeit, daß jedes Voxel nur ein Gewebe repräsentiert. Ist ein Voxel jedoch so groß, daß es zwei oder mehr verschiedene Gewebe umfasst, ergibt sich ein Mischsignal.

Das gleiche Phänomen kommt zustande, wenn sehr kleine Strukturen dargestellt werden sollen; es ist in den Gebieten des Thalamus und Hypothalamus der Feten gut zu erkennen, wo Kerngebiete durch sehr dünne Marklamellen voneinander getrennt sind.

4 Ergebnisse

4.1 Embryo Nr. 1, „Ahab“, SSL 18 mm Carnegie-Stadium 16

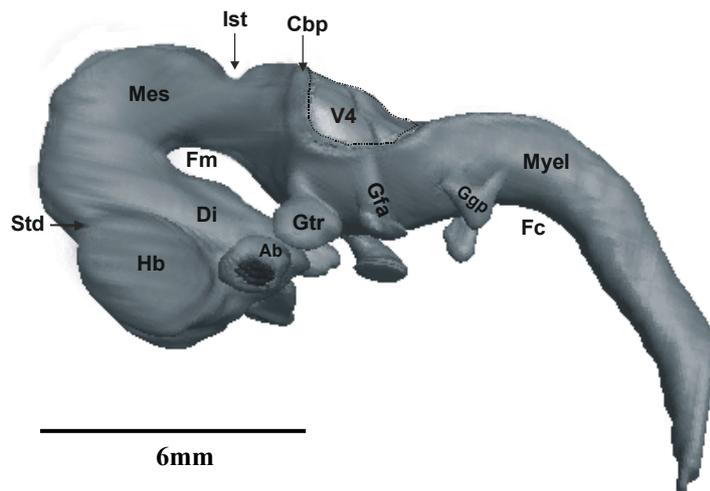


Abb. 29: Rinder-Embryo Nr. 1, SSL 18mm, Carnegie-Stadium 16. Seitenansicht des ZNS-Modells.
 Ab: Augenbecher (mit schwarz gefärbter Linse); Cbp: Kleinhirnplatte („rhombic lip“); Di: Diencephalon; Fc: Flexura cervicalis; Fm: Flexura mesencephalica; Gfa: Ganglion acustico-faciale; Ggp: Ganglion n. glossopharyngei; Gtr: Ganglion trigeminale; Hb: Hemisphärenbläschen; Ist: Isthmus rhombencephali; Mes: Mesencephalon; Myel: Myelencephalon; Std: Sulcus telodiencephalicus; V4: 4. Ventrikel, bedeckt vom primordiales Velum medullare. Allgemein: Maßstab gemessen als Distanz von der Vorderkontur bis Hinterende des Cerebellum.

Die Einordnung des Embryos Nr. 1 in das Stadium 16 erfolgt anhand einiger unverkennbarer Körpermerkmale, die in Tabelle 1 zusammengefaßt sind:

Auf der äußeren Oberfläche des Embryos werden die Aurikularhöcker der Ohranlage sichtbar, die Nasengruben sind an die Front des späteren Gesichts verlagert. Das sich entwickelnde Auge hebt sich deutlich pigmentiert von dem umgebenden Gewebe ab. Die ausgestülpten Augenbecher sind über die Augenstiele mit dem Diencephalon verbunden. In dem doppelwandigen Augenbecher befindet sich die vesikulär geformte Linsenanlage. Der Embryo besitzt vordere und hintere Extremitätenhöcker. Die Extremitäten sind noch im Knospentadium, Finger- und Zehenstrahlen noch nicht sichtbar.

Überblick über die Morphologie des Gehirns

Im Carnegie-Stadium 16 sind nach dem Schluß des Neuralrohres durch die Vereinigung der Ränder der aufgefalteten Neuralwülste charakteristische Landmarken der Hirnentwicklung entstanden. Die Bildung regionaler Formmerkmale läßt eine Einteilung in die Hauptabschnitte des Zentralnervensystems zu: Myelencephalon, Metencephalon, Mesencephalon, Diencephalon und Telencephalon können voneinander abgegrenzt werden. Die Anlagen der Hirnnerven und der Augen sind deutlich und der Hirnschlauch hat seine typische embryonale Gestalt durch die Ausbildung der Nackenbeuge (Flexura cervicalis, Abb. 29: Fc) und der Scheitelbeuge (Flexura mesencephalica, Abb. 29: Fm) erreicht.

Im Detail stellt sich das Zentralnervensystem selbst im Stadium 16 wie folgt dar:

Telencephalon

Am vorderen Ende des Prosencephalon (Telencephalon) befinden sich paarige ovoide Hirnbläschen als Anlagen der zukünftigen Hemisphären (Abb. 29: Hb). Zwischen ihnen zieht die Fissura interhemisphaerica vom rostralen Ende der Lamina terminalis bis nahe der Epiphyseanlage (Abb. 30 C). Hier teilt sie sich, wobei die Tochterfurchen beiderseits die Grenze zwischen dem Telencephalon und Diencephalon markieren (Sulcus telodiencephalicus, Abb. 29, 31: Std). Auf der inneren, ventrikulären Oberfläche entspricht die Vertiefung des Sulcus telodiencephalicus der Erhebung des Torus hemisphaericus (Abb. 30 A: The), welcher beiderseits die Verbindung der beiden Hemisphärenanlagen flankiert (Foramen interventriculare sive Monroi, Abb. 34, 37: Fm). Die Hohlräume im Inneren der Hemisphären stellen die Anlagen der Seitenventrikel dar. In diesem Stadium sind die Verbindungen der beiden zukünftigen Seitenventrikel miteinander und mit dem dritten Ventrikel noch weit geöffnet.

Den beiden Hemisphärenanlagen steht das Telencephalon impar oder medium gegenüber, welches durch die Lamina terminalis vertreten wird und im wesentlichen die Kommissurenplatte enthält (O'Rahilly und Müller, 1994).

Edinger (1905) bezeichnet den basalen, dickwandigen Teil der Hemisphärenblase, der den Ganglienhügel einschließt, als Hyposphärium, den dünnwandigen, dorsalen Teil als Episphärium. Betrachtet man die Innenfläche der Hemisphäre, so fällt am rostralen Ende des Torus hemisphaericus eine diskrete Erhebung auf, die Anlage des Ganglienhügels, die sich an der Grenze zwischen dem Seitenventrikel und dem dritten Ventrikel massiv nach innen vorwölbt (Abb. 32: Gh1). Hier entwickeln sich die Basalganglien (Abb. 30 C: Bsg), Nucleus caudatus und Putamen. In den Abb. 33 und 34 ist zu erkennen, daß die Erhebung des Ganglienhügels rostral auf einer Verdickung der ventrikelnahen Matrixschicht und im weiteren Verlauf nach caudal eher auf einer Verdickung der Intermediärschicht der Hemisphärenwand beruht. Ob der Randschleier (Abb. 35: Rs) sich bei Embryonen verschiedener Größe in seinen Ausmaßen verändert, ist in den MR-Bildern aufgrund des mangelnden Kontrastes schwer zu bestimmen. Die Unterscheidung aller drei Schichten kann nur in der starken Ausschnittsvergrößerung erfolgen (Abb. 35).

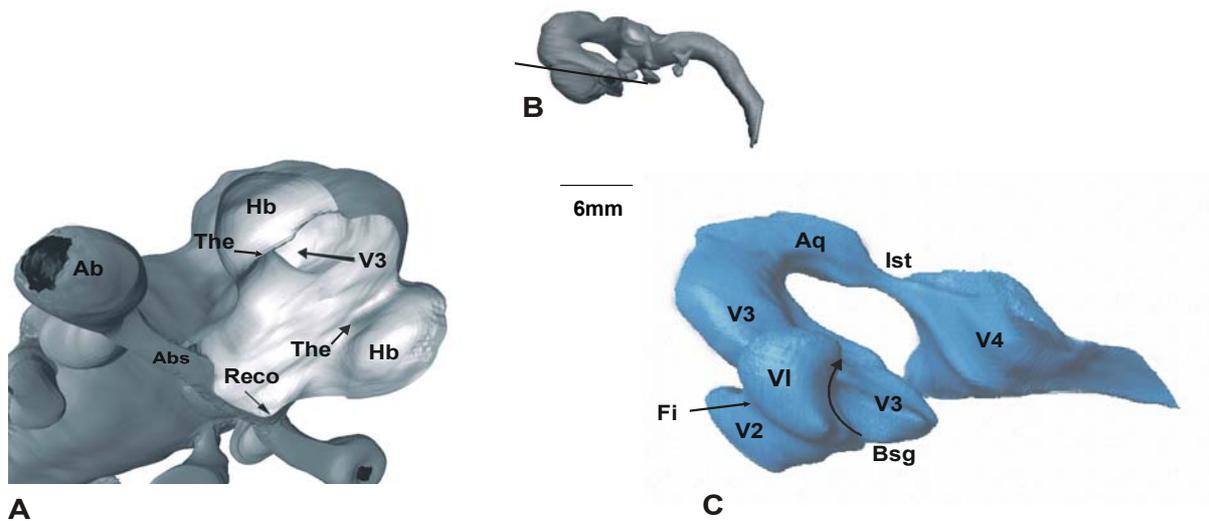


Abb. 30: A) Embryo Nr. 1, SSL 18mm, Carnegie-Stadium 16. Rostroventrolateralansicht Prosencephalon basal eröffnet, d. h. ohne Ektoderm und Mesoderm. B) Modell von Embryo Nr. 1 mit Angabe der Schnittebene des eröffneten Modells in A. C) Ventrikelsystem desselben Embryos von rostralateral links gesehen.

Ab: Augenbecher; Abs: Augenbecherstiel; Aq: Anlage des Aquaeductus mesencephali; Bsg: Einschnürung des Ventrikelsystems durch den linken Ganglienhügel; Fi: Fissura interhemisphaerica; Hb: Hemisphärenbläschen; Ist: Isthmus rhombencephali; Reco: Recessus opticus; The: Torus hemisphaericus; V1: Ventriculus lateralis (links); V2: Ventriculus lateralis (rechts); V3: 3. Ventrikel; V4: 4. Ventrikel.

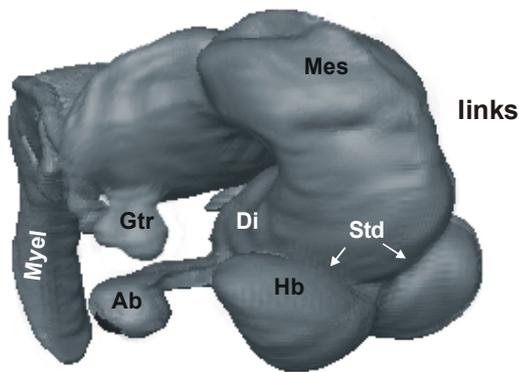


Abb. 31: Laterofrontalansicht (rechts) des Gehirns von Embryo Nr. 1, 18 mm SSL, Carnegie-Stadium 16. Ab: Augenbecher; Di: Diencephalon; Gtr: Ganglion trigeminale; Hb: Hemisphären-bläschen; Mes : Mesencephalon; Myel: Myelencephalon; Std: Sulcus telodiencephalicus.

Von der Riechgrube ausgehend verlaufen zahlreiche feine, hyperintense Strukturen in Richtung des Hemisphärenbläschens (Abb. 32). Im Vergleich mit entsprechenden histologischen Schnitten können sie als Riechfasern angesprochen werden, die in ihrer Gesamtheit den Nervus olfactorius bilden. Die Axone ziehen vom zukünftigen olfaktorischen Epithel der Riechplakode (Abb. 32: Oe) nach dorsal, um rostroventral in der Wand des Telencephalons die Anlage des Bulbus olfactorius zu induzieren (Abb. 38, nicht beschriftet).

Diencephalon

Das Diencephalon wird durch den Torus hemisphaericus deutlich vom Telencephalon abgegrenzt (Abb. 30: The). Es ist in seiner Ausdehnung etwa doppelt so hoch wie breit. Das Zwischenhirn wird in drei Hauptabschnitte unterteilt, den Hypothalamus, den Thalamus und den Epithalamus. Diese drei Abschnitte werden durch den Sulcus hypothalamicus und den Sulcus epithalamicus voneinander abgeteilt (Abb. 36).

Der Sulcus hypothalamicus verläuft in etwa auf derselben Höhe wie der caudal anschließende Sulcus limitans, der im Mesencephalon und im Rhombencephalon sowie im Rückenmark die Grundplatte von der Flügelplatte trennt. Die Sulci sind allerdings nicht homolog, da der Sulcus limitans bereits im Mesencephalon endet und der Sulcus hypothalamicus im Diencephalon neu entspringt. Die Unterteilung der Hirnwand in eine Grundplatte und eine Flügelplatte ist hier im Diencephalon deshalb nicht gerechtfertigt (O'Rahilly und Müller, 1994).

Die Epiphysenanlage ist bei Rinderembryonen bis zu einer SSL von ca. 20mm nicht über die Oberfläche des Prosencephalon erhaben und lediglich lichtmikroskopisch als Ependymverdickung von etwa 100 µm auszumachen (Turkewitsch 1936; Brack 1961). Im MRT kann die Epiphysenanlage aufgrund des fehlenden Kontrastes nicht sichtbar gemacht werden.

Am Boden des Diencephalon ist die prospective Adenohypophyse auszumachen, welche sich nach caudal an das ZNS (prospective Neurohypophyse) anlegt. Hier zeigt die Ventrikelwand eine Reihe von Recessus. Direkt hinter der Chiasmplatte senkt sich das Infundibulum in Form eines abgeplatteten Trichters aus dem Zwischenhirngrund dem Rachendach entgegen (Recessus infundibularis, Abb. 37: Rif). Die rostrale Fläche geht ohne sichtbare Grenze in die Chiasmplatte über, während der hintere Pol des Infundibulums sich deutlich gegen das übrige Diencephalon absetzt. An der Spitze des Kegels befindet sich die präsumptive Neurohypophyse. Die Anlage der Adenohypophyse als Ausbuchtung des pharyngealen Daches ist auf den hier gezeigten Scans nicht zu erkennen.

Der Recessus opticus (Abb. 37: Reco) ist zwar im Ansatz ausgebildet, setzt sich allerdings nicht in den Augenbecherstiel fort wie bei anderen Spezies (Martin 1912; Hochstetter 1919; Buhl und Oelschläger 1984 / 1988). Der Augenbecherstiel ist also erstaunlicherweise massiv. Ein Recessus praeopticus fehlt Embryo Nr. 1.

Den Übergang zum Mesencephalon markiert die Regio mamillaris mit dem Recessus mamillaris (Abb. 36: Rma) und der Anlage des Mamillarkörpers.

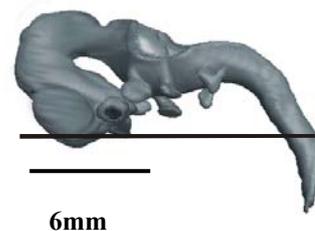
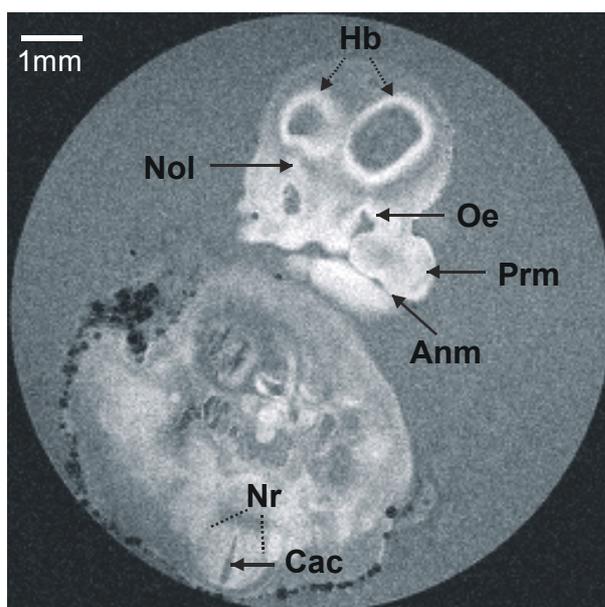


Abb. 32: Horizontalschnitt durch das ZNS von Embryo Nr. 1, 18 mm SSL, tangentialer Anschnitt der basalen Hemisphärenbläschen: Anm: Anlage des Mundwinkels; Cac: Canalis centralis; Hb: Hemisphärenbläschen; Nol: N. olfactorius; Nr: Neuralrohr; Oe: zukünftiges olfaktorisches Epithel, Riechplakode; Prm: Processus maxillaris.

Die 3D-Rekonstruktion des Gehirns rechts oben zeigt die Schnittebene des Scans (links).

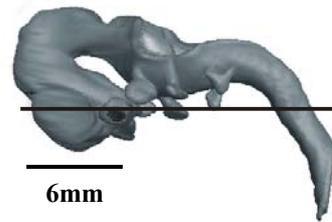
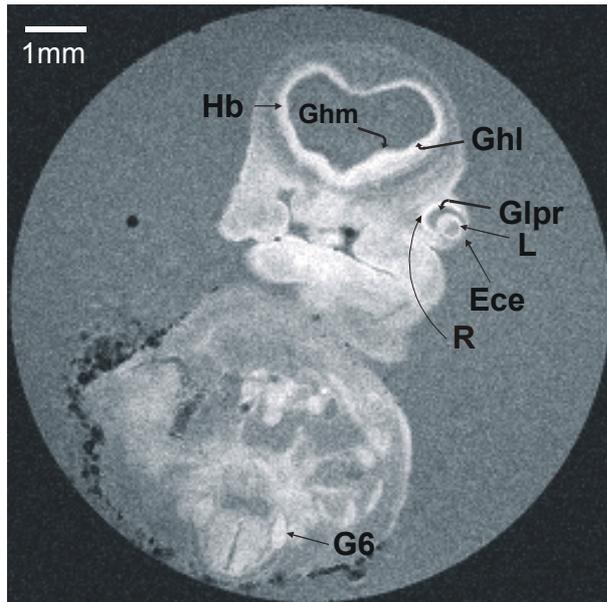


Abb. 33: Horizontalschnitt durch das ZNS von Embryo Nr. 1, 18mm SSL, in Höhe des Auges. Ece: Korneales Ektoderm; Ghl: Lateraler Ganglienhügel; Ghm: Medialer Ganglienhügel; GLpr: Primordialer Glaskörper; Hb: Hemisphärenbläschen; L: Linsenbläschen; R: Retina; G6: 6. Zervikalganglion.

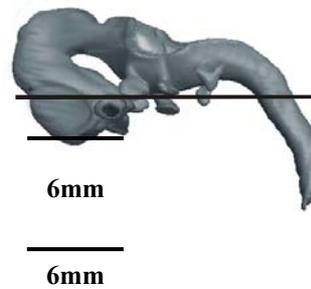
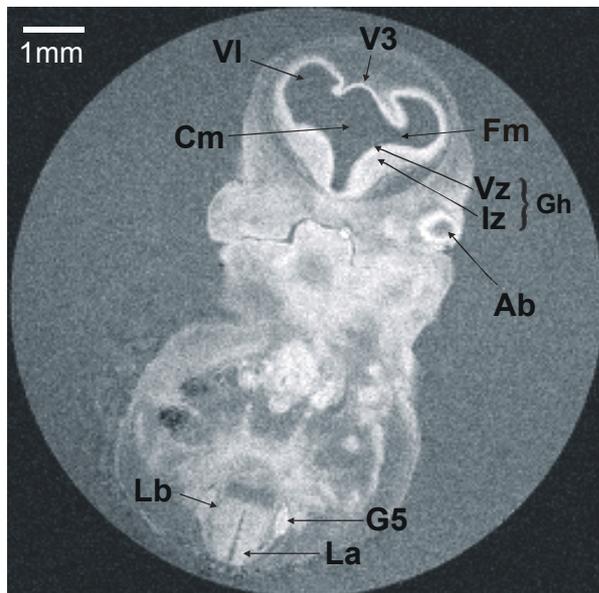


Abb. 34: Horizontalschnitt durch das ZNS von Embryo Nr. 1, 18mm SSL, im dorsalen Randbereich der Orbita. Ab: Augenbecher; Cm: Cavum Monroi; Fm: Foramen Monroi; Gh: Ganglienhügel, geschichtet in Vz = Ventrikulärzone und Iz = Intermediärzone (Kahle 1969); G5: 5. Zervikalganglion; La: Lamina alaris; Lb: Lamina basalis; VI: Ventriculus lateralis; V3: (Dach des 3. Ventrikel(s)).

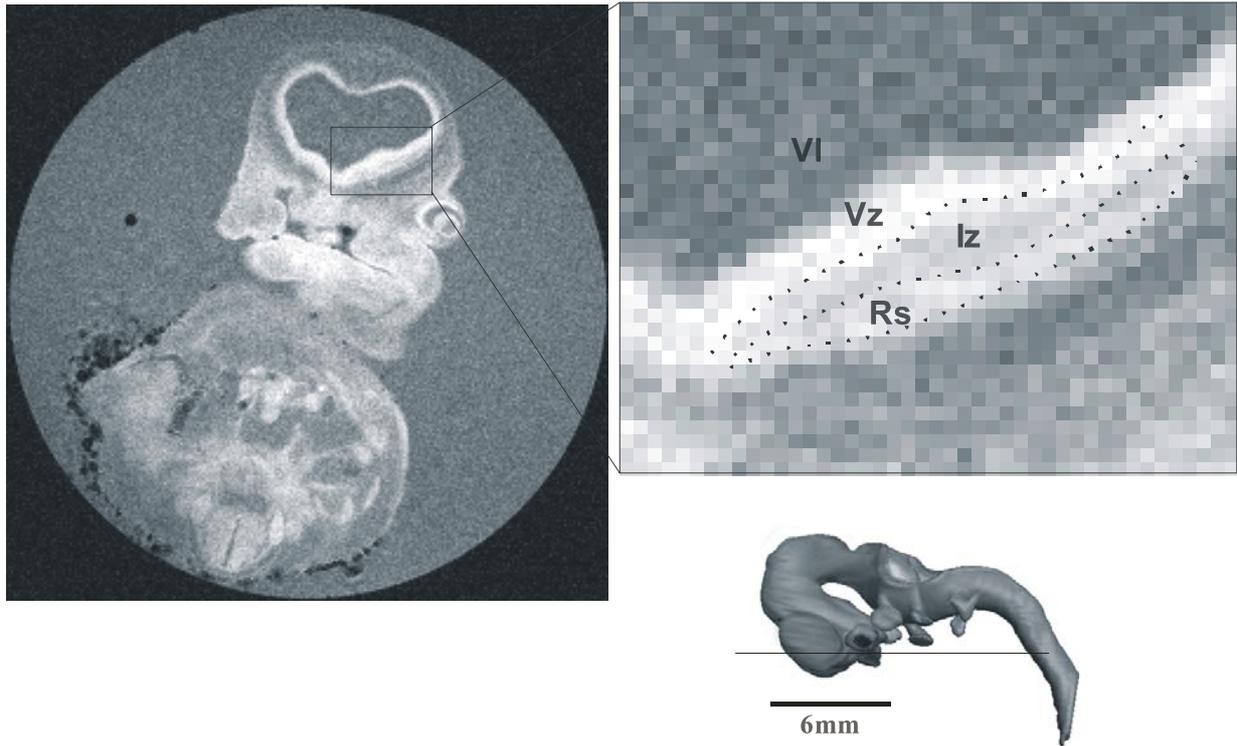


Abb. 35: Vergrößerter Ausschnitt aus der Hemisphärenwand von Embryo Nr. 1, mit deren Schichtgliederung. Die oberflächlichste, an den Seitenventrikel (VI) angrenzende Schicht ist die Ventrikulärzone (Vz). Sie stellt sich hyperintens dar. Die anliegende Intermediärzone (Iz) hebt sich von ihr und vom außen basal anliegenden Randschleier (Rs) durch eine etwas schwächere Signalintensität ab.

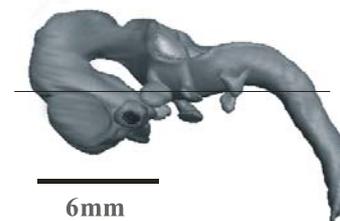
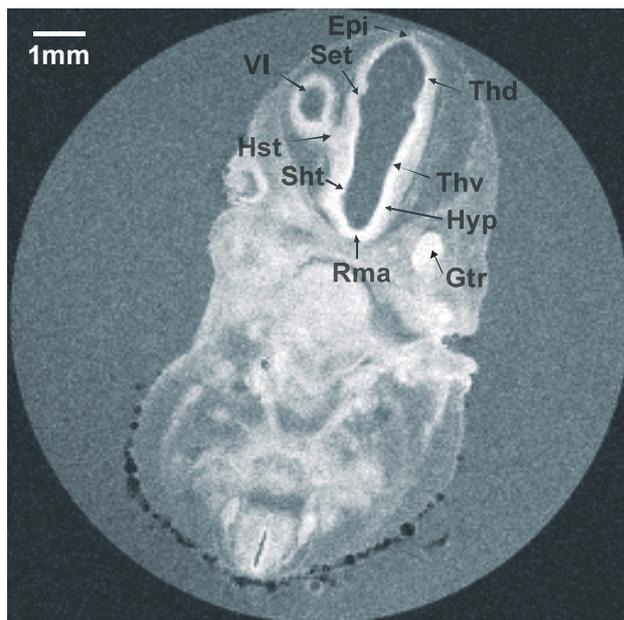


Abb. 36: Horizontalschnitt durch Embryo Nr. 1 am dorsocaudalen Pol der Hemisphären: Epi: Epithalamus; Gtr: Ganglion trigeminale; Hst: Hemisphärenstiel; Hyp: Hypothalamus; Rma: Recessus mamillaris; Set: Sulcus epithalamicus; Sht: Sulcus hypothalamicus; Thd: Thalamus dorsalis; Thv: Thalamus ventralis; VI Ventriculus lateralis.

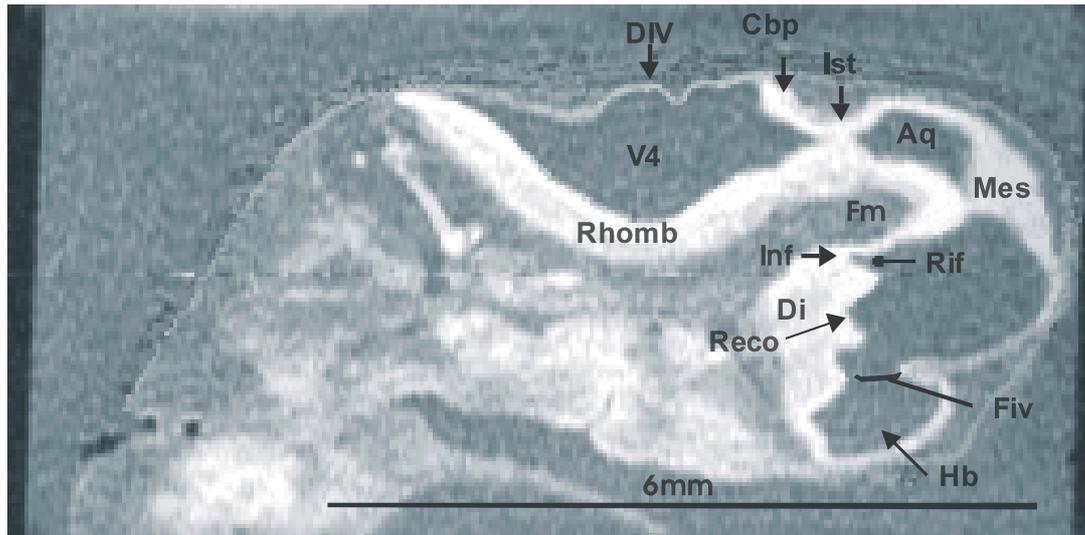


Abb. 37: Schräger parasagittaler Scan durch das ZNS von Embryo Nr. 1. Aq: Aquaeductus; Cbp: Kleinhirnplatte; Di: Diencephalon; DIV: Dach des 4. Ventrikels, später Velum medullare rostrale et caudale; Fm: Flexura mesencephalica; Fiv: Foramen interventriculare (Monroi); Hb: Hemisphärenbläschen; Inf: Infundibulum; Ist: Isthmus rhombencephali; Mes: Mesencephalon; Rhomb: Rhombencephalon; Rif: Recessus infundibuli; Reco: Recessus opticus; V4: Vierter Ventrikel.

Mesencephalon

Das Mittelhirn entspricht in seiner Morphologie noch weitgehend der des Neuralrohres. Es stellt sich durch seitliche Abplattung leicht hochoval dar. Der Sulcus limitans (Abb. 38: Suli) teilt das Mittelhirn in das basale Tegmentum mesencephali, welches der Grundplatte (Lamina basalis) des Neuralrohres entspricht, und das dorsale Tectum mesencephali (Abb. 38: Tec), welches aus der Flügelplatte (Lamina alaris) hervorgeht. Während das Tegmentum bis zum Stadium 16 bereits eine sichtbare Massenzunahme erfahren hat, ist das Mittelhirndach noch weitgehend undifferenziert. Das Tectum umfasst den Aquaeductus mesencephali kappenartig, wobei es in der Medianlinie zu einer leichten Gratbildung kommt. Dieser dorsalexponierte Grat fehlt anderen Säugerspezies und wird auch von Rockett (1993) in Studien der Mittelhirnentwicklung am Rind beschrieben, allerdings nicht benannt. Er wird in dieser Arbeit als Crista tecti mesencephali (Abb. 38: Ct) bezeichnet, wobei darauf hingewiesen wird, daß es sich hierbei um keine offizielle Bezeichnung der Nomina Embryologica handelt.

Im kaudalen Bereich kommt es zu einer leichten Ausbuchtung des Tectum mesencephali; innen befindet sich der Recessus mesencephali posterior, der die Anlage des darüber gelegenen Colliculus caudalis markiert (Rockett 1993). Das Mesencephalon ist in seinem Verlauf

stark U-förmig gekrümmt, so daß das Infundibulum gegenüber der späteren pontinen Region (Brückenbeuge) zu liegen kommt.

Rhombencephalon

Die Anlagen des Kleinhirns sind als beiderseitige Verdickungen der dorsalen Ränder der Flügelplatten (Rautenlippen) zu erkennen, welche zwischen dem Mittelhirn und dem vorderen Teil des IV. Ventrikels gelegen sind. In der Aufsicht bilden die Kleinhirnplatten (Abb. 38: Cbp) einen stumpfen Winkel, dessen Schenkel die rostrale Fossa rhomboidea begrenzen. Am Isthmus rhombencephali (Abb. 37: Ist) ist das Lumen des Ventrikelsystems zunächst eingengt, bevor es sich in den weitlumigen vierten Ventrikel eröffnet. Die Flügelplatten gehen im Metencephalon in das primordiale Cerebellum über. Die Rautengrube bildet den Boden des 4. Ventrikels (Abb. 37: V4), der in diesem Entwicklungsstadium einen verhältnismäßig großen Raum einnimmt. An der breitesten Stelle des Rautenhirns setzt sich die Rautengrube beiderseits in den Recessus lateralis (Abb. 37: Rel) fort, welcher hier mit dem Subarachnoidalraum kommuniziert (Apertura lateralis ventriculi quarti). Zur Scheitel- und Nackenbeuge tritt eine neue konvexe Biegung an der Unterseite der Hirnanlage hinzu, die Brückenbeuge (Flexura pontina).

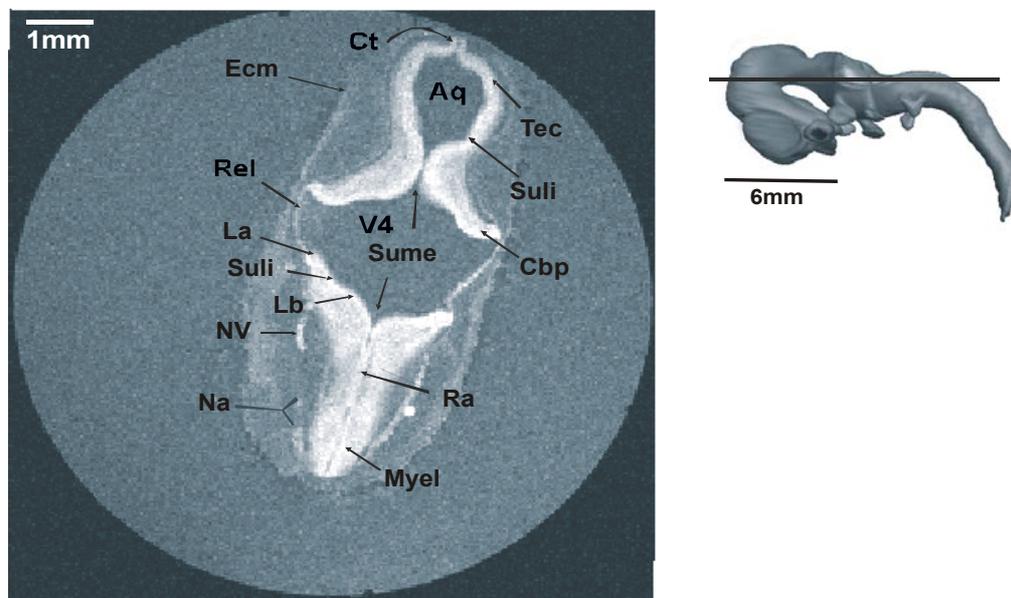


Abb. 38: Horizontalschnitt durch das ZNS von Embryo Nr. 1. Aq: Aquaeductus; Cbp: Kleinhirnplatte; Ct: Christa tecti mesencephali; Ecm: Ectomeninx; La: Lamina alaris; Lb: Lamina basalis; Myel: Myelencephalon; Nv: Wurzel des N. vagus; Na: Wurzel des N. accessorius; Ra: Raphe; Rel: Recessus lateralis; Suli: Sulcus limitans; Sume: Sulcus medianus; Tec: Tectum mesencephali; V4: 4. Ventrikel (Rautengrube).

Embryo Nr. 2, „Sekhem“, SSL 29 mm, Carnegie Stadium 23

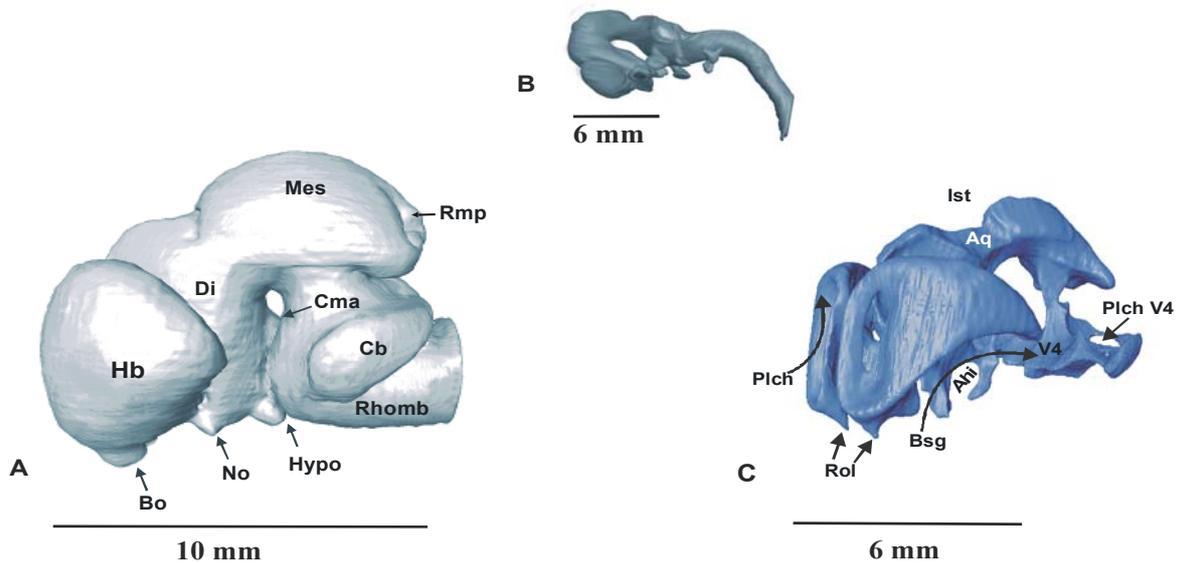


Abb. 39: A) Rekonstruktion des Gehirns von Embryo Nr. 2, SSL 29mm, Carnegie-Stadium 23, Lateralansicht. Abbildung B) zeigt das vorhergehende Stadium zum Vergleich. Die Formveränderungen der inneren Oberfläche des ZNS sind am Ventrikelsystem verdeutlicht (C; s. Text). Ahi: Aussparung des Ventrikels durch die Adhäsio interthalamica; Aq: Aquaeductus cerebri; Bo: Bulbus olfactorius; Bsg: Auswölbung des Seitenventrikels durch das Wachstum der Basalganglien; Cma: Region des Corpus mamillare; Cb: Cerebellum; Di: Diencephalon; Hb: Hemisphärenbläschen; Hypo: Hypophyse; Ist: Verengung des Aquaeductus durch den Isthmus mesencephali; Mes: Mesencephalon; No: Nervus opticus (nur im Ansatz dargestellt); Plch: Verdrängung des Ventrikellumens durch den Plexus chorioideus; Plch V4: Aussparung des Ventrikels durch den Plexus chorioideus der Rautengrube; Rol: Recessus olfactorius; Rhomb: Rhombencephalon; Rmp: Recessus mesencephali posterior.

Telencephalon

Gegenüber dem Embryo Nr. 1 von 18 mm SSL (Carnegie Stadium 16) sind die Hemisphärenbläschen hier deutlich größer, was mit einer weiteren Vertiefung des Sulcus/Torus hemisphaericus einhergeht. Die Anlagen der Hemisphären (Abb. 39: Hb) haben sich nach ventral und vor allen Dingen nach caudal in Richtung des Diencephalon ausgedehnt und flankieren nun dessen rostrale Hälfte. Dabei tragen die ehemals ovoiden Bläschen nun eine nach caudal (occipital) gerichtete, keilförmige Spitze; hier kündigt sich die Entwicklung des Temporallappens

an. Gleichzeitig wurde das Prosencephalon um 45° im Uhrzeigersinn gedreht und die Ebene der Flexura mesencephalica steht nun nicht mehr subhorizontal, sondern vertikal.

Das Wachstum der Hemisphären wird neben der Zunahme der Wandfläche und -dicke teilweise auch durch die Proliferation des Ganglienhügels verursacht, welcher die basale Oberfläche der Hemisphären nach außen drückt und sich gleichzeitig von basal und lateral gegen den Ventrikel vorwölbt. Am medialen Übergang des Hemisphärenbläschens zum Diencephalon, im Bereich des Foramen interventriculare, sind Gefäße in die embryonale Hirnwand eingewachsen und bilden in dieser ein dichtes Geflecht, welches einen großen Teil des Ventrikellumens einnimmt. Dies ist die Anlage des Plexus chorioideus (Abb. 40: Plch), welcher die Produktion des Liquor cerebrospinalis übernimmt.

An ihrer rostralen Rundung tragen die Hemisphärenanlagen nun das deutlich prominente Primordium des Bulbus olfactorius, welcher einen eigenen Ventrikel besitzt. (Abb. 40: Recessus olfactorius, Rol). Der Schichtenaufbau des Bulbus kann im MR-Bild nur begrenzt sichtbar gemacht werden. Man erkennt die dem Ventrikel anliegende Matrixschicht als dunkle (hypointense) Zone. Darauf folgend läßt sich die Differenzierungsschicht ausmachen, die sich etwas heller (hyperintenser) darstellt.

Die Riechfäden (Fila olfactoria), die in diesem Stadium bereits eine eigene Schicht bilden, können im MR-Bild nicht von der Intermediärschicht abgegrenzt werden.

Schichtaufbau der Hemisphärenwand

Der Koronalschnitt durch das Telencephalon von Embryo Nr. 2 läßt eine Unterteilung der Hemisphärenwand in das dorsale, dünnwandige Episphärium (Abb. 40: Eps) und das basale, kompakte Hyposphärium (Abb. 40: Hyps) erkennen. Den Übergang markiert eine deutliche Mulde (Abb. 40: *), welche den Ganglienhügel lateral begrenzt; der Ganglienhügel selbst wird durch eine flache Rinne in ein laterales und ein mediales Striatum unterteilt (Edinger 1905; Kahle 1969; Abb. 40: M, L).

Außen an der Matrixzone des Ganglienhügels kann eine Schicht ausgemacht werden, die sich in ihrer Signalintensität in geringem Maße sowohl von der der Matrixschicht, als auch von der der Differenzierungszone abhebt. Hochstetter (1919) beschreibt sie als Reservoir noch nicht differenzierter Zellen der Matrix, die nach und nach in die Peripherie abwandern. Er bezeichnete sie als „Keimlager“ (= Intermediärzone nach Hinrichsen 1990; Abb. 40: Kl).

Die Stärke der Matrixschicht und des sich anschließenden Keimlagers stellt im histologischen Schnitt ein sicheres Merkmal für die Differenzierung der Wandabschnitte des Hemisphärenbläschens dar. Im MR-Bild dagegen ist aufgrund mangelnden Kontrastes zwischen den Schichten nicht immer eine eindeutige Begrenzung der Wandabschnitte zu ziehen. In der Striatumregion der Wand liegt das Keimlager deutlich sichtbar zwischen der Matrix und der Differenzierungszone, während es am Übergang zum weiter dorsal gelegenen Inselabschnitt der Hemisphärenwand verschwindet (Abb. 40). Im paläokortikalen Abschnitt des Hyposphäriums stellen sich das Keimlager und auch die ventrikuläre Matrixschicht selbst schmaler dar.

Die neokortikale Rindenplatte (Abb. 40: Cop) des Telencephalon ist bei diesem Embryo als ein schmaler, hypointenser Streifen zu erkennen, der im Bereich des lateralen Episphärium die Oberfläche der Hemisphäre bedeckt. Eine Marginalzone (= spätere Molekularschicht) ist hier nicht angedeutet. Ventral zieht die Rindenplatte gegen den paläokortikalen Teil des Hyposphäriums, ohne eine sichtbare Verbindung mit ihm einzugehen. Nach dorsal verliert die Rindenplatte zusammen mit der Differenzierungszone an Breite um schließlich am Hemisphärenscheitel im neokortikalen Gebiet ganz zu verschwinden; die Matrix grenzt jetzt direkt an den schmalen Randschleier. Dieser verbreitert sich im Archicortex wieder und fehlt im Gebiet des späteren Hippocampus (Abb. 40: Hip) ganz.

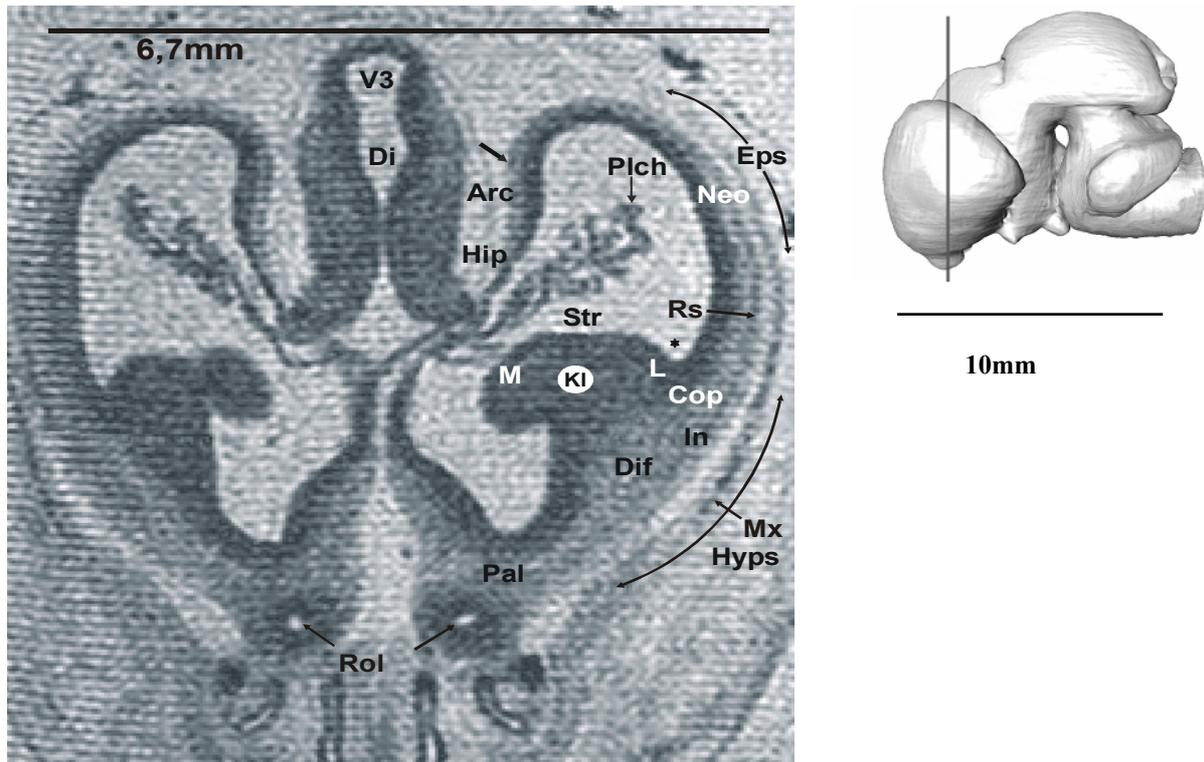


Abb. 40: Koronalschnitt durch Embryo Nr. 2, SSL 29 mm, Carnegie-Stadium 23. 35%ige Kontrasterhöhung des ursprünglichen Bildes. Schichten der Hemisphärenwand. Die Pfeile markieren die Grenzen von Archipallium, Palaeopallium und Insula.

Arc: Archipallium; Cop: Rindenplatte; Di: Diencephalon; Dif: Differenzierungszone; Eps: Episphärium; Hip: Hippocampusanlage; Hyps: Hyposphärium; In: Insula (Primordium); KI: Keimlager; L: Laterales Striatum; M: Mediales Striatum; Mx: Meninx primitiva; Neo: neopallialer Teil der Hemisphärenwand; Pal: palaeopallialer Anteil der Hemisphärenwand; Plch: Plexus chorioideus; Rol: Recessus olfactorius; Rs: Randschleier; Str: Striatumanlage; VI: Ventriculus lateralis; V3: 3.Ventrikel (beginnender Aquaeductus); Stern: dorsolaterale Begrenzung des Ganglienhügels.

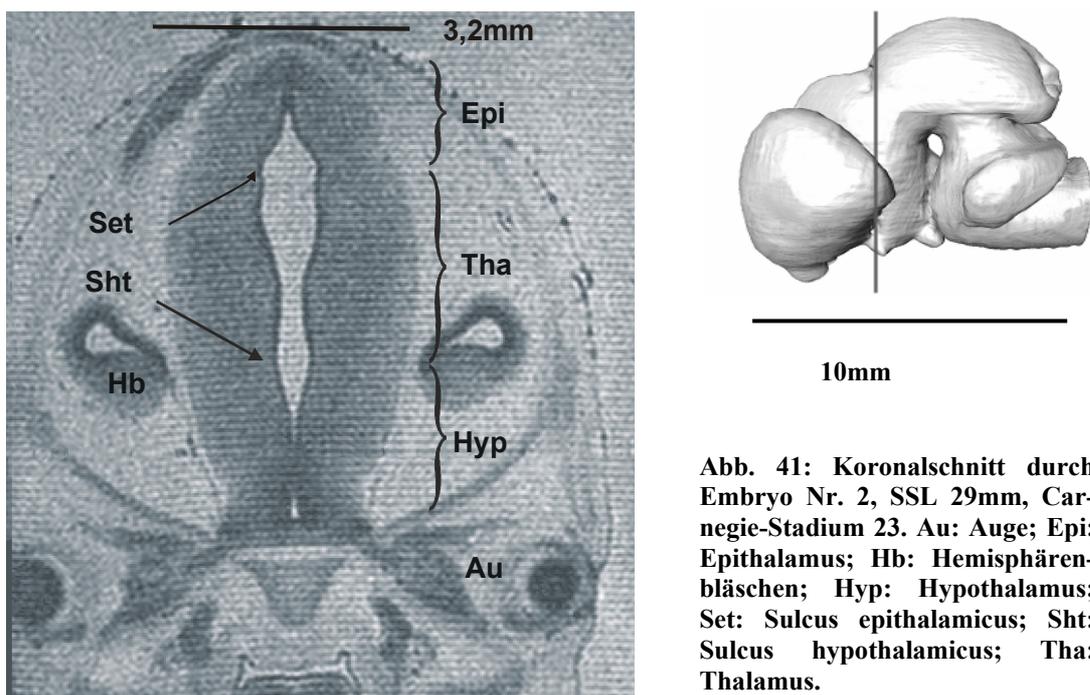


Abb. 41: Koronalschnitt durch Embryo Nr. 2, SSL 29mm, Carnegie-Stadium 23. Au: Auge; Epi: Epithalamus; Hb: Hemisphärenbläschen; Hyp: Hypothalamus; Set: Sulcus epithalamicus; Sht: Sulcus hypothalamicus; Tha: Thalamus.

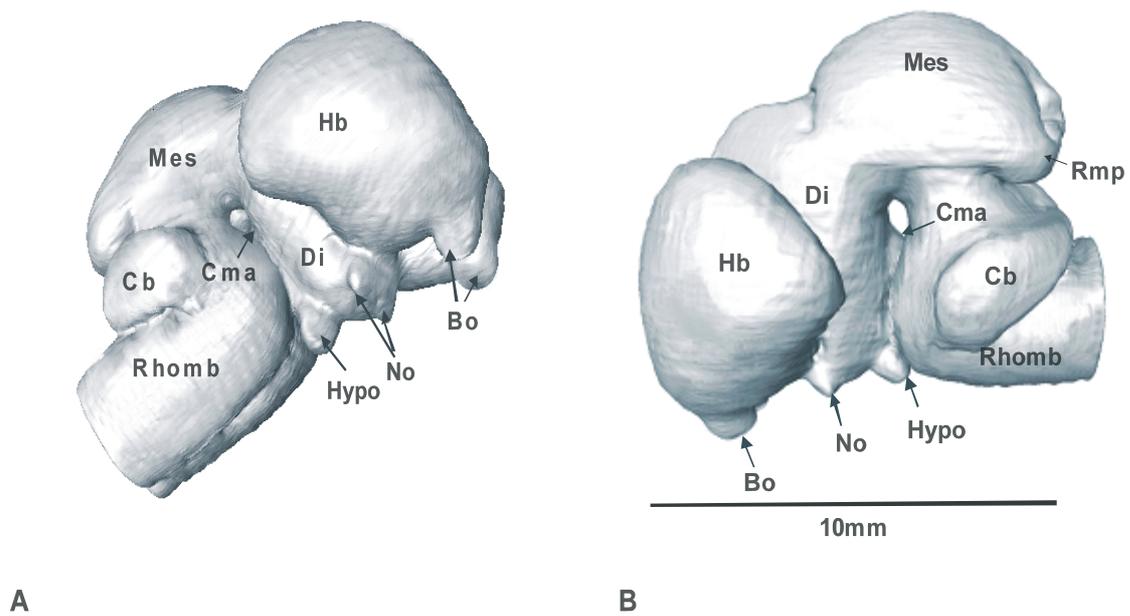


Abb. 42: Modell des Gehirns vom Embryo Nr. 2, 29 mm SSL, Carnegie-Stadium 23. A) Ventrolateralansicht, von rechts. B) Lateralansicht von links. Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Cma: Region des Corpus mamillare; Di: Diencephalon; Hb: Hemisphärenbläschen; Hypo: Hypophyse; Mes: Mesencephalon; No: Nervus opticus (nur der Ansatz dargestellt); Rhomb: Rhombencephalon; Rmp: Recessus mesencephali posterior (laterale Ausladung des Mittelhirnblindsackes. Buhl und Oelschläger, 1988; Hochstetter 1919; O’Rahilly und Müller 1994; Oelschläger und Kemp 1998).

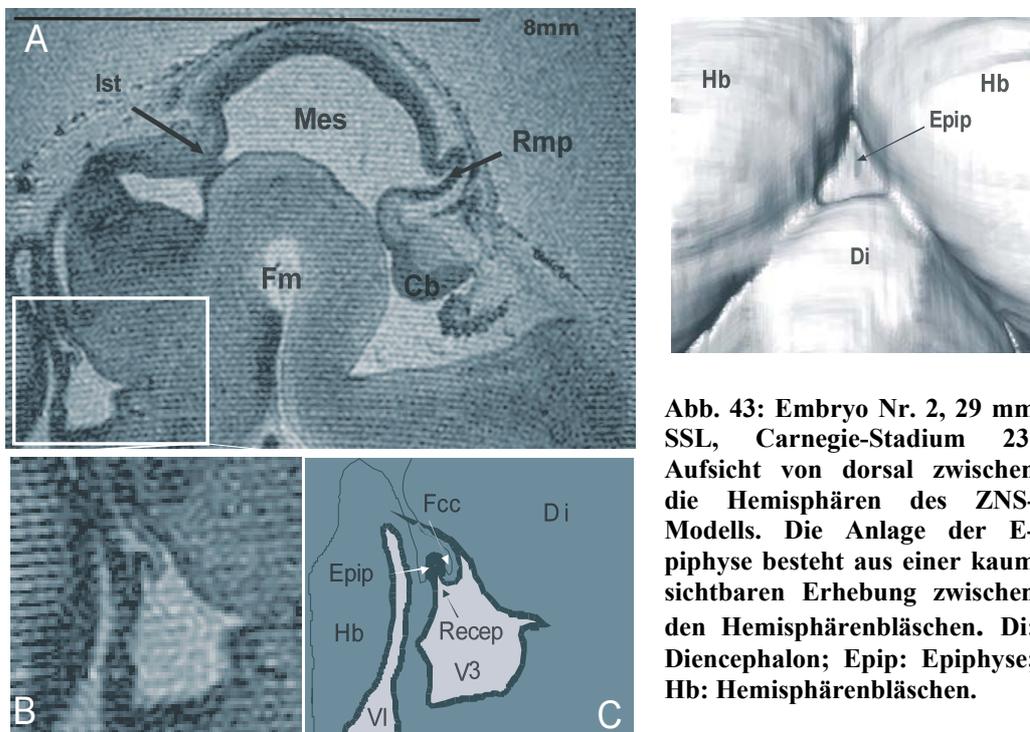


Abb. 43: Embryo Nr. 2, 29 mm SSL, Carnegie-Stadium 23. Aufsicht von dorsal zwischen die Hemisphären des ZNS-Modells. Die Anlage der Epiphyse besteht aus einer kaum sichtbaren Erhebung zwischen den Hemisphärenbläschen. Di: Diencephalon; Epip: Epiphyse; Hb: Hemisphärenbläschen.

Abb. 44: Embryo Nr. 2, 29 mm SSL, Carnegie-Stadium 23. Sagittalschnitt durch das Gehirn. A) Übersicht. Der weiß eingerahmte Bereich ist in Abb. B vergrößert dargestellt. C) Legendenabbildung zu B). Cb: Cerebellum; Di: Diencephalon; Epip: Epiphyse; Fcc: Fissura commissurae caudalis; Fm: Flexura mesencephalica; Hb: Hemisphärenbläschen; Ist: Isthmus mesencephali; Mes: Mesencephalon; Rmp: Recessus mesencephali posterior; Recep: Recessus epiphysialis; VI: Ventriculus lateralis; V3: 3. Ventrikel.

Diencephalon

Die Wände des Diencephalon sind gut entwickelt und der 3. Ventrikel ist zu einem engen Spalt umgebildet. Im ventralen Bereich berühren sich die Seitenwände und verdrängen das Lumen (Abb. 41). Allerdings ist dieses Phänomen auf den Hypothalamus beschränkt, die beiden Thalami sind frei. Der Sulcus epithalamicus und der Sulcus hypothalamicus teilen das Diencephalon gut sichtbar in den Epithalamus, Thalamus und Hypothalamus.

Hinter bzw. zwischen den Hemisphären ist als Anlage der Zirbeldrüse lediglich eine kaum sichtbare Erhebung zu erkennen (Abb. 43: Epip). Direkt dahinter und vor der Lamina quadrigemina imponiert median eine flache Vertiefung, welche als Fossa commissurae caudalis epithalamicae identifiziert werden kann (Abb. 44: Fcc). An der inneren Oberfläche des Ventrikelsystems befindet sich hier der Recessus epiphysialis, dessen Spitze in die Epiphysenanlage im Dach des 3. Ventrikels hineinreicht; direkt dahinter stülpt sich die Fossa commissurae caudalis in den Ventrikel ein. Die Anlage der Zirbeldrüse unterscheidet sich durch ihre geringere Signalintensität deutlich von der caudal anschließenden Commissura caudalis, welche erheblich signalintensiver ist (Abb. 44).

Am Boden des Diencephalon ist deutlich die Hypophyse zu erkennen, die an Größe gewonnen hat (Abb. 39, 44). Im Sagittalschnitt sind ihre beiden Anteile gut zu erkennen: die rostrale Adenohypophyse, welche deutlich granuliert und inhomogen erscheint, und die caudale, signalhomogenere Neurohypophyse. Der Recessus infundibularis zieht bis zur Spitze der Neurohypophyse.

Hinter der Hypophyse, kurz vor dem Übergang in die Flexura mesencephalica, bildet die Außenfläche des Diencephalon eine sichtbare Kante. Hier entwickelt sich das Corpus mamillare (Abb. 42: Cma), welches wie bei fast allen Huftieren und anders als beim Menschen und bei den Carnivoren äußerlich einheitlich gebaut ist, d. h. aus zwei Anteilen besteht, welche über eine Raphe miteinander verwachsen sind (Nickel-Schummer-Seiferle, 1992; Brauer und Schober, 1974; Ellenberger und Baum 1974).

Zwei Recessus grenzen die eigentliche Anlage des Corpus mamillare ab: Der Recessus mamillaris (Abb. 45: Rm), welcher gleichzeitig eine Grenze zum caudal liegenden Tegmentum mesencephali bildet, und der Recessus inframamillaris (Abb. 45: Rim), welcher die ventrale Begrenzung bildet.

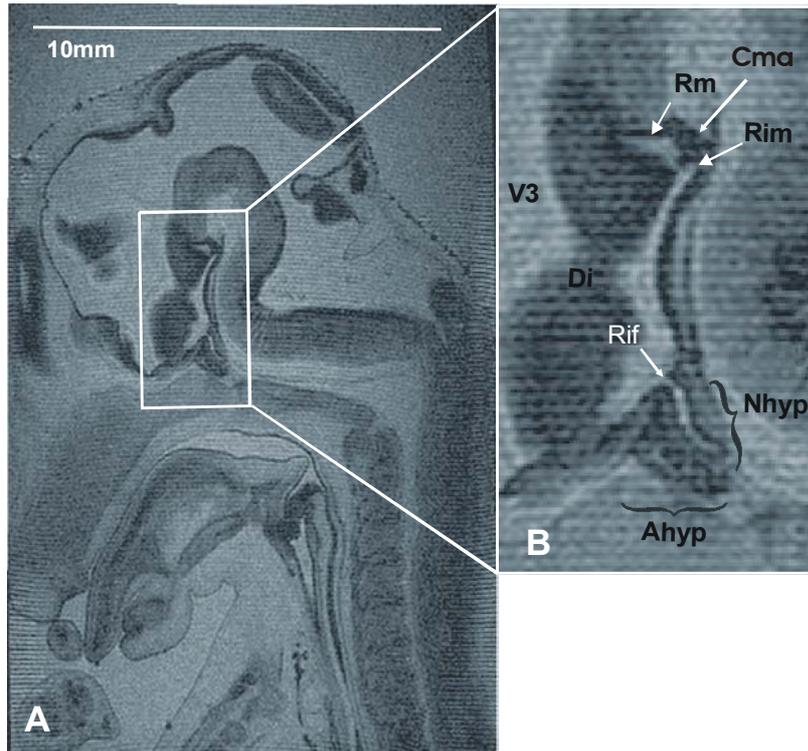


Abb. 45: Embryo Nr. 2, 29 mm SSL, Carnegie-Stadium 23. A) Übersicht eines Parasagittalschnitts durch den Zwischenhirnboden mit der Hypophysenregion; B) Detail. Ahyp: Adenohypophyse; Cma: Corpus mamillare; Di: Diencephalon; Nhyp: Neurohypophyse; Rif: Recessus infundibularis; Rim: Recessus inframamillaris; Rm: Recessus mamillaris; V3: 3. Ventrikel.

Mesencephalon

Beim Embryo mit 29 mm SSL ist die Wand des Mittelhirns verhältnismäßig dünn, d. h. das größte Volumen nimmt hier nach wie vor der 3. Ventrikel (zukünftiger Aquaeductus mesencephali) ein. An seinem caudalen Ende, unter dem Primordium des Colliculus caudalis, hat das Tectum eine Ausbuchtung gebildet, welche den Isthmus rhombencephali weit überragt. Sie wird als Recessus mesencephali posterior bezeichnet (laterale Ausdehnung des Mittelhirnblindsackes – caudal recess of primitive cerebral aqueduct, Hochstetter, 1919; Buhl und Oelschläger 1988; O’Rahilly und Müller, 1994).

Das Dach des Mesencephalon ist hier zusätzlich noch ventrikelwärts eingefaltet, was in Abb. 46 gut zu sehen ist. Diese Einfaltung scheint im Schnittbild durch eine ungleichmäßige Di-

ckenzunahme im rechten Teil des Tectums verursacht, wodurch die links der Mittellinie gelegene, schwächer ausgebildete Hälfte des Mittelhirndaches in den 3. Ventrikel hineingedrückt wird. Ob es sich bei dieser Einfaltung um einen Artefakt oder ein reales morphologisches Detail handelt, ist nicht eindeutig zu bestimmen. Eine asymmetrische fixationsbedingte Schrumpfung könnte ebenfalls zu dieser Asymmetrie führen, oder der tangentialen Anschnitt des Tectums links.

Rhombencephalon

Betrachtet man die Rekonstruktion des Gehirnes unseres Embryos von 29 mm SSL, so fallen gegenüber vorangegangenen Stadien folgende Veränderungen auf:

Durch die Verlagerung des Rhombencephalon in Richtung des Diencephalon wurde die Kleinhirnanlage gedreht, und ihr dorsaler Pol weist nun in Richtung der Rautengrube (Abb. 39). Ihr basaler Anteil hat sich weiter in rostraler und ventraler Richtung verdickt und ragt gut zu erkennen über die Seiten des Rhombencephalon heraus.

Im Mediosagittalschnitt des Embryos (Abb. 46) zeigt sich die genauere Struktur des embryonalen Kleinhirns. Die Lamina alaris der Rautengrube hat sich direkt hinter dem Mesencephalon zu einer mehr oder minder transversalen Doppelfalte aufgeworfen, die caudalwärts (rechts) an Dicke zunimmt. Die Kleinhirnanlage zeigt auch in der MR-Aufnahme einen deutlichen Schichtaufbau. Dabei lassen sich die unterschiedlichen Signalintensitätsstufen des MR-Bildes den Schichten der Kleinhirnplatte im histologischen Schnitt zuordnen (Abb. 46 B und C).

Der größte Anteil der Kleinhirnmasse wird von der Matrixschicht (Abb. 46: f, Mat) gebildet, die sich im MR-Bild hypointens (intensiv dunkel) darstellt. Nach rostral geht die Matrixschicht in das Tectum mesencephali über, nach caudal (unter Verdünnung bis auf eine Zellschicht) in das Dach des 4. Ventrikels (Tegmen ventriculi quarti). Unmittelbar hinter der Kleinhirnanlage ist das Dach durch das Eindringen von gefäßführendem Mesenchym in den Ventrikel eingestülpt. An dieser Stelle bildet sich die Anlage des Plexus chorioideus in Form einer transversal gestellten Falte mit zahlreichen Zotten (Abb. 46: Plch). Ventrikelwärts wird die Matrixschicht von einer schmalen Basalschicht (Abb. 46: Bas; g) gesäumt, die sich ins Mesencephalon hinein fortsetzt und sich durch ihre noch geringere Signalintensität von der Matrixschicht abhebt.

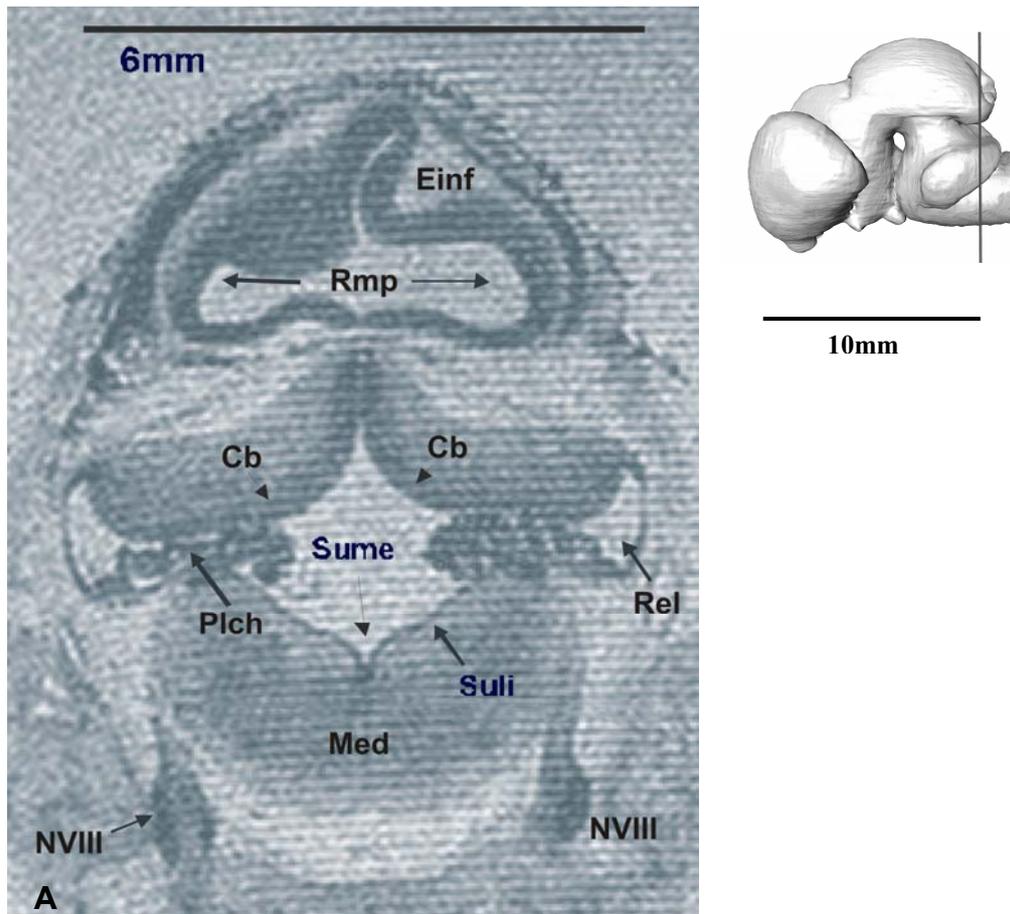
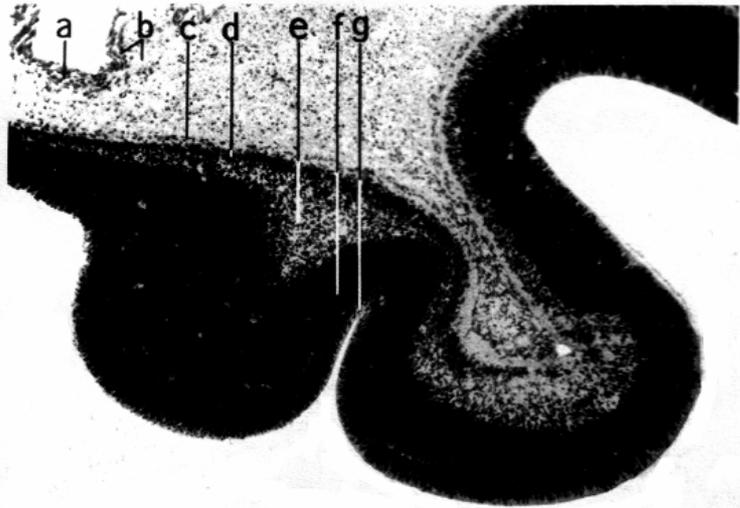


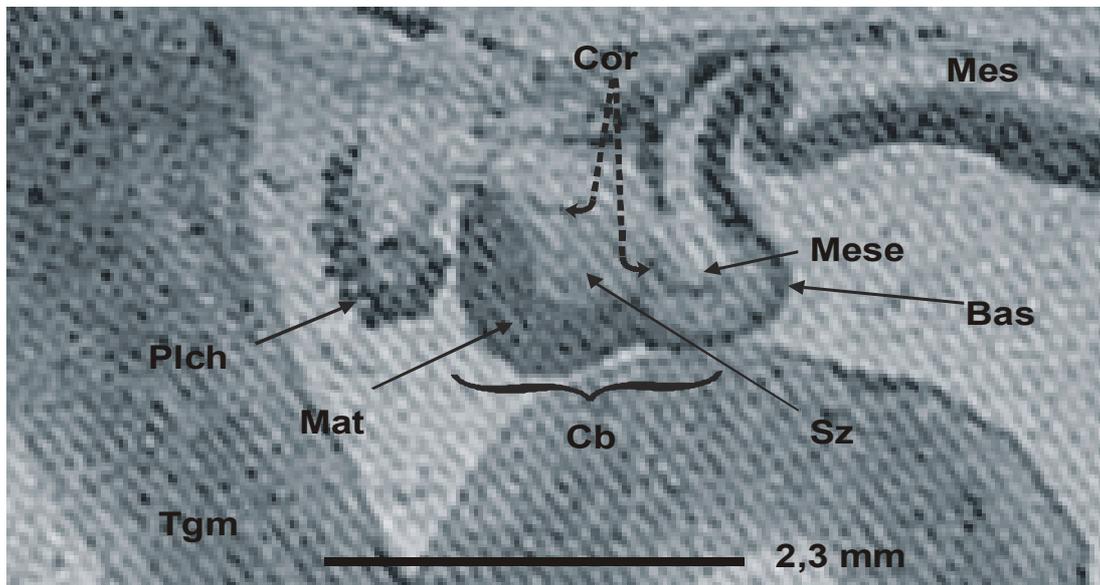
Abb. 46A: Koronalschnitt durch das ZNS des Embryos Nr. 2, SSL 29 mm, Carnegie-Stadium 23: Das Mesencephalon zeigt eine deutliche Einfaltung des Tectums (Einf).

Cb: Kleinhirnplatten; **Einf:** Einfaltung des Tectums, **Med:** Medulla oblongata; **Plch:** Plexus chorioideus; **Rel:** Recessus lateralis ventriculi quarti; **Rmp:** Recessus mesencephali posteriores; **Suli:** Sulcus limitans; **Sume:** Sulcus medianus; **NVIII:** Nervus vestibulocochlearis mit Ganglion acustico-faciale.

Trotz ihrer geringen Höhe von lediglich 2-3 Zellreihen ist die Cortexanlage (Abb. 46: Rindenplatte, Cor; d) als unterbrochene Linie am dorsalen Rand der Organanlage deutlich zu erkennen (KAUFMANN 1959). Ihre Signalintensität ähnelt jener der Matrixschicht und ihr rostrales Ende markiert den Übergang zum Mesencephalon. Zwischen der Cortexanlage und der Matrixschicht erkennt man die signalintensive (helle) Schwärmzone (Abb. 46: Sz; e).



B



C

Abb. 46 B und C: Sagittalschnitte durch das Rautenhirn von Rinder-Embryonen, rostral = rechts. B) histologischer Schnitt (Alter ca. 50 Tage, aus: Kaufmann 1959, ohne Maßstabsangabe) C) MR-Aufnahme von Embryo Nr. 2, SSL 29 mm, ca. 45 Tage. Die Bezeichnungen der Schichten in Abb. B sind im folgenden denen der hier gebräuchlichen Abkürzungen (Abb. C) zugeordnet.

Bas: Basalschicht (g); Cb: Cerebellum; Cor: Cortexanlage (d); Mat: Matrixschicht (f); Mes: Mesencephalon; Mese: Mesenchym (a- c); Plch: Plexus chorioideus; Tgm: Tegmentum; Sz: Schwärmzone (e).

4.3 Fetus Nr. 1: SSL 75 mm, „Alexander“ Štěrba-Stadium 6

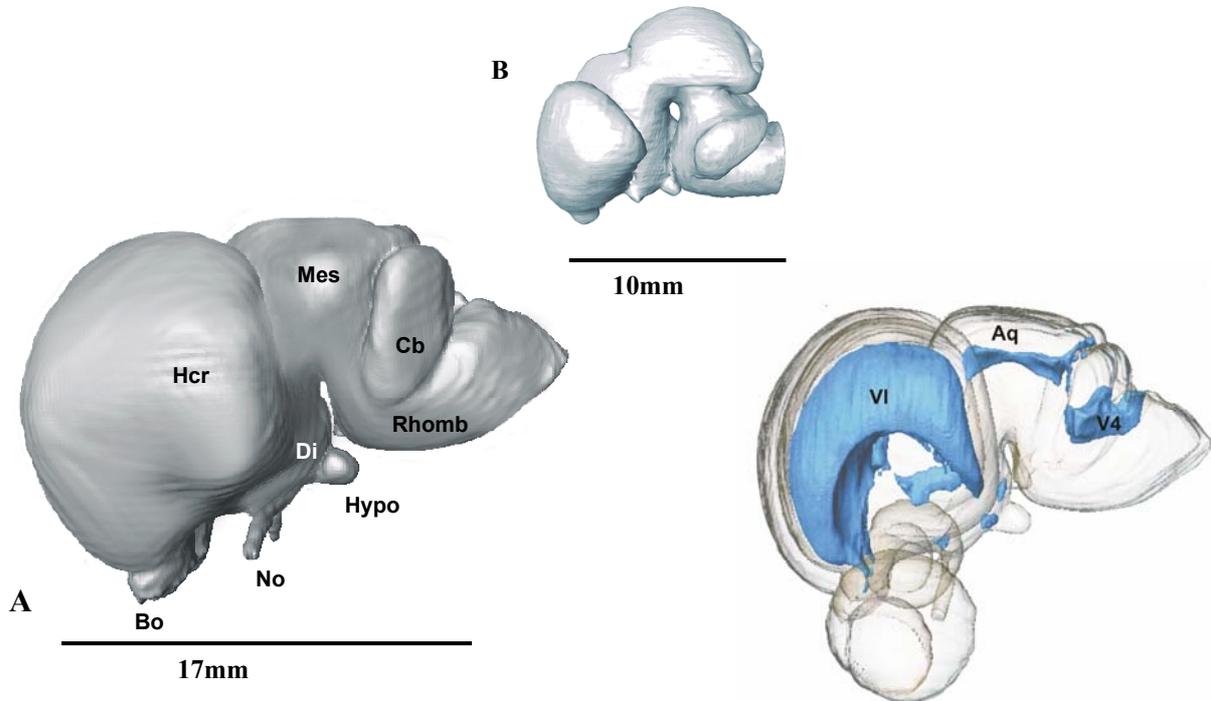


Abb. 47: Hirnmodell von Fetus Nr. 1 (A), SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6 sowie des Embryos Nr. 2 (B), SSL 29 mm, Carnegie-Stadium 23 in Seitenansicht. C) zeigt das Ventrikelsystem von Fetus Nr. 1.

Aq: Aquaeductus mesencephali; Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Di: Diencephalon; Hcr: Hemisphaerium cerebri; Hypo: Hypophyse; Mes: Mesencephalon; No: Nervus opticus (nur im Ansatz dargestellt); Rhomb: Rhombencephalon; VI: Ventriculus lateralis; V4: Vierter Ventrikel.

Telencephalon

Während im vorangehenden Stadium das Mesencephalon und das Metencephalon von außen betrachtet ähnlich große Anteile des Gehirns ausmachten, sind in diesem Štěrba-Stadium 6 die aus den Vorderhirnbläschen entstandenen Endhirnhemisphären die eindeutig dominierenden Strukturen.

Durch das Wachstum der Hirnbläschen wurden sowohl der Sulcus telodiencephalicus als auch die Fissura interhemisphaerica jeweils in einen engen Spalt umgewandelt und die einander zugewandten Flächen abgeplattet. Bisher sind die Hemisphären nicht miteinander verbunden; die Anlage eines Corpus callosum ist in keinem Schnittbild zu erkennen. Die beim Menschen und anderen Säugetieren gefundene Mantelkante, über welche die mediale Fläche in die

konvexen lateralen Anteile der Hemisphäre übergeht, ist beim Rind nicht sehr ausgeprägt und der Übergang daher eher abgerundet. Nach caudal flankieren die Hemisphären beiderseits das Diencephalon und erreichen dabei den vorderen Pol des Mesencephalon.

Auf der lateralen Fläche der Hemisphäre entsteht im Bereich der späteren Fissura lateralis cerebri eine seichte Einsenkung, indem hier der Hirnmantel (Pallium) offenbar im Wachstum zurückbleibt und durch die angrenzenden, rasch wachsenden neencephalen Anteile der Hemisphäre, vor allem den sich entwickelnden Temporallappen zunehmend verdeckt werden. Die Hemisphäre dehnt sich in rostraler und caudaler Richtung kreisförmig nach ventral um die prospektive Insula (Abb. 52: In) herum aus, wobei die Verbindungslinie zwischen den Basalganglien beider Seiten gewissermaßen die Achse der Rotation darstellt. Die Insula selbst beteiligt sich nicht daran (Kahle 1969). An der caudalen Fläche des Temporallappens schlägt sich der wachsende Hirnmantel hakenförmig um (Uncus).

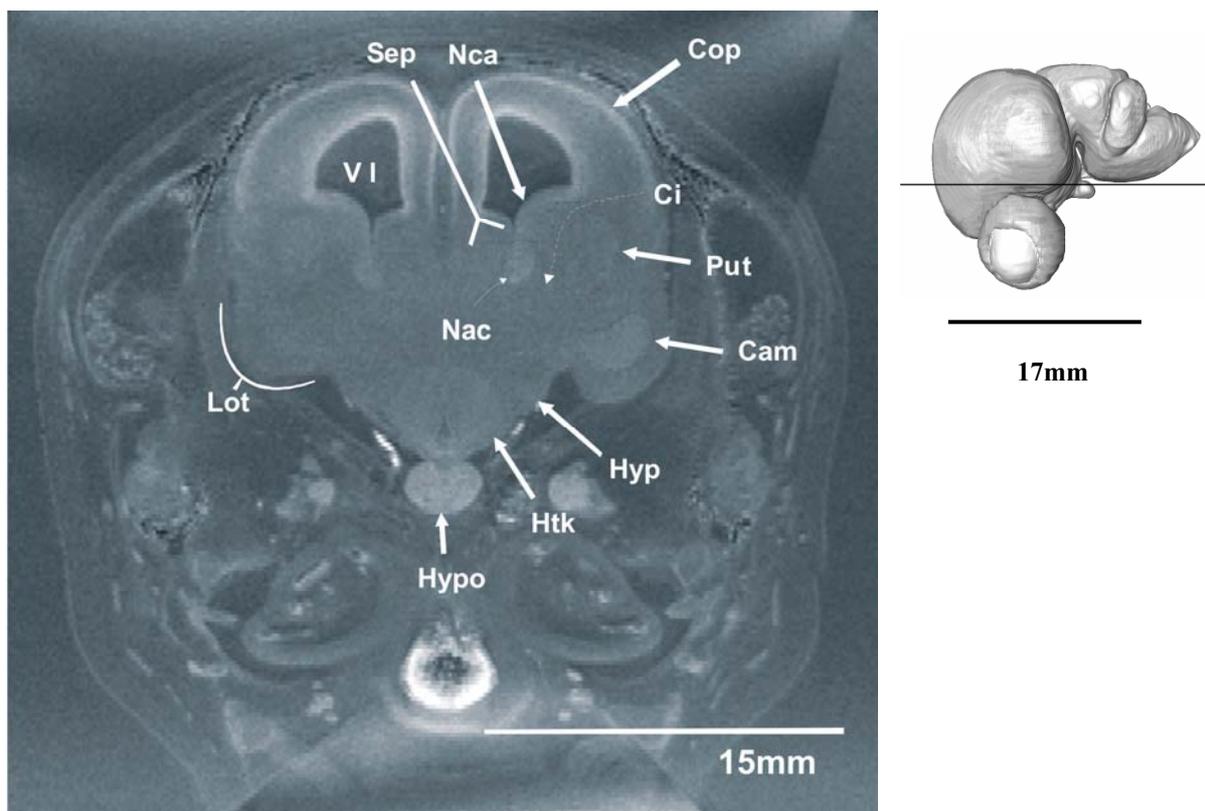


Abb. 48: Schräger Koronalschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Einige Kerngebiete sind umrandet dargestellt.

Cam: Corpus amygdaloideum; Ci: Capsula interna; Cop: Rindenplatte; Htk: Hypothalamuskern; Hyp: Hypothalamus; Hypo: Hypophyse; Lot: Lobus temporalis; Nac: Nucleus accumbens septi; Nca: Nucleus caudatus; Sep: Septumkerne; Put: Putamen; VI: Ventriculus lateralis.

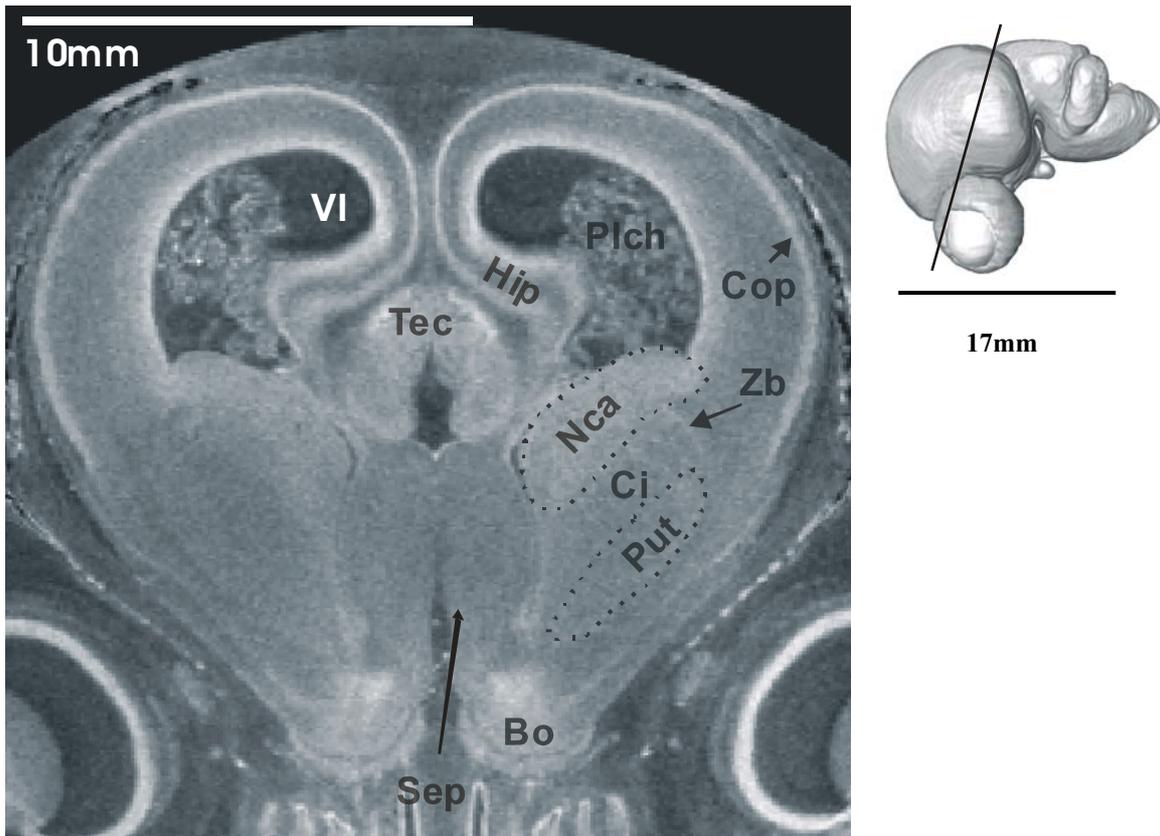


Abb. 49: Schräger Koronarschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Bo: Bulbus olfactorius; Ci: Capsula interna; Cop: Rindenplatte; Hip: Hippocampus; Nca: Nucleus caudatus; Sep: Septumkerne; Plch: Plexus chorioideus; Put: Putamen; Tec: Tectum mesencephali; Zb: Zellbrücken zwischen Nucleus caudatus und Putamen.

Mit der beginnenden *Temporalisierung* der Hemisphäre vollzieht sich auch die entscheidende Umwandlung des Seitenventrikels in seine endgültige Form. Dadurch weist bei dem Fetus von 75 mm SSL das caudale Ende des Seitenventrikels, welches vormals in Richtung des Mesencephalon wies, nach ventral und stellt damit das spätere Unterhorn dar.

Am rostralen Pol hat die Bildung des Vorderhornes begonnen, welches dann wie der Bulbus olfactorius nach rostral gerichtet ist (Abb. 47).

Der Ganglienhügel, welcher jetzt genau einen Halbkreis beschreibt, schiebt sich noch weiter in das Lumen des Ventrikels vor und bedingt dessen ventrale Einrandung (Abb. 47).

Ein Merkmal für den Eintritt von Fetus Nr. 1 in das fetale Entwicklungsstadium ist die beginnende Furchung der Hemisphärenoberfläche. Sie beginnt am caudalen Rand der Hemisphäre, im Bereich des Archicortex, d. h. auf der Medialfläche des Temporallappens. Von hier aus verläuft die Fissura hippocampi (Abb. 52: Fhi) im Bogen nach rostral in

Richtung der Kommissurenplatte. Allerdings ist dieser Spalt bei dem Fetus mit 75 mm SSL durch den Zuwachs der Hemisphären nach caudal, ventral und lateral äußerlich nur noch von basal sichtbar.

Die Hippocampusanlage (Abb. 52: Hip), begünstigt durch die Expansion der angrenzenden Rindenplatte, beginnt sich entlang der Fissura hippocampi in charakteristischer Weise in den Ventrikel einzufalten. Der Übergang vom Neopallium zum präsumtiven Archicortex ist auch im MR-Bild durch die Ausdünnung der Rindenplatte und die Verbreiterung des Randschleiers zu erkennen (Abb. 52). Die Area dentata bildet den am weitesten medial gelegenen Abschnitt des Archicortex (Abb. 52 : Ade).

Der Bulbus olfactorius (Abb. 49: Bo) als rostroventrale Ausstülpung des Großhirnbläschens ist bei dem Fetus mit 75 mm SSL gegenüber jüngeren Exemplaren schlanker und zeigt im MR-Schnittbild einen laminären Wandaufbau, der für den Entwicklungsstand des Fetus typisch ist. Die an das Ventrikelsystem direkt angrenzende hyperintense Matrixschicht (Abb. 50: Ma) gilt als das Ursprungsgebiet sämtlicher zentralnervöser bulbärer Neuronen (Czolgozewski 1998).

Die äußere Schicht besteht aus aggregierten Fila olfactoria (Abb. 50: Sterne), welche zusammen bulbusnah auch als Stratum fibrosum externum bezeichnet werden. Diese zeigt eine ähnliche Signalintensität wie die Intermediärschicht (Abb. 50: Ims), welche jenseits der peripheren Nervenzellschicht (Abb. 50: Pnz) gelegen ist.

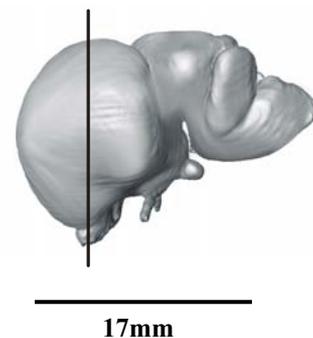
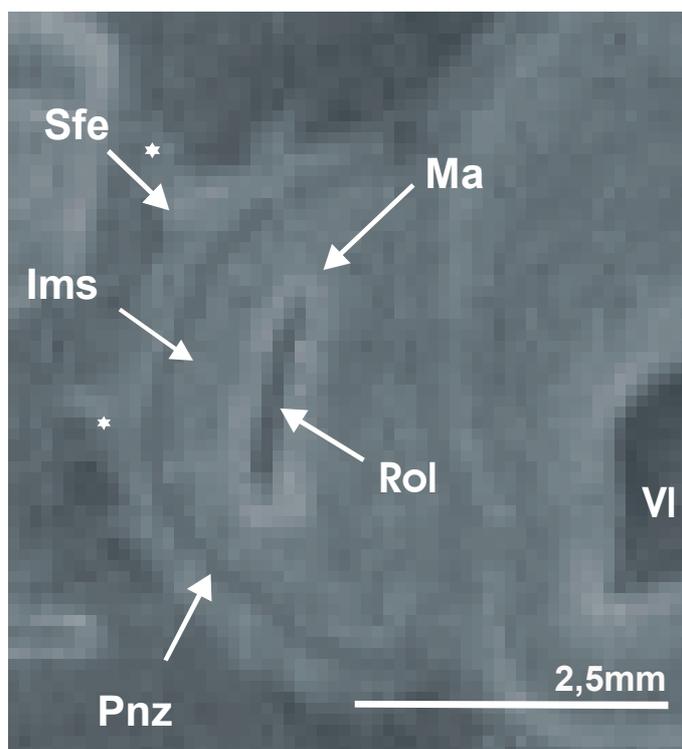


Abb. 50: Schräger Koronarschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 1, 75 mm SSL, Štěrba-Stadium 6, in Höhe des Bulbus olfactorius; Detail des Bulbus olfactorius, in die Horizontale gedreht. Ims: Intermediärschicht; Ma: Matrix; Rol: Recessus olfactorius; Pnz: Periphere Nervenzellschicht; Sfe: Stratum fibrosum externum; VI: Seitenventrikel; Sterne: Fila olfactoria.

Schichtaufbau der Hemisphärenwand

Im Hyposphärium des Fetus mit 75 mm SSL ist die Striatumanlage weiter ausdifferenziert als beim vorangehenden Embryo mit 29 mm SSL. Auch sind weitere Strukturen hinzugekommen, welche ihrer Hyperintensität gemäß als weitere Anteile der zentralen grauen Substanz gelten können (Abb. 48, 49).

Der Koronalschnitt zeigt ventrolateral des Seitenventrikels den rostralen Ausläufer der Striatumanlage, den Nucleus caudatus (Nca). Medial davon wölbt sich das Septum vor, weshalb der Ventrikel hier nur als schmaler Spalt zwischen den beiden Kerngebieten vorhanden ist. Die Capsula interna trennt als hypointenser Streifen die Anlage des Nucleus caudatus von der zweiten Komponente des Striatums, dem Putamen. Dieser Kern liegt als langgestreckte, hyperintense Struktur ventral bzw. ventrolateral des Nucleus caudatus. Beide Kerne sind über Zellbrücken miteinander verbunden, welche die Capsula interna durchsetzen (Abb. 49: Zb). Basal am Vorderhorn des Seitenventrikels liegt der eiförmige Nucleus accumbens septi, welcher im MR ebenfalls hyperintens abgebildet wird (Abb. 48: Nac).

Weder der Globus pallidus noch das Claustrum sind bei Fetus Nr. 1 in den MR-Aufnahmen eindeutig von den anderen Kerngebieten abzugrenzen. In einigen Scans scheint das Putamen nicht einheitlich zu sein, so daß man vermuten könnte, hier handele es sich um zwei Kerne. Allerdings beschränkt sich diese Beobachtung lediglich auf 2 Schnittbilder, weshalb hier guten Gewissens keine Abgrenzung getroffen werden kann. Ähnliches gilt für das Claustrum.

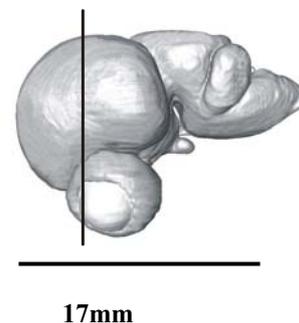
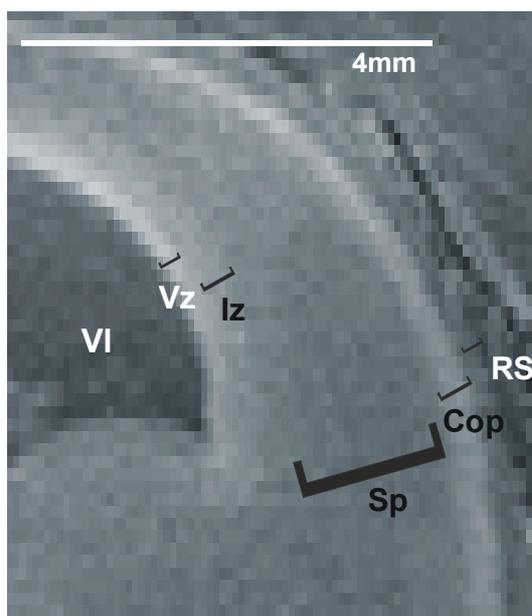


Abb. 51: Detailvergrößerung eines koronalen Schnittbildes durch den Hirnmantel von Fetus Nr. 1, 75 mm SSL. Cop: Rindenplatte; Iz: Intermediärzone; Rs: Randschleier; Sp: Subplate zone (sekundäre Rindenzone); VI: Ventriculus lateralis; Vz: Ventriculärzone.

Eindeutiger ist im MR-Bild die typische fetale Gliederung des Hirnmantels zu identifizieren; Abbildung 51 zeigt diesen Schichtenbau des Pallium recht gut. Zur äußeren Oberfläche der Hemisphäre hin wird die Rindenplatte (Abb. 51: Cop) durch den Randschleier (Abb. 51: Rs) begrenzt; er wird auch als Marginalzone oder Lamina I bezeichnet. In die Tiefe folgt auf die Rindenplatte eine hypointense Schicht, welche in ihrer Signalintensität dem Randschleier ähnelt (sekundäre Rindenzone; "subplate zone"; sp).

Isointens zur Rindenplatte ist die sich anschließende Differenzierungs- oder Intermediärzone (Iz). Den Abschluß bildet die den Liquorraum begrenzende Ventrikulärzone (Vz). Der gesamte dorsale Teil der Hemisphäre wird von der Rindenplatte (Abb. 51: Cop) bedeckt, welche lateral in die Inselregion übergeht. Hier ist die Rindenplatte am stärksten, während sie sich nach dorsomedial allmählich verschmälert.

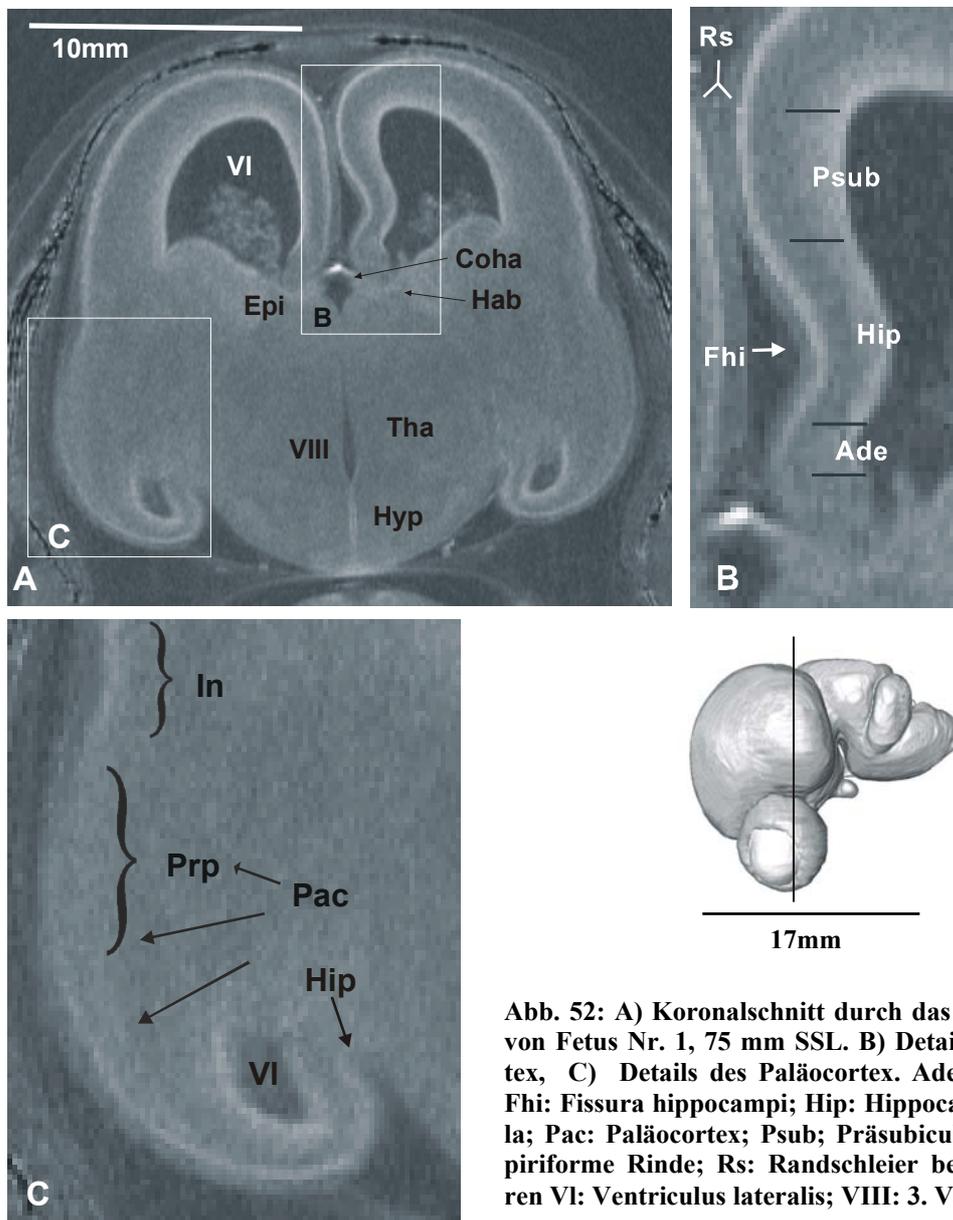


Abb. 52: A) Koronalschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 1, 75 mm SSL. B) Details des Archicortex, C) Details des Paläocortex. Ade: Area dentata; Fhi: Fissura hippocampi; Hip: Hippocampus; In: Insula; Pac: Paläocortex; Psub; Präsubiculum; Prp: Praepiriforme Rinde; Rs: Randschleier beider Hemisphären VI: Ventriculus lateralis; VIII: 3. Ventrikel.

Wo die Rindenplatte nach ventral ausläuft, findet sich direkt unterhalb der Insula ein Bereich, den KAHLE als Auflockerung des Zellverbandes der Rindenplatte beschreibt und als Regio praepiriformis bezeichnet (KAHLE 1969). Im MR-Bild imponiert ebenfalls eine solche inhomogene Zone zwischen der eigentlichen Rindenplatte und ihrer "Fortsetzung" in den übrigen Paläocortex, die als präpiriforme Rinde identifiziert werden kann (Abb. 52: Prp).

Im linken Primordium des Temporallappens ist das Corpus amygdaloideum (Abb. 48: Cam) eindeutig zu erkennen, während es sich auf der gegenüberliegenden Seite wenig kontrastreich zeigt.

Diencephalon

Das Diencephalon hat in diesem Stadium hinsichtlich des Volumens der Hirnsubstanz nahezu dieselben Dimensionen wie die Endhirnhemisphären. Letztere verdecken das Diencephalon in der Lateralansicht allerdings bis auf seinen ventrocaudalen Anteil (Abb. 51).

Die Gliederung des Diencephalon in drei Etagen ist im 75 mm-Stadium nicht mehr so eindeutig erkennbar. Die medialen Anteile des Diencephalon haben sich einander so weit genähert, daß der 3. Ventrikel auf einen schmalen Spalt im dorsalen und im ventralen Bereich des Zwischenhirns beschränkt ist (Abb. 52 A). Die Adhaesio interthalamica hat das restliche Lumen verdrängt.

Der am weitesten dorsal gelegene Abschnitt des Diencephalon, der Epithalamus (Abb. 52 A: Epi), ist gegenüber den jüngeren Stadien stärker entwickelt. An der äußeren Oberfläche, zwischen den Hemisphären, springt die Zirbeldrüsenanlage als gut sichtbare, ovale Ausbuchtung vor (Abb. 52, 53: Epip). Caudal der Epiphysenanlage befindet sich eine nicht sehr tiefe, aber breite Einsenkung, die Fossa commissurae caudalis, dahinter die Lamina tecti (Colliculi rostrales). Im Sagittalschnitt (Abb. 53) lassen sich unter der Fossa commissurae caudalis zwei aufeinander folgende Schichten ausmachen, die sich in ihrer Signalintensität unterscheiden, die hypointense Commissura caudalis und das darunter liegende, signalintensivere Hypendym (Turkewitsch 1936a). Vor der Epiphysenanlage liegt die ebenfalls signalintensive Commissura habenularum (Abb. 52: CoHa) mit dem Subcommissuralorgan. Das Thalamusgebiet zeigt sich ausgesprochen signalhomogen, sodaß Nuclei nicht eindeutig zu identifizieren sind. Im Hypothalamus, am Boden des Diencephalon, sieht man deutlich die zunehmend massigere, hyperintense Hypophyse (Abb. 53: Hypo).

Durch den Lobus intermedius (Abb. 53: Lin) kann man die Neurohypophyse von der deutlich voluminöseren Adenohypophyse abgrenzen. Im koronalen Anschnitt fällt die Symmetrie ihres Wachstums auf (Abb. 48, 56). Ein Recessus infundibuli, der beim zuvor besprochenen Embryo (29mm) noch beobachtet wurde, konnte in keiner Schnittebene mehr nachgewiesen werden. Im Hypothalamus selbst heben sich die Hypothalamuskernere als schwach hyperintenses Gebiet von der Umgebung ab (Abb. 48: Htk). Einzelne Kerne können noch nicht identifiziert werden.

Rostral der Hypophyse hat sich das Chiasma opticum (Abb. 53: Cho) verstärkt und der Recessus praeopticus (Abb. 53: Rpo) noch vertieft. Dorsal der Hypophyse, in der Regio mamillaris, sind im Koronalschnitt verschiedene Kerne auszumachen. Die Nuclei arcuati (Abb. 54: Nar) liegen am weitesten basal. Dorsal folgen die Nuclei mamillares mediales, mit einem medialen (Abb. 54: Nmm) und einem lateralen Teil (Abb. 54: Nmml), sowie die Nuclei mamillares laterales (Abb. 57: Nml). Die oberste Reihe der mamillären Kerne wird von den Nuclei mamillares superiores gebildet (Abb. 54: Nms).

Auf halber Höhe des Zwischenhirnes liegen an der lateralen Fläche die rostralen Ausläufer der Substantia nigra (Abb. 54: Snr).

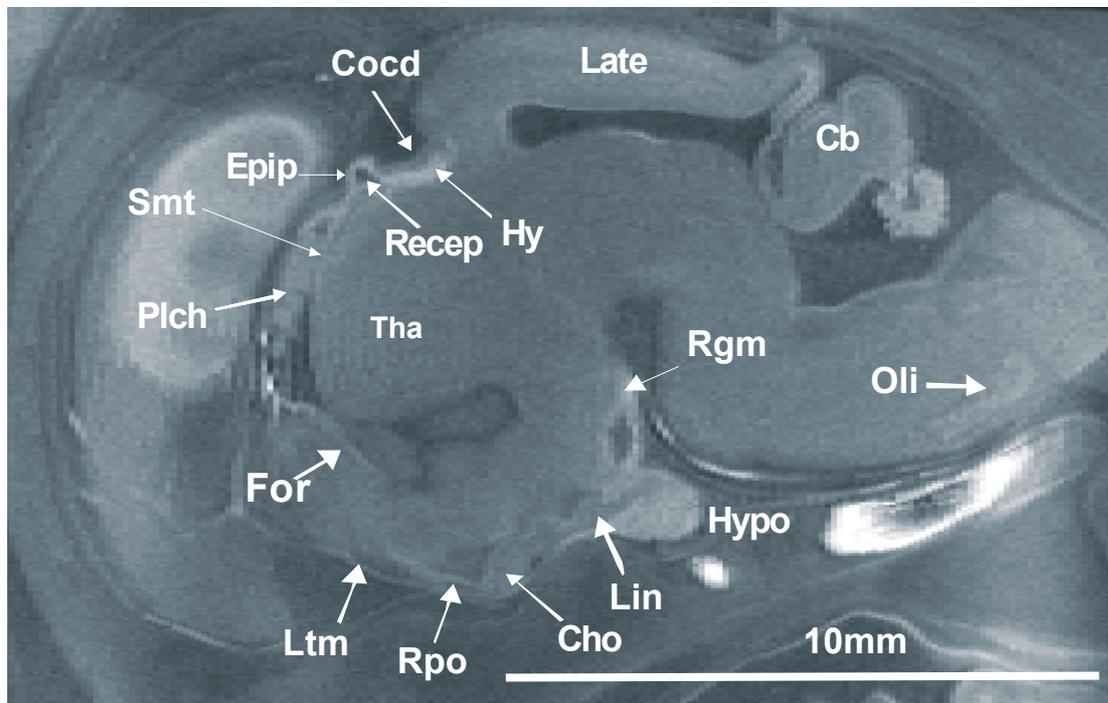


Abb. 53: Sagittalschnitt durch das ZNS von Fetus Nr. 1, SSL 79mm, Štěrba-Stadium 6. Cb: Kleinhirn; Cho: Chiasma opticum; Cocd: Commissura caudalis; Epip: Epiphyse; For: Fornix; Hy: Hypendym; Hypo: Hypophyse; Lin: Lobus intermedius; Late: Lamina tecti; Ltm: Lamina terminalis; Oli: Oliva inferior; Plch: Plexus chorioideus; Recept: Recessus epiphysialis; Rgm: Regio mamillaris; Rpo: Recessus praeopticus; Smt: Stria medullaris thalami; Tha: Thalamus.

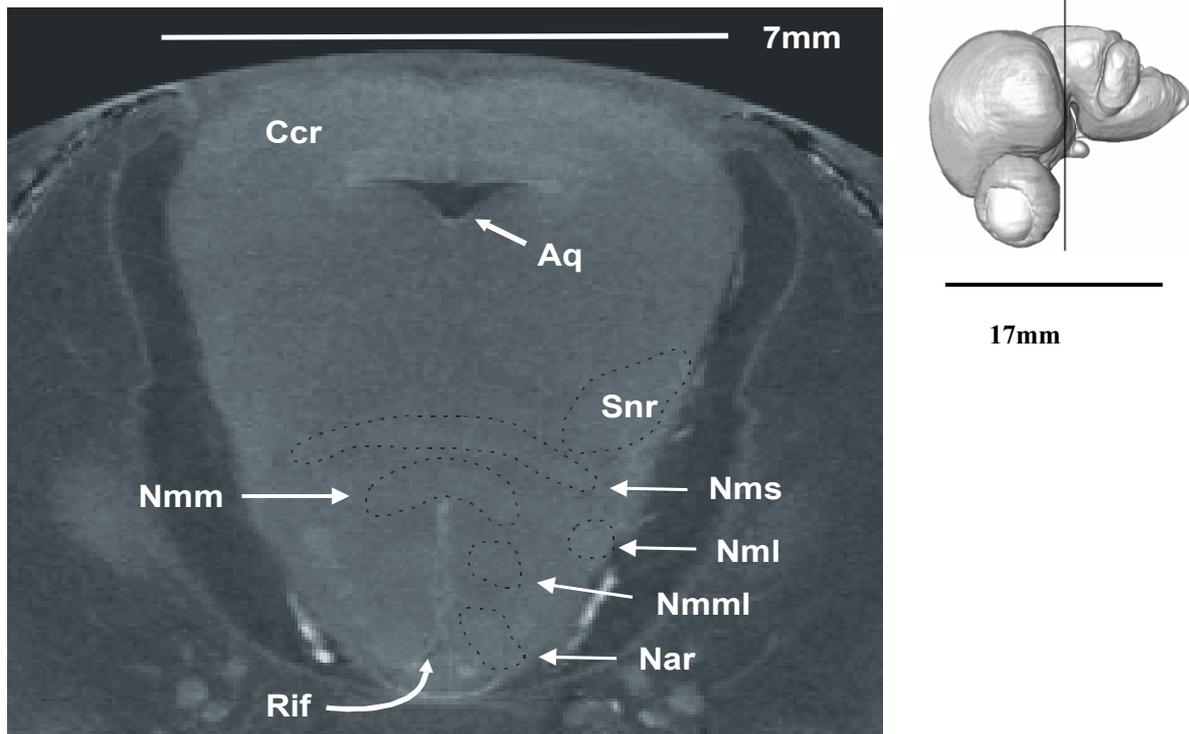


Abb. 54: Koronalschnitt durch das Gehirn von Fetus Nr. 1, SSL 79mm, Štěrba-Stadium 6, am Übergang vom Diencephalon zum Mesencephalon. Aq: Aquaeductus mesencephali; Ccr : Colliculus rostralis ; Nar: Nuclei arcuati; Nmm: Nucleus mamillaris mediales, medialer Teil; Nmml: Nucleus mamillaris mediales, lateraler Teil; Nml: Nucleus mamillaris lateralis; Nms: Nuclei mamillares superiores; Rif: Recessus infundibuli; Snr: Substantia nigra (Hypothalamuskern durch externe Pfeile bezeichnet).

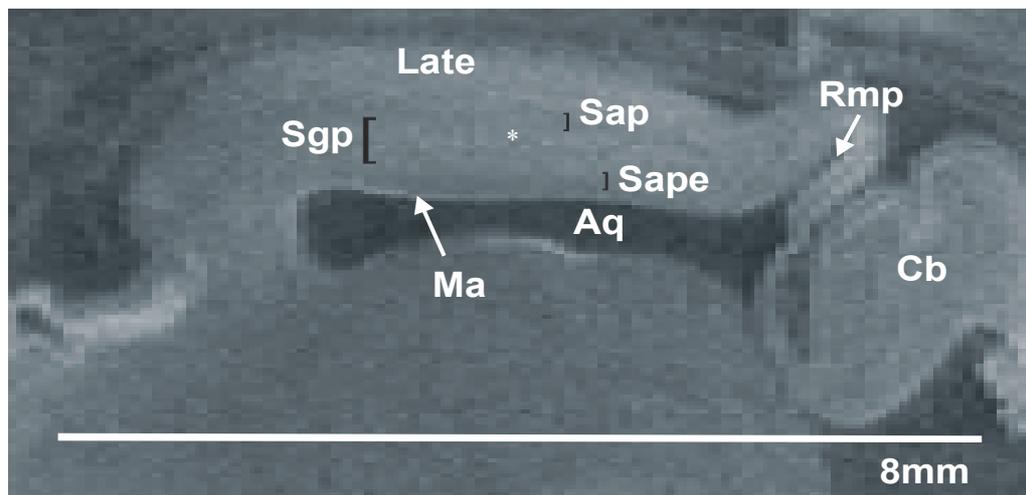


Abb. 55: Parasagittalschnitt durch die Lamina tecti (Late). Aq: Aquaeductus; Cb: Kleinhirn; Ma: Matrix; Rmp: Recessus mesencephali posterior; Sap: Stratum album profundum; Sape: Stratum album periventriculare; Sgp: Stratum griseum profundum; *: Stratum griseum profundum, Stratum album profundum, Stratum griseum intermedium, Stratum superficiale, Stratum zonale. Die Signalintensitäten dieser Schichten sind in diesem MR-Bild nicht voneinander zu unterscheiden.

Mesencephalon

Das Mittelhirn (Tectum) von Fetus Nr. 1 (Abb. 53) steht durch den extrem spitzen Winkel der haarnadelförmigen Flexura mesencephalica immer noch deutlich höher als das Rhombencephalon (Cerebellum), scheint aber durch die Kompaktierung der ganzen Region dem Kleinhirn wesentlich näher als bei jüngeren Früchten. Der große zweilappige Recessus mesencephali posterior ist stark verkleinert und liegt nun dem rostralen Pol des Cerebellum auf, welches nahezu vertikal steht.

Das verdickte Tectum mesencephali hat sich abgeplattet und wird nun nicht mehr von einem Grat, sondern einer flachen Rinne der Länge nach geteilt, dem Sulcus medianus mesencephali. Eine weitere Rinne setzt den caudalen Abschnitt des Recessus mesencephali posterior, der von Hochstetter (1919) beim Menschen als "Blindsack" bezeichnet wird (vgl. Buhl und Oelschläger 1988, Oelschläger und Kemp 1998) vom rostralen Teil des Mesencephalon ab. Beim Rind verläuft er weit caudal und parallel zum Hinterrand des Tectum (Sulcus caudalis laminae quadrigeminae, Abb. 58: ScIlg). Rostral dieser Vertiefung ist das Tectum leicht aufgewölbt. Hier entsteht der Nucleus colliculi caudalis innerhalb des Colliculus caudalis (Abb. 57: Ncca). Die Colliculi rostrales zeigen eine Schichtung, die im Sagittalschnitt zu sehen ist. Man erkennt von den neun histologisch identifizierbaren Schichten des Tectum im MR-Bild allerdings nur fünf. Die ventrikelnahen *Matrixschicht* (Abb. 55: Ma) ist bis auf einen dünnen hyperintensiven Streifen reduziert. Sie setzt sich von dem nach außen folgenden *Stratum album periventriculare* (Abb. 55: Sape) deutlich ab.

Wiederum hyperintens, jedoch etwa vier mal so breit, stellt sich das *Stratum griseum periventriculare* (Abb. 55: Sgp) dar. Das *Stratum album profundum* (Abb. 55: Sap) ist die letzte Schicht nach außen hin, die eindeutig identifizierbar ist.

Aufgrund fehlenden Kontrastes läßt sich das überwiegend hyperintense äußerste Drittel nicht in die verbleibenden fünf Schichten, die Strata griseum profundum, album profundum, griseum intermedium, superficiale und zonale unterteilen.

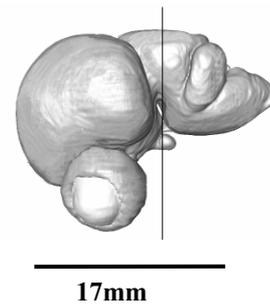
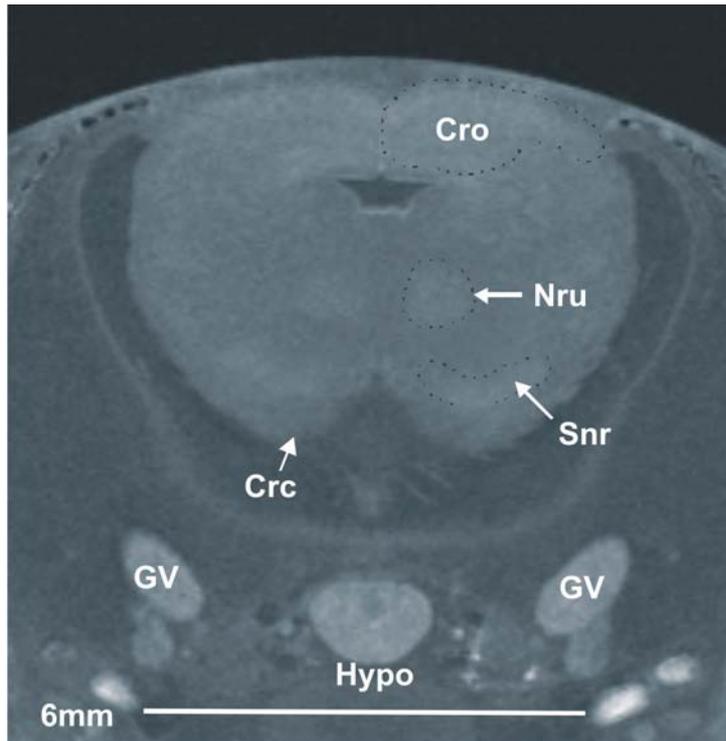


Abb. 56: Koronalschnitt durch das Mesencephalon von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6.
Crc: Crus cerebri; Cro: Colliculus rostralis; Hypo: Hypophyse; Nru: Nucleus ruber; Snr: Substantia nigra; GV: Ganglion trigeminale.

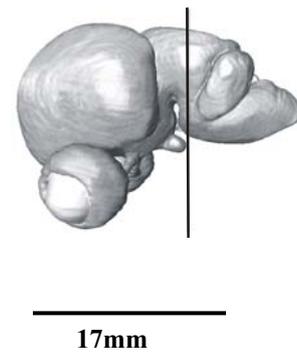
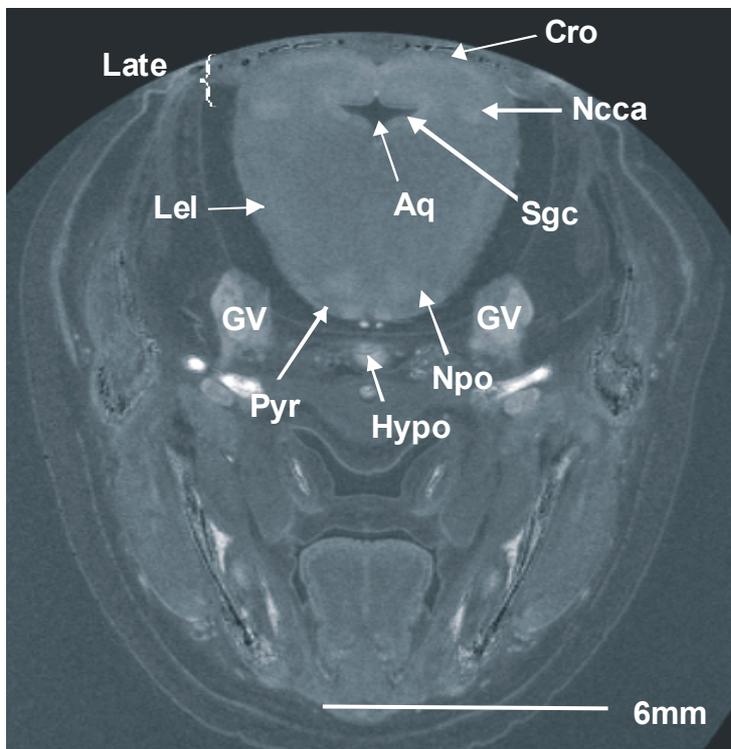


Abb. 57: Koronalschnitt durch das Mesencephalon von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6, an der Grenze zwischen den unteren und oberen Hügeln des Tectum.
Aq: Aquaeductus mesencephali; Cro: Colliculus rostralis; Hypo: Hypophyse; Late: Lamina tecti; LeI: Lemniscus lateralis; Ncca: Nucleus colliculi caudalis (rostrales Ende); Npo: Nuclei pontis; Pyr: Pyramidenbahn; GV: Ganglion trigeminale.

Im Anschnitt bzw. Querschnitt des Tegmentum (Haube) sind verschiedene Kerngebiete zu erkennen, welche sich hyperintens darstellen. Um den Aquaeductus herum zeichnet sich die Substantia grisea centralis (Abb. 57: Sgc) als hyperintensere Saum ab. Sie erstreckt sich durch das gesamte Mittelhirn. Lateral an der Oberfläche befindet sich der Lemniscus lateralis (Abb. 57: Lel).

Kurz vor dem Übergang vom Diencephalon zum Mesencephalon liegt der Nucleus ruber (Abb. 56: Nru) in der Mittelhirnhaube, unterlagert von der Substantia nigra (Abb. 56: Snr). Sie sind aufgrund ihrer Lokalisation eindeutig anzusprechen, auch aufgrund der Nähe zum Nervus trigeminus, bzw. dem Ganglion trigeminale (Abb. 56: GV). Andere Kerne im präpontinen und pontinen Gebiet sind aufgrund fehlenden Kontrastes nicht eindeutig abzugrenzen und werden deshalb nicht besprochen. Die Crura cerebri sind noch einigermaßen schwach entwickelt (Abb. 56: Crc).

Rhombencephalon

Im Bereich des Pons kommt es zu einer beginnenden Massenentfaltung durch die Expansion der pontinen Kerne; bisher zeichnet sich die Brücke allerdings noch nicht stufenförmig gegen die Medulla oblongata ab. Die pontinen Kerngebiete sind im MR-Scan zu erkennen (Abb. 57: Npo); sie liegen unter der basalen Oberfläche des Metencephalon als unregelmäßig verteilte Aufhellungen im retikulären Tegmentum. Fibrae transversae pontis lassen sich im MR-Scan nicht eindeutig abgrenzen und sind angesichts der noch geringen Differenzierung des Cerebellum wohl noch schwach entwickelt.

Der dorsale Bereich des Rhombencephalon wird vom Cerebellum beherrscht. Obwohl das Kleinhirn vor allem in seinem dorsalen Bereich gewachsen ist, hat sich der Vermis noch nicht über das Niveau der späteren Hemisphären erhoben. Die im Koronalschnitt noch kaum sichtbaren Fissurae paramedianae (Abb. 60: Fpm) sind daran erkennbar, daß hyperintense Stränge von hier aus in die Tiefe ziehen, welche den medial gelegenen Wurm von den lateral gelegenen Hemisphären absetzen. Im Sagittalschnitt ist am hinteren Rand der Kleinhirnanlage eine flache Furche zu erkennen, welche den vorangegangenen Stadien gefehlt hat und welche in der 3D-Rekonstruktion durch den Glättungsprozess nicht zu sehen ist. Es handelt sich hierbei um die die Fissura posterolateralis (Abb. 61: Fpl), welche die beiden Hauptkomponenten der Kleinhirnanlage voneinander trennt, das Corpus cerebelli (Abb. 59:

Cocb) von dem phylogenetisch älteren Lobus flocculonodularis (Abb. 59: Lfn), auch Archicerebellum genannt. Das Corpus selbst wird durch die Fissura prima (Abb. 61: Fpr) in einen Lobus rostralis und einen Lobus caudalis unterteilt (Larsell 1999, Milart 1963). Zusammen mit der Teilung der Cerebellumanlage in diese beiden Lobi werden im Scan auch neue Schichten sichtbar (Abb. 60). Dies gilt für die Lamina germinalis (Abb. 60: Lger), welche in früheren Stadien nicht sichtbar war. Sie wird durch einen dünnen hypointensen Streifen von der darunterliegenden hyperintensiven Purkinje-Zellschicht abgegrenzt (Abb. 60, 61: Puz).

Durch das Wachstum der rhombencephalen Kerne und Fasersysteme des Tegmentum sowie durch die Verdickung und Rotation der ehemals subhorizontal orientierten Kleinhirnanlage nach dorsal und caudal ist der nun eher spaltförmige quergestellte vierte Ventrikel von außen kaum noch zu sehen. In der Dorsalansicht erkennt man das sich verjüngende Ende des Ventriculus quartus, welches beiderseits von Nuclei und Faserbündeln der Medulla oblongata begrenzt wird. Das Dach der Rautengrube wird vom Plexus chorioideus gebildet, in welchem hier median die Apertura mediana ventriculi quarti eingelassen ist. Gebildet wird diese spitz zulaufende hintere Grenze (Calamus scriptorius, Abb. 58: Csc) von den prominenten Nuclei graciles und cuneati, welche sich aus der Medulla oblongata abheben. Hier enden lange zentripetale Faserbahnen des Fasciculus gracilis und des benachbarten Fasciculus cuneatus (Abb. 58: Ngr).

Auch in den folgenden Schnittbildern sind nur einige Kerne der Medulla oblongata eindeutig zu identifizieren: Der Nucleus olivaris inferior stellt sich im MR parasagittal orientierter, schlanker und heterogen gebauter Kern dar (Complexus olivaris inferior, Abb. 53: Oli). Er ist auch im parasagittalen Schnitt gut zu erkennen. Die Kerne liegen beiderseits der Fissura mediana ventralis und jeweils dorsal der zart angedeuteten Pyramidenbahnen.

In einem weiter caudal gelegenen Anschnitt der Medulla oblongata ist dorsolateral der Nucleus spinalis nervi trigemini (Abb. 62: Nsp) als ovales hyperintensives Gebiet zu erkennen.

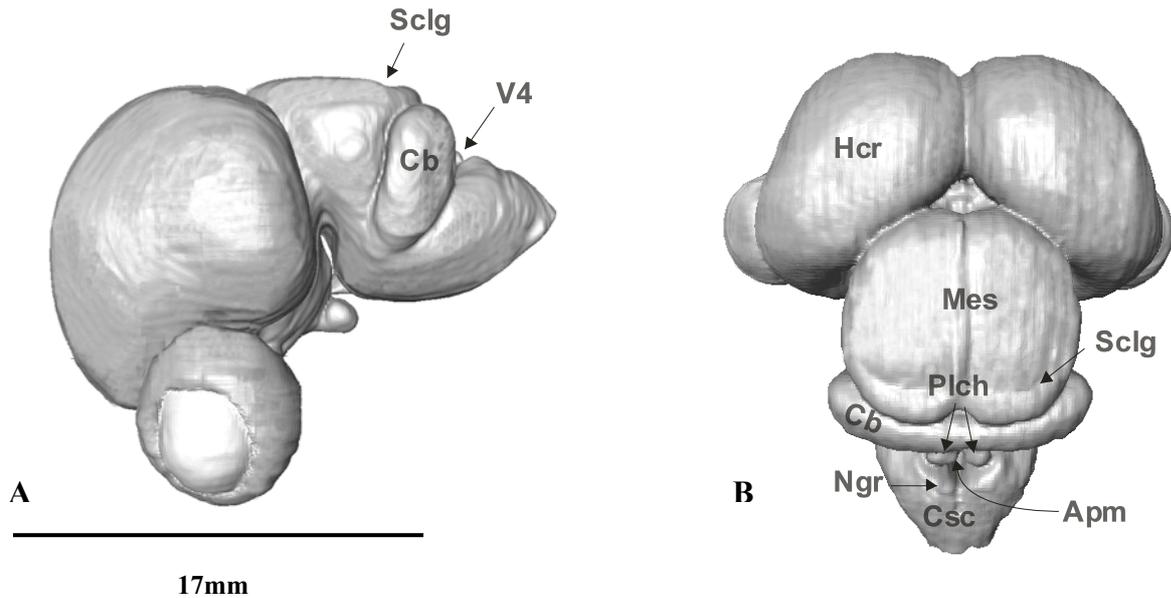


Abb. 58: Lateralansicht (A) und Dorsalansicht (B) des ZNS-Modells von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Apm: Apertura mediana Magendie; Cb: Cerebellum; Csc: Calamus scriptorius; Ngr: Nucleus gracilis; Hcr: Hemisphaerium cerebri; Mes: Mesencephalon; Ngr: Nucleus gracilis; Plch: Plexus chorioideus des 4. Ventrikels; Sclg: Sulcus caudalis laminae quadrigeminae; V4: 4. Ventrikel.

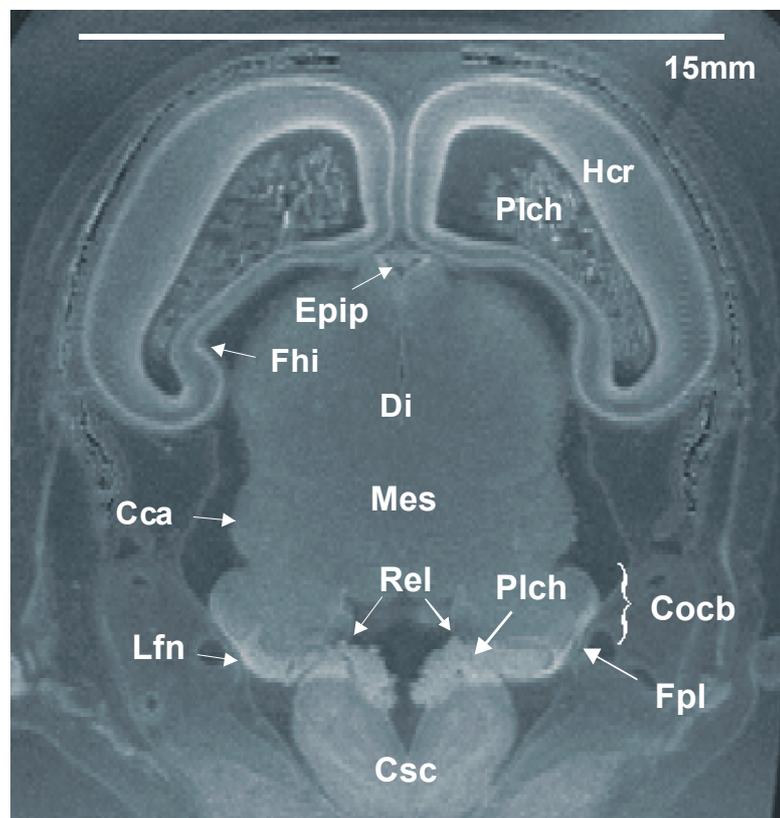
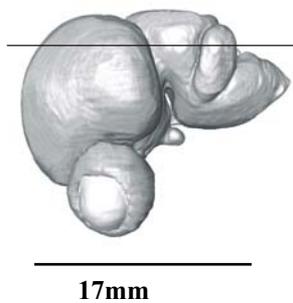


Abb. 59: Horizontalschnitt durch das Gehirn von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Csc: Bereich des Calamus scriptorius; Cca: Colliculus caudalis; Cocb: Corpus cerebelli; Di: Diencephalon; Epip: Epiphyse; Fhi: Fissura hippocampi; Fpl: Fissura posterolateralis; Hcr: Hemisphaerium cerebri; Lfn: Lobus flocculonodularis; Mes: Mesencephalon; Plch: Plexus chorioideus; Rel: Recessus lateralis ventriculi quarti.

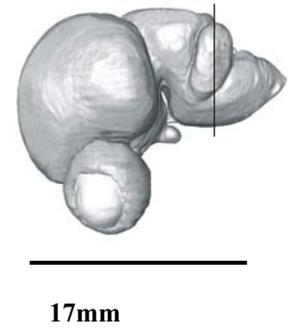
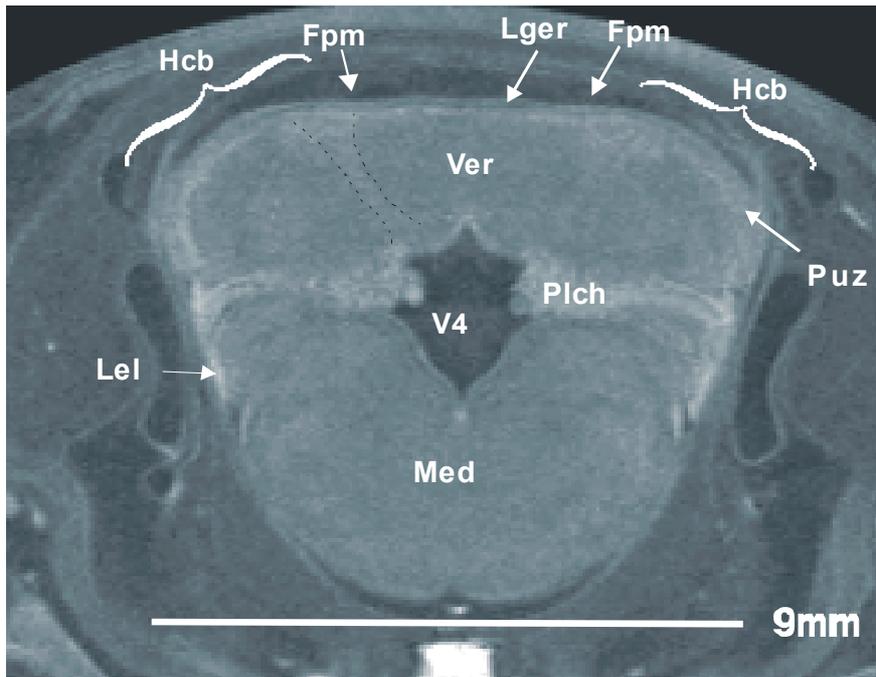


Abb. 60: Koronalschnitt durch den Hirnstamm in Höhe der Kleinhirnanlage von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Fpm: Fissura paramediana; Hcb: Hemisphaerium cerebelli; Lel: Kern des Lemniscus lateralis; Lger: Lamina germinalis externa; Med: Medulla oblongata; Puz: Purkinje-Zellschicht; Plch: Plexus chorioideus; Ver: Vermis; V4: 4. Ventrikel.

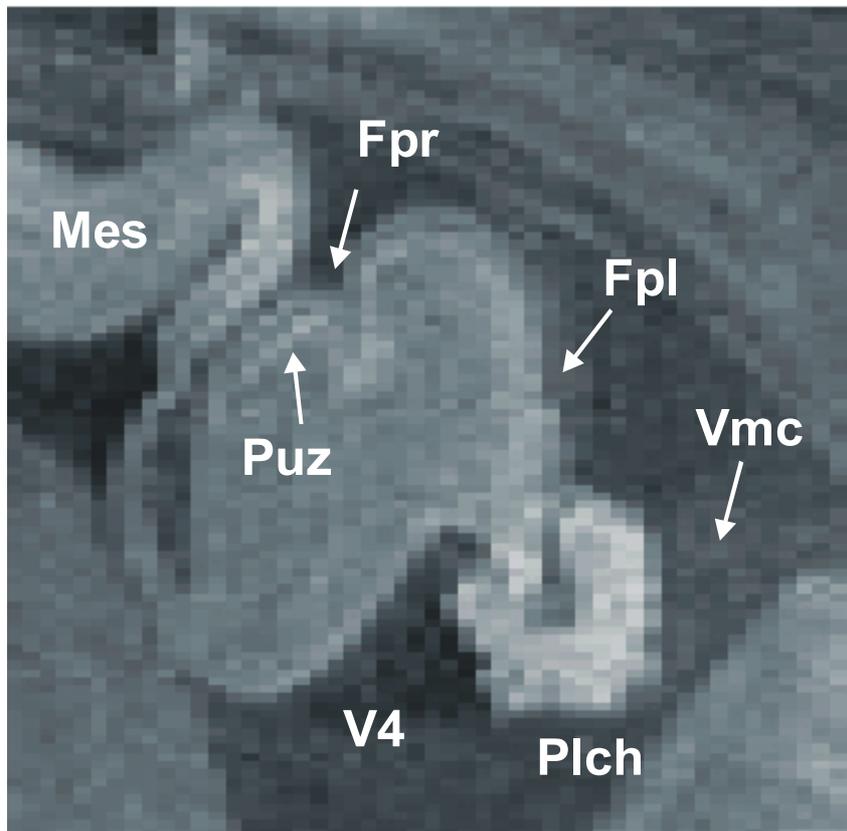


Abb. 61: Ausschnittsvergrößerung eines Sagittalschnittes durch das Cerebellum von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6. Fpl: Fissura posterolateralis; Fpr: Fissura prima; Mes: Mesencephalon; Plch: Plexus chorioideus; Puz: Purkinje-Zellschicht; Vmc: Velum medullare caudale; V4: 4. Ventrikel.

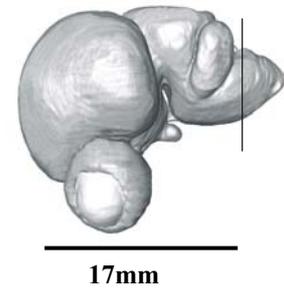
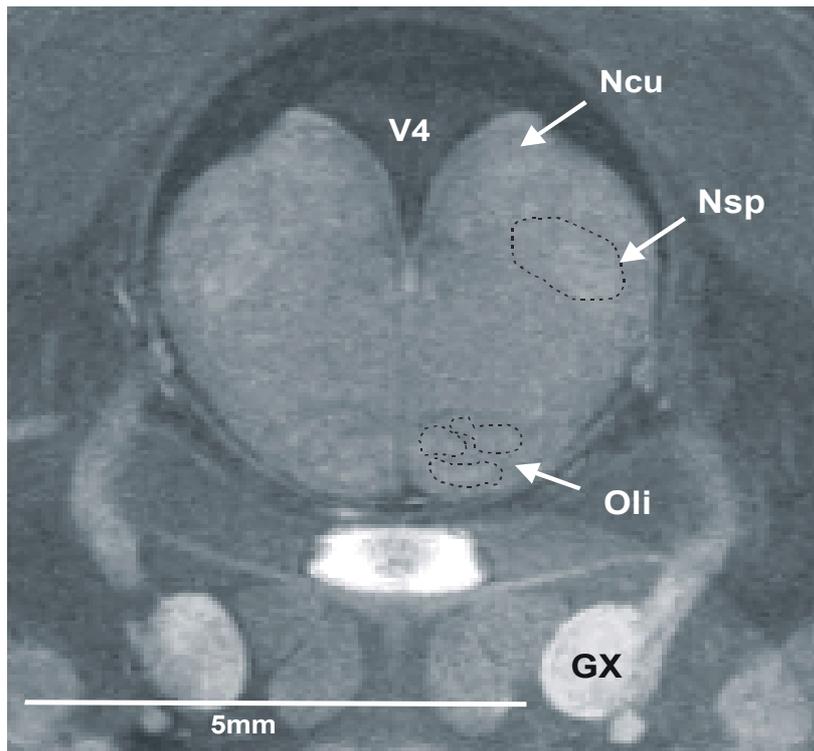


Abb. 62: Koronalschnitt durch die caudale Medulla oblongata von Fetus Nr. 1, SSL 75 mm, Štěřba-Stadium 6. GX: Ganglion nervi vagi; Ncu: Nucleus cuneatus; Nsp: Nucleus spinalis nervi trigemini; Oli: Nucleus olivaris inferior; V4: Vierter Ventrikel.

4.4 Fetus Nr. 2: SSL 120 mm, „Julius“ Štěřba-Stadium 7

Bei der Betrachtung des Körpers von Fetus Nr. 2 fällt im Vergleich mit Fetus Nr. 1 ausschließlich die Größenzunahme auf. Die Einteilung in das Štěřba-Stadium Nr. 7 kann demnach aufgrund fehlender Hautfaltenbildung allein eigentlich nicht erfolgen. Allerdings sind übereinstimmend die Lider des Fetus getrennt. Eine Zunahme der SSL um 60% ließ darüber hinaus vermuten, daß eine Reihe von Weiterentwicklungen stattgefunden haben, die eine Untersuchung rechtfertigte.

Hautfalten sind erst bei Fetus Nr. 4 zu erkennen, welcher eine SSL von 300 mm aufweist, sodaß der Sprung zwischen den Entwicklungsstufen ohne Fetus Nr. 2 sicherlich zu groß gewählt gewesen wäre.

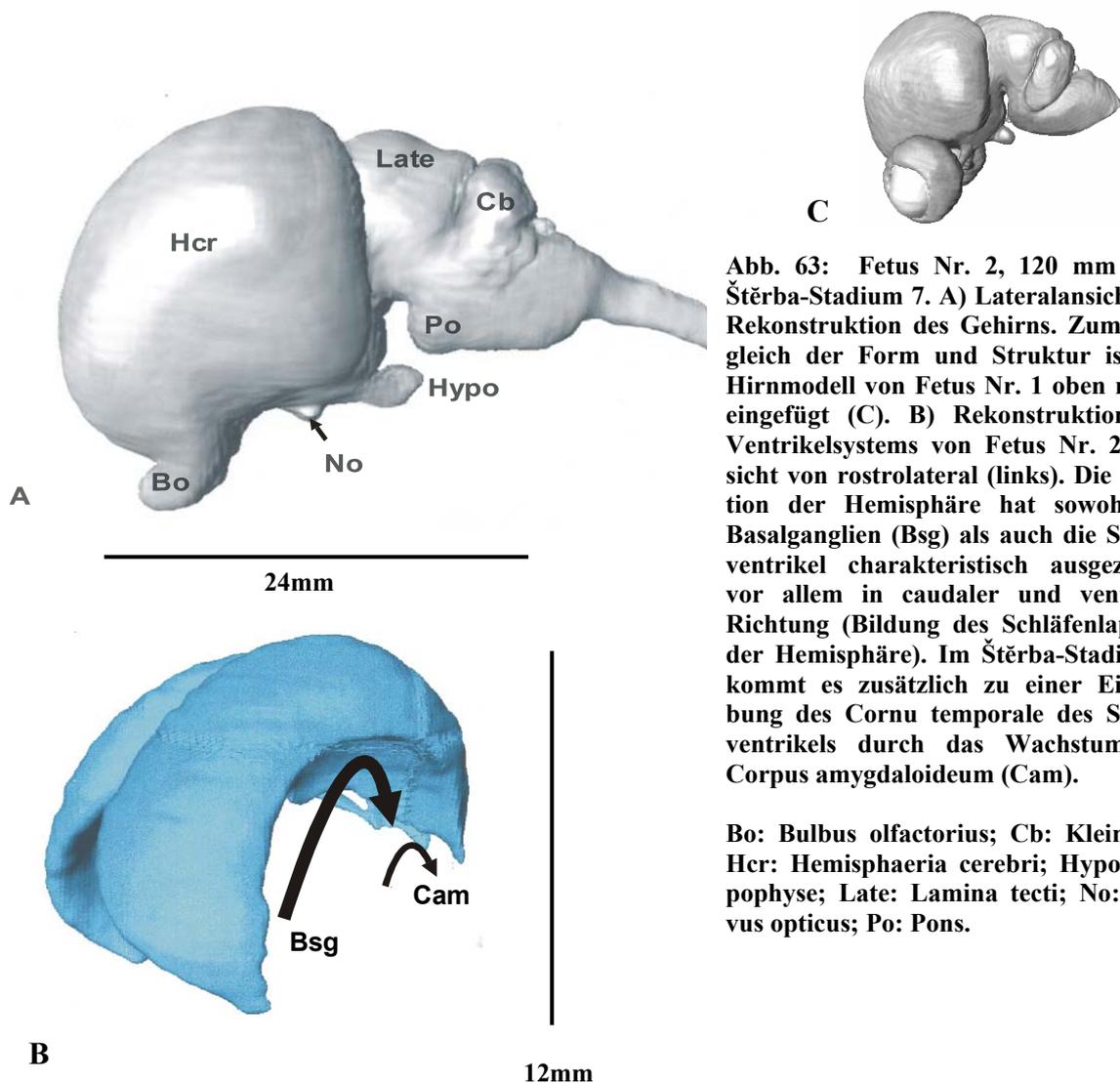


Abb. 63: Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7. A) Lateralansicht der Rekonstruktion des Gehirns. Zum Vergleich der Form und Struktur ist das Hirnmodell von Fetus Nr. 1 oben rechts eingefügt (C). B) Rekonstruktion des Ventrikelsystems von Fetus Nr. 2, Ansicht von rostralateral (links). Die Rotation der Hemisphäre hat sowohl die Basalganglien (Bsg) als auch die Seitenventrikel charakteristisch ausgezogen, vor allem in caudaler und ventraler Richtung (Bildung des Schläfenlappens der Hemisphäre). Im Štěřba-Stadium 7 kommt es zusätzlich zu einer Einkerbung des Cornu temporale des Seitenventrikels durch das Wachstum des Corpus amygdaloideum (Cam).

Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Kleinhirn; Hcr: Hemisphaeria cerebri; Hypo: Hypophyse; Late: Lamina tecti; No: Nervus opticus; Po: Pons.

Telencephalon

In der Seitenansicht (Abb. 63) erkennt man eine Expansion der Hemisphären, die sich auf den dorsocaudalen Bereich zu beschränken scheint. Die Hemisphären bekommen wieder eine dreieckige Form, die an das Telencephalon von Embryo Nr. 2 erinnert. Daher ist die Endhirnhemisphäre in dieser Ansicht hochoval, wobei sie das Mesencephalon jetzt deutlich überragt; die Kontur des Schläfenlappens nähert sich einem rechten Winkel an. Der Bulbus olfactorius ist noch etwas schlanker geworden. Obwohl ihre caudale Kontur wie bei Fetus Nr. 1 fast bis an die Kontur der Flexura mesencephalica (prospektive Fossa interpeduncularis) reicht, nimmt sie in der Lateralansicht also deutlich mehr an Fläche ein als der verbleibende caudale Abschnitt des Gehirns; die Hemisphäre wirkt kurz und hoch und verdeckt das Diencephalon bis auf einen noch schmälere Streifen Hypothalamus (Chiasma opticum bis Mamillarregion) und die Hypophyse.

Die Wand der Hemisphäre hat in allen Abschnitten gleichmäßig an Dicke zugenommen, so daß der Ventrikel weitgehend seine Form behält. Das Ventrikellumen verändert sich allerdings an der mediocaudalen Kante des Seitenhornes (späteres Unterhorn) durch die Massenzunahme des Corpus amygdaloideum, welches dadurch das Seitenhorn an seiner unteren Kante einkerbt (Abb. 63 B: Cam).

Im basalen Teil der Hemisphäre werden verschiedene Strukturen deutlicher, die auch schon bei Fetus Nr. 1 erkennbar waren. Durch das Wachstum der Wand rücken diese Strukturen auseinander und stellen sich kontrastreicher dar (Abb. 64-66).

Neben der Capsula interna (Abb. 64, 65: Ci), welche zwischen dem Nucleus caudatus (Abb. 65: Nca) und dem Putamen (Abb. 64, 65: Put) entstanden ist, wird die Capsula externa (Abb. 64: Cae) sichtbar, die das Putamen vom Claustrum (Abb. 64: Cla) trennt. Das Claustrum tritt als hyperintenser Streifen auf der Höhe der Insula in Erscheinung. Zwischen dem Claustrum und der Inselrinde verläuft die Capsula extrema (Abb. 64: Caet).

Der Globus pallidus (Abb. 64: Glp), der das wichtigste striato-diencephale Relais darstellt, bildet mit dem Putamen den Nucleus lentiformis. In diesem Stadium sind die beiden Kerne durch einen schmalen, hypointensen Streifen voneinander getrennt.

Die Schichten des fetalen Pallium haben sich erhalten. Die Subventrikulärzone, die nach Kraft (1995) bereits bei Fetus Nr. 1 vorhanden war, zeigt sich im MR-Bild erst in diesem Stadium deutlich. Alle Schichten, bis auf die Ventrikulärzone, haben an Masse zugenommen.

Die Fissura rhinalis lateralis (Abb. 64: Frl) hat sich auffällig vertieft und markiert gut sichtbar den Übergang vom neokortikalen zum paläokortikalen Wandabschnitt. Die Differenzierung des Pallium hat hier sichtbare Fortschritte gemacht.

In Abb. 65 ist die Insula (In) links am oberen Bildrand deutlich hyperintens abgebildet. Wesentlich weniger signalintensiv stellt sich der jenseits der Fissura rhinalis lateralis (Abb. 65: Frl) nach ventral folgende, schmalere Palaeokortex dar, mit dem lateral an der Oberfläche verlaufenden, hypointensen Tractus olfactorius (Abb. 65: Trol). Der Tractus olfactorius begrenzt das sogenannte Tuberculum olfactorium, also jenen Teil des Palaeokortex, welcher sich bei Makrosmatikern im Bereich der Basalganglien nach ventral vorwölbt.

Der Archicortex hat sich imposant entwickelt. Die Fascia dentata, die bei Fetus Nr. 1 als leichte Auftreibung am Ende der auslaufenden Rindenplatte zu sehen war, hat nun links die Form eines Kommas angenommen. Sie wurde durch die Einrollung des Hippocampus auf dessen mediale Seite verlagert und befindet sich nun innen im Lobus temporalis (Abb. 67-69), wo sie rechts über eine längere Strecke zu sehen ist. Die typische Einrollung des Cornu ammonis, welche bei Fetus Nr. 1 schon angedeutet war, ist bei Fetus Nr. 2 weiter fortgeschritten. Durch diese Gestaltungsbewegung wird die medioventrale Hemisphärenwand wulstartig in das Lumen des Seitenventrikels eingestülpt; der Sulcus hippocampi wird nach distal und lateral verlagert und kommt in der Thalamusmulde lateral des Diencephalon zu liegen (Abb. 65: Shi).

Auf der Medialfläche der Hemisphären sind noch zwei weitere Sulci zu entdecken. Rostro-medial beginnt der Sulcus cinguli, der in diesem Stadium bogenförmig vom Riechhirn bis über den Balken zieht. In seinem Verlauf nach caudal über den hinteren Abschnitt des Corpus callosum wird er Sulcus splenialis genannt (Abb. 66: Sspl).

Das Primordium des Balkens (Corpus callosum) ist in diesem Stadium erstmals als massive Verbindung zwischen den beiden Hemisphären sichtbar (Abb. 66: Cc). Er überspannt den rostralen Abschnitt des dritten Ventrikels und bildet zusammen mit dem Fornix dessen Dach. Mit dem Auswachsen dieser Verbindung zwischen den neokortikalen Anteilen beider Hemisphären wird jeweils die mediale Fläche über dem Corpus callosum zum Sulcus corporis callosi eingezogen (Abb. 66: Scc). Im rostralen Teil der medialen Hemisphärenwand läuft der Sulcus genualis in etwa parallel zum Sulcus corporis callosi, flacht sich zur Mitte der medialen Hemisphärenfläche ab (Sulcus cinguli), gewinnt caudal wieder an Tiefe und biegt als Sulcus splenialis bogenförmig mit der Palliumkontur nach ventral um.

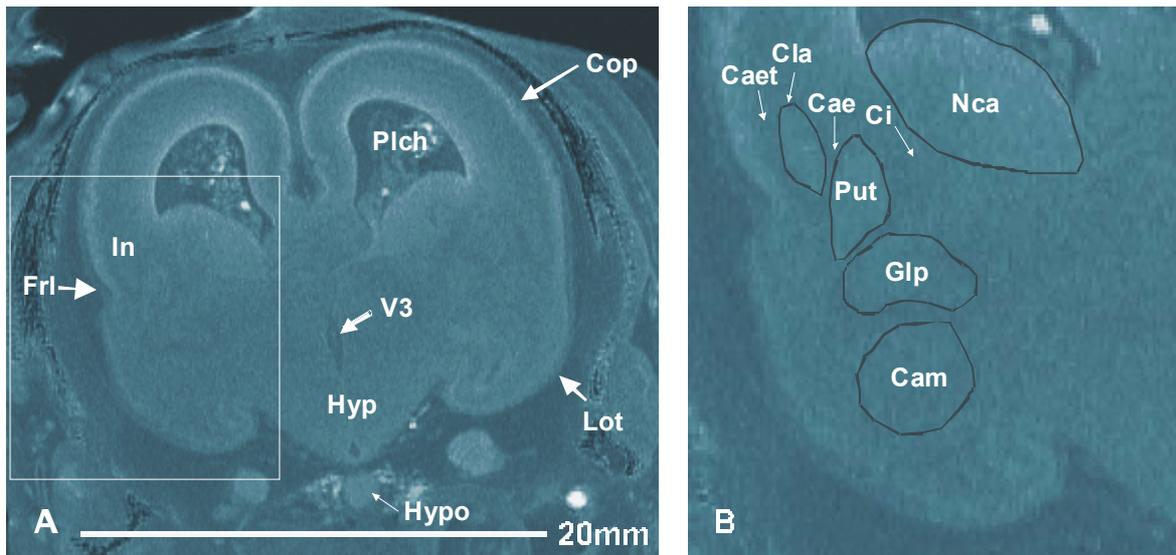


Abb. 64: Schräger Koronarschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěrba-Stadium 7. A) Übersicht, B) Detail des in A umrandeten Ausschnittes. Die Bilder wurden einer 35% igen Kontrasterhöhung unterzogen. Cae: Capsula externa; Caet: Capsula extrema; Cam: Corpus amygdaloideum; Ci: Capsula interna; Cla: Claustrum; Cop: Rindenplatte; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Glp: Globus pallidus; Hyp: Hypothalamus; Hypo: Hypophyse; In: Insula; Lot: Lobus temporalis; Nca: Nucleus caudatus; Plch: Plexus chorioideus; Put: Putamen; V3: 3. Ventrikel.

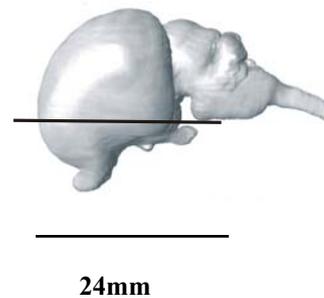
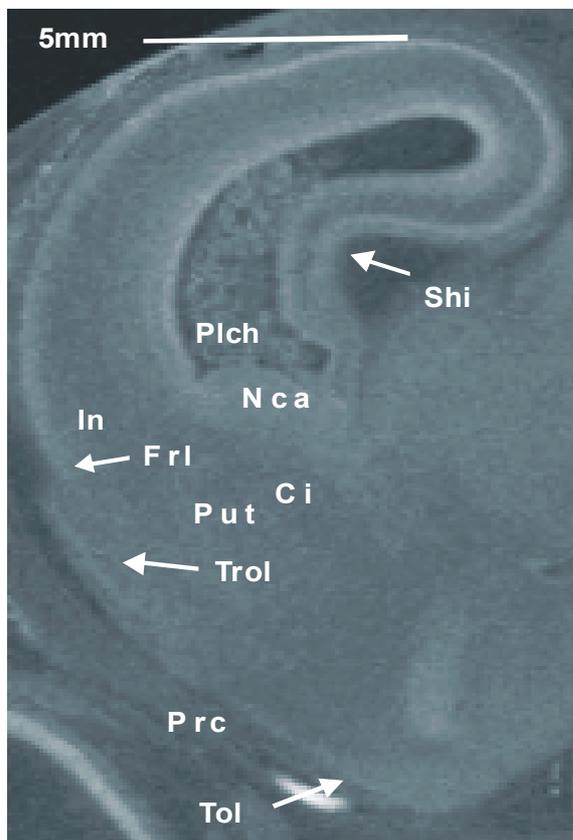
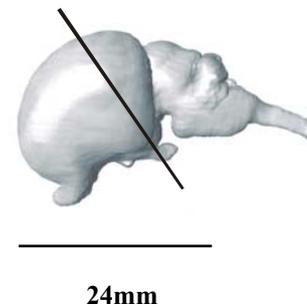


Abb. 65: Horizontaler Schnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěrba-Stadium 7. Ci: Capsula interna; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Shi: Sulcus hippocampi; In: Insula; Nca: Nucleus caudatus; Prc: Piriformer Cortex; Plch: Plexus chorioideus; Put: Putamen; Tol: Tuberculum olfactorium; Trol: Tractus olfactorius.

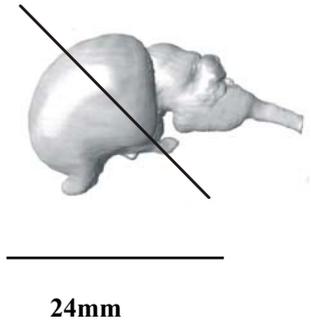
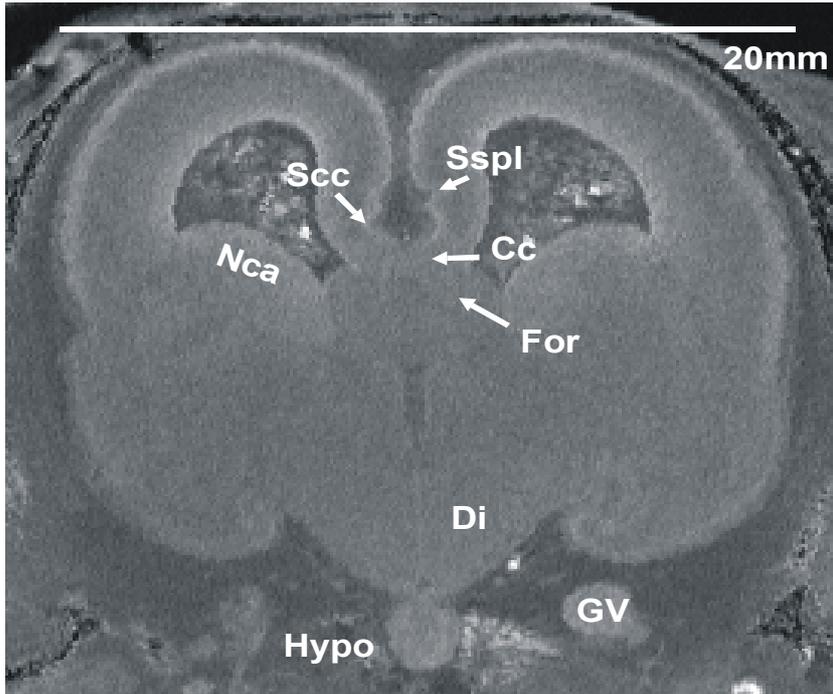


Abb. 66: Schräger Koronalschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7. Di: Diencephalon; Cc: Corpus callosum; For: Fornix; GV: Ganglion trigeminale; Hypo: Hypophyse; Nca: Nucleus caudatus; Scc: Sulcus corporis callosi; Sspl: Sulcus splenialis.

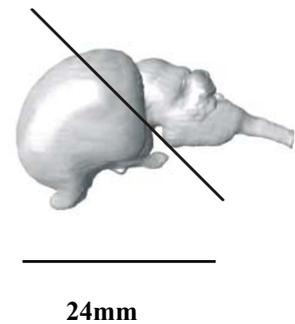
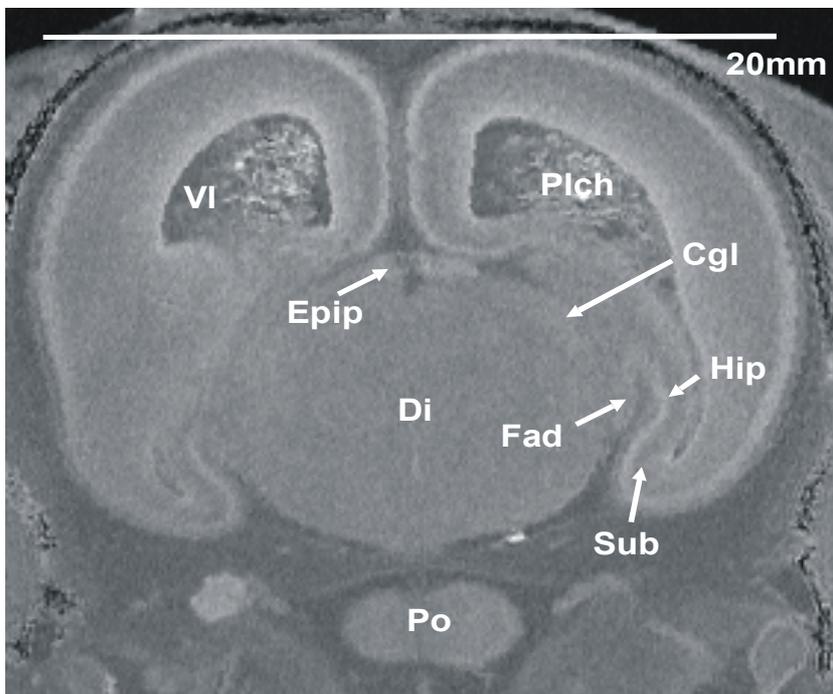


Abb. 67: Schräger Koronalschnitt durch das Prosencephalon von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7. Cgl: Corpus geniculatum laterale; Di: Diencephalon; Epip: Epiphyse; Fad: Fascia dentata; Hip: Hippocampus; Plch: Plexus chorioideus; Po: Pons; Sub: Subiculum; VI: Ventriculus lateralis.

Diencephalon

Das Diencephalon erfährt bis zu diesem Stadium nur wenige grobstrukturelle Veränderungen. Der 3. Ventrikel ist bis auf schmale Spalten reduziert, die nur noch dorsal unter dem Corpus callosum bis in den Recessus epiphysialis sowie ventral im und über dem Recessus infundibularis (Abb. 64: V3) sichtbar sind.

Wie auch in den Scans vorangegangener Stadien zu erkennen, ist das Zwischenhirn in seiner Signalintensität ausgesprochen homogen. Einzig im Hypothalamus sind die Nuclei des Corpus mamillare (Abb. 68: Cma) zu erkennen, die sich von der Umgebung abheben. Sie liegen der basalen Oberfläche des Hirnstammes direkt an und flankieren hier den 3. Ventrikel.

Die Hypophyse hat sich deutlich vergrößert (Abb. 63, 64, 66: Hypo). In der Seitenansicht der 3D-Rekonstruktion wird das Wachstum des dorsocaudalen Pols sichtbar, welche der vormals eher runden Drüse nunmehr eine spitzovale Form verleiht.

An der dorsolateralen Grenze zwischen Telencephalon und Diencephalon ist ein heller, äußerst signalintensiver Punkt zu sehen. Hierbei handelt es sich um einen Abschnitt der Taenia thalami (Abb. 68: Tth). Die Seitenfläche des Zwischenhirnes zeigt eine nur wenig ausgeprägte Modellierung. Am deutlichsten tritt der Tractus opticus (Abb. 68, 69: Tro) hervor, den man auf Koronalschnitten medioventral des Temporallappens erkennen kann.

Das Corpus geniculatum laterale (Abb. 69: Cgl), welches sich an den Tractus opticus anschließt, setzt sich vom hypointensen Diencephalon heller ab und beginnt sich über dessen Kontur herauszuwölben.

Die Epiphyse (Abb. 68, 69: Epip) ragt deutlich zugespitzt über die dorsale Oberfläche des Zwischenhirnes hinaus. Der Recessus epiphysialis (Abb. 68: Recep) hat sich vergrößert und seitliche Fortsätze gebildet. Die Struktur der Drüse ist in Abb. 69 und 70 gut zu erkennen. Rostral der Epiphyse sind im Koronalschnitt die Nuclei habenulares mediales, zwei Schritte weiter caudal die Nuclei habenulares laterales zu erkennen (Abb. 70 A: Nhm, B: Nhl).

Mesencephalon

Die auffälligste äußerliche Veränderung des Mittelhirnes von Fetus Nr. 1 zu Fetus Nr. 2 stellt die Öffnung der Flexura mesencephalica dar, wodurch Hypothalamus und Pons auseinander rücken. Auf diese Weise hat sich der noch relativ kleine Hirnstamm bei diesem Fetus Nr. 2 formal an die Situation beim erwachsenen Rind angenähert.

In der Seitenansicht des 3D-Modells ist ein deutlicher Größenzuwachs der Colliculi rostrales zu erkennen (Abb. 63). Sie haben sich nach dorsal erweitert und sind stärker konvex. Der Sulcus transversus laminae quadrigeminae (Abb. 71: Sclq) trennt nun die größeren vorderen und kleineren hinteren Colliculi noch deutlicher voneinander und die Bezeichnung "Vierhügelplatte" wird offensichtlich. Die Colliculi caudales dehnen sich eher nach lateral aus (Abb 71: Cca).

Die neencephalen Fasermassen, deren Ausläufer vom bzw. zum Telencephalon ab- bzw. aufsteigen, treten bisher nur an der ventralen Fläche prominent in Erscheinung. Sie bilden die später mächtigen Crura cerebri, die sich beiderseits der ventralen Mittellinie erheben (Abb. 69: Crc).

Rhombencephalon

Am caudalen Hirnstamm von Fetus Nr. 2 wird dorsolateral der Pyramiden die Anlage der Eminentia olivaris sichtbar (Abb. 72: Eoli). Vor allem der rostrale Pons hat massiv an Umfang zugenommen und wölbt sich deutlich nach ventral vor (Abb. 63, 67: Po).

Das Kleinhirn zeigt seine weitere Differenzierung durch die Bildung von zusätzlichen Fissuren (Abb. 72). Zwischen der Fissura postero-lateralis und dem vorderen Rand der Cerebellumanlage ist hier eine quer verlaufende Spalte - die Fissura prima - entstanden, welche das Corpus cerebelli in zwei Lobi teilt, und zwar in den vorderen Lappen - Lobus anterior- und den hinteren Lappen - Lobus posterior.

Auf dem Lobus posterior deuten sich zwei Spalten an. Eine von ihnen, die Fissura secunda (Abb. 72: Fsec), teilt auf dem Vermis die Uvula von der Pyramis ab (nicht beschriftet); sie dehnt sich nicht über die ganze Breite der Hemisphäre aus. Die zweite - Fissura praepyramidalis (Abb. 72: Fpp) – entsteht in der Hälfte zwischen Fissura prima und Fissura secunda. Sie trennt am Vermis die noch vereinigten Lobuli VI und VII vom Lobulus VIII und auf der Hemisphäre den Paraflocculus vom Lobulus lateralis (nicht beschriftet). Dorsolateral auf jedem Corpus cerebelli erscheint eine sagittale Vertiefung, aus der später die tiefere Fissura paramediana entsteht. Sie teilt das Cerebellum beiderseits in einen medialen Anteil (Vermis) und in einen lateralen Anteil (Hemisphaerium cerebelli).

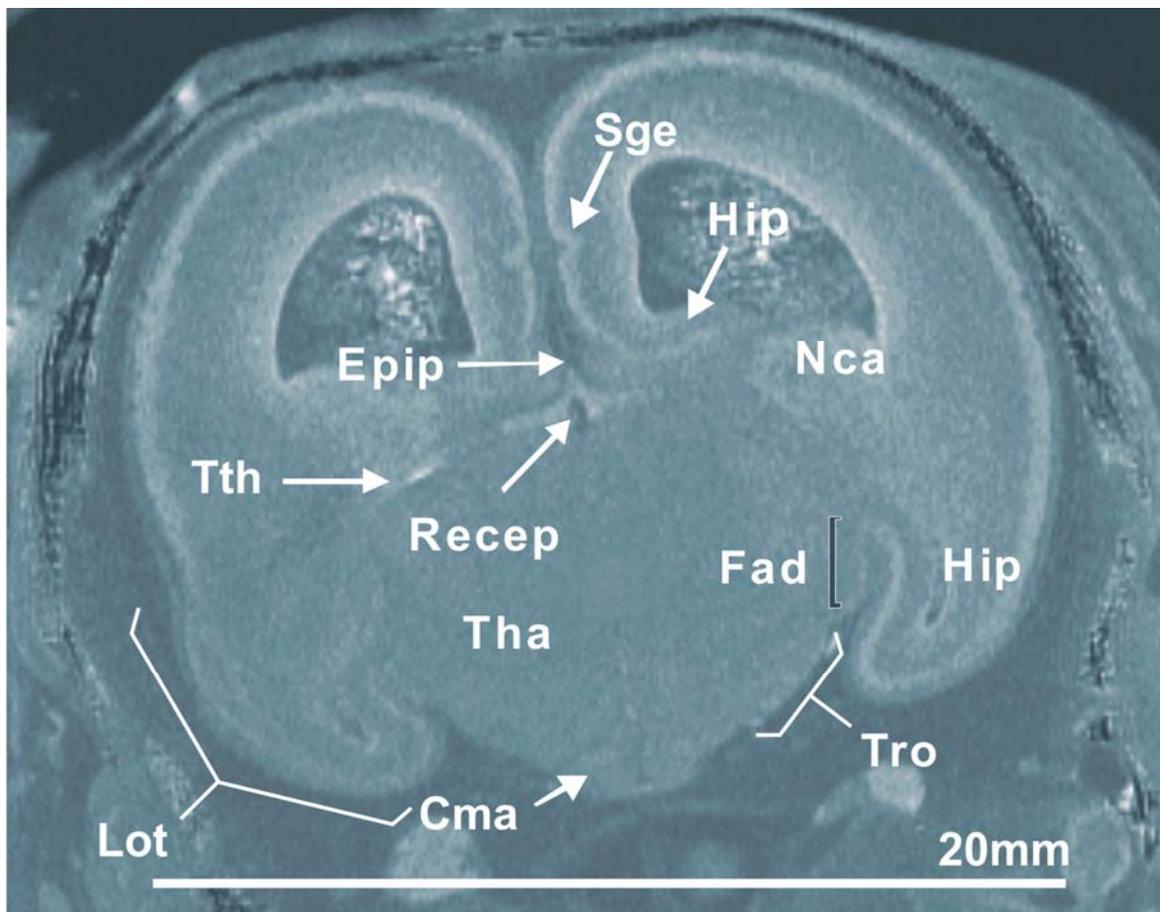
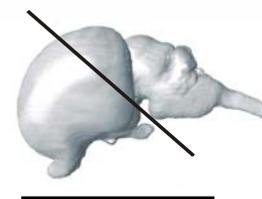


Abb. 68: Koronarschnitt durch das Diencephalon von Fetus Nr. 2, SSL 120mm, Štěrba-Stadium 7: Cma: Corpus mamillare; Epip: Epiphyse; Fad: Fascia dentata; Hip: Hippocampus; Lot: Lobus temporalis; Nca: Nucleus caudatus; Recep: Recessus epiphysialis; Sge: Sulcus genualis; Tth: Taenia thalami; Tha: Thalamus; Tro: Tractus opticus.



24mm

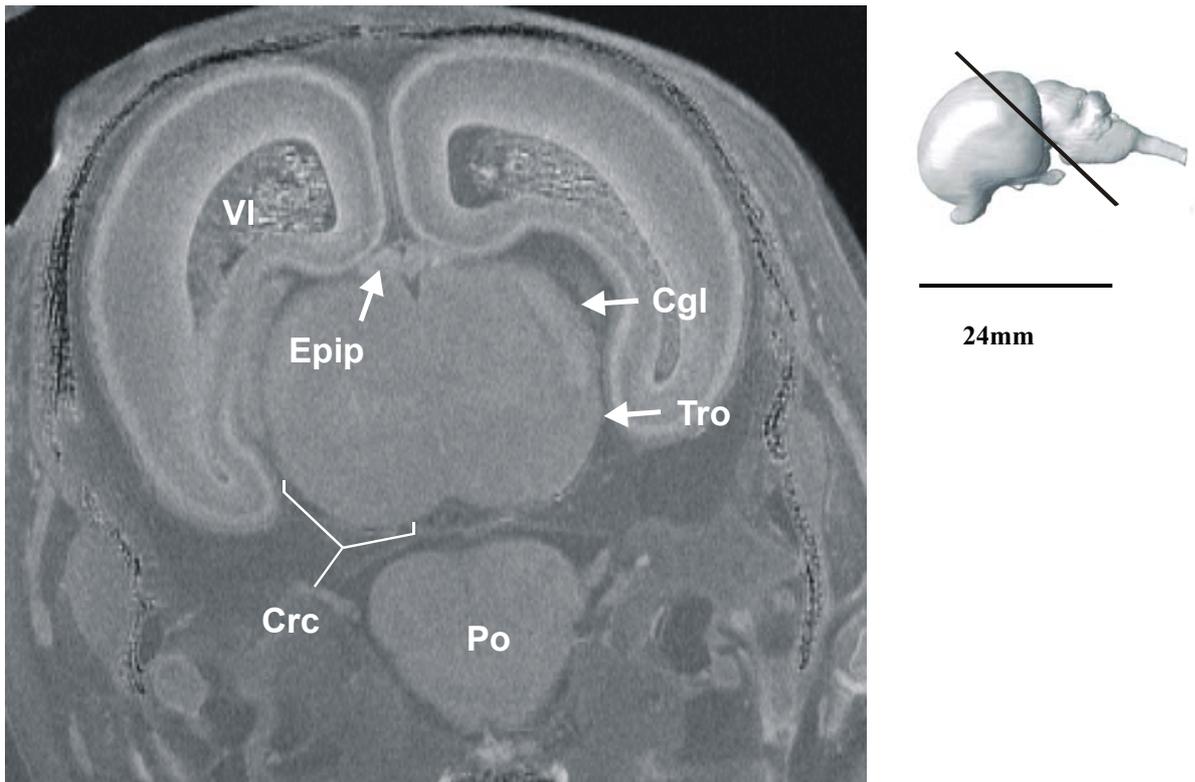


Abb. 69: Koronalschnitt durch das Telencephalon, Diencephalon, Mesencephalon und Pons von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7.

Cgl: Corpus geniculatum laterale; Crc: Crus cerebri; Epip: Epiphyse; Po: Pons; Tro: Tractus opticus; VI: Ventriculus lateralis.

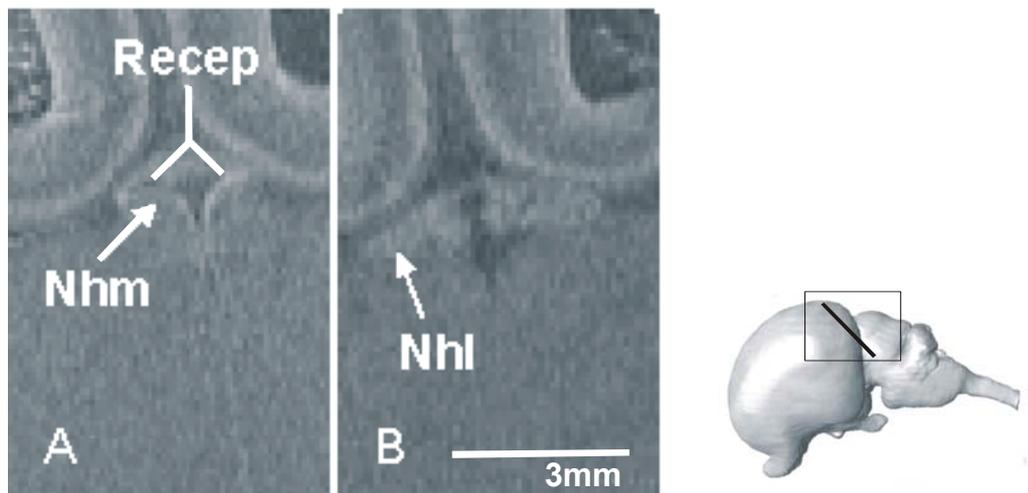


Abb. 70: Koronalschnitt durch die Epiphyse von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7. Nhl: Nuclei habenulares laterales; Nhm: Nuclei habenulares mediales; Recep: Recessus epiphysialis mit Seitenarmen.

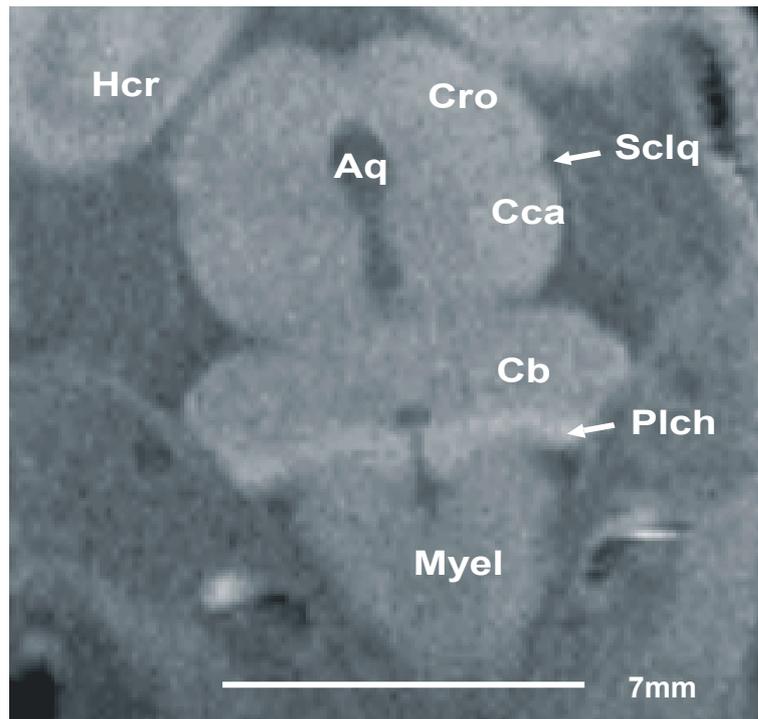


Abb. 71: Horizontalschnitt durch das ZNS von Fetus Nr. 2, 120 mm SSL, Štěřba-Stadium 7. Aq: Aquaeductus mesencephali; Cb: Cerebellum; Cca: Colliculus caudalis; Cro: Colliculus rostralis; Myel: Myelencephalon; Plch: Plexus chorioideus; Sclq: Sulcus caudalis laminae quadrigeminae.

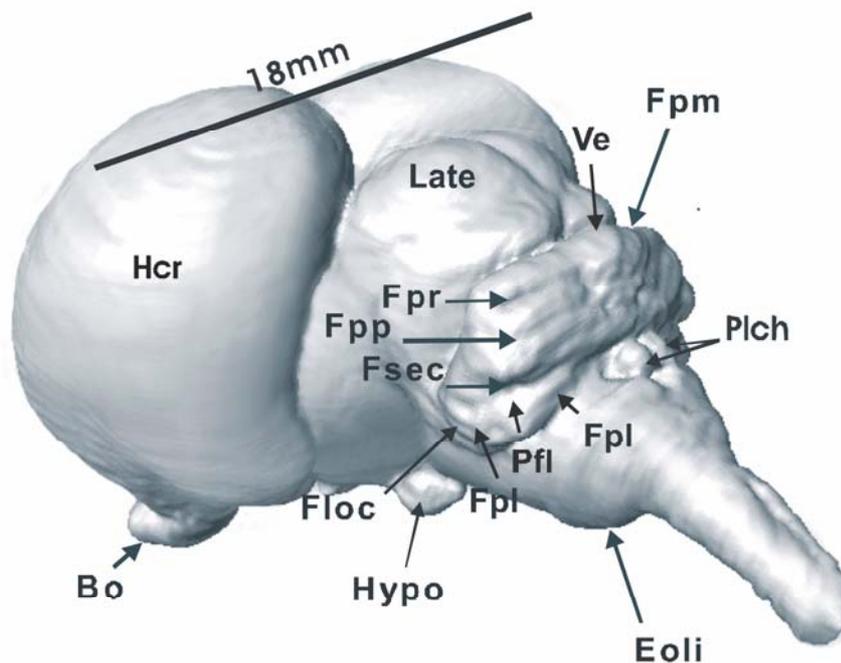


Abb. 72: 3D-Rekonstruktion des Gehirns von Fetus Nr. 2, 120mm SSL, Štěřba-Stadium 7, von laterocaudal, links. Fissuren des Kleinhirns. Transversaler Durchmesser der beiden Hemisphären = 18mm. Bo: Bulbus olfactorius; Eoli: Eminentia olivaris; Floc: Flocculus; Fpl: Fissura posterolateralis; Fpm: Fissura paramediana; Fpp: Fissura praepyramidalis; Fpr: Fissura prima; Fsec: Fissura secunda; Hcr: Hemisphaerium cerebri; Hypo: Hypophyse; Late: Lamina tecti; Pfl: Paraflocculus; Plch: Plexus chorioideus; Ve: Vermis

4.5 Fetus Nr. 3, "Nephtys", SSL 170mm, Štěřba Stadium 8 Fetus Nr. 4, "Imhotep", SSL 300mm, Štěřba Stadium 8

Fetus Nr. 3 (103 Tage) ist 27 Tage jünger als Fetus Nr. 4 (130 Tage), also um etwa ein Viertel der bisherigen Gestationsperiode. Trotzdem gehören beide nach Štěřba in ein gemeinsames Entwicklungsstadium: Fetus Nr. 3 entspricht einem frühen, Fetus Nr. 4 einem späten Štěřba-Stadium 8.

Die beiden Früchte werden nicht nur aufgrund der gemeinsamen Zuordnung in das Štěřba-Stadium 8 zusammen beschrieben, sondern auch wegen der dramatischen Detailveränderungen, die in den MR-Bildern der beiden Feten und gegenüber Nr. 2 (120mm SSL) sichtbar sind.

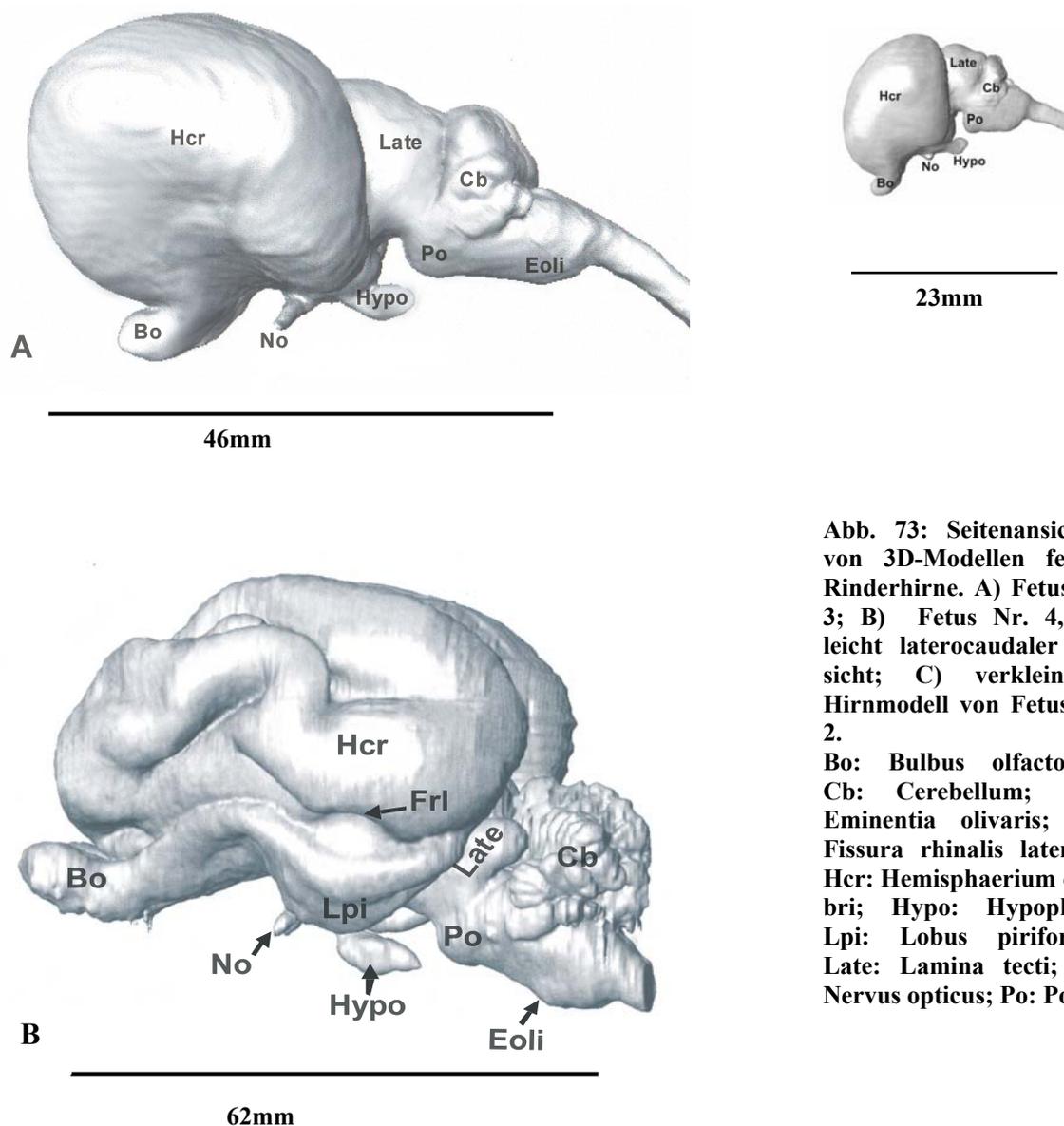


Abb. 73: Seitenansichten von 3D-Modellen fetaler Rinderhirne. A) Fetus Nr. 3; B) Fetus Nr. 4, aus leicht laterocaudaler Ansicht; C) verkleinertes Hirnmodell von Fetus Nr. 2.

Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Eoli: Eminentia olivaris; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Hcr: Hemisphaerium cerebri; Hypo: Hypophyse; Lpi: Lobus piriformis; Late: Lamina tecti; No: Nervus opticus; Po: Pons.

Telencephalon

Relief des Cortex

Bei der Betrachtung des 3D-Modells von Fetus Nr. 3 fällt zunächst die weitere Öffnung der Flexura mesencephali auf. Jetzt liegt die Basis von Diencephalon und Pons nahezu in einer Ebene, was den Verhältnissen beim erwachsenen Tier entspricht.

Die Hemisphären wölben sich hier massiv nach dorsal und rostral vor, was nicht allein auf einer Wandverdickung in diesem Areal, sondern auch auf der Volumenzunahme der Hemisphären inklusive der Vergrößerung der Ventrikel zurückzuführen ist, welche sich ebenfalls nach dorso-rostral ausdehnen.

Die Bulbi olfactorii werden vermutlich durch das Längenwachstum der Schädelbasis in die Länge gezogen und zeigen nicht länger nach ventral, sondern ihre rostralen Spitzen nähern sich der Hemisphärenbasis an und ragen beim Fetus Nr. 4 rostral über diese hinaus (Abb. 73 B). Das späte Stadium 8 scheint sich in seinen Hirnproportionen und der Lage der einzelnen Hirnabschnitte teilweise eher an Fetus Nr. 2 anzuschließen. Besonders auffällig sind bei Fetus Nr. 4 (300mm SSL) die eindrucksvoll skulpturierten, längsovalen Endhirnhemisphären und das stark gefurchte Cerebellum. Insgesamt erinnert das Gehirn von Fetus Nr. 4 schon deutlich an die Situation beim Adultus (Abb. 114).

Fetus Nr. 3 will nicht so recht in den generellen morphogenetischen Trend passen, scheint sogar einen gewissen Umweg in der Morphogenese darzustellen (wesentlich geringeres Telescopung, d. h. Ineinanderschieben der verschiedenen Hirnabschnitte, bzw. geringere Kompaktierung desselben). Daher bleibt das Gehirn flach und gestreckt, scheint aber für sein Alter vergleichsweise groß (weitere Überlegungen s. Diskussion).

Am Telencephalon ist die Fissura (sive Sulcus) rhinalis lateralis (Abb. 73, 75: Frl) deutlich und durchgängig an der lateralen Hemisphäre zu verfolgen. Sie läuft in ihrem flacheren Mittelteil bogenförmig und vertieft sich nach occipital. Am vorderen Ende verläuft ein Ast von der Fissura rhinalis, der Sulcus proreus (Abb. 75: Sprr) zwischen dem Stirnpol und dem Bulbus, erreicht jedoch den frontalen Pol noch nicht ganz. Die Fissura rhinalis rostralis trennt bei Fetus Nr. 4 ein optisch distinktes Rhinencephalon, dessen rostrale Enden von den Bulbi gebildet werden, vom Rest des Palliums ab.

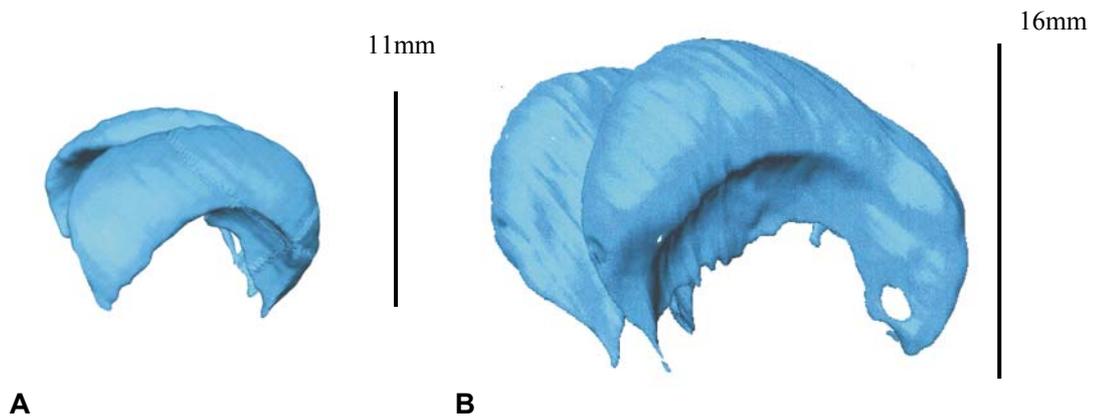


Abb. 74: Formvergleich der Ventrikel von Fetus Nr. 3, 170mm SSL, Štěrba Stadium 8, A und Fetus Nr. 4, 300 mm SSL, Štěrba Stadium 8, B. Die Rekonstruktionen entsprechen nicht der Originalgröße, die Größenverhältnisse stimmen aber überein. Die dorsale Oberfläche des Ventrikels von Fetus 4 ist deutlich nach dorsofrontal vorgewölbt.

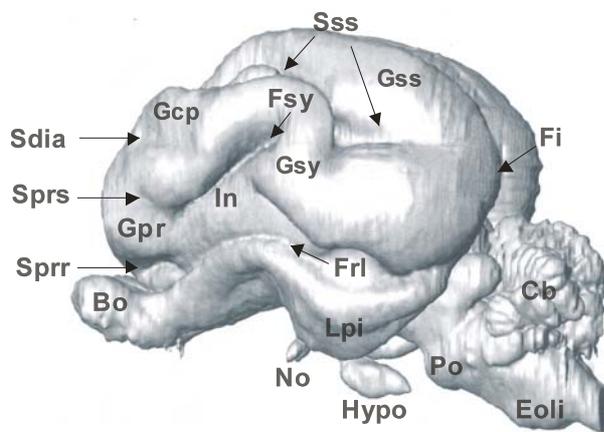


Abb. 75: Seitenansicht des Gehirns von Fetus Nr. 4, 300 mm SSL, Štěrba-Stadium 8, leicht von laterocaudal, links.

Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Eoli: Eminentia olivaris; Fi: Fissura interhemisphaerica; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Fsy: Fissura sylvii; Gcp: Gyrus compositus; Gpr: Gyrus proreus; Gss: Gyrus suprasylvius; Gsy: Gyrus sylvius; Hypo: Hypophyse; In: Insula; Lpi: Lobus piriformis; No: Nervus opticus; Po: Pons; Sdia: Sulcus diagonalis; Sprr: Sulcus proreus; Sprs: Sulcus praesylvius; Sss: Sulcus suprasylvius.

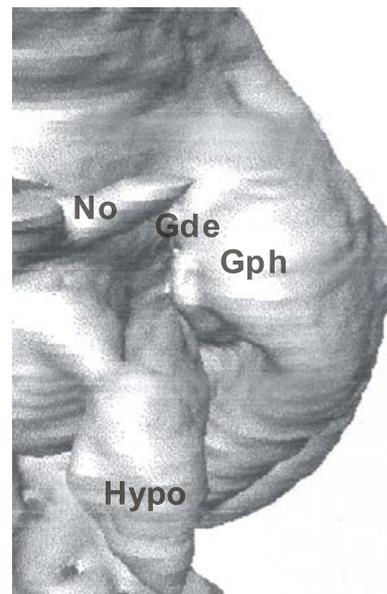


Abb. 76: Ausschnittsvergrößerung der Ventralansicht, leicht nach links gedreht.

Hypo: Hypophyse; Gde: Gyrus dentatus; Gph: Gyrus parahippocampalis; No: Nervus opticus.

Die Fissura sylvii (sive cerebri lateralis) hat erst im späten Štěřba-Stadium 8 den Charakter eines Sulcus angenommen; in den vorangegangenen Stadien entsprach sie eher einer flachen Rinne, bedingt durch das Größenwachstum der umgebenden Areale (u. a. der Bildung des Temporallappens; Temporalisierung). Bei Fetus Nr. 4 zeigt sie sich als eine tiefe Fissur, welche in der Mitte der lateralen Hemisphärenoberfläche beginnt und schräg nach rostro-ventral bis über den Ansatz des Sulcus proreus zieht (Nickel et al. 1992); hierbei begrenzt sie die Insula (Abb. 75: In) von dorsolateral.

Der zugehörige, torbogenförmige Gyrus sylvius birgt die noch kleine Fissura sylvii und begrenzt die Insula nicht nur dorsorostral, sondern auch dorsocaudal.

Der Sulcus suprasylvius (Abb. 75: Sss) als dorsale Begrenzung des Gyrus sylvius (Abb. 75: Gsy) ist bei Fetus Nr. 3 in der Rekonstruktion noch nicht offensichtlich. Sie ist hier nur im Schnittbild zu sehen und wird vermutlich bei der 3D-Rekonstruktion des Gehirns durch die Glättungsfunktion des Polygongitters als Inkongruenz der aneinander gelegten Schichten interpretiert und daher automatisch eliminiert.

Aus dieser flachen Rinne hat sich bei Fetus Nr. 4 der caudale, etwas tiefere Teil des Sulcus suprasylvius (Abb.75: Sss) entwickelt, welcher sich flacher fortsetzt, in seinem mittleren Abschnitt parallel zum Scheitel der Hemisphäre verläuft und in seinem rostralen Verlauf einen Bogen nach medial beschreibt, um schließlich über dem Gyrus compositus (Abb. 75: Gcp) zu enden. Rostro-lateral des Sulcus suprasylvius nimmt der noch sehr flache Sulcus diagonalis (Abb. 75: Sdia) Gestalt an.

Auf der medialen Fläche der Hemisphäre sind bereits bei Fetus Nr. 2 (Abb. 64) die Spuren eines Sulcus vorhanden, der entsprechend seiner Lage zu darunter gelegenen Strukturen abschnittsweise unterschiedlich benannt wird. Es sind der Sulcus splenialis, um das Splenium corporis callosi herum verlaufend, der Sulcus cinguli, parallel zum Corpus callosum von rostral nach caudal ziehend, und der Sulcus genualis, welcher den Knie teil des Balkens rostral umrundet (Abb. 78: Sspl).

Die Abschnitte dieses Sulcus tiefen sich im Laufe der Entwicklung unterschiedlich stark ein. Während die Sulci splenialis et cinguli rostral eng und tief beginnen, weitet sich der Sulcus genualis in seinem Verlauf nach caudal immer weiter und wird flacher (Abb. 78).

In der Dorsalansicht (Abb. 77) erkennt man zwischen dem Sulcus suprasylvius (Abb. 77: Sss) und der Fissura interhemisphaerica (Abb. 77: Fi) den Gyrus marginalis. Der Sulcus marginalis (Abb. 77: Sma), welcher hier auf der linken Hemisphäre erscheint, beginnt vom gleichnamigen Gyrus den Gyrus ectomarginalis (Abb. 77: Gecm) abzutheilen.

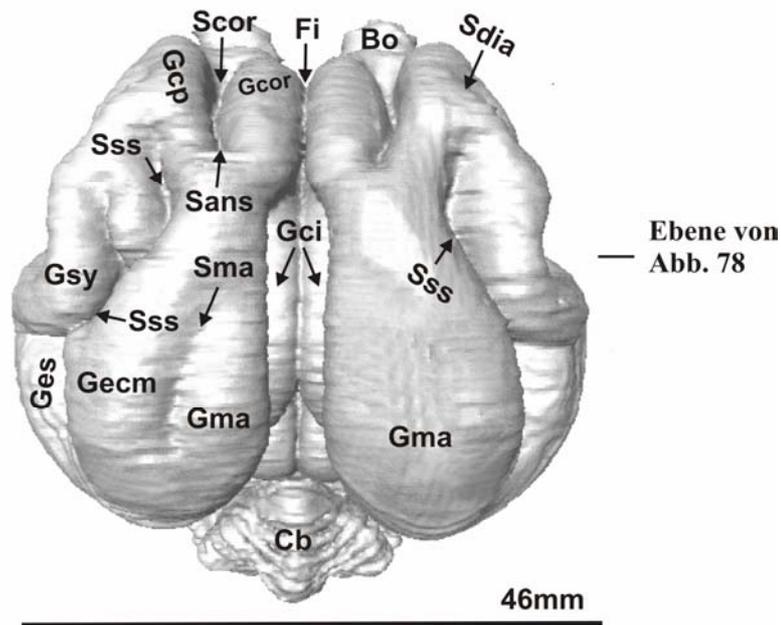


Abb. 77: Fetus Nr. 4, 300 mm SSL, Štěrba-Stadium 8. Aufsicht auf die Rekonstruktion des Gehirns.
 Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Fi: Fissura interhemisphaerica; Gci: Gyrus cinguli; Gcp: Gyrus compositus; Gcor: Gyrus coronalis; Gecm: Gyrus ectomarginalis; Ges: Gyrus ectosylvius; Gma: Gyrus marginalis; Gsy: Gyrus sylvii; Scor: Sulcus coronalis; Sdia: Sulcus diagonalis; Sans: Sulcus ansatus; Sma: Sulcus marginalis; Sss: Sulcus suprasylvius.

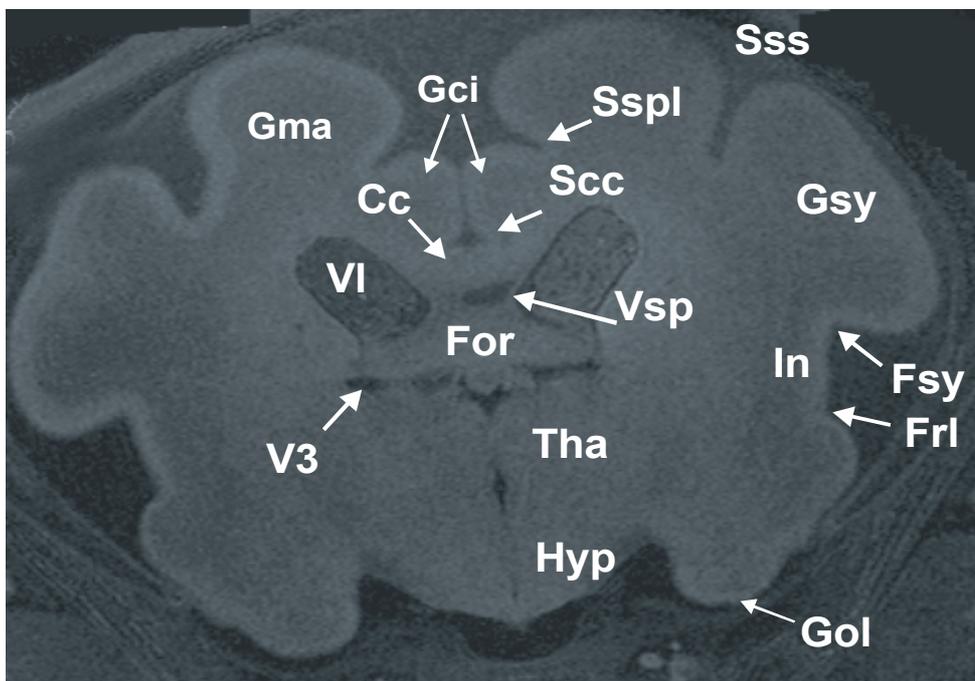


Abb. 78: Koronarschnitt durch die Mitte des Telencephalon von Fetus Nr. 4, 300 mm SSL, Štěrba Stadium 8 (vgl. Abb. 77):
 Cc: Corpus callosum; For: Fornices; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Fsy: Fissura sylvii; Gci: Gyrus cinguli; Gma: Gyrus marginalis; Gol: Gyrus olfactorius; Gsy: Gyrus sylvii; Hyp: Hypothalamus; In: Insula; Scc: Sulcus corporis callosi; Sspl: Sulcus splenialis; Sss: Fissura suprasylvia; Tha: Thalamus; VI: Ventriculus lateralis; Vsp: Ventriculus septi pellucidi; V3: 3. Ventrikel.

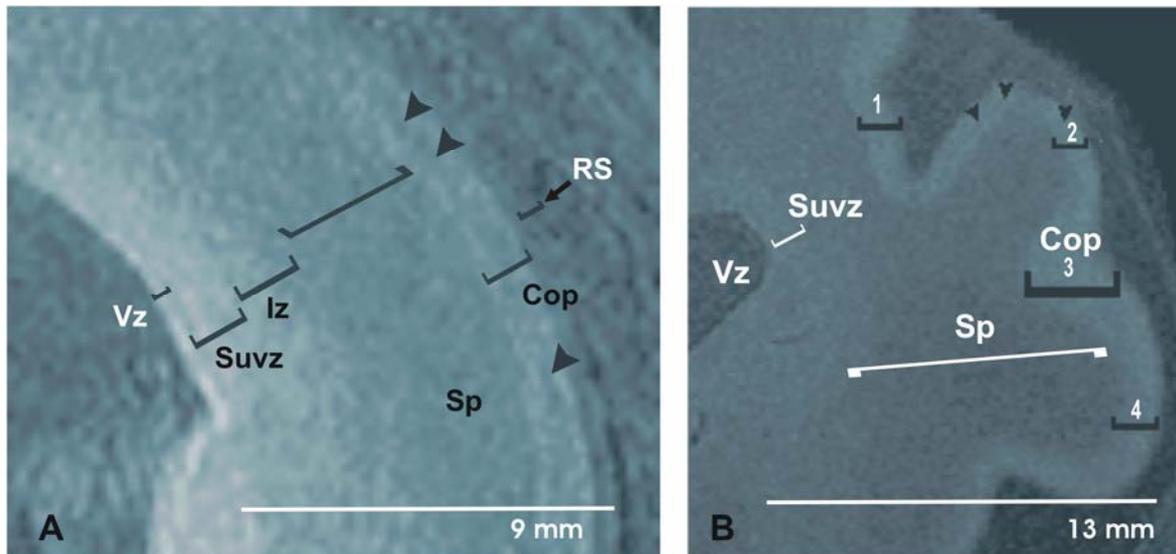
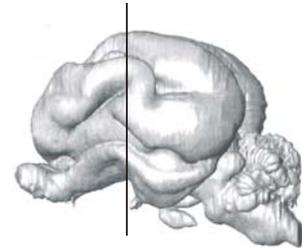


Abb. 79: Palliumentwicklung. Beim Fetus Nr. 3 (frühes Štěřba-Stadium 8) zeigt der Koronalschnitt durch das Pallium den typischen fetalen Schichtenbau. (A) Im Verlauf der anschließenden 25 Tage verbreitern sich alle Schichten außer der Ventrikularschicht (Ventrikulärzone, Vz). Sie bleibt als schmaler Saum erhalten (B).

Die sekundäre Rindenplatte (Rindenzone) hat bei Fetus Nr. 4 (B) deutlich an Dicke zugenommen. Allerdings ist die Zunahme in den verschiedenen Arealen des Pallium unterschiedlich (Entstehung der Sulci mit einer Verzerrung der Rindenplatte). Die eingefügten Klammern messen nicht die absoluten Verhältnisse der Schichtenbreite, sondern markieren die Pixel gleicher Signalintensität.

Cop: Cortikalplatte; IZ: Intermediärzone (Differenzierungszone); RS: Randschleier; Sp „subplate“ (Sekundäre Rindenzone); Suvz: Subventrikulärzone; VZ: Ventrikulärzone.



Am rostralen Pol der Hemisphäre schneidet der Sulcus coronalis das Pallium tief ein (Abb. 77: Gcor). Er trennt den Gyrus coronalis (medial) vom Gyrus compositus rostralis (lateral).

Auf der medioventralen Fläche des Pallium, welche dem Mesencephalon anliegt, haben sich der Gyrus dentatus (Abb. 76: Gde) und parahippocampalis (Abb.76: Gph) deutlicher ausdifferenziert.

Im Inneren der Endhirnhemisphäre finden im Verlauf des Štěřba-Stadium 8 einige markante Veränderungen statt. Die fetale Schichtung des Pallium stimmt zwar weitgehend mit der des vorangehenden Stadiums überein. Allerdings fällt nun bei den Feten Nr. 3 und 4 in der Mitte der Rindenplatte (Cop) ein hypointenser Streifen auf, der in nahezu allen Bereichen der Rindenplatte zu sehen ist (Abb. 79 A und B, Pfeilspitzen). Weder in der humanmedizinischen noch in der veterinärmedizinischen Literatur wird diesem Streifen ein konkreter Name gegeben. Kahle (1969) beschreibt ihn im histologischen Schnitt als „aufgelockerten Mittelstreifen“, Kraft (1995) als „hellen, oberflächenparallel verlaufenden Streifen in der Rindenplatte,

in dem eine verminderte Zelldichte und Auflockerung der Struktur auffällt.“ Die Auflockerung der Struktur, also eine Verminderung der Dichte, geht mit einem Signalverlust einher, weshalb sich dieser Streifen im MR-Bild hypointens darstellt.

Die sekundäre Rindenplatte (subplate cortex, Abb. 79: Sp) verbreitert sich zum späten Štěrba-Stadium 8 hin und auch die Rindenplatte (Abb. 79: Cop) insgesamt nimmt an Höhe zu. Dabei kommt es in verschiedenen Abschnitten des Pallium und auch in verschiedenen Gyri desselben Areals zu einer unterschiedlich starken Dickenzunahme (siehe Klammern 1-4, Abb. 79 B).

Die Strukturen des Paläopallium sind im ventralen Bereich der Hemisphäre gut zu erkennen (Abb. 80). Der Tractus olfactorius ist ventral der Fissura rhinalis lateralis (Frl) als signalin-homogener Bezirk ausgebildet. Im Vergleich mit Fetus Nr. 2 ist er schmaler geworden, hat dafür aber an Dicke gewonnen (Abb. 65, 80 C). Verfolgt man den Paläocortex nach medial, wird ein Streifen hoher Signalintensität sichtbar. Hier formieren sich Zellpopulationen, die im weiteren Verlauf nicht mehr in einer geschlossenen Schicht, sondern als verstreute Zellnester (Insulae Callejae, Abb. 80 A und B: Ica) unter der ventralen Oberfläche liegen (Tuberculum olfactorium).

Die zytoarchitektonische Gliederung des Archicortex wird in diesem Stadium gut sichtbar und erlaubt eine eindeutige Aufteilung in drei Bereiche (Abb. 80). Das Subiculum (Abb. 80 D: Sub) ist ein Abschnitt mit aufgelockerter Zellstruktur, der sich im MR-Bild inhomogen darstellt und sich daher von der hyperintensiven Rindenplatte der Area entorhinalis und des Hippocampus unterscheiden lässt. Die schmale Area entorhinalis (Abb. 80 D: Aent) ist an einem hypointensen Streifen zu erkennen, der Lamina dissecans (Abb. 80 D: Pfeilspitzen), welche die hyperintensive Rindenplatte in zwei Schichten unterteilt. Dem Subiculum folgen nach medial die Felder des Hippocampus, denen die Fascia dentata halbkreisförmig aufliegt; letztere ist im späten Štěrba-Stadium 8 zu einem schmalen Zellband ausgewalzt, welches sich hyperintens darstellt.

Auf der ventrikulären Oberfläche des Hippocampus verlaufen markhaltige Fasern, die sich hypointens darstellen; sie bilden das Muldenblatt (Alveus), welches sich als Fimbria hippocampi (Abb. 81 A: Fhip) in den Hippocampus fortsetzt und jene archikortikalen Efferenzen umfasst, die in den Fornix übergehen. Dabei zieht die dünne Marklamelle der Fimbria hippocampi mit dem Gyrus dentatus unter das Splenium corporis callosi (Abb. 81 B: Spcc), wo beide Fimbrien ohne scharfe Grenze in die Gewölbeschenkel, die Crura fornicis, übergehen und die Commissura fornicis (hippocampi) bilden (Yoshikawa 1968). Die Crura fornicis konvergieren und vereinigen sich rostral zum Corpus fornicis (Abb. 81 B: Corfo), das sich dem

dorsal gelegenen Corpus callosum teilweise anlegt. Eine Commissura fornicis kann im MR-Bild nicht abgegrenzt werden. Rostral gehen aus dem Corpus fornicis zwei rundliche Stränge hervor, die Columnae fornicis (Abb. 81: Colfo), welche u. a. zu den Corpora mamillaria ziehen. Über dem Fornix bilden die Blätter des Septum pellucidum noch den Ventriculus septi pellucidi (Abb. 81 C: Vsp).

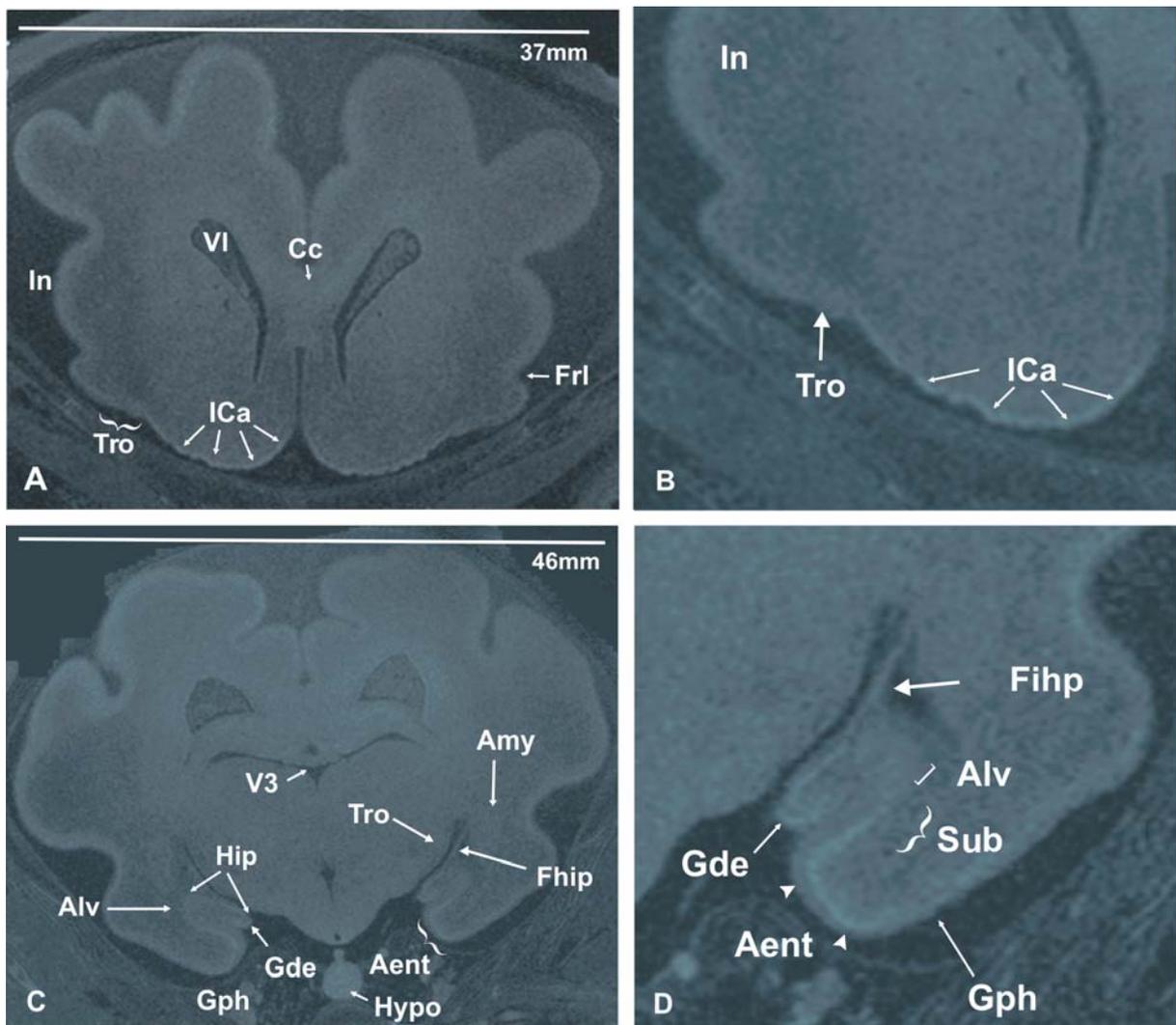


Abb. 80 A, B: Schnitt durch das Prosencephalon in Höhe der Area praecommissuralis des Rhinencephalon von Fetus Nr. 4 (spätes Štěrba-Stadium 8). **A)** Übersicht, **B)** Ausschnittsvergrößerung. **C, D)** Schnitt durch das Prosencephalon in Höhe des Hippocampusgebietes von Fetus Nr. 4 (spätes Štěrba-Stadium 8). **C)** Übersicht, **D)** Ausschnittsvergrößerung.

Aent: Area entorhinalis; **Alv:** Alveus; **Amy:** Amygdala; **Cc:** Corpus callosum; **Fhip:** Fimbria hippocampi; **Frl:** Fissura rhinalis lateralis; **Gde:** Gyrus dentatus; **Gph:** Gyrus parahippocampalis; **Hip:** Hippocampus; **Hypo:** Hypophyse; **ICa:** Insula Callejae; **In:** insula; **Sub:** Subiculum; **Tro:** Tractus olfactorius; **VI:** Ventriculus lateralis; **V3:** 3. Ventrikel.

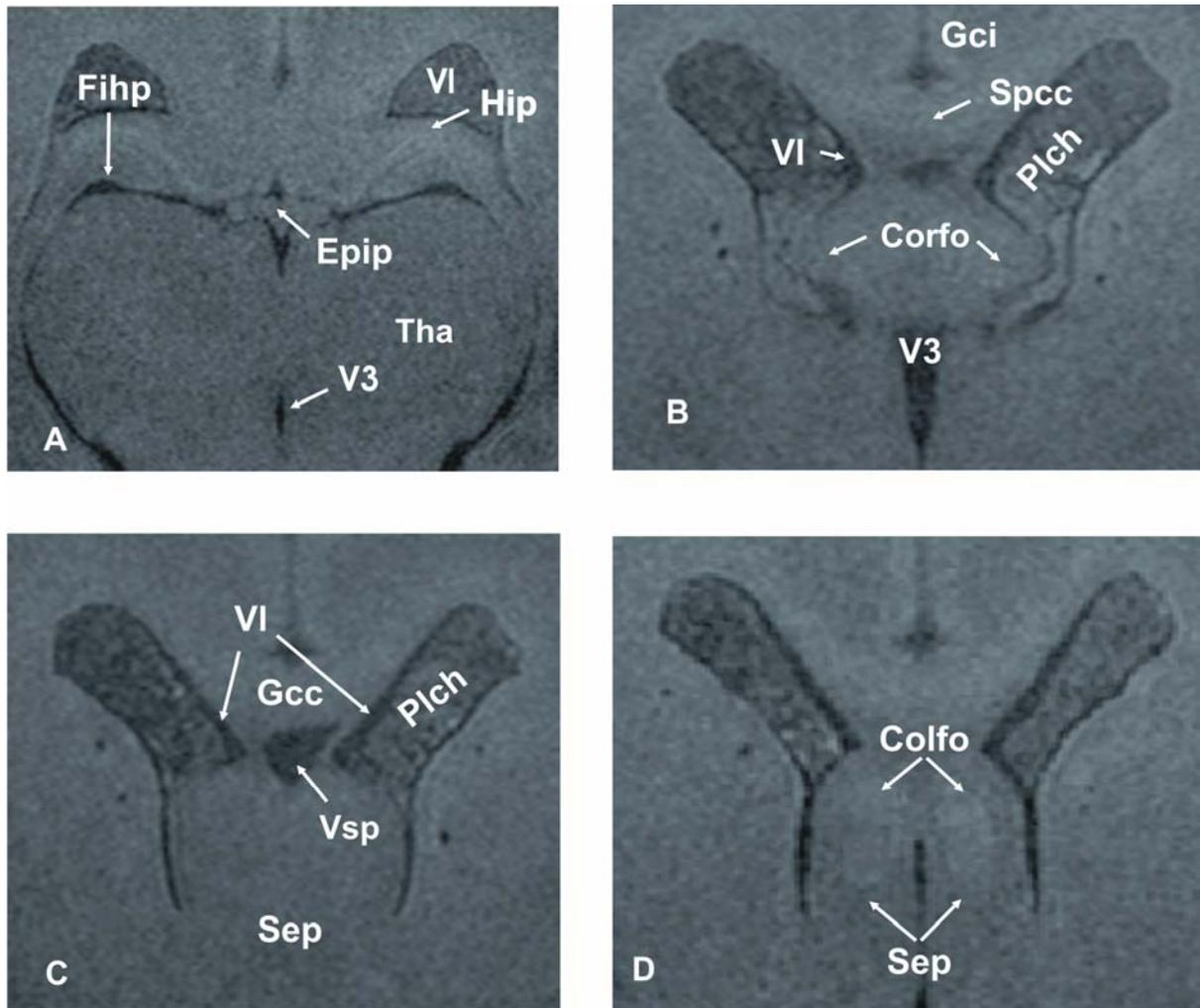


Abb. 81: Koronalschnitte durch die Abschnitte des Fornix beim Fetus Nr. 4 von caudal nach rostral. A) Retrokommissurales Hippocampusgebiet auf Höhe der Epiphyse, B) Höhe des Splenium corporis callosi, C) Höhe des Genu corporis callosi, D) Höhe des Septum.
Colfo: Columnae fornicis; Corfo: Corpus fornicis; Epip: Epiphyse; Fihp: Fimbria hippocampi; Gcc: Genu corporis callosi; Gci: Gyrus cinguli; Hip: Retrocommissuraler Hippocampus; Plch: Plexus chorioideus; Sep: Septum (pars septalis rhinencephali; Spcc: Splenium corporis callosi; Tha: Thalamus; VI: Ventriculus lateralis; Vsp: Ventriculus septi pellucidi; V3: 3. Ventrikel, Übergang zum Aqaeductus mesencephali).

Diencephalon und Mesencephalon.

Diencephalon und Mesencephalon zeigen im Vergleich zu den vorangegangenen Stadien im MR-Bild keinerlei strukturelle Veränderungen.

Rhombencephalon

Die Entwicklung und Differenzierung des Kleinhirns macht bereits im frühen Štěřba-Stadium 8 große Fortschritte. Zum ersten Mal ist die Unterteilung in Mark (Abb. 82: Med) und Rinde (Abb. 82: Cor) des Cerebellum bei Fetus 4 im MR-Bild sichtbar. Neben der Vertiefung der bestehenden Sulci kommt es zu Bildung weiterer Furchen und die Lobuli der Kleinhirnhemisphären beginnen sich herauszumodellieren. Die Lappchengliederung ist bereits im frühen Štěřba-Stadium 8 fortgeschritten und die Lobuli sind besser voneinander abzugrenzen.

Bei Fetus Nr. 3 (Abb. 84) bedeckt der posteriore Lappen des Cerebellum bereits vollständig den IV. Ventrikel. Der Wurmteil dieses Lappens ist von den Hemisphären durch die Fissurae paramedianae abgetrennt (Abb. 84: Fpm), die auf der Höhe der Lappchen VII, VIII und IX am deutlichsten ausgeprägt erscheint.

Der bei Fetus Nr. 3 noch schwach ausgeprägte Paraflocculus (Abb. 84, 86: Pfld, Pflv) nimmt beim Fetus Nr. 4 eine verhältnismäßig große Oberfläche der posterioren Kleinhirnhemisphären ein. Lateral am Lobus posterior ist bei Fetus Nr. 4 zwischen dem Lobulus ansiformis (Abb. 86: Laf) und Lobulus paramedianus (Abb. 86: Lpm) die Fissura ansoparamediana (Abb. 86: Fap) zu den bestehenden Sulci hinzugekommen.

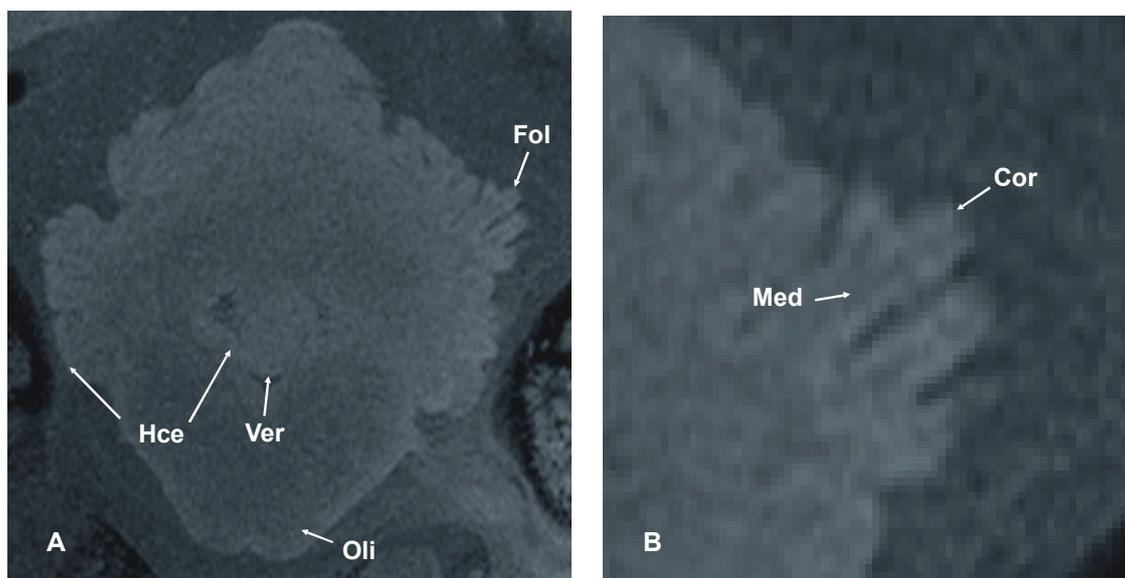
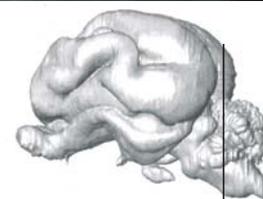


Abb. 82: Querschnitt durch das Kleinhirn von Fetus Nr. 4 (spätes Štěřba-Stadium 8). A: Übersicht; B: Detail: Die Ausschnittvergrößerung zeigt deutlich die Aufteilung der Folia cerebelli in eine Rinden- und Markregion. Cor: Cortex cerebelli; Fol: Folium cerebelli; Hce: Hemisphaeria cerebelli; Med: Medulla; Oli: Oliva inferior; Ver: Vermis.



Schwächer deutet sich die Fissura parafloccularis (Abb. 86: Fpf) an, die in der halben Entfernung zwischen den Fissurae ansoparamediana und posterolateralis gelegen ist. Die Fissura parafloccularis grenzt den Lobulus paramedianus vom Paraflocculus ab.

Der Lobus anterior (Abb. 84: blau) ist weitgehend durch das rostral anliegende Mittelhirn verdeckt. Seine Furchen sind aber auf dem Sagittalschnitt gerade noch sichtbar (Abb. 85 C). Aufgrund von Partial-Volumen-Effekten leidet allerdings der Kontrast, deshalb sind die Sulci schwer zu identifizieren. Die Teilung des Lobus anterior in einzelne Lappchen ist schon beim Fetus Nr. 3 zu erkennen.

In dieser Periode entsteht im Wurmteil des anterioren Lappens die tiefe Fissura praeculminata (Abb. 85: Fpc), die das III. Lappchen vom IV. Lappchen abgrenzt. Rostroventral davon, innerhalb der Anlagen der Lappchen I und III, entsteht die Fissura intracentralis (Abb. 85 C: Fic). Die 3. Spalte im Vermisanteil des Vorderlappens ist die Fissura intraculminata (Abb. 85 C: Fica), welche die Lappchen IV und V trennt. Sie ist nicht so gut zu erkennen wie die anderen Fissuren. Das Erscheinen dieser letzten Spalte beendet die Aufteilung des anterioren Lappens des Cerebellums in 5 Lappchen. Die Fissura praecentralis ist im MR-Bild nicht auszumachen.

Beim Fetus Nr. 4 hat die Kleinhirnanlage an Größe beträchtlich zugenommen. Das Wachstum beschränkt sich nahezu auf das Corpus cerebelli, während der Lobus flocculonodularis in der Entwicklung zurückbleibt. Der letztere ist durch das Wachstum des Corpus cerebelli nach ventral unter das Kleinhirn verlagert und hat sich vor allem nach lateral ausgedehnt. Dabei wird der Flocculus vom stärker entwickelten Paraflocculus überragt (Abb. 84). Am Lobus posterior werden die oben erwähnten Fissuren tiefer und es entstehen Sekundärfurchen, die den Lobuli nun eine gerippte Struktur verleihen.

Die Fissura secunda ist nicht mehr in ihrem gesamten Verlauf zu verfolgen, sondern trennt lediglich medial im Vermis die Uvula von der darüberliegenden Pyramis. Nach ihrer Passage ventral des Lobus paramedianus (Abb. 86), setzt sich die Fissura secunda (Abb. 86: Fsec) nach lateral in die Fissura intraparafloccularis (Abb. 86: Fipf) fort. Der Paraflocculus setzt sich nun auch deutlich durch die Fissura parafloccularis vom Rest der Kleinhirnhemisphäre ab. Diese geht, zunächst durch den Lobus paramedianus verdeckt, in die Fissura praepyramidalis (Abb. 86: Fpp) über. Eine weitere sich vertiefende Hemisphärenfurche ist die Fissura ansoparamediana, welche den Lobus ansiformis vom Lobus paramedianus (Abb. 86: Lpm) trennt. Durch die cranial neu entstandene Fissura superior posterior (Abb. 86: Fsp) wird der Lobus caudalis schließlich in fünf Abschnitte unterteilt. Auf die Uvula (Abb. 86: Uv) und

Pyramis (Abb. 86: Pyr) folgt der Tuber vermis (Abb. 86: Tub), von dem durch die Fissura ansoparamediana (Abb. 86: Fap) das Folium (Abb. 86: Fol) abgeteilt wird. Auf den Hemisphären teilt die gleiche Fissur den Lobus paramedianus vom Lobus ansiformis ab. Auf das Folium folgt jenseits der Fissura superior posterior (Fsp) der Declive (Abb. 86: Dec), der nach cranial durch die Fissura prima begrenzt wird. Der Lobus anterior zeigt, bis auf die Vertiefung der Furchen, keine auffälligen Details.

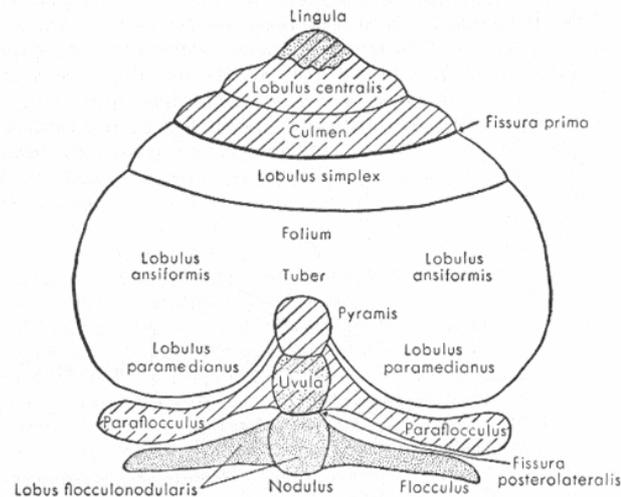


Abb. 83: Schematische Darstellung der Oberflächengliederung eines Säugetierkleinhirns. Die punktierten und schraffierten Anteile stellen die phylogenetisch ältesten Teile des Cerebellum dar, (oben rostral) das Paläocerebellum, unten (caudal) das Archicerebellum). Die weissen Felder repräsentieren das Neocerebellum (aus Romer/ Parsons 1991; nach Larsell 1934)

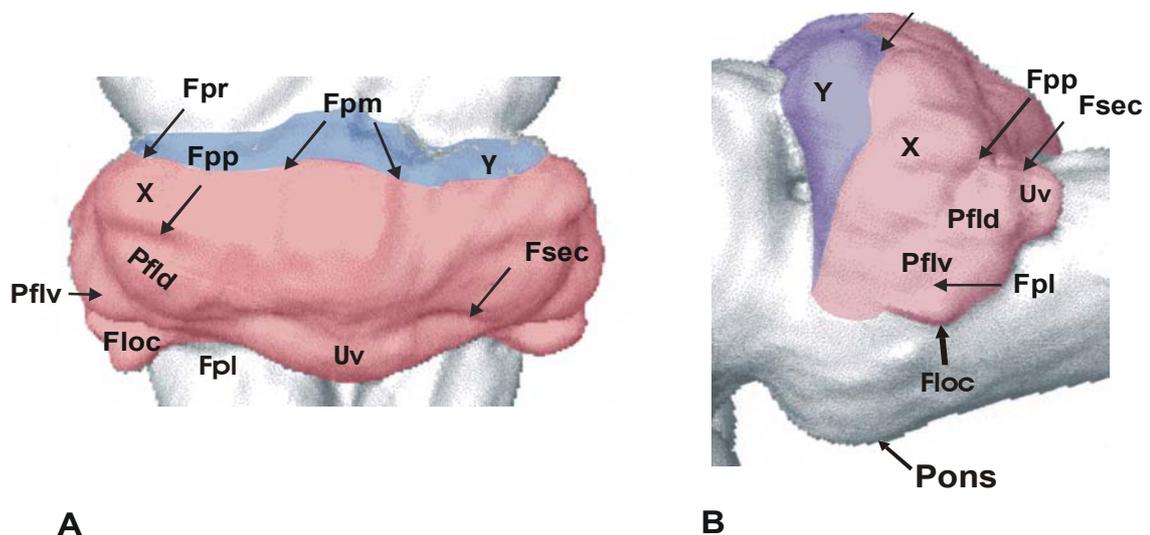


Abb. 84: Kleinhirn von Fetus Nr. 3. Dorsalansicht (A) und Lateralansicht (B). Floc: Flocculus; Fpl: Fissura posterolateralis; Fpm: fissura paramediana; Fpr: Fissura prima; Fpp: Fissura praepyramidalis; Fsec: Fissura secunda; Pfld: dorsaler Paraflocculus; Pflv: ventraler Paraflocculus; Uv: Uvula; X: Anlage des Lobulus simplex, ansiformis und paramedianus; y: Lobus anterior.

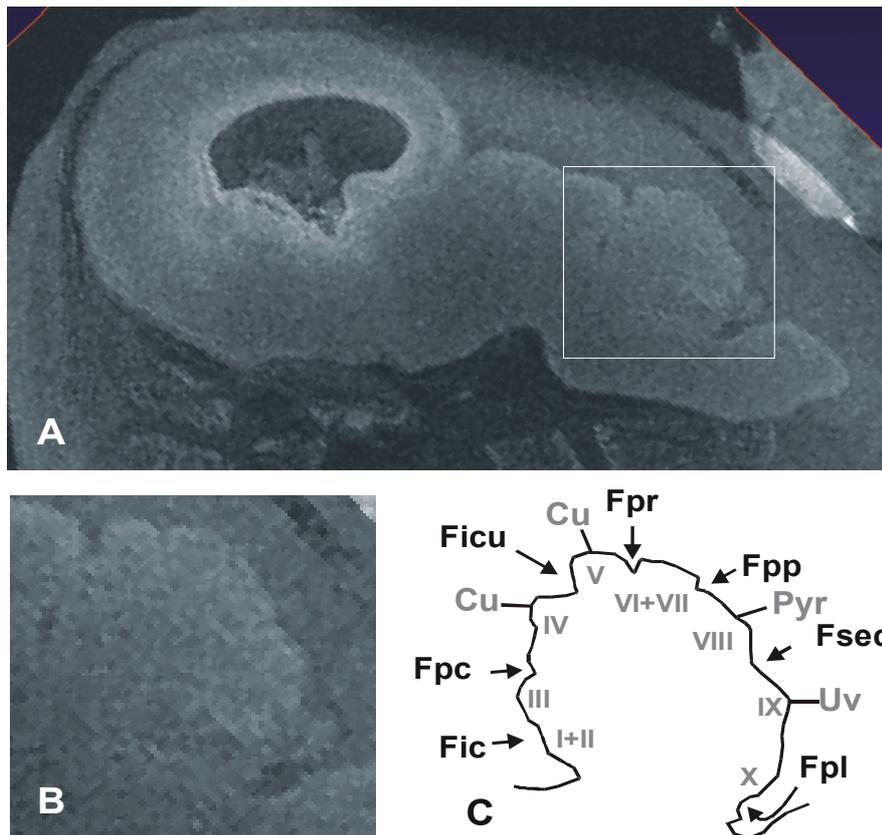


Abb. 85: Gehirn von Fetus Nr. 3, sagittaler MR-Scan. A) Übersicht, B) natives Detail, C) zugehörige Legendenabbildung mit einem Versuch der Identifikation einzelner Areale gemäß ihrer topographischen Beziehungen zu primordialen Sulci.

Cu: Culmen; Fic: Fissura intracentralis; Ficu: Fissura intraculminata; Fpc: Fissura praeculminata, Fpl: Fissura posterolateralis; Fpp: Fissura praepyramidalis; Fpr: Fissura prima; Fsec: Fissura secunda; Pyr: Pyramis; Uv: Uvula. I-X: Lättchen des Cerebellums.

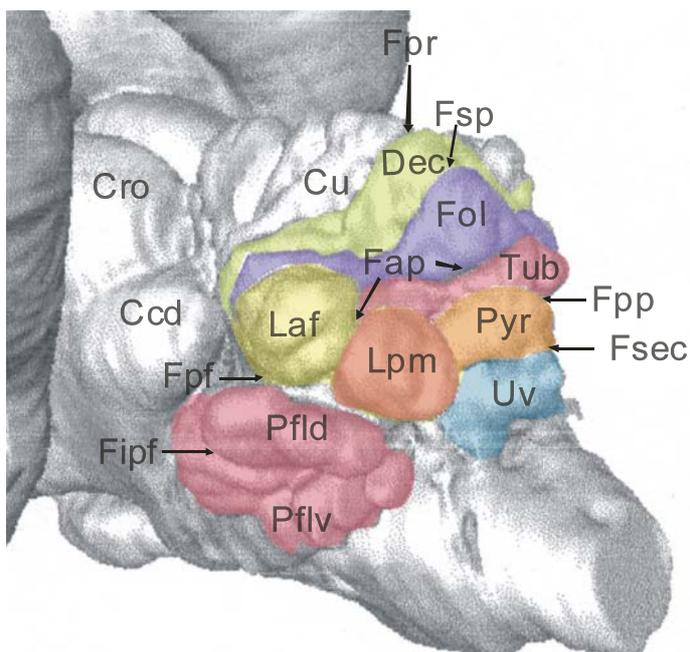


Abb. 86: Linke Seitenansicht der Kleinhirnrekonstruktion von Fetus Nr. 4, etwas von caudal.

Ccd: Colliculus caudalis; Cro: Colliculus rostralis; Cu: Culmen; Dec: Declive; Fol: Folium; Fap: Fissura ansoparamediana; Fipf: Fissura intraparafloccularis; Fpf: Fissura parafloccularis; Fpr: Fissura prima; Fpp: Fissura praepyramidalis; Fsec: Fissura secunda; Fsp: Fissura superior posterior; Laf: Lobulus ansiformis; Lpm: Lobulus paramedianus; Pfld: Paraflocculus dorsalis; Pflv: Paraflocculus ventralis; Pyr: Pyramis; Tub: Tuber; Uv: Uvula.

4.6

Fetus Nr. 5, "Thutmosis"
SSL 380 mm, Štěrba-Stadium 9

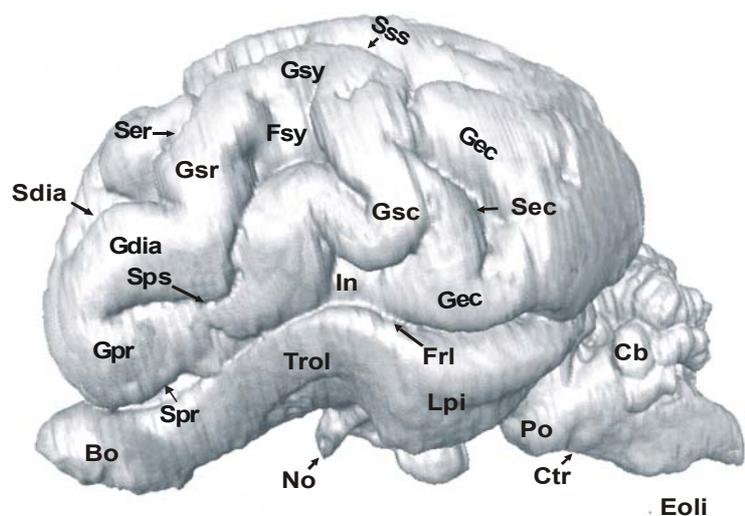
Telencephalon

Relief des Cortex

Bei der Betrachtung des 3D-Modells des Gehirns von Fetus Nr. 5 fällt zunächst gegenüber dem späten Stadium 8 eine Vergrößerung der telencephalen Hemisphäre gegenüber dem Resthirn auf. Im Zusammenhang damit springt der Lobus frontalis weiter nach rostral vor und ist dorsal stärker gerundet. Auch die anderen Lappen der Hemisphäre haben zugelegt. Damit dominiert der Neocortex stärker über den Hirnstamm, nicht aber über das Paläopallium (Bulbus olfactorius, Lobus piriformis, Abb. 87: Bo, Lpi). Es kommt hierbei quasi zu einer Verschiebung des Neocortex u.a. gegenüber dem Paläocortex: während der frontale Cortex jetzt nach rostral bis nahe der Spitze des Bulbus olfactorius reicht verdeckt der Occipitallappen den Hirnstamm (Mesencephalon) von lateral gesehen nach caudal bis zum Metencephalon (Pons/Cerebellum). Die Auf- und Vorwölbung der Hemisphäre kann auf ein stärkeres Wachstum der Palliumanteile caudal der Fissura sylvii (Abb. 87: Fsy) zurückgeführt werden; im Zuge dessen hat sich die Fissura sylvii aufgerichtet und steht nun vertikal.

Abb. 87: 3D-Modell des Gehirns von Fetus Nr. 5, 380mm, Štěrba-Stadium 9 in Seitenansicht.

Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Ctr: Corpus trapezoideum; Eoli: Eminentia olivaris; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Fsy: Fissura sylvii; Gdia: Gyrus diagonalis; Gec: Gyrus ectosylvius caudalis; Gpr: Gyrus proreus; Gsc: Gyrus sylvius caudalis; Gsy: Gyrus sylvius; In: Insula; No: Nervus opticus; Lpi: Lobus piriformis; Po: Pons; Sdia: Sulcus diagonalis; Ser: Sulcus ectosylvius rostralis, Sec: Sulcus ectosylvius caudalis; Spr: Sulcus proreus; Sps: Sulcus praesylvius; Sss: Sulcus suprasylvius.



50mm

Gleichzeitig hat sich die Fissura sylvii nach dorsal, in Richtung der Fissura interhemisphaerica bzw. der Mantelkante der Hemisphäre ausgedehnt. Offenbar hat sich der rostrale Anteil des in Abb. 75 seitlich dominierenden Gyrus nach dorsocaudal in eine riesige Schleife aufgedehnt, was die Verlängerung der Fissura sylvii mit sich bringt. Im dorsalen Abschnitt der Schleife befinden sich jetzt der Gyrus diagonalis und der rostrale Schenkel des Gyrus sylvius, im ventralen (neuen) Abschnitt vor allem der vordere Schenkel des Gyrus sylvius, welcher in den Gyrus proreus übergeht.

Rostral ist die Fissura sylvii in den Sulcus praesylvius verlängert, der bei Fetus 4 (Abb. 75) nur angedeutet war. Oberhalb dieser Furche bildet sich der Gyrus diagonalis, unterhalb der Gyrus proreus, weitere Gestaltungsbewegungen, welche zur Prominenz des Lobus frontalis zusätzlich beitragen.

Am Fuße des Gyrus sylvius ist, wie eine gewundene Verlängerung von dessen caudalen Abschnitt, eine neue Windung entstanden, die nach rostral in die Fissura sylvii hineinzieht. Dieser Gyrus ectosylvius (Abb. 87: Gec) zieht in mehreren Bögen nach caudal und setzt sich durch den deutlicher gewordenen Sulcus ectosylvius caudalis (Abb. 87: Sec) gegen den Gyrus sylvius caudalis (Abb. 87: Gsc) ab.

Der Sulcus suprasylvius wurde vor allem im caudalen Bereich durch die Massenzunahme des Pallium nach dorsomedial verschoben.

Auf der Ventralseite wird auf der Area olfactoria (Abb. 88: Aol) erstmals der Sulcus entorhinalis (Abb. 88: Ser) sichtbar, welcher beginnt, den Gyrus bzw. Tractus olfactorius lateralis (Abb. 88: Trol) von der Area olfactoria abzuteilen. Caudal geht der Tractus olfactorius lateralis in den mächtig entwickelten Lobus piriformis über, welcher durch die Pars caudalis der Fissura rhinalis lateralis gegen das Neopallium abgesetzt ist. Der Lobus piriformis wiederum besteht rostral aus dem breiten Caput lobi piriformis (Abb. 88: Clpi); caudal wird er durch den Sulcus sagittalis medialis in zwei Gyri aufgeteilt, den medial liegenden Gyrus ambiens (Abb. 88: Gam), der in den Gyrus parahippocampalis übergeht und in den lateralen Gyrus semilunaris. Auf der linken Seite ist der Sulcus sagittalis medialis (Abb. 88: Ssm) erst teilweise angelegt.

In der Dorsalansicht erkennt man eine Reihe von Vertiefungen, welche sich mehr oder weniger parallel zur Längsachse entwickeln. Der Sulcus marginalis (Abb. 89: Sma) verläuft in den hinteren zwei Dritteln des Pallium medial vom Sulcus suprasylvius (Sss). Er schließt rostral an den von lateral kommenden Sulcus ansatus (Abb. 89: Sans) an und zieht etwa in der Mitte

zwischen dem Sulcus suprasylvius und der Fissura interhemisphaerica zum Occipitalpol. Die beiden letzteren flankieren den primordialen Gyrus marginalis (Abb. 89: Gma).

Der Sulcus ansatus zweigt sich von der Mantelspalte her ab und bildet die rostrale Grenze des Gyrus ansatus. Rostral sind die ersten Ansätze des beim Rind ohnehin nur schwach entwickelten Sulcus cruciatus (Abb. 89: Scr) zu erkennen, der die Mantelkante von medial schwach einkerbt. Rostral des Sulcus ansatus, in etwa parallel zur Fissura interhemisphaerica, verläuft der Sulcus coronalis (Abb. 89: Sco) bis auf den frontalen Pol der Hemisphäre. Medial davon befindet sich der Gyrus coronalis (Abb. 89: Gcor), lateral der Gyrus compositus, welcher sich nach rostrolateral umbiegt. Beide Gyri (coronalis et compositus) werden auch als Gyrus sigmoideus zusammengefasst.

Lateral des Gyrus marginalis liegt der Gyrus ectomarginalis (Abb. 89: Gecm), der an den Sulcus suprasylvius (Abb. 89: Sss) grenzt.

Auf der rechten Hemisphäre beginnt der neue Sulcus endomarginalis (Abb. 89: Sema) vom occipitalen Hemisphärenpol her in den Gyrus marginalis einzuschneiden, während er links den Gyrus endomarginalis (Abb. 89: Gema) abtrennt. Gleichmaßen bilden sich parallel zum Sulcus suprasylvius Furchen, welche sich zum Sulcus ectomarginalis (Abb. 89: Secm) zusammenschließen (Pfeile) und den Gyrus ectomarginalis vom Gyrus suprasylvius (Abb. 89: Gecm) abtrennen.

Schichtung des Palliums

Im Schnitt durch das Telencephalon fällt die fortschreitende Differenzierung des Cortex auf, wobei sich das fetale Schichtungsmuster immer mehr der Situation beim adulten Rind annähert. Die wichtigste zytoarchitektonische Veränderung während dieser späten Fetalentwicklung, nämlich die Differenzierung topographisch unterschiedlicher Palliumregionen in morphologisch unterschiedliche Cortexareale, lässt sich im MR-Bild ausmachen.

In Abbildung 90 erkennt man Unterschiede im Aufbau der Cortices im Lobus temporalis und Lobus occipitalis. Bild A zeigt Unterschiede zwischen dem Cortex, welcher sich entlang der Fissura interhemisphaerica als homogene, hyperintense Zone ohne differenziertes Schichtungsmuster ausdehnt und den basalen und lateralen Cortexarealen. Letztere zeigen dagegen ein deutliches Schichtungsmuster mit den Laminae I (Molekularschicht), Lamina II (Lamina granularis externa - hypointens), Lamina III (Lamina pyramidalis externa - hyperintens), Lamina IV (Lamina granularis interna - hypointens), Lamina V (Lamina pyramidalis interna -

hyperintens) und Lamina VI (Lamina multiformis; Sechsschichtigkeit; Brodmann, 1909; Kahle, 1961; Nickel et al. 1992).

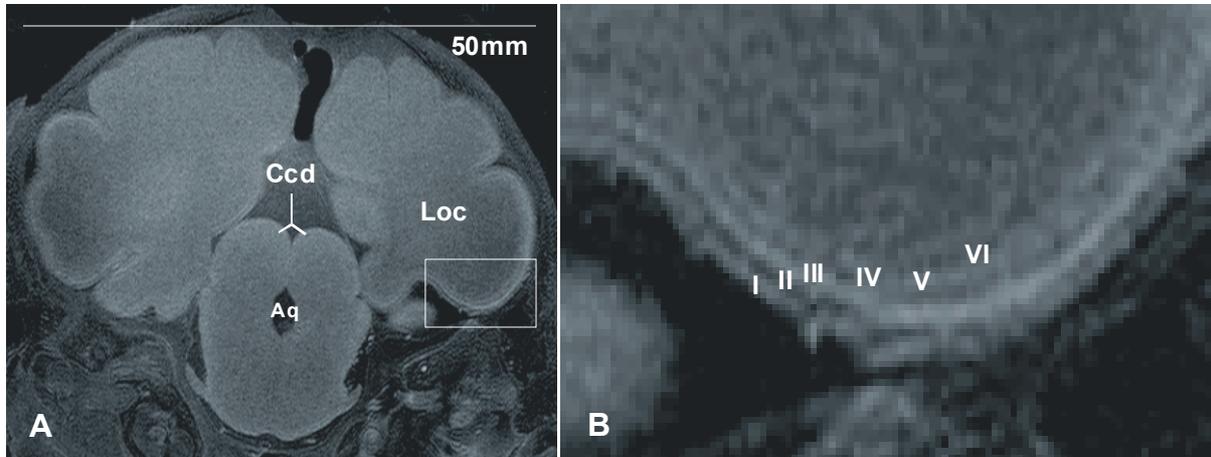


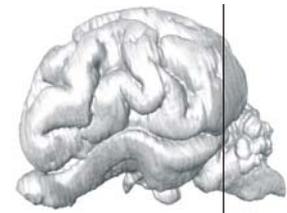
Abb. 90: Fetus Nr. 5, 380mm SSL, Štěrba-Stadium 9. Koronarschnitt durch die occipitalen Anteile des Telencephalon.

A) Übersicht: Die Differenzierung der Rinde in Laminae ist hier gut zu erkennen. Während die basalen Anteile des Lobus occipitalis bereits deutlich geschichtet sind, nimmt die Differenzierung nach dorsal merklich ab und der Cortex erscheint dünner und homogener.

Aq :Aquaeductus ; Ccd: Colliculus caudalis; Loc: Lobus occipitalis.

B) Detail (Kasten in A) vom ventralen Occipitallappen.

I: Molekularschicht; **II:** Lamina granularis externa (hypointens), **III:** Lamina pyramidalis externa (hyperintens); **IV:** Lamina granularis interna (hypointens); **V:** Lamina pyramidalis interna (hyperintens); **VI:** Lamina multiformis.



Diencephalon und Mesencephalon

Hier sind beim Fetus Nr. 5 außer der ontogenetischen Vergrößerung der einzelnen Hirnstrukturen im MR-Bild keine Veränderungen auszumachen.

Rhombencephalon

Die auffälligsten Veränderungen am ventralen Rhombencephalon von Fetus Nr. 5 sind die stärker prominente Eminentia olivaris sowie die deutlichere Modellierung des Corpus trapezoideum (Abb. 87: Eoli; Ctr).

Im Kleinhirn waren die strukturellen Einheiten (Lobuli) des Vermis und der Hemisphären schon beim Fetus Nr. 4 weitgehend ausgebildet. Die einzige Veränderung im Štěrba-Stadium 9 betrifft die Form des Vermis. Die Lobuli des Wurmes beginnen sich am Übergang vom Folium bis hin zur Pyramis zu verlagern (Abb. 92; Halmos 1961). Während am übrigen Wurm keine der Lamellen die Medianebene verläßt, sind sie auf dieser Höhe nach alternierend lateral verlagert. Die unteren Lamellen der Pyramis schwingen später wieder in die Medianebene zurück, so daß eine S-förmige Krümmung entsteht, welche auch bei den adulten Rindern erhalten bleibt (Nickel et al. 1992).

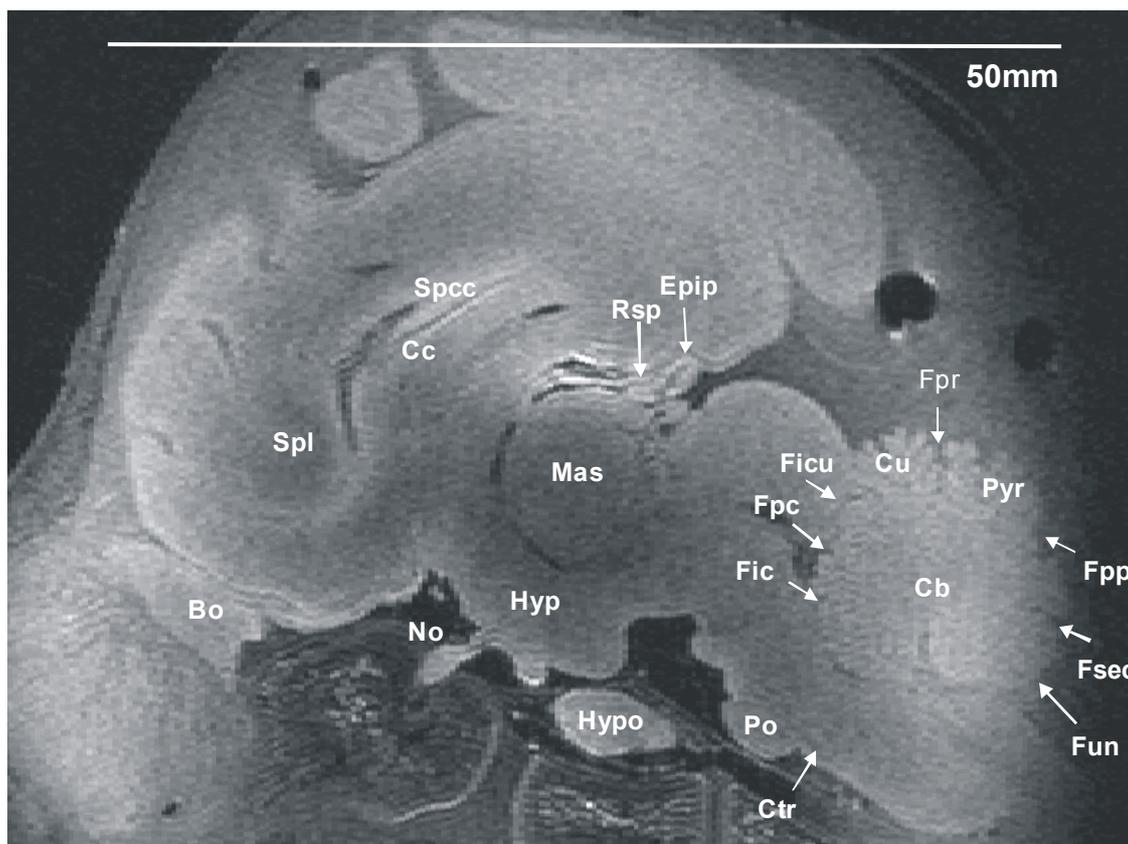


Abb. 91: Sagittalschnitt durch das ZNS von Fetus Nr. 5, 380mm SSL, Štěrba-Stadium 9.

Bo: Bulbus olfactorius; Cb: Cerebellum; Cc: Corpus callosum; Ctr: Corpus trapezoideum; Cu: Culmen; Epip: Epiphyse; Fic: Fissura intracentralis; Ficu: Fissura intraculminata; Fpc: Fissura praeculminata; Fpp: Fissura praepyramidalis; Fpr: Fissura prima; Fsec: Fissura secunda; Fun: Fissura uvulonodularis; Hyp: Hypothalamus; Hypo: Hypophyse; Mas: Massa intermedia; No: Nervus opticus; Po: Pons; Pyr: Pyramis; Rsp: Recessus suprapinealis; Spcc: Splenum corporis callosi; Spl: Septum pellucidum.

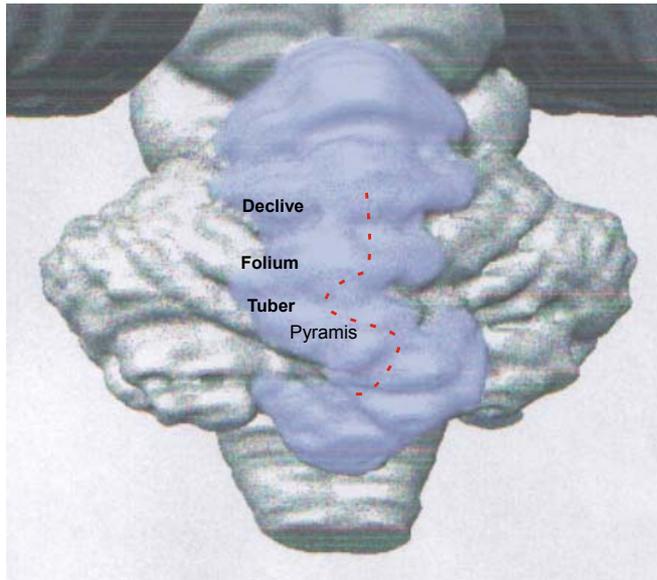


Abb. 92: Aufsicht auf das Kleinhirn von Fetus 5, 380mm SSL, Štěrba-Stadium 9. Der Vermis wurde blau gefärbt, um die Deviation von Tuber und Pyramis zu verdeutlichen.

4.7 Fetus Nr. 6 („Teje“): SSL 500mm, Štěrba-Stadium 9 Fetus Nr. 7 („Berenike“): SSL 700 mm, Štěrba-Stadium 12

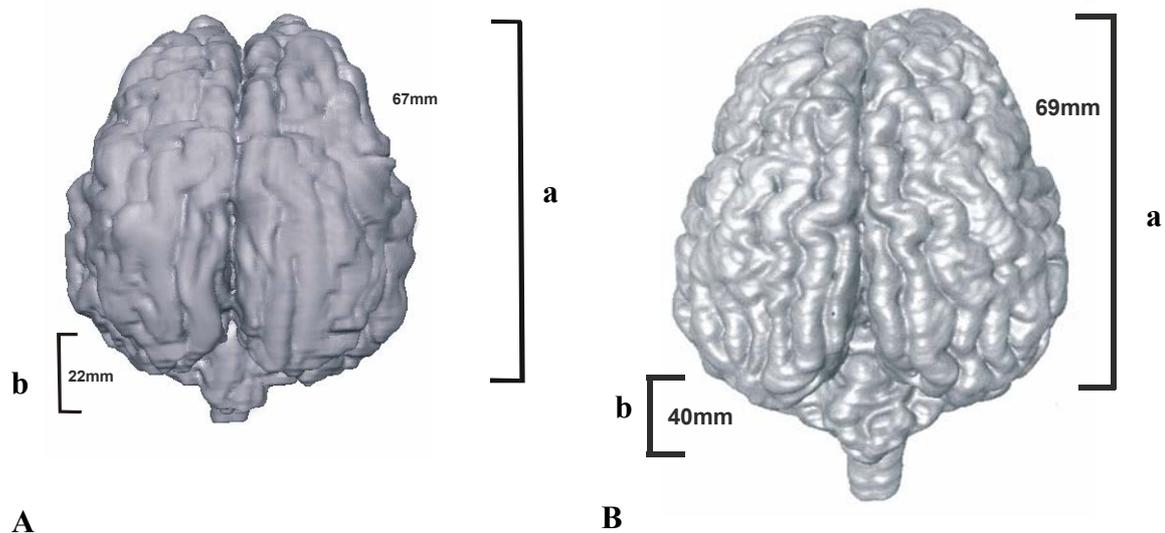


Abb. 93: Aufsicht auf die Rekonstruktionen der Gehirne von Fetus 6, SSL 500mm, Štěrba-Stadium 9 (A) und Fetus 7, SSL 700 mm, Štěrba-Stadium 12 (B). a= Hemisphärenlänge Endhirn, b= Länge des Cerebellum.

Telencephalon

Fetus Nr. 6 weist bereits nahezu alle strukturellen Merkmale des erwachsenen Hirnes auf; dessen Form und Oberflächenrelief verändern sich im Laufe des letzten Trächtigkeitsdrittels nur noch wenig, jedoch lässt sich eine Tendenz zur Streckung des Gehirns erkennen, wobei v.a. der Frontallappen an Länge gewinnt und sich oval abrundet. Es sind bereits alle Furchen ausgebildet, die auch beim adulten Rind imponieren (Abb. 93A). In der Dorsalansicht fallen bei Fetus 7 (Abb. 93B) allerdings die geringere Breite mancher Gyri und größere Tiefe der Sulci auf.

Die Gyri und Sulci der dorsalen Oberfläche verlaufen weitgehend parallel zur Fissura interhemisphaerica. Caudal sind zwei Sulci hinzugekommen, welche bei Fetus Nr. 5 erst als Reihen von Grübchen im Pallium angelegt waren. Der Innerste ist der Sulcus endomarginalis, welcher etwa in der Mitte der Hemisphäre (halbe Länge) an der Mantelkante ausläuft. Medial

vom Sulcus endomarginalis flankiert, zieht der Gyrus marginalis (Abb. 94: Gma) mit dem Sulcus endomarginalis zum Sulcus ansatus (Abb. 94: Sans), welcher beide nach rostral begrenzt. Der nach lateral folgende Sulcus marginalis (Abb. 94: Sma) definiert zusammen mit dem Sulcus ectomarginalis (Abb. 94: Secm) den Gyrus ectomarginalis (Abb. 94: Gecm). Der seitlich anschließende Gyrus suprasylvius (Abb. 94: Gss) ist die letzte, von dorsal gut einsehbare Windung, bevor die Wand der Hemisphäre nach lateral hin abfällt.

Beim Fetus Nr. 7 (Abb. 94) wird im Stirnlappen noch eine kurze, schmale Einkerbung sichtbar, die knapp rostral des Sulcus ansatus von der Fissura interhemisphaerica in Richtung des Sulcus coronalis (Abb. 94: Scor) verläuft, der Sulcus cruciatus (Abb. 94: Scr), welcher beim Rind kaum entwickelt ist, aber die Abweichung des Gyrus coronalis nach lateral mitbedingt. Letzterer wird vom Sulcus coronalis gegen den Gyrus compositus abgesetzt.

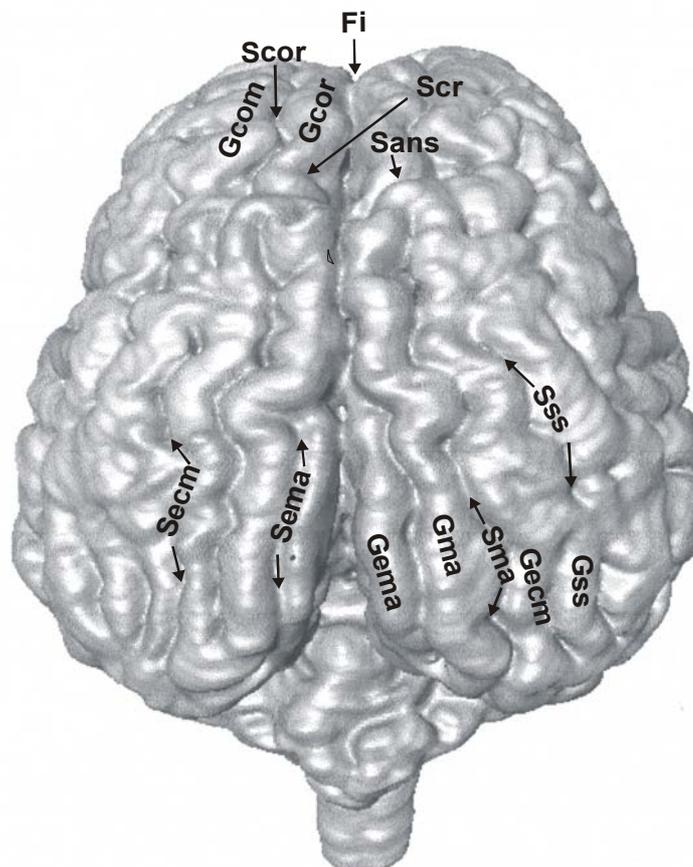


Abb. 94: Aufsicht auf das Hirn-Modell von Fetus Nr. 7, SSL 700 mm, Štěrba-Stadium 12:

Fi: Fissura interhemisphaerica; **Gecm:** Gyrus ectomarginalis; **Gema:** Gyrus endomarginalis; **Gma:** Gyrus marginalis; **Gcom:** Gyrus compositus; **Gcor:** Gyrus coronalis; **Gss:** Gyrus suprasylvius; **Sans:** Sulcus ansatus; **Scor:** Sulcus coronalis; **Scr:** Sulcus cruciatus; **Secm:** Sulcus ectomarginalis; **Sema:** Sulcus endomarginalis; **Sma:** Sulcus marginalis; **Sss:** Sulcus suprasylvius.

Im unseren MR-Scans wird erstmals bei Fetus Nr. 6 der Schichtenaufbau des Bulbus olfactorius sichtbar, obwohl nach Czolgoszewski (1998) die Schichtenbildung im bovinen Bulbus bereits ab einer SSL von 470 mm abgeschlossen sein soll. Die Unterteilung ist schwierig, da sich einzelne Schichten des Bulbus aufgrund ihrer geringen Dicke (Mitralzellschicht) oder Durchmischung einzelner Zellgruppen (äußere Körnerzellschicht und Glomerularschicht) im MR-Bild nicht gut abgrenzen lassen. Im Koronalschnitt durch den Bulbus olfactorius von Fetus Nr. 6 (Abb. 95) kann eine tentative Bestimmung der Schichten anhand ihrer Lokalisation und Signalintensität erfolgen. Auf die ventrikuläre Matrixschicht (Ma), die sich hyperintens darstellt, folgt ein dunklerer Streifen, die periventrikuläre weiße Substanz (Abb. 95: Pws). Ihr schließt sich, wiederum hyperintens, das Stratum granulosum internum an (Abb. 95: Sgi), welches auch die Mitralzellschicht beinhaltet. Nach außen hin ist das hypointense Stratum plexiforme (Abb. 95: Spe) gelegen. Die Signalintensität der Schichten unterstützt die Identifizierung, da sich die Schichten, die vorwiegend Nervenfasern enthalten (Pws, Spe), hypointens darstellen und die zellreichen Schichten (Ma, Sgi) hyperintens. Als äußerste Schicht umschließen die Riechfasern als Stratum fibrosum externum (Sfe) den Bulbus, sind allerdings hyperintens. Die Glomerularschicht und das Stratum granulosum externum enthalten vorwiegend Nervenzellen. Trotzdem sind zwischen dem hyperintens Stratum fibrosum externum (Sfe) und dem hypointensen Stratum plexiforme externum eine hyperintense innere und eine hypointense äußere Schicht zu erkennen. Anhand ihrer Topographie sollte die hyperintense innere Schicht dem Stratum granulosum externum entsprechen und die hypointense äußere der Glomerularschicht.

Bei Fetus Nr. 7 hat sich das Querschnittsbild des Bulbus verändert. Es sind nun nicht mehr alle Schichten zu erkennen. Die Matrixschicht beginnt sich zunehmend aufzubrechen, wird schmaler und ihre Signalintensität wird geringer. Am apikalen Pol des Bulbus ist sie, direkt dem Ventrikel anliegend, als feine, geringfügig hellere Schicht auszumachen, die aber im proximalen Teil nicht mehr zu sehen ist (Abb. 96). Bei einem Fetus mit der SSL 880 mm reduziert sich die Matrix zunehmend zu einem einschichtigen Ventrikelependym (Czolgoszewski, 1998). Der sich anschließende, schwach hypointense Bereich kann wiederum als periventrikuläre weiße Substanz angesprochen werden (Abb. 96: Pws). An diesen dunkleren Streifen legt sich das hyperintense Stratum granulosum internum an (Abb. 96: Sgi). Die äußerste hyperintense Schicht des Bulbus entspricht dem Stratum fibrosum externum; zwischen diesen Schichten ist eine weitere Unterteilung nicht möglich.

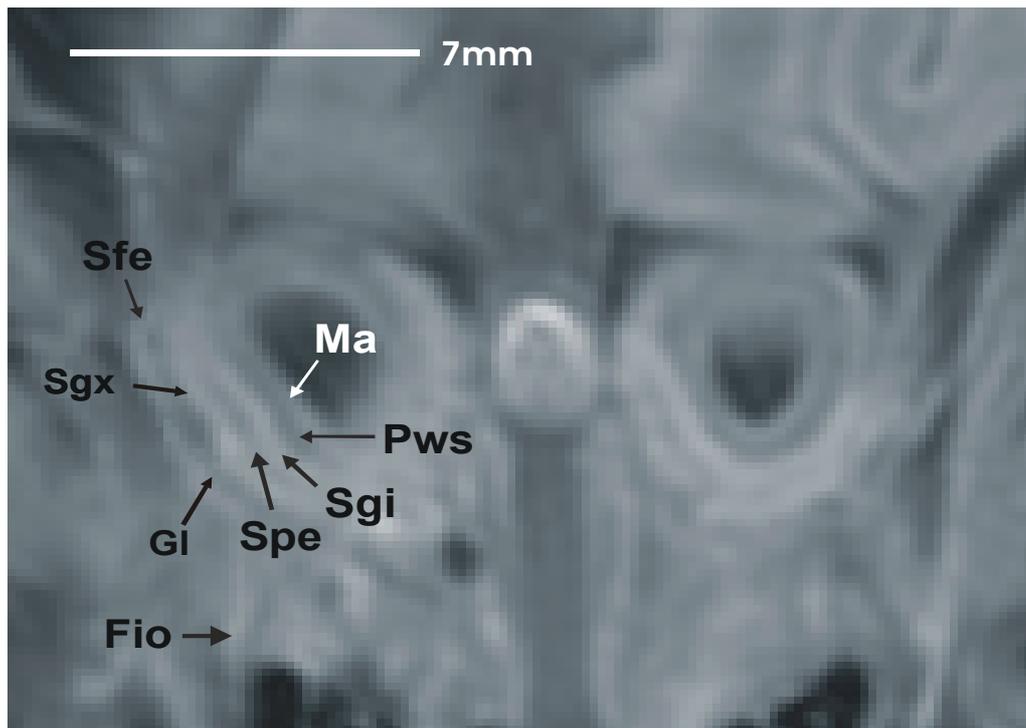


Abb. 95: Querschnitt durch die Bulbi olfactorii von Fetus Nr. 6, SSL 500mm, Štěrba-Stadium 9. Ma: Matrixschicht (Ependym); Fio: Fila olfactoria (hyperintens); Pws: periventriculäre weiße Substanz (hypointens); Sfe: Stratum fibrosum externum (hyperintens); Sgi: Stratum granulosum internum (mit Mitralzellschicht?!); Sgx: Stratum granulosum externum (hyperintens); Spe: Stratum plexiforme externum (hypointens); (Schichteneinteilung nach Czolgoszewski, 1998; Nickel et al. 1992).

An den Bulbus olfactorius schließt sich basal der kurze, aber kräftige Pedunculus olfactorius an (Abb. 97: Pol). Bei älteren Stadien ist dieser durch den Sulcus limitans bulbi olfactorii gegen den Riechkolben abgesetzt, was bei Fetus 6 noch nicht zu sehen, und bei Fetus 7 nur durch eine schwache Stufe angedeutet ist. Auf der Ventralseite zwischen Pedunculus olfactorius und Lobus piriformis (Abb. 97: Lpi), hat sich das Trigonum olfactorium weiter differenziert. Von den beiden Riechwindungen, den Gyri olfactorii medialis et lateralis, zeichnet sich im Stadium 9 nur die erstere ab, hier entsteht zwischen Gyrus olfactorius lateralis und Tuberculum olfactorium (Abb. 97: Tol) der Sulcus endorhinalis (Abb. 97: Ser). Nach lateral wird der Gyrus olfactorius lateralis (Abb. 97: Goll) von der Fissura rhinalis lateralis (Abb. 97: Frl) begrenzt. Caudal geht die laterale Riechwindung in den stumpf-keilförmigen, mächtig entwickelten Lobus piriformis über, der gegen das Neopallium durch die Pars caudalis der Fissura rhinalis lateralis abgesetzt ist. Medial geht der Lobus piriformis ohne scharfe Grenze in die Pars limbica rhinencephali über, welche das Zwischen- und Mittelhirn bogenförmig umgibt.

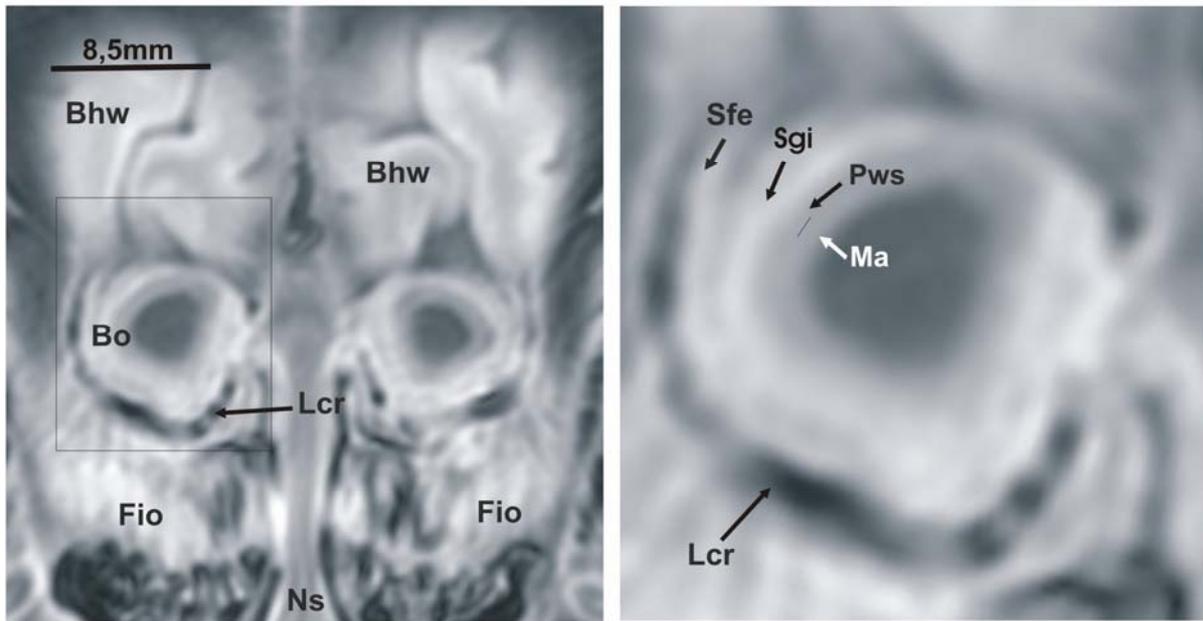
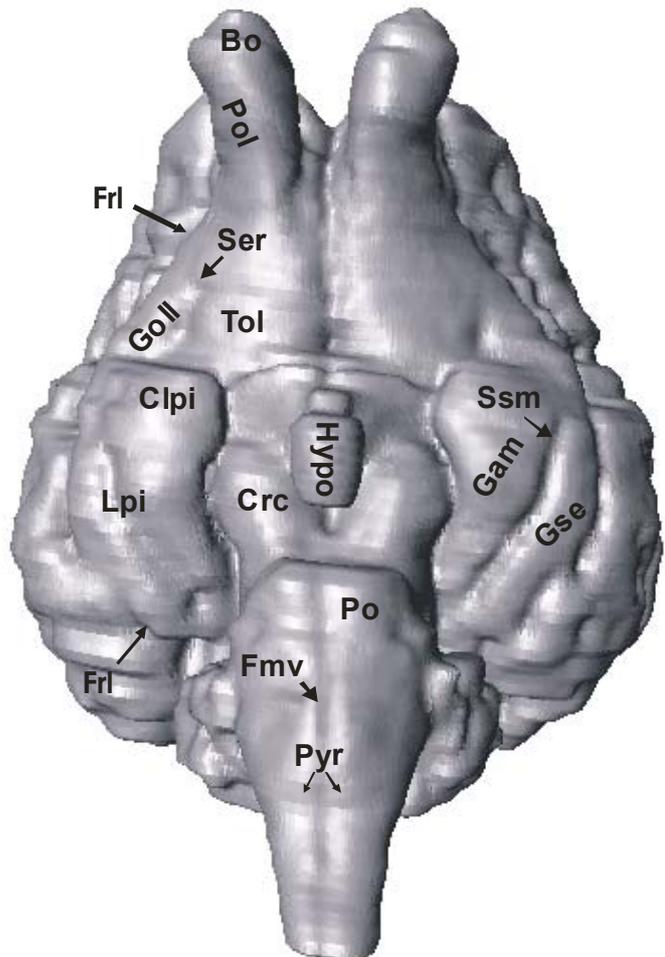


Abb. 96: Querschnitt durch den Bulbus olfactorius von Fetus Nr. 7, SSL 700 mm, Štěrba-Stadium 12. Links Übersicht, rechts Ausschnittvergrößerung des markierten Rahmens. Die Schichten des Riechkolbens sind hier nicht mehr so gut abgrenzbar, wie im vorangehenden Stadium (Abb. 95). Der Strich markiert die Grenzen zwischen der nur noch schwach hyperintensiven Matrix. Bhw: Basale Hirnwirde des Frontallappens; Bo: Bulbus olfactorius; Fio: Fila olfactoria; Lcr: Lamina cribrosa; Ma: Matrix; Ns: Nasenseptum; Sfe: Stratum fibrosum externum; Pws: periventriculäre weiße Substanz.

Abb. 97: Ventralansicht von Fetus Nr. 6, SSL 500 mm. Bo: Bulbus olfactorius; Clpi: Caput lobi piriformis; Crc: Crus cerebri; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Fmv: Fissura mediana ventralis; Gam: Gyrus ambiens; Goll: Gyrus olfactorius lateralis; Gse: Gyrus semilunaris; Hypo: Hypophyse; Lpi: Lobus piriformis; Po: Pons; Pol: Pedunculus olfactorius; Pyr: Pyramidenbahnen; Ser: Sulcus endorhinalis; Ssm: Sulcus semilunaris medialis; Tol: Tuberculum olfactorium



Der Lobus piriformis wird nochmals unterteilt. Seine rostrale Auftreibung wird als Caput lobi piriformis (Abb. 97: Clpi) bezeichnet. Caudal davon teilt der Sulcus sagittalis medialis (Abb. 97: Ssm) die hintere Fläche in zwei Gyri auf, den medial gelegenen Gyrus ambiens (Abb. 97: Gam), welcher in den Gyrus parahippocampalis übergeht, und in den lateralen Gyrus semilunaris (Abb. 99: Gse). Die Pars septalis rhinencephali umfasst den Bereich der medialen Hemisphärenwand vom Gyrus olfactorius medialis bis zur Commissura anterior (nicht beschriftet).

Direkt mit dem Riechhirn in Verbindung steht das limbische System, welches größtenteils vom Archicortex gebildet wird. Der Gyrus cinguli (Abb. 98, 99: Gc) zeigt keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den vorangegangenen Rinderfeten und auch das Indusium griseum liegt nach wie vor als hyperintense Schicht über dem Corpus callosum (Abb. 100: Ing). Die Hippocampusformation von Fetus Nr. 6 zeigt allerdings einige sichtbare Veränderungen. Die Fascia dentata (Abb. 98: Fde) kann nicht so eindeutig abgegrenzt werden wie bei Fetus Nr. 5, was allerdings sehr wahrscheinlich auf das geringere Auflösungsvermögen des Tomographen zurückzuführen ist (vgl. S. 13). Gegenüber den vorangegangenen Stadien wurde der Hippocampus indessen durch die Expansion des temporalen Neocortex noch weiter eingerollt und der Gyrus dentatus tiefer unter den Temporallappen gedrängt sowie der Gyrus parahippocampalis mehr nach medial verlagert. Der Hippocampus (Abb. 99: Coam) und die entorhinale Rinde des Gyrus parahippocampalis haben im Gehirnquerschnitt nun die Form eines aufrecht stehenden, umgedrehten „S“. Unterhalb des Corpus callosum zieht eine dünne, hypointense Schicht zur gegenüberliegenden Hemisphäre und geht eine Verbindung mit dem dortigen Cornu ammonis ein: Hier verbinden sich beide Fornixschenkel zur Commissura fornicis (Abb. 100: Comfo). Diese Struktur war beim Fetus Nr. 5 noch nicht zu sehen, obwohl dieser mit einem Tomographen höherer Feldstärke und damit höherem Auflösungsvermögen untersucht worden ist.

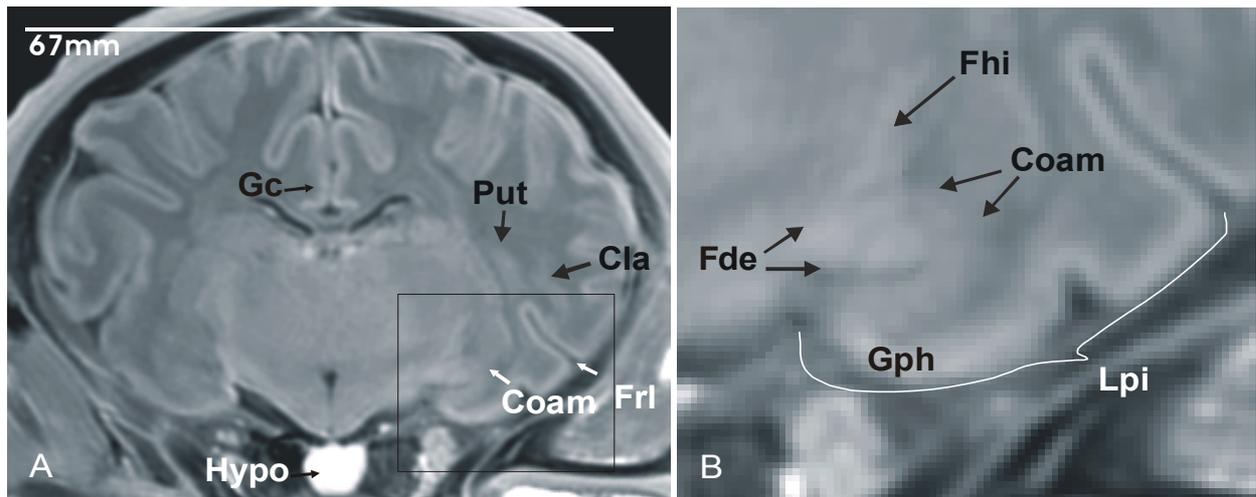


Abb. 98: Die Abbildung zeigt einen Koronalschnitt durch das Gehirn von Fetus Nr. 6 in Höhe der Amygdala (A) und eine Ausschnittsvergrößerung (B).

Cam: Corpus amygdaloideum; Cla: Claustrum; Coam: Cornu ammonis; Fhi: Fimbria hippocampi; Frl: Fissura rhinalis lateralis; Gc: Gyrus cinguli; Fde: Fascia dentata; Gph: Gyrus parahippocampalis; Hypo: Hypophyse; Lpi: Lobus piriformis; Put: Putamen.

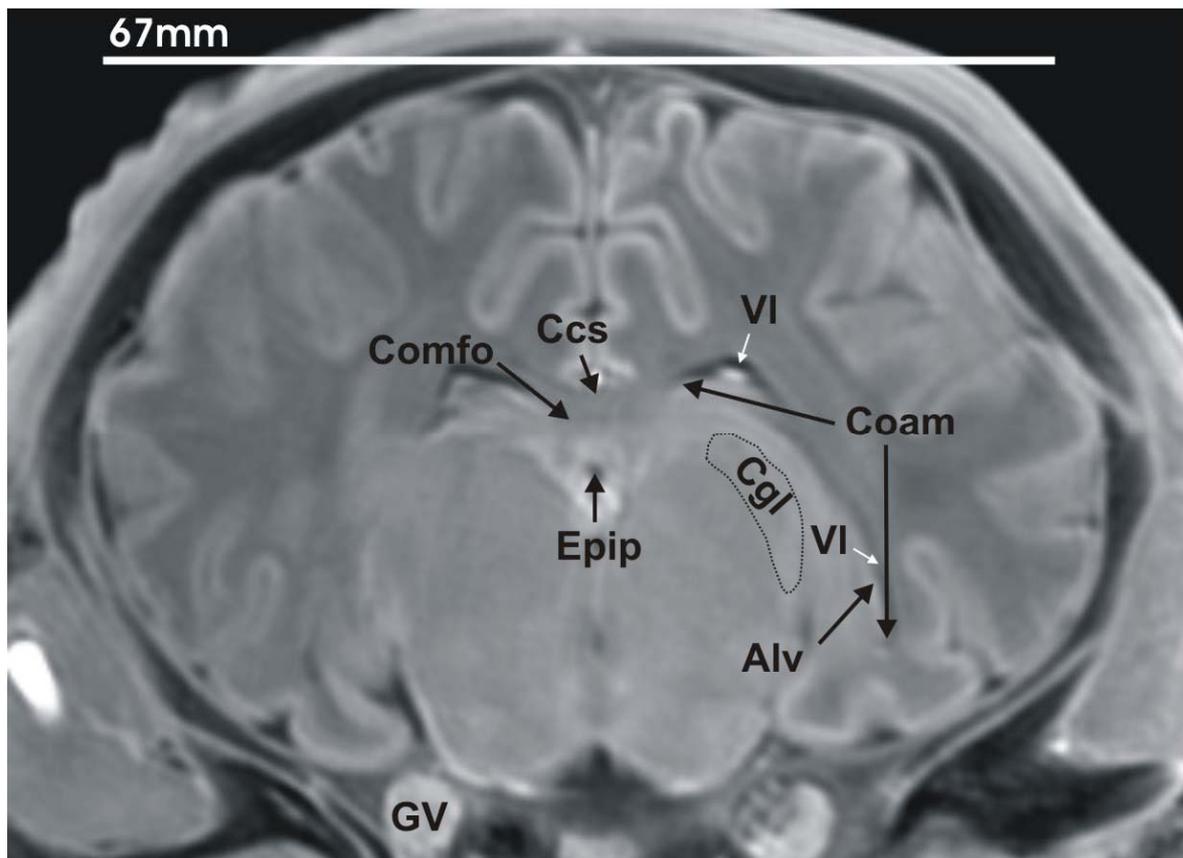


Abb. 99: Koronalschnitt durch das Gehirn von Fetus Nr. 6 in Höhe des Cornu ammonis, welches sich in den Seitenventrikel vorwölbt. Dar Alveus ist teilweise als dünne hyperintense Linie am Übergang zum Ventrikellumen erkennbar.

Alv: Alveus; Ccs: Splenium corporis callosi; Cgl: Corpus geniculatum laterale; Coam: Cornu ammonis; Comfo: Commissura fornicis; Epip: Epiphyse; GV: Ganglion trigeminale; VI: Ventriculus lateralis.

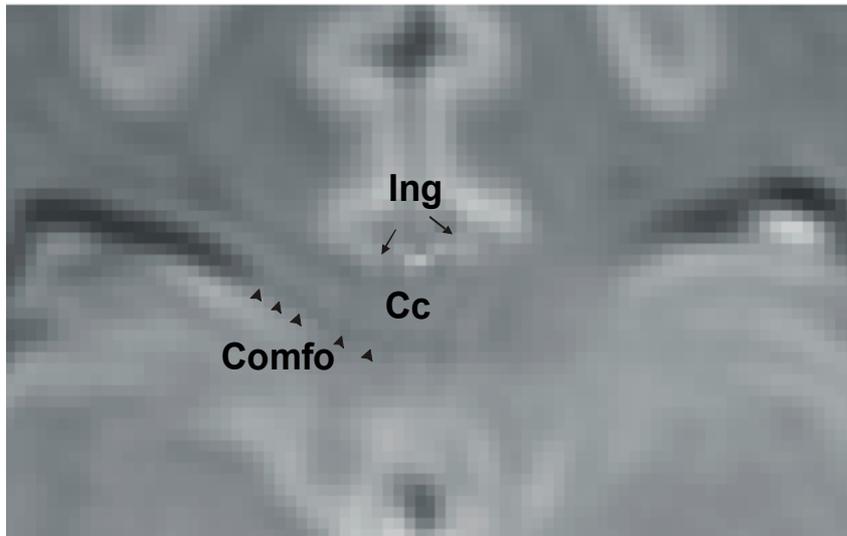


Abb. 100: Ausschnittsvergrößerung des Gebietes dorsal des Splenium corporis callosi in Abbildung 98. Das Indusium griseum ist als hyper-intenses Feld oberhalb der hypointensen weißen Substanz des Balkens zu erkennen.

Cc: Corpus callosum; Comfo: Commissura fornicis; Ing: Indusium griseum.

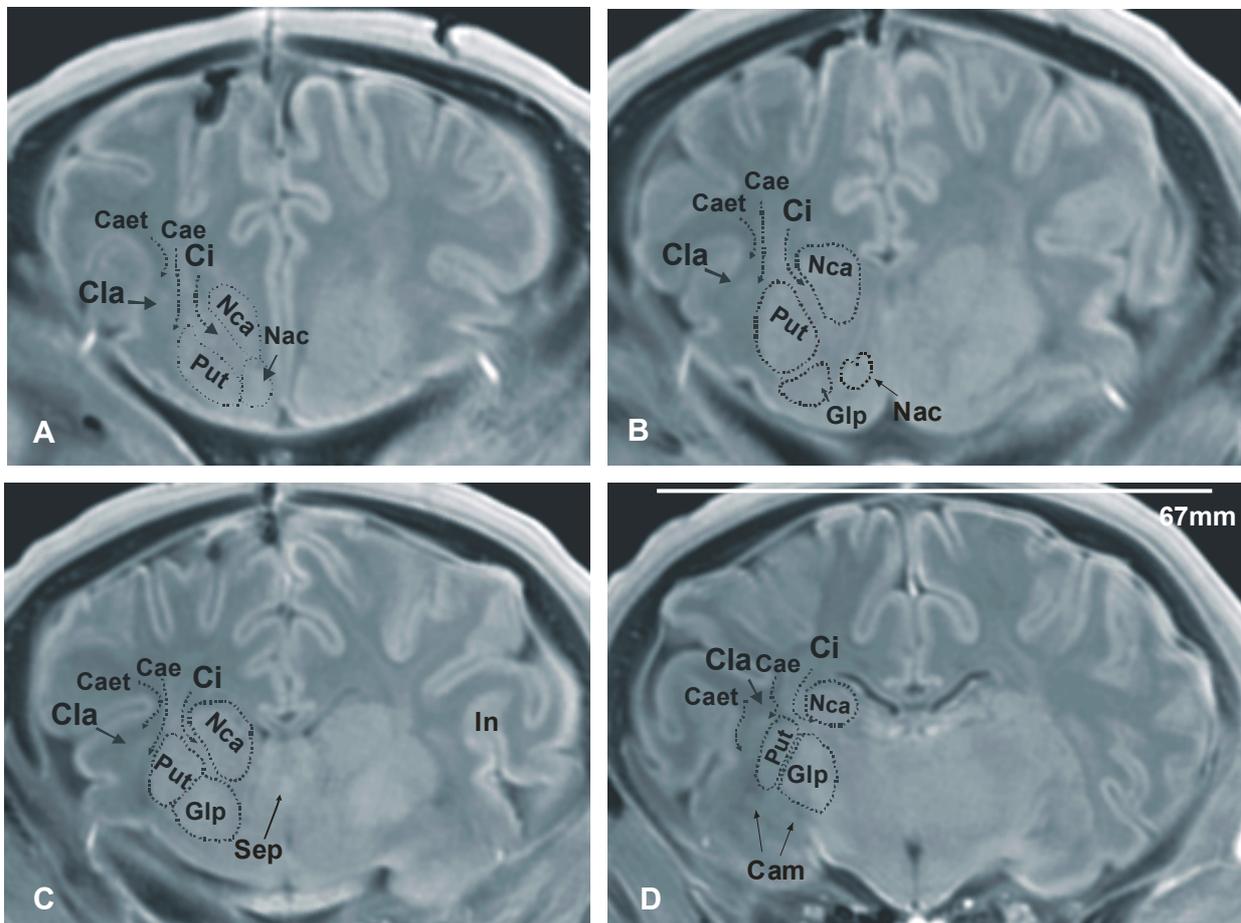


Abb. 101: Fetus Nr. 6. Form und Ausdehnung der Basalganglien von rostral (A) nach caudal (D): Cae: Capsula externa; Caet: Capsula extrema; Ci: Capsula interna; Cla: Claustrum; Glp: Globus pallidus; In: Insula; Nac: Nucleus accumbens; Nca: Nucleus caudatus; Put: Putamen; Sep: Septum (Der angegebene Maßstab gilt für alle Abbildungen).

Stammanteile des Telencephalon

Während sich das Innere der Großhirnhemisphären der beiden Feten 4 und 5 relativ signalhomogen darstellt und sich die neuronalen Strukturen, vor allem die Basalganglien, nur schwer abgrenzen lassen, bieten die MR-Aufnahmen von Fetus 6 (Abb. 98-106) und 7 (Abb. 107) eine sehr gute Auflösung von Details.

Der Schweifkern (Nucleus caudatus, Nca) ist, wie in den vorangegangenen Stadien auch, lateroventral des Seitenventrikels gelegen; dabei wölbt er den Boden des Ventrikels fast auf seiner gesamten Länge in das Ventrikellumen vor. Seine Gestalt ist mit einem langgezogenen Komma zu vergleichen. Das Caput nuclei caudati ist der aufgetriebene Teil des Kernes, der sich an die etwas schmalere Spitze anschließt. Das Corpus schwingt im Verlauf etwas nach dorsal, wonach sich der Kern caudalwärts verjüngt. Der rostromediale Pol des Caput nuclei caudati steht mit dem Putamen (Abb. 101: Put) über den Nucleus accumbens (Abb. 101: Nac) in Verbindung (Abb. 101). Dieser Kern besteht aus einer Pars caudalis, die cranial dem Schweifkern und dem Putamen anliegt, und einer Pars septalis, die sich nach caudal immer weiter dem Septum anlegt und hier ausläuft (Abb. 101 C).

Der Schalenkern (Putamen) wird medial durch die Capsula interna (Abb. 101: Ci) gegen das Zwischenhirn und den Schweifkern abgegrenzt. Mit seiner lateralen Fläche liegt der Schalenkern in seiner ganzen Länge der Capsula externa (Abb. 101: Cae) an, die ihn vom Claustrum trennt (Abb. 101-108: Cla). Im Schnittbild ist das Putamen rostral zunächst tropfenförmig, weiter caudal eher längsoval, schrumpft dann rasch auf etwa die Hälfte seiner Ausdehnung und läuft als schmaler, im Querschnitt zigarrenförmiger Streifen aus. Das Putamen ist im rostralen Abschnitt über zahlreiche feine Zellbrücken, welche die Capsula interna durchziehen, mit dem Nucleus caudatus verbunden (Corpus striatum). Nach etwa einem Drittel seiner rostromedialen Ausdehnung erscheint der Globus pallidus (Abb. 101: Glp) an der medialen Fläche des Putamen; beide werden durch eine dünne Faserschicht, die Lamina medullaris, voneinander getrennt. Der Globus pallidus legt sich an das Putamen an und zusammen erinnern sie in der Form an eine Linse, weshalb beide auch als Nucleus lentiformis zusammengefasst werden, obwohl sie zu unterschiedlichen Hirnabschnitten gehören (Putamen-Telencephalon; Globus pallidus-Diencephalon). Der Globus pallidus erstreckt sich bis in Höhe des Infundibulum und läuft dort aus. Sowohl das Putamen als auch der Globus pallidus kontaktieren mit ihrem caudalen Ende das Corpus amygdaloideum (Abb. 103: Cam), welches, für Säugetiere typisch, am Boden des Temporallappens liegt. Der Mandelkern liegt an der

Kontaktfläche mit den anderen Basalganglien noch eher quer-horizontal, richtet sich jedoch nach caudal auf.

Das Claustrum stellt eine schmale langgezogene Kernplatte dar, die sich lateral vom Putamen bzw. medial der gesamten Inselregion (Abb 101: In) ausdehnt und von der Inselrinde durch die Capsula extrema (Abb. 101: Caet) getrennt ist. Entsprechend der Krümmung der Insula ist auch das Claustrum mehr oder weniger stark nach lateral konvex; es nimmt caudal Kontakt mit dem Corpus amygdaloideum auf.

Je weiter man die Schnittbilder nach caudal verfolgt, desto weiter wandern infolge der zunehmenden Ausdehnung des Thalamus der Nucleus caudatus, das Putamen, der Globus pallidus und das Claustrum nach dorso-lateral. Der Nucleus accumbens dagegen verlagert sich nach medioventral (Abb. 101).

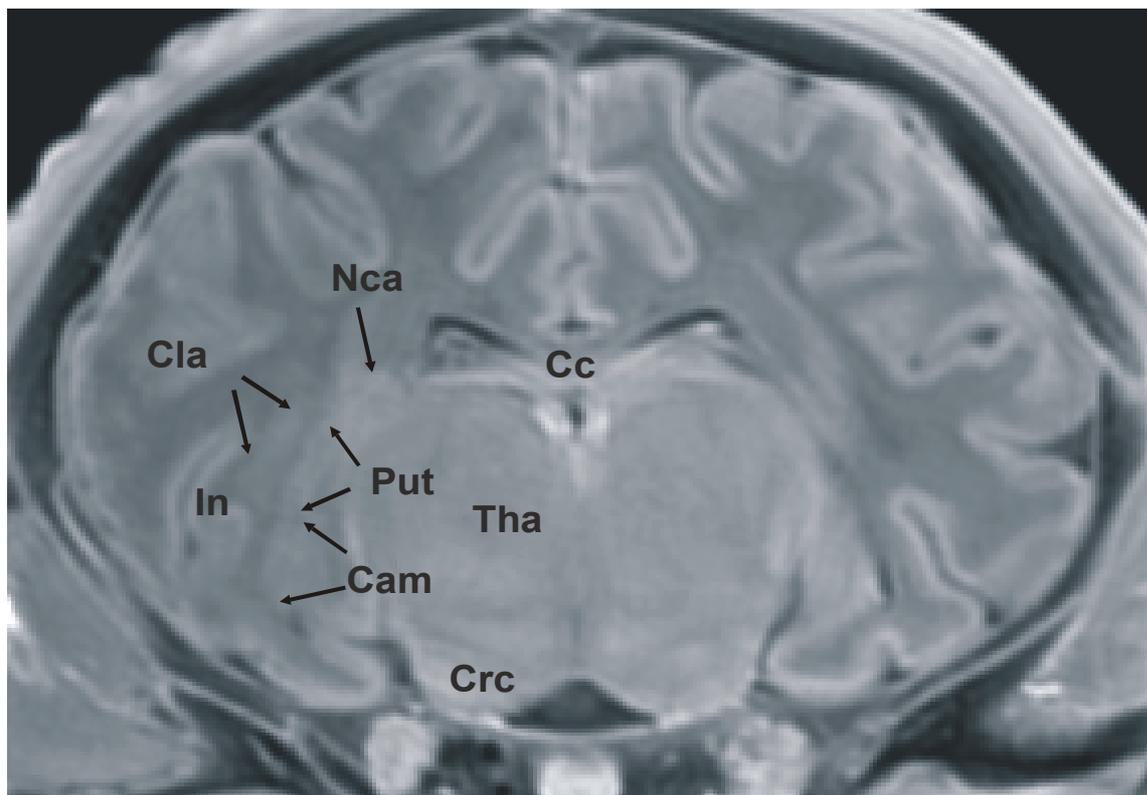


Abb. 102: Fetus Nr. 6. MR-Scan in Höhe des Kommissuren-Komplexes. Die Abbildung zeigt das Corpus amygdaloideum und dessen caudale Verbindung mit dem Globus pallidus und dem Putamen. Cam: Corpus amygdaloideum; Cc: Corpus callosum; Cla: Claustrum; Crc: Crus cerebri; In: Insula; Nca: Nucleus caudatus; Put: Putamen; Tha: Thalamus.

Diencephalon

Das Diencephalon zeigt sich bei Fetus Nr. 6 im MR-Bild (Abb.104) ähnlich kontrastreich wie das Endhirn und es sind im Vergleich zu den vorangehenden Stadien zahlreiche Details zu erkennen.

Der Thalamus bildet den umfangreichsten Kernbezirk des Zwischenhirnes; er flankiert den dritten Ventrikel. Die medialen Wände beider Thalami sind bereits bei Fetus Nr.1 zur Adhaesio interthalamica (Massa intermedia) verwachsen und lassen dorsal nur einen dünnen Kanal frei, welcher in den Aquaeductus des Mittelhirns übergeht. Die Bezeichnung Adhaesio ist insofern irreführend, als die beiden Thalamusanteile nicht nur miteinander verklebt sind, sondern auch im MR-Bild hypointense Faserverläufe zeigen, welche die Mittellinie überqueren. Deshalb sollte besser der Begriff Massa intermedia verwendet werden (Nickel et al. 1992).

Lateral wird der Thalamus von den Fasermassen des Endhirnes, insbesondere von der Capsula interna begrenzt. Hierbei handelt es sich um die langen auf- und absteigenden Faserbahnen von und zu den kortikalen Anteilen des Endhirnes.

Der Thalamus läßt sich im MR-Bild durch die ihn durchziehenden Markblätter, die Laminae medullares thalami, bereits beim Fetus 6 in drei Kerngruppen gliedern: eine dorsale, eine laterale und eine mediale.

In jeder dieser Gruppen gibt es aber wiederum Subnuclei, die nach ihrer Lage benannt werden. Mit MR-Methoden können in diesem Fall nicht alle Kerne eindeutig erkannt werden und auch die Abgrenzung ist sehr schwierig. Anhand ihrer topographischen Beziehungen zur weißen Substanz können jedoch einige distinkte Thalamuskern identifiziert werden (Abb. 103, 104): Die Nuclei rostralis dorsalis (Abb. 104: Nrd), medialis (Abb. 104: Nrm), lateralis dorsalis (Abb. 104: Nld) und ventralis lateralis (Abb. 104: Nvl). Die hier genannten Kerne sind allerdings keine homogenen morphologischen Einheiten, sondern können vielfach weiter unterteilt werden. Über der Substantia grisea centralis liegt der unpaare Nucleus reuniens (Abb. 104: Nreu), der zu den medialen Thalamuskernen gehört; lateral liegt ihr beiderseits der Fasciculus mamillo-thalamicus (Abb. 104: Fmt) an.

Im Hypothalamus sind ebenfalls eine Reihe von Kerngebieten evident. So lassen sich in der Regio hypothalamica rostralis einige distinkte Kerngebiete ausmachen:

Über dem Tractus opticus der Nucleus supraopticus (Abb. 103: Nso). Dorsal davon, den 3. Ventrikel flankierend, befindet sich der Nucleus paraventricularis (Abb. 103: Npv). Beide Kerne sind Teil des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regulationssystems. Am Übergang vom Infundibulum zum Tuber cinereum liegen die Nuclei tuberales (Abb. 103: Ntbl).

Im Epithalamus fallen zwei Strukturen durch ihre extrem hohe Signalintensität auf, einerseits die Epiphyse selbst (Abb. 105: Epip), welche in diesem Stadium nun die längliche Form eines Pinienkernes angenommen hat, und die Nuclei habenulares (Abb. 105 A: Nha).

Das Corpus pineale ist eine der wenigen Strukturen, die sich bei Fetus Nr. 7 noch weiter vergrößert hat. Hier ist die Zirbeldrüse noch zugespitzter und ragt weiter zwischen die Hemisphären vor. Die Nuclei habenulares sind im Štěrba-Stadium 9 zu annähernd runden Kernen geworden.

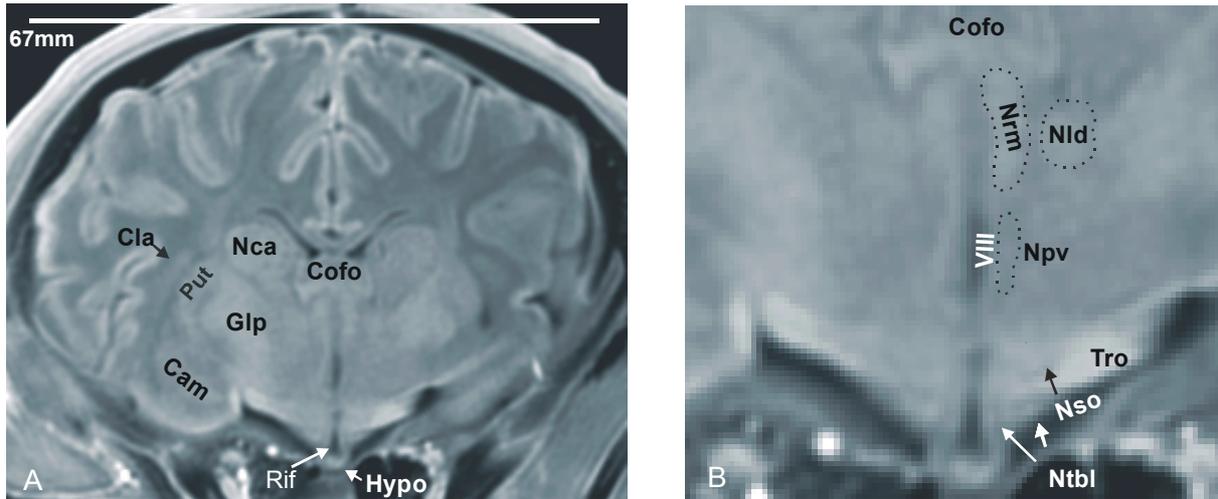


Abb. 103: Fetus Nr. 6. (A) Koronalschnitt durch das Telencephalon in Höhe des Infundibulum; (B) Detail des Diencephalon.

Cam: Corpus amygdaloideum; Cla: Claustrum; Cofo: Corpus fornicis; Glp: Globus pallidus; Hypo: Hypophysenstiel; Nca: Nucleus caudatus; Nld: Nucleus lateralis dorsalis thalami; Nrm: Nucleus rostralis medialis; Npv: Nucleus paraventricularis hypothalami; Nso: Nucleus supraopticus; Ntbl: Nuclei tuberales laterales; Rif: Recessus infundibularis; Tro: Tractus opticus; VIII: Ventriculus tertius.

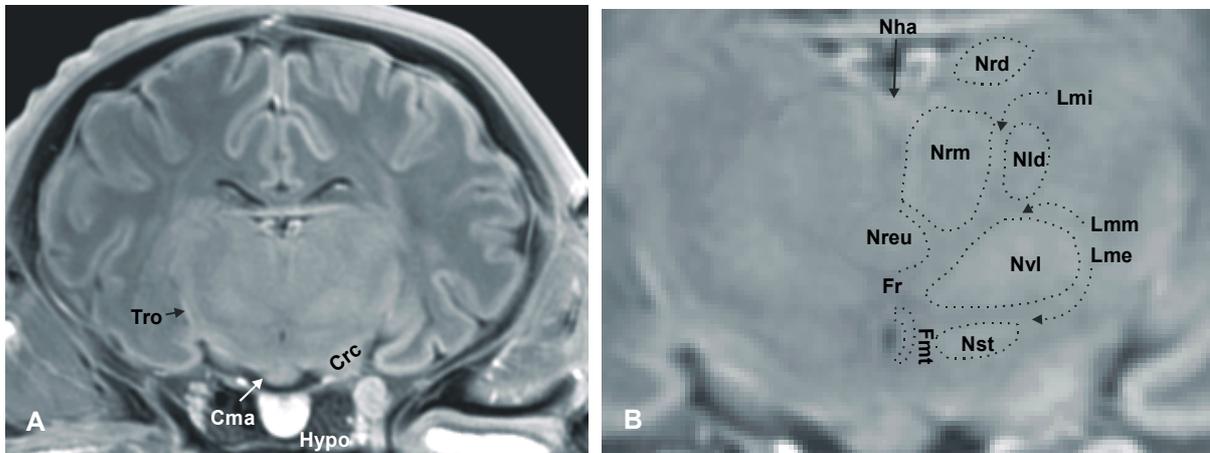
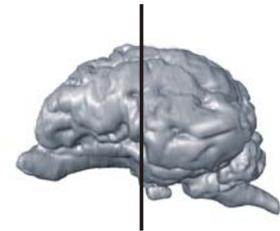
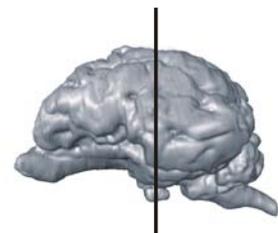


Abb. 104: Fetus Nr. 6. Koronalschnitt durch das Telencephalon und Diencephalon. A) Übersicht, B) Ausschnittsvergrößerung des Thalamus von mit den Kerngebieten des Diencephalon. Cma: Corpus mamillare; Crc: Crus cerebri; Fmt: Fasciculus mamillo-thalamicus; Fr: Formatio reticularis; Hypo: Hypophyse; Lme: Lamina medullaris externa; Lmi: Lamina medullaris interna; Lmm: Lamina medullaris medialis; Nha: Nuclei habenulares; Nld: Nucleus lateralis dorsalis; Nrd: Nucleus rostralis dorsalis; Nre: Nucleus reuniens; Nrm: Nucleus rostralis medialis; Nst: Nucleus subthalamicus; Nvl: Nuclei ventrales laterales hypothalami; Sgc: Substantia grisea centralis; Tro: Tractus opticus.



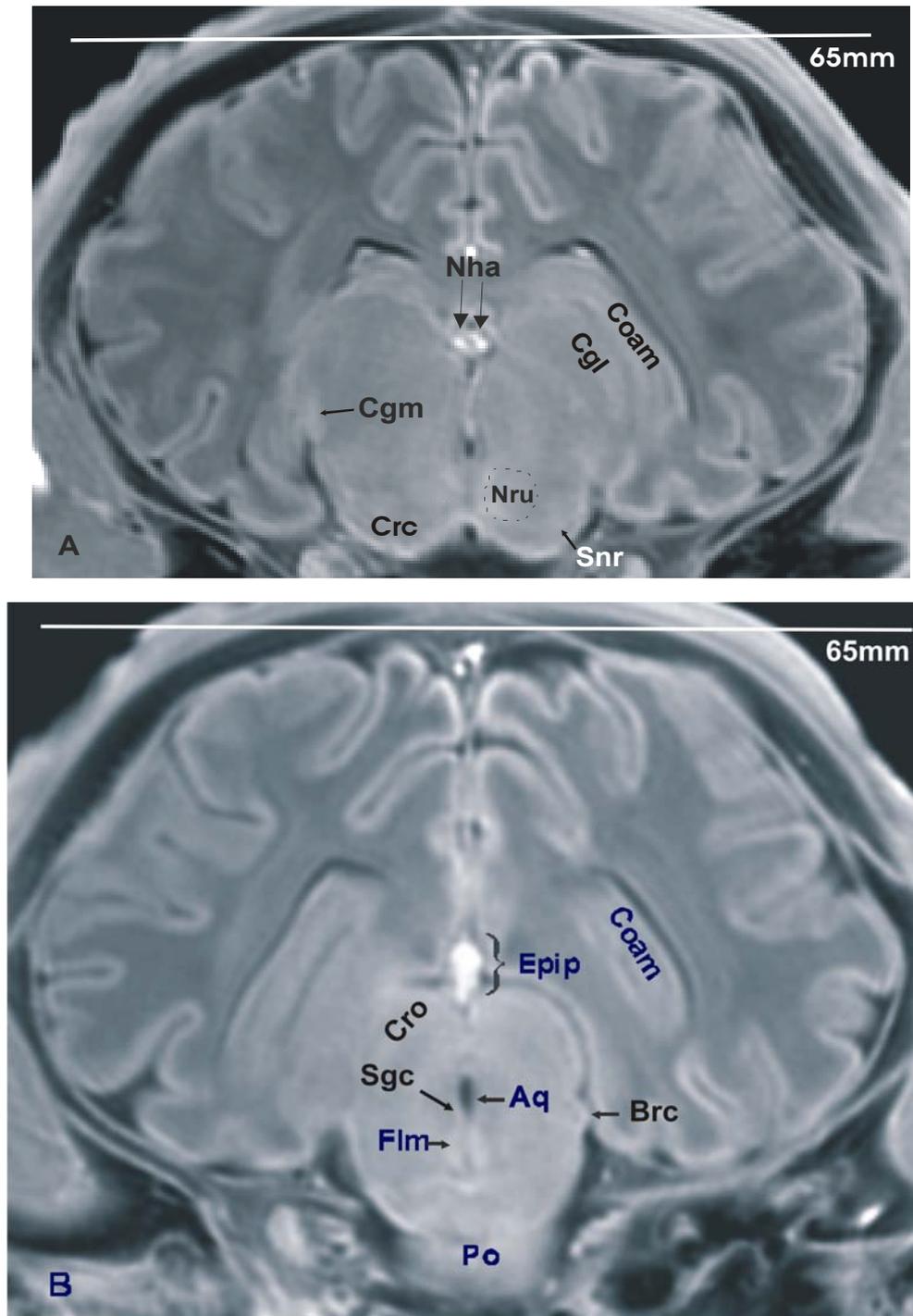
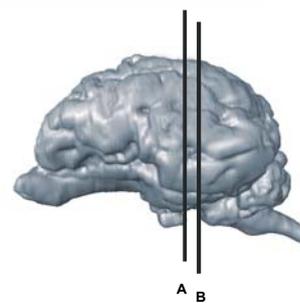


Abb. 105: Fetus Nr. 6. Koronalschnitte durch das Telenkephalon und Diencephalon, (A) sowie durch das Telenkephalon und Mesencephalon (B).

Aq: Aquaeductus cerebri; Brc: Brachium colliculi caudalis; Coam: Cornu ammonis; Cgl: Corpus geniculatum laterale; Cgm: Corpus geniculatum mediale; Cro: Colliculus rostralis; Epip: Epiphyse; Flm: Fasciculus longitudinalis medialis; Nha: Nuclei habenulares; Nru: Nucleus ruber; Po: Pons; Snr: Substantia nigra.



Mesencephalon

Erst bei Fetus Nr. 6 zeigt sich das Mittelhirn im MR-Bild strukturiert. Im Tectum mesencephali läßt die hohe Signalintensität der seitlich hervorspringenden Brachia colliculorum caudalium (Abb. 106: Brc) ihre Zugehörigkeit zu den weiter caudal gelegenen Colliculi caudales erahnen.

Die Colliculi rostrales haben sich sichtlich nach dorsal vergrößert und bilden nun nicht länger zwei flache Halbkreise, sondern wölben sich hoch auf und vertiefen dadurch indirekt den Sulcus medianus.

Die Schichten der vorderen Hügel sind gut zu erkennen. Das apikale Stratum griseum superficiale (Abb. 106: Sgs) ist das schmalste, es weist von den drei sichtbaren Schichten allerdings die stärkste Signalintensität auf. Es folgt das hyperintense Stratum opticum (Abb. 106: Sto). Die beiden folgenden Schichten sind mehr oder minder isointens und können nicht eindeutig voneinander getrennt werden (Stratum griseum intermedium et profundum). Auch eine Abgrenzung gegen die Substantia grisea centralis ist hier nicht möglich, was vielleicht auch durch die Eigenschaften des MRT-Scanners und der verwendeten Aufnahmesequenz bedingt ist.

Im Mittelhirn finden im Gegensatz zu den meisten anderen Abschnitten des Gehirns auch noch bei den auf Nr. 6 folgenden Feten Veränderungen statt. Das Mesencephalon als Ganzes ist bei Fetus Nr. 7 unabhängig von der Schnittebene etwas verbreitert (Abb. 107). Die Colliculi rostrales runden sich weiter ab und die einander zugewandten Flächen im Sulcus wölben sich einander dergestalt entgegen, daß am Grunde des Sulcus medianus beiderseits eine kleine Einziehung entsteht (★ Abb. 107). Das Stratum opticum (Abb. 107: Sto) scheint im Vergleich mit der Situation bei Fetus Nr. 6 verschmälert. Seine Breite ist nun geringer als die des Stratum griseum superficialis (Abb. 107: Sgs). Auch läßt sich in diesem Stadium ein Unterschied in der Signalintensität der Strata grisea intermedium et profundum erahnen.

Die Substantia grisea centralis hat sich hingegen stark verbreitert und ist hier zum ersten mal deutlich erkennbar. Die Signalintensität des Nucleus colliculi caudalis (Abb. 107: Ncca) hat bei Fetus Nr. 7 leicht abgenommen. Durch die Ausformung des Brachium colliculi caudalis (Abb. 107: Brc) setzt sich das Tegmentum noch deutlicher als beim vorangegangenen Stadium vom Tectum ab.

Ventral des dritten Ventrikels ist beiderseits der Mittellinie der Anschnitt des Fasciculus longitudinalis medialis als hyperintenser Punkt auszumachen; bei Fetus Nr. 7 ist er etwas deutlicher (signalintensiver) als bei Fetus 6 (vgl. Abb. 106 und 107).

Dorsal der Crura cerebri (Abb. 107, 108: Crc) liegt die Substantia nigra als langgestreckter hyperintenser Bezirk im Tegmentum; bei Fetus 6 (Abb. 106: Snr) ist sie deutlich von der hypointensen Pons (Abb. 106: Po) abgesetzt. Sie ist allerdings nicht in jedem Schnittbild deutlich zu erkennen (Abb. 108). Der Nucleus ruber bietet eine Orientierungshilfe, da die Substantia nigra mit ihm in einer engen topographischen Beziehung steht, doch kann sie caudal des roten Kernes nicht eindeutig angesprochen werden. Ebenfalls anhand der Lage zum Nucleus ruber kann der Kern des Nervus oculomotorius (Abb. 108: Nnoc) beim Fetus Nr. 7 identifiziert werden, welcher dorsal des roten Kernes neben der Substantia grisea centralis gelegen ist. Im Falle von Fetus Nr. 6 fehlt hier die Kontrastierung der verschiedenen neuronalen Gewebe. Am Übergang vom Zwischenhirn zum Mittelhirn ist beim Fetus Nr. 7 die Massenzunahme der Kniekörper (Corpora geniculata) zu erkennen, die hier deutlich prominenter und stärker abgerundet über die laterale Fläche des Hirnstammes hinausragen. Daher sind die Corpora geniculata lateralia erheblich größer als die Corpora geniculata medialis. Auch die Crura cerebri sind nach lateroventral erweitert (Abb. 107, 108: Crc).

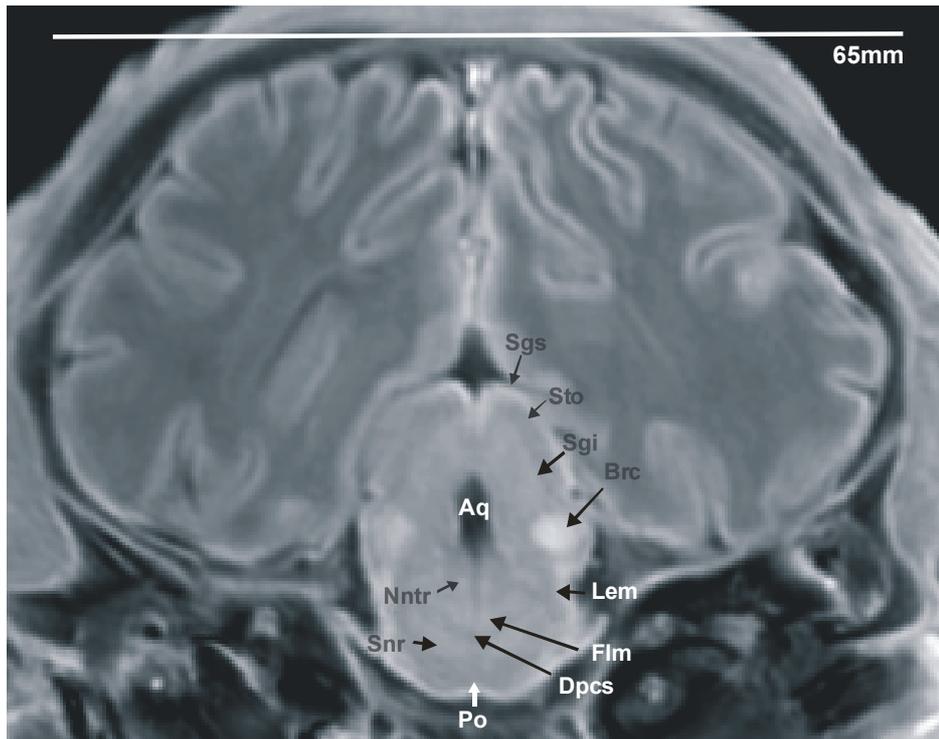


Abb. 106: Fetus Nr. 6. Koronalschnitt durch die Colliculi rostralis. Aq: Aquaeductus; Brc: Brachium colliculi caudalis; Dpcs: Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorem; Lem: Lemniscus medialis; Nntr: Nucleus nervi trochlearis; Po: Pons; Sgs: Stratum griseum superficiale; Snr: Substantia nigra; Sto: Stratum opticum; Sgi: Stratum griseum intermedium et profundum.

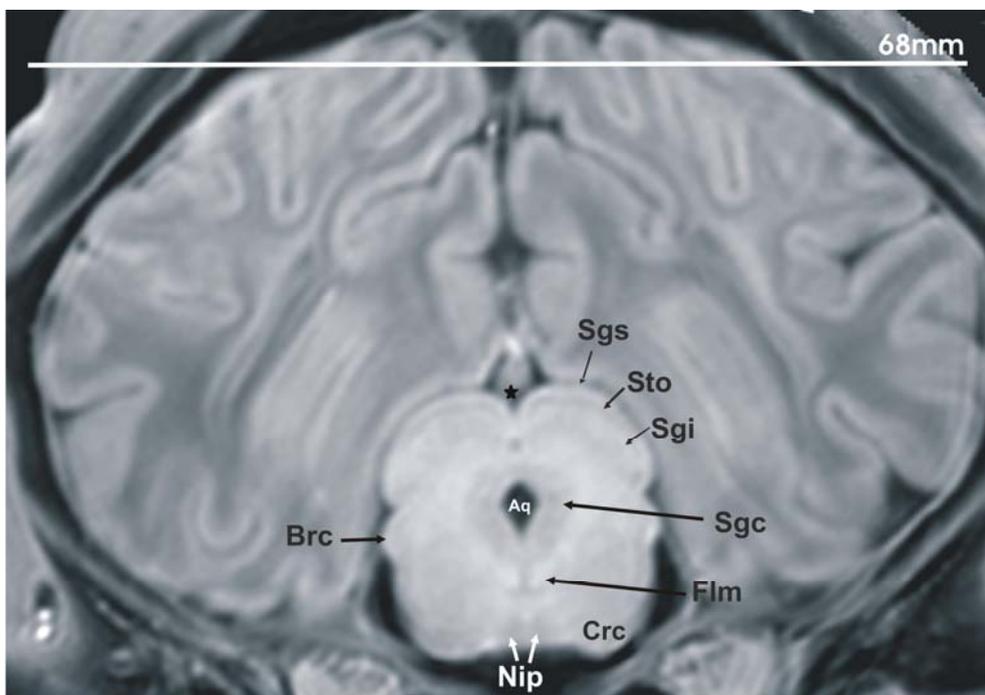
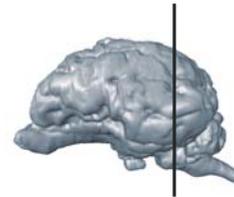
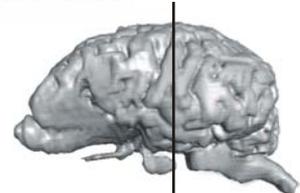


Abb. 107: Fetus Nr. 7. Koronalschnitt durch das Mesencephalon. Das Bild zeigt deutlich die Schichtung des Colliculus rostralis. Brc: Brachium colliculi caudalis; Nip: Nuclei interpedunculares; Nntr: Nucleus nervi trigemini; Sgi: Stratum griseum intermedium et profundum; Sgs: Stratum griseum superficiale; Sto: Stratum opticum.



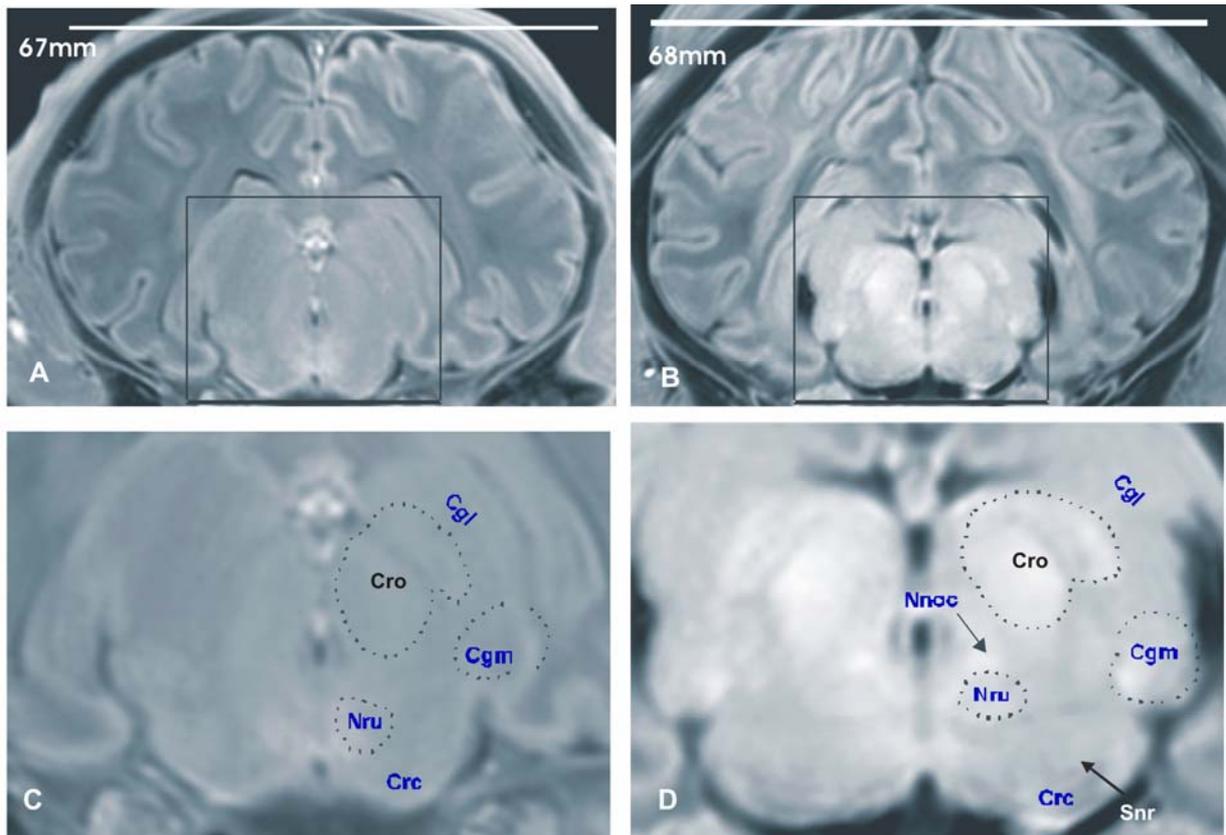
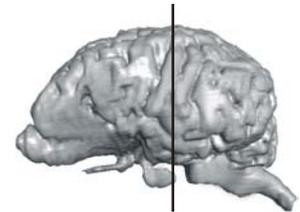


Abb. 108: Koronalschnitte durch den Übergang Diencephalon-Mesencephalon bei Fetus 6 (A, C) und Fetus 7 (B, D).
Cgl: Corpus geniculatum laterale; Cgm: Corpus geniculatum mediale; Cro: Crus cerebri; Cro: Colliculus rostralis; Nnoc: Nuclei nervi oculomotorii; Nru: Nucleus ruber; Snr: Substantia nigra.



Rhombencephalon

Im Rhombencephalon wird das Ansprechen einzelner Strukturen durch die intensive gegenseitige Durchdringung von grauer und weißer Substanz sehr erschwert, da der größte Teil des Rautenhirnes von der *Formatio reticularis* eingenommen wird (Abb. 109).

Im Anschluß an die *Lamina quadrigemina*, deren *Colliculi caudales* in Abb. 109 noch angeschnitten sind, wird eine Reihe von Kerngebieten sichtbar, die anhand topographischer Beziehungen zu benachbarten Strukturen angesprochen werden können.

Am dorsolateralen Rand der Rautengrube sitzt der *Nucleus nervi trochlearis*, welcher sich deutlich hyperintens darstellt. Am Boden der Rautengrube ist der *Fasciculus longitudinalis medialis* zu erkennen.

Von lateral sind die rostralen Anteile des *Nervus trigeminus*, der *Pedunculus cerebellaris medialis* (Abb. 109: Pece) sowie der *Lemniscus lateralis* (Abb. 109: Lel) und *medialis* (Abb. 109: Lem) ebenfalls hyperintens charakterisiert. Der Bereich des Pons (Abb. 109: Po) stellt sich weitgehend hypointens dar, da er strukturell vor allem aus Fasermassen besteht. Am Grund des Pons liegen seitlich die hyperintensiven *Nuclei pontis* (Abb. 109: Npo). Der *Pedunculus cerebellaris medius* (sive *Brachium pontis*, Abb. 109: Pece) verbindet die Brücke mit der betreffenden Kleinhirnhemisphäre.

Caudal des Pons bestimmen die beiden hypointensen Pyramidenbahnen die ventrale Kontur des Rhombencephalons. Lateral der Pyramiden ist jederseits ein langgestreckter schmaler hyperintenser Streifen zu erkennen, bei dem es sich vermutlich um den *Nucleus corpus trapezoidei* handelt. Die *Corpora trapezoidei* sind beim Fetus Nr. 7 nur schwach über die Oberfläche des Rhombencephalon erhaben; sie liegen den Pyramidenbahnen lateral an. Am dorsalen Rand des *Corpus trapezoideum* entspringt der *Nervus vestibulocochlearis* (Abb. 113: Nvc), dessen Kerne sich lateral an der Rautengrube gruppieren.

Das Kleinhirn selbst zeigt im Verlauf des letzten Trimenons keine auffälligen Veränderungen seiner Struktur, allerdings vergrößert es sich in seiner Längenausdehnung nahezu um 100% (siehe Abb. 94). Eine Besonderheit fällt allerdings bei der Betrachtung des Kleinhirns der hier beschriebenen sowie auch der anderen untersuchten Föten auf: Die Richtung, in die der Kleinhirnwurm von der Mittellinie abgelenkt wird variiert zwischen den Föten. Während er bei Fetus Nr. 6 und 7 nach rechts abbiegt wurde bei anderen Föten eine Linksbiegung gefunden. Nach Halmos (1961) findet man die *Deviation* zu 80% zur rechten Seite.

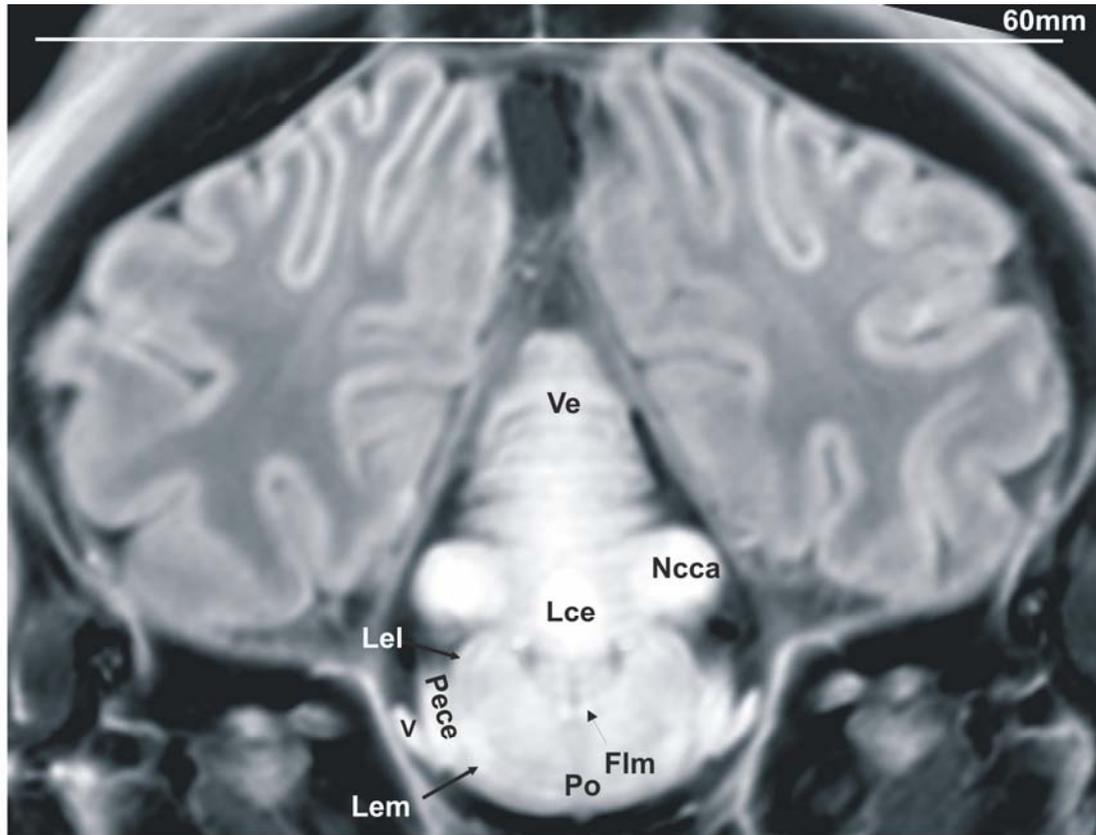
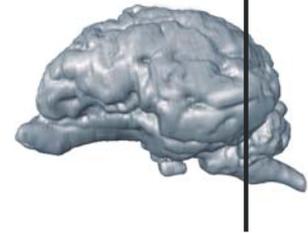


Abb. 109: Koronalschnitt durch das Rhombencephalon von Fetus Nr. 6 auf Höhe der Colliculi caudales.

FIm: Fasciculus longitudinalis medialis; **Lce:** Lobulus centralis cerebellaris; **Lel:** Lemniscus lateralis; **Lem:** Lemniscus medialis; **Ncca:** Nucleus colliculi caudalis; **Pece:** Pedunculus cerebellaris; **Po:** Pons; **Ve:** Vermis; **V:** Nervus trigeminus.



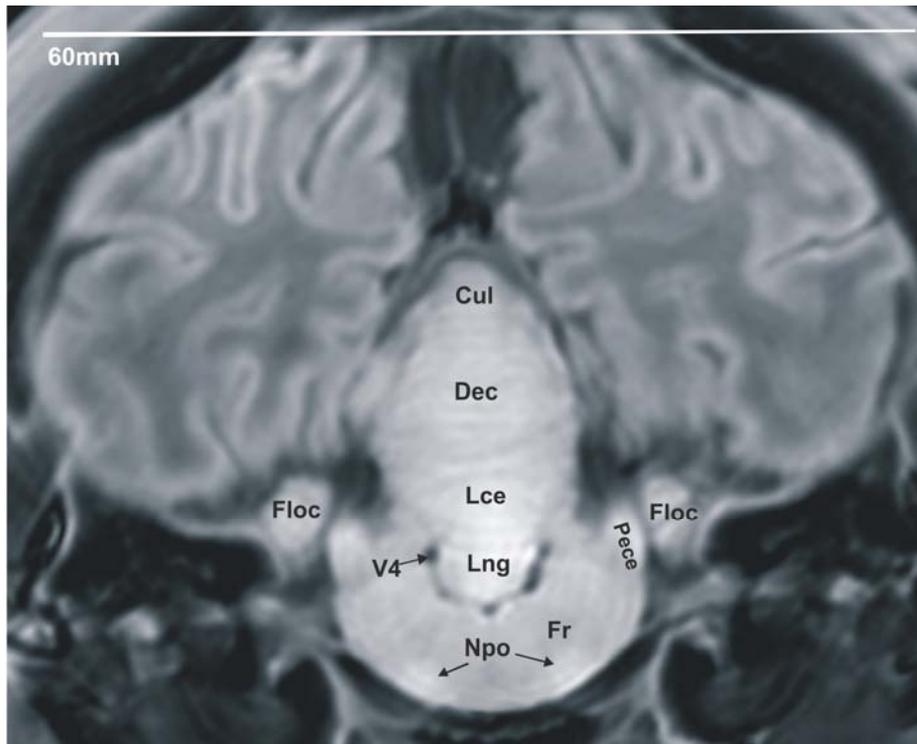


Abb. 110: Fetus Nr. 6. Koronalschnitt durch das Rhombencephalon in Höhe der Nuclei pontis und des Flocculus. Cul: Culmen; Dec: Declive; Floc: Flocculus; Fr: Formatio reticularis; Lce: Lobulus centralis; Lng: Lingula; Npo: Nuclei pontis; Pece: Pedunculus cerebellaris medius (sive Brachium pontis); V4 Vierter Ventrikel.

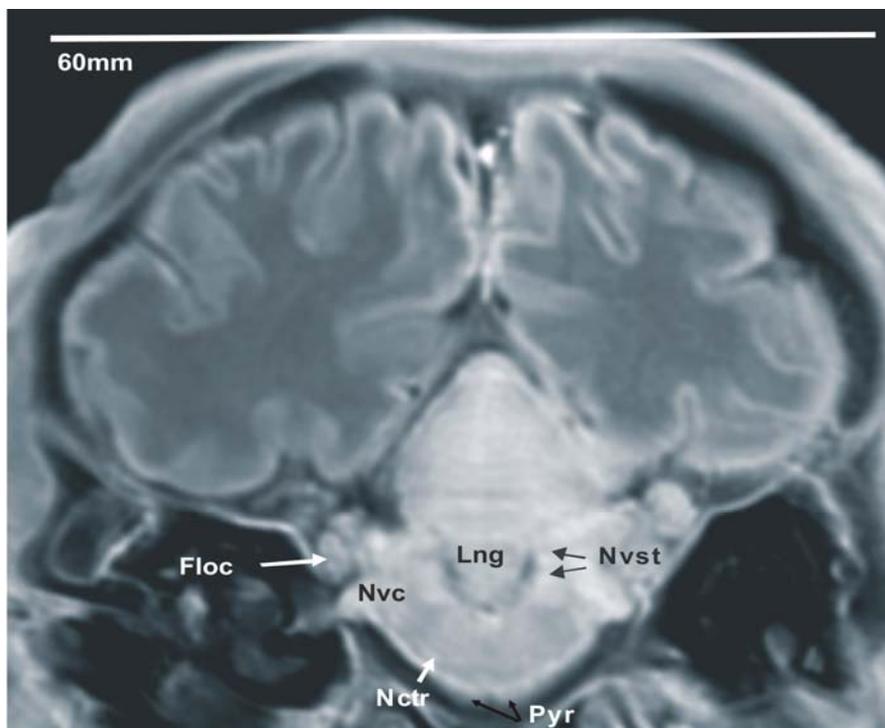
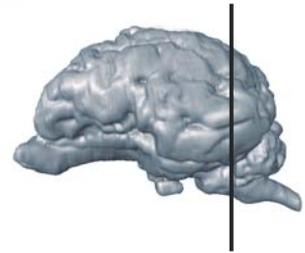
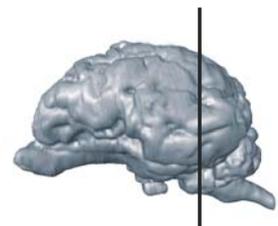


Abb. 111: Fetus Nr. 6. Koronalschnitt durch das Rhombencephalon in Höhe des Corpus trapezoideum. Floc: Flocculus; Lng: Lingula; Nctr: Nucleus corpus trapezoidei; Nvc: Nervus vestibulocochlearis; Nvst: Nuclei vestibulares; Pyr Pyramis.



5

Diskussion

5.1 Charakteristik der Hirnentwicklung des Rindes unter Berücksichtigung vergleichender Betrachtungen mit anderen Säugetieren

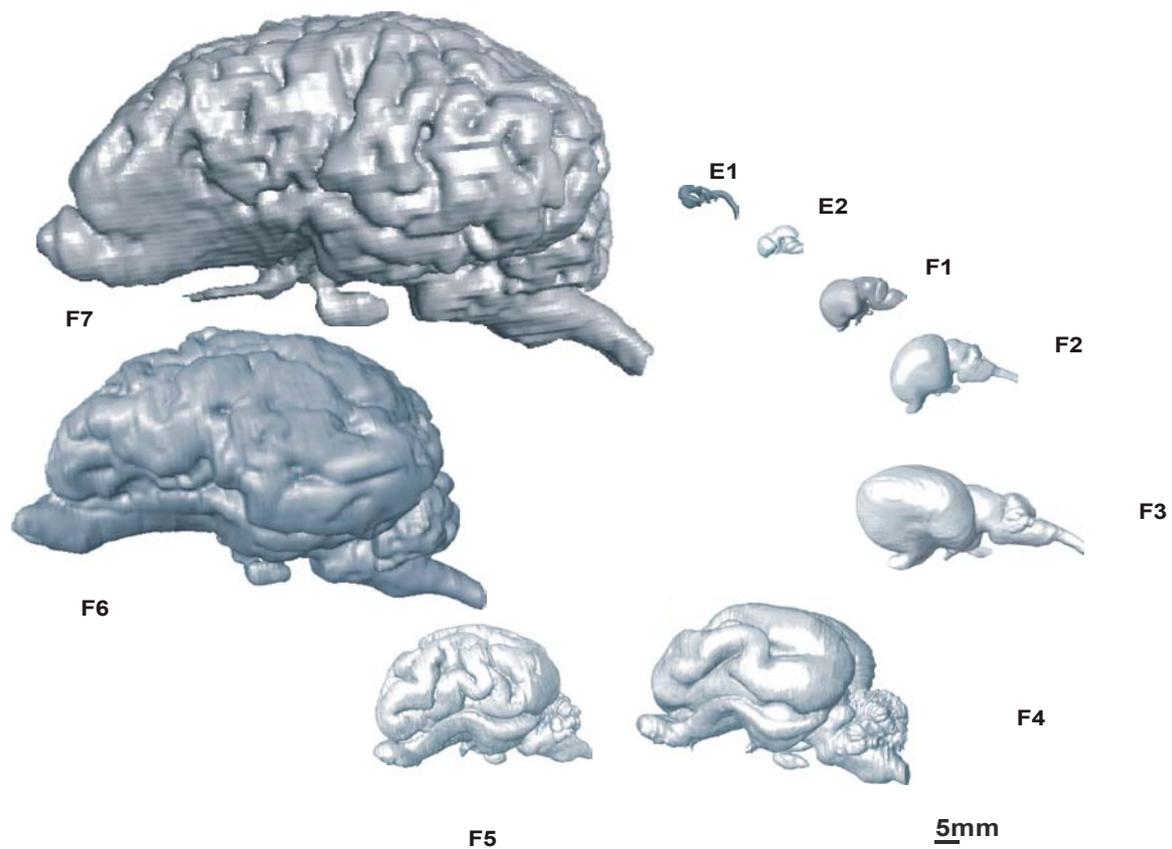


Abb. 112: Modelle der bearbeiteten Gehirne von Rinderembryonen (E1: Ahab, SSL 18 mm, Carnegie Stadium 16; E2: Sekhem, SSL 29 mm, Carnegie Stadium 23) und -feten (F1: Alexander, SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6, F2: Julius, SSL 120 mm, Štěrba-Stadium 7, F3: Nephtys, SSL 170 mm, Štěrba-Stadium 8, F4: Imhotep, SSL 300 mm, Štěrba-Stadium 8, F5: Thutmosis, SSL 380 mm, Štěrba-Stadium 9, F6: Teje, SSL 500 mm, Štěrba-Stadium 9, F7: Berenike, SSL 700 mm, Štěrba-Stadium 12) zur Darstellung der Wachstumstendenzen der Hirnabschnitte und zur Formentwicklung der Oberfläche. Längenangabe als SSL; alle Gehirne im selben Maßstab.

Die vorliegende Untersuchungen besteht aus zwei Teilen: 1. der Dokumentation der Entwicklung des Rindergehirns (morphogenetisch und histologisch) und 2. aus der Anwendung der erhobenen Daten im Sinne einer kritischen Evaluation der MR-Technologie am fixierten Hirngewebe. Mit Hinblick auf die Embryologie sind folgende Befunde von besonderer Bedeutung.

Die Morphogenese des Rindergehirnes zeigt, daß das Wachstum des Mesencephalon und des Telencephalon gegenüber dem der anderen Gehirnabschnitte dominiert. Während das Gehirn von Embryo Nr. 1 (E1) noch weitgehend schlauchförmig ist, tritt beim Embryo Nr. 2 (E2) eine beträchtliche Vergrößerung des Mittelhirnes und der Endhirnhemisphären auf. Auch nach dem Übergang ins Fetalstadium (F1) steht der intensive Zuwachs der Hemisphären bis zum Štěrba-Stadium 8 (Abb. 93, S. 121) im Vordergrund, während das Wachstum des Mesencephalon bis zum Štěrba-Stadium 8 auf das Gesamthirn bezogen nahezu isometrisch ist. Interessant ist der vermeintliche Wachstumsrückschritt in der Längenentwicklung des gesamten ZNS zwischen Fetus Nr. 4 (62mm Hirnlänge) und Fetus Nr. 5 (50 mm Hirnlänge). Es bleibt zu überlegen, ob es sich bei diesem Phänomen um einen tatsächlichen Entwicklungsvorgang handelt oder um eine zufällige, individuelle Größenvariation von Feten, welche vor allen Dingen zwischen männlichen und weiblichen Individuen beobachtet wird. Fetus Nr. 4 und Nr. 5 waren allerdings beide weibliche Tiere, die SSL von Fetus Nr. 4 (F4) beträgt 300mm, jene von Fetus Nr. 5 (F5) 380 mm. Messfehler wurden ausgeschlossen.

In den Messungen von MILART(1965) an Rinderfeten zeigt sich ebenfalls ein solcher „Rückschritt“ der Längenausdehnung des Gehirnes von 60,1 (bei einer SSL von 480 mm) auf 58 mm (bei einer SSL von 510 mm). Entsprechend der Beschreibungen von Bergmann (1921) und ŠTĚRBA (1995) gehören die von MILART (1965) vermessenen Feten mit einer SSL von 480 mm und 510 mm wie Fetus Nr. 5 ebenfalls ins Štěrba-Stadium 9. Die Befunde von MILART bei Feten desselben Štěrba-Stadiums könnten dafür sprechen, dass es sich bei der hier beschriebenen Abnahme der Gehirnlänge um einen physiologischen Entwicklungsvorgang handelt.

Bei der Betrachtung des Hirnmantels von Fetus Nr. 4 und Fetus Nr. 5 fällt die zunehmende Gyrifizierung des Palliums von Fetus Nr. 5 auf, die mit einer starken Verschmälerung der Sulci einhergeht. Vor allem die Fissura rhinalis lateralis verengt sich deutlich. Es bleibt zu diskutieren, ob diese Entwicklung zusammen mit der Verkürzung des Gehirnes das Ergebnis einer Stauchung im Sinne eines „telescoping“ sein könnte (KOJIMA 1951; MC FARLAND 1969). Die Breite des Gehirnes nimmt bei Fetus Nr. 5 im Vergleich zu Fetus Nr. 4 zu. Auch

wirkt das Gehirn des erwachsenen Rindes im Ganzen eher kurz und gedrungen und die Endhirnhemisphären zeigen eine starke Breitenentfaltung (Abb. 114: NICKEL et al. 1992). Das Gehirn des Rindes steht unter 45° in der Schädelkapsel (Abb. 113). Die starke Gyrfizierung unterscheidet die Gehirne der Hauswiederkäuer von denen des Schweines und der Fleischfresser und nur beim Pferdegehirn ist sie ähnlich stark wie beim Rind. Eine weitere Auffälligkeit ist der unterschiedlich große Winkel zwischen der Längsachse des Metencephalons und jener des Corpus callosum (Horizontalachse), welcher für eine Abknickung der Medulla oblongata gegenüber dem Großhirn steht. Dagegen verläuft die Medulla oblongata der anderen Haussäugetiere mit der Horizontalebene nahezu parallel. Vergleicht man die Stellung der Horizontalachse mit der Achse der Medulla oblongata bei Fetus Nr. 4 (Abb. 75) und Nr. 5 (Abb. 87), so fällt auch hier eine Vergrößerung dieses Winkels auf, wodurch eine Formveränderung im Sinne eines „telescoping“ angedeutet sein könnte. Allerdings erreicht diese Stauchung des Gehirns auch beim erwachsenen Rind niemals den Grad, welcher beim Menschen gefunden wird. Tendenzen einer für Wale (Cetaceen) typischen Abknickung der Medulla nach dorsal, welche sich beim Schweinswal (*Phocoena*) bereits ab einem Stadium von 24 mm SSL entwickelt, wird in keinem Stadium der Gehirnentwicklung des Rindes beobachtet.

Insgesamt weist das Gehirn des Rindes einen hohen Grad an Cerebralisation mit einem hohen Neopalliumindex auf (Neopalliumindex (%) = Verhältnis von Neopallium zum Palaeopallium; Neopallium : Palaeopallium x 100). Mit einem Index von 68 % (NICKEL et al. 1992) steht das Rind in der Entwicklung des Großhirns innerhalb der Haussäugetiere an der Spitze. Dieser Trend zeichnet sich bereits in der frühen Fetalperiode (Štěrbá-Stadium 8) ab.

Trotz massiver Größenentfaltung kommt es beim Rind nicht zur Entwicklung eines Temporallappens, obwohl sich im Štěrbá-Stadium 6 (Fetus Nr. 1) die Ausbildung eines solchen andeutet. Bei anderen Boviden (*Bison bison*) findet man Ansätze eines Temporallappens (HARPER 1975) zwar auch im adulten Zustand des Gehirnes, allerdings nimmt er bei weitem nicht die Ausmaße an, welche bei Caniden, bei Primaten oder bei Cetaceen zu finden sind.

Das olfaktorische System nimmt beim Rind einen großen Anteil des Neopalliums ein (7,15 % des Neopalliumindex) und übertrifft damit die Equiden (5,1 %), die Feliden (5,9%), die Probosciden (1,3 %) und den Menschen (0,29 %). Ein vergleichsweise hoher Wert findet sich

beim Schwein (8,15; NICKEL et al. 1992). Anzeichen für die Entwicklung des olfaktorischen Systems sind bereits bei einem Embryo von 18 mm SSL mit der Ausbildung der Bulbi olfactorii zu erkennen. Die Fissura rhinalis lateralis beginnt beim Fetus Nr. 1 (SSL 75 mm, Štěrba-Stadium 6) das Rhinencephalon vom Neopallium abzutrennen. Zu diesem Zeitpunkt ist der olfaktorische Anteil des Pallium bei den Cetaceen (z.B. Phocoena, Monodon) schon in Regression begriffen und ist mit 66 mm SSL völlig zurückgebildet (BUHL und OELSCHLÄGER 1988).

Das Mesencephalon zeigt ebenfalls frühzeitig eine starke Massenfaltung, welche jene des Diencephalon und des Rhombencephalon übertrifft. Im Carnegie-Stadium 16 ist das Mesencephalon wesentlich größer als die Endhirnbläschen und nimmt im Carnegie-Stadium 18 noch beträchtlich an Größe zu. Es wird zunehmend konvex und bildet einen großen Recessus mesencephali posterior aus, wie er auch bei der Katze (MARTIN 1912), beim Pferd (Krabbe 1947), beim Menschen (HOCHSTETTER 1919) und bei den Walen gefunden wird (OELSCHLÄGER und BUHL 1984). Die ausgeprägte Flexura mesencephalica unterstützt noch die Dominanz gegenüber anderen Gehirnteilen. Beim Menschen sind bereits in diesem Stadium die Großhirnhemisphären die am stärksten entwickelten Anteile des Gehirns (HOCHSTETTER 1919). Im Štěrba-Stadium 6 zeigen sich neben der Abflachung der mesencephalen Konvexität bereits eine ausgeprägte Differenzierung des Tectum in Schichten. Die makroskopische Bezeichnung „Vierhügelplatte“ wird im Štěrba-Stadium 7 augenscheinlich, in welchem die rostralen und caudalen Colliculi deutlich voneinander getrennt sind. Weitere Entwicklungen zeigen sich erst bei Fetus Nr. 6 (Štěrba-Stadium 8), in welchem die caudalen Hügel auseinanderdriften, wodurch sie in eine vermehrte laterale Position kommen. Die rostralen Hügel übersteigen die Größe der caudalen um ein Mehrfaches. Bei Phocoena ist diese Verschiebung nach caudolateral noch wesentlich stärker ausgeprägt. Dieser morphogenetische Trend ist bereits mit einer SSL von 46 mm durch einen schräg angelegten Sulcus transversalis laminae quadrigeminae zu erkennen (OELSCHLÄGER und BUHL 1984). Nach JÖST (1992) entspricht der makroskopische Gesamtaufbau des Mesencephalons bei einem Rinderfetus von 65 mm SSL dem des adulten Tieres; die Schichtung des Tectum ist ab einer Größe von 80 mm SSL abgeschlossen.

Einen vergleichbaren Entwicklungsstand zeigt auch das Gehirn des Pottwales, bei dem das Tectum ab einer SSL von 66 mm ähnlich weit differenziert ist (KEMP 1991). Auch hier zeigen die Colliculi caudales eine Verlagerung nach lateral. Die Colliculi rostrales dominieren beim Rind deutlich über die caudalen Hügel; beim Pottwal überragen sie in diesem Stadium nach dorsal sogar die Endhirnhemisphären. Dazu trägt wahrscheinlich auch die starke

Erweiterung des Aquaeductus mesencephali bei (PILLERI 1966 b). Beim Rind ist der Aquaeductus in diesem Stadium bereits weitgehend reduziert.

Obwohl bei lichtmikroskopischen Untersuchungen des Metencephalon des Rindes eine Eminentia olivaris nicht identifiziert werden konnte (NIEBEL 1995), zeigt sie sich bei den Feten dieser Untersuchung schon im frühen Fetalstadium (Fetus Nr. 2) deutlich prominent und vergrößert sich bis zum Štěrba-Stadium 12 noch beträchtlich. Beim erwachsenen Tier ist die Eminentia olivaris dagegen kaum sichtbar; es scheint sich demnach um eine transiente Entwicklung zu handeln

Das Kleinhirn bleibt gegenüber den übrigen Hirnabschnitten lange im Wachstum zurück. Erst im Štěrba-Stadium 8 macht die Differenzierung des Cerebellum Fortschritte. Die Aufteilung des Wurmes und der Kleinhirnhemisphären erfolgt zeitgleich und zeigt zunächst eine ausgeprägt symmetrische, transversale Gliederung die dem Säugetiertypus nach LARSELL (1934) entspricht. Abweichungen zeigen sich erst spät im Štěrba-Stadium 8, in welchem der Wurm eine Deviation in S-Form zeigt, die für das Rindercerebellum typisch ist. In der überwiegenden Zahl der Fälle beginnt diese Deviation mit einer rostralen Linkskrümmung. Eine entsprechende Deviation ist beim Schwein angedeutet und fehlt den anderen Haussäugetieren. Die Hemisphären sind später nahezu halbkugelig aufgebaut, überragen den Hirnstamm anders als bei den Fleischfressern nur wenig und zeichnen sich durch eine ausgeprägte sekundäre und tertiäre Fältelung aus, welche bei Fetus Nr. 4 augenscheinlich wird.

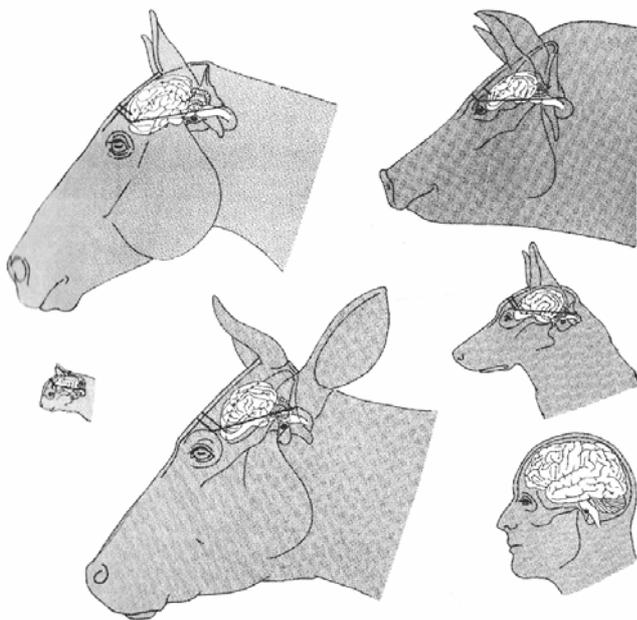


Abb. 113: Halbschematische Darstellung der Lage- und Größenverhältnisse des Gehirnes von Katze, Pferd, Rind, Schwein, Hund und Mensch (aus Nickel et al. 1992, mit freundlicher Genehmigung).

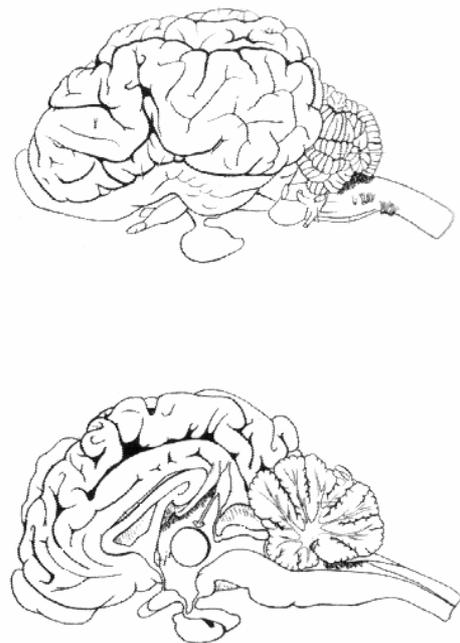


Abb. 114: Zeichnung eines adulten Rindergehirnes in Seitenansicht und im Sagittalschnitt (aus Nickel et al. 1992, mit freundlicher Genehmigung).

Die relative Größe des Kleinhirnes zum Großhirn ist auffällig, welche die Ausprägungen beim Wal noch übertrifft. Darüber hinaus stellt die mächtige Entwicklung des Paraflocculus beim Rind im Vergleich zu anderen Haussäugetieren eine Übereinstimmung mit den morphologischen Verhältnissen beim Wal dar, bei welchem der Paraflocculus eine dominante Stellung einnimmt (KEMP 1991).

Eine frühzeitig stark ausgeprägte Hypophyse und Epiphyse, mit weiträumigem Recessus epiphysialis sowie das Fehlen eines Recessus präopticus sind weitere Charakteristika für das Gehirn des Rindes.

5.2 Bewertung der MRI-Untersuchungen im Vergleich zu konventionellen histologischen Untersuchungsverfahren

Die zur Zeit in der Neuroanatomie verwendeten Verfahren zur topographischen, morphometrischen und stereologischen Untersuchung von postmortalen Objekten basieren hauptsächlich auf der Anfertigung von histologischen Schnittserien. Dabei und vor allen Dingen bei der Integration der in den Schnittbildern enthaltenen Informationen in ein dreidimensionales Rekonstrukt treten besondere methodische Probleme auf, welche bei der Benutzung eines MR-Systems nicht zu erwarten sind:

A Die histologische Untersuchung von Gewebe (z. B. Gehirn) setzt für die Anfertigung histologischer Schnitte die Fixation (Härtung) und die Einbettung des entsprechenden Präparates voraus. Dies geschieht in der Gefrierschnitttechnik (Kryotomie) nach Kryoprotektion in Sucrose und Einbettung in Gelatine oder in der Routinehistologie mit Einbettungsmedien wie Celloidin oder Kunststoffe. Mit Ausnahme der Kryotomie treten an dem Nativ-Präparat Einbettungsartefakte von 30-78%-iger Volumenschumpfung auf. Obwohl solche Schrumpfungartefakte bei der Gefrierschnitttechnik geringfügig sind, ist die Durchführung stereologischer Studien damit schwierig, da man hierbei frei flottierende Schnitte erhält, die für morphometrische Vermessungen nur eingeschränkt verwertbar sind (LONGERICH 1989).

Aus diesem Grund sind für morphometrische und stereologische Studien nur Einbettverfahren unter Verwendung von Celloidin und Paraffin sinnvoll, die aber durch massive Schrumpfungartefakte gekennzeichnet sind. Auch beobachtet man für die graue und weiße Substanz unterschiedlich starke Schrumpfungstendenzen, die insbesondere in kernreichen und markhaltigen Gewebearealen deutlich voneinander abweichen können.

Bei morphologischen Studien müssen deshalb mit aufwendigen Berechnungen die Schrumpfungsfaktoren bestimmt und rechnerisch ausgeglichen werden. Bei interindividuellen Vergleichen sind aus diesem Grund diskrete morphologische Unterschiede in der Struktur bzw. im Volumen nur schwer von Artefakten zu unterscheiden.

Im Vergleich dazu entfallen bei in-vitro-Untersuchungen mit dem MR-System die Schrumpfungartefakte, welche bei der Einbettung der Präparate entstehen.

Zwar liegen bei unseren MR-Untersuchungen durch die Formalinkonservierung der Präparate Quellungs-, bzw. Schrumpfungphänomene des Gewebes vor, doch kommen hier im Vergleich zu den Einbettungsartefakten nur geringfügige Ödeme oder Schrumpfungen des Hirngewebes zustande. Diese werden in der Literatur im Mittel mit 4-6 Vol.% des Hirngewebes angegeben (BLUM 1894; DAM 1979, FOX et al. 1985).

B Bei der Zerlegung des Gewebes in einzelne Schnitte ist der Untersucher auf eine Schnittebene festgelegt. Die Untersuchung mit Hilfe des MRT ist beliebig oft wiederholbar und darüber hinaus können aus jedem 3D-Datensatz alle beliebigen, auch schräge Schnittebenen, innerhalb des gescannten Objektes definiert und eingesehen werden.

C Die konventionelle Zerlegung der Struktur in Einzelschnitte erfordert zur Beurteilung stereologisch relevanter Details die 3-dimensionale Rekonstruktion. Dafür müssen aufwendige Verfahren (Plattenrekonstruktion nach Born, 1883) eingesetzt werden, um das Originalgewebe aus den zweidimensionalen Schnittbildern räumlich abzubilden (Abb. 113).

D Die einzelnen histologischen Befunde stützen sich in der Regel auf die subjektive Beurteilung des Untersuchers. Methoden zur objektiven Auswertung, wie z. B. die photometrische Datenerhebung und die Densitometrie, welche bereits für die Untersuchung von Labortieren etabliert sind, können für eine Auswertung von Schnittpräparaten des Menschen und anderer großer Säugetiere meist wegen der Dimensionen der Schnittfläche und zahlreicher Artefakte bisher nicht in Frage (Longerich 1989).

5.2 Vorteile der neuromorphologischen Untersuchung mit Hilfe des MR-Systems

A Die Untersuchung mit dem MR-Tomographen ist ein non-invasiver und non-destruktiver Vorgang. Bei in-vitro-Untersuchungen liegen nahezu native Struktur- und Lagebeziehungen vor, die nur durch minimale Fixierungsartefakte durch Formalin verändert werden.

Auch hat die Entnahme des Gehirns aus dem Schädel nur minimalen Einfluss auf den Bau des Gewebes, welches aber im Gegensatz zur definitiven Schnittebene der histologischen Untersuchung in allen Ebenen vielfach dokumentiert und untersucht werden kann. Darüber hinaus kann das Gehirn bei Bedarf auch in der Schädelkapsel verbleiben. Über entsprechende Einstellungen des Magnetgradienten sind ohne großen Aufwand alle nur erdenklichen Ebenen im Untersuchungsobjekt darstellbar. Diese Ebenen können miteinander kombiniert werden; so läßt sich die räumliche Ausdehnung einer Struktur durch den Vergleich von MRT- Bildern unterschiedlicher Ebenen komplett erfassen (s.S.159: Abb. 116)

B Die räumliche Darstellung der untersuchten Gewebeareale ergibt sich bereits aus der sinnvollen Auswahl von Bezugspunkten und der Untersuchungsebene. Zusätzlich kann zur Quantifizierung der Ergebnisse mit Hilfe von computergestützten Bildsystemen und geeigneter Computerprogramme die räumliche Rekonstruktion der Gewebeareale automatisiert erfolgen.

C Morphologische Details einzelner Organe können anhand ihrer topographischen Beziehung zu benachbarten Strukturen eindeutiger identifiziert werden. Anders als bei histologischen Verfahren wird das interessierende Detail nicht aus seiner Umgebung herausgenommen, sondern mit benachbarten Strukturen als funktionelle Einheit dargestellt. Somit stehen dem Untersucher sowohl die Messwerte des Untersuchungsobjektes selbst, als auch die zugehörigen Umgebungs- und Orientierungsdaten zur Verfügung (Stereotaxie). Die Untersuchung des Gehirnes im Neurocranium ermöglicht weitgehend artefaktfreie Dokumentation und eine effiziente Rekonstruktion und Interpretation der Befunde.

D Funktionale Parameter wie z. B. neuronales Wachstum, Myelinisierung, das Auswachsen von Nerven, die sich auf die räumliche Struktur in der Gesamtsituation auswirken, sind mit histologischen Verfahren ungenügend erkennbar. Da bei MR-Untersuchungen stets der Gesamtbefund in situ vorliegt, sind funktionale und morphologische Untersuchungsdaten im Zusammenhang eruierbar.

E Die Verwendung des MR-Systems in der Neuroanatomie ist nicht nur für in-vitro Untersuchungen sinnvoll, in denen sich die Strukturen in einer Momentaufnahme darstellen. Es lassen sich vielmehr auch zeitabhängige Strukturuntersuchungen an lebenden Organismen konzipieren, um z. B. Wachstumstendenzen im Sinne von Größenänderungen in verschiedenen Entwicklungsphasen sowie periodische Abläufe an bzw. in bestimmten Strukturen zu untersuchen. Mit der MR-Technik können morphometrische und stereologische in-vivo-Verlaufsbeobachtungen an Individuen ermöglicht werden, bei denen zeitlich alterierende strukturelle Prozesse wie z. B. der Vergleich der Myelogenese bei unterschiedlich alten lebenden Individuen kontinuierlich untersucht werden können.

F Mit der MR-Technik kann eine Korrelation von in-vivo und in-vitro Bilddaten erfolgen, welche zu einer Erhöhung des aus dem Untersuchungsmaterial gewonnenen Informationsgehalts beitragen kann. Die in-vitro erhobenen Daten können als Grundlage für neurophysiologische und neuropathologische Studien dienen und sind mit anderen bildgebenden Verfahren, wie etwa der Positronen-Emissions-Tomographie oder der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie kombinierbar.

G In Analogie zu den Färbetechniken in der Histologie kann der Kontrast in einem MR-Bild nahezu beliebig variiert werden, indem der Einfluss der T1- und T2-Relaxation oder der reinen Protonendichte auf den Kontrast betont wird. Dabei spielt nicht nur die Verteilung von Wasser im Gewebe, sondern auch dessen chemische Bindung an Makromoleküle von Proteinen und Zellbestandteilen eine wichtige Rolle. Dabei ist die Kontrastvariabilität bei nativen Objekten wesentlich größer als bei fixierten Präparaten.

Schließlich bieten Spezialtechniken wie die Diffusions-Tensor-Bildgebung die Möglichkeit, die Vernetzung neuronaler Strukturen sichtbar zu machen. Der Grad der Anisotropie der Wasserdiffusion innerhalb des Gewebes kann ebenfalls zur Datengewinnung über die Mikrostruktur von Hirngewebe herangezogen werden. In Gebieten, in denen sich Axone zu

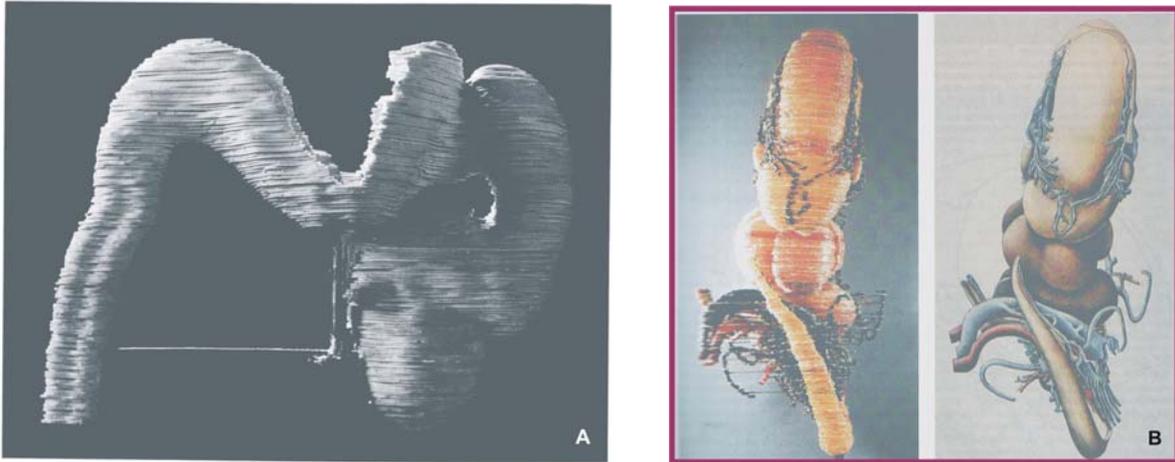


Abb. 115: Plattenrekonstruktionsmethode nach Born (1883). Gehirne menschlicher Embryonen. Die histologischen Schnitte werden auf dünne Wachplatten projiziert und die Umrisse von Organen und anderen Strukturen auf das Wachs übertragen. Nach dem Ausschneiden der Konturen werden die Platten aufeinandergeschichtet und ergeben so ein dreidimensionales physisches Modell der untersuchten Struktur(en).

Diese Art der 3D-Rekonstruktion war in der Neuroanatomie und –embryologie lange Zeit die Methode der Wahl. (A aus O’Rahilly und Müller 1994, B Hinrichsen 1990).

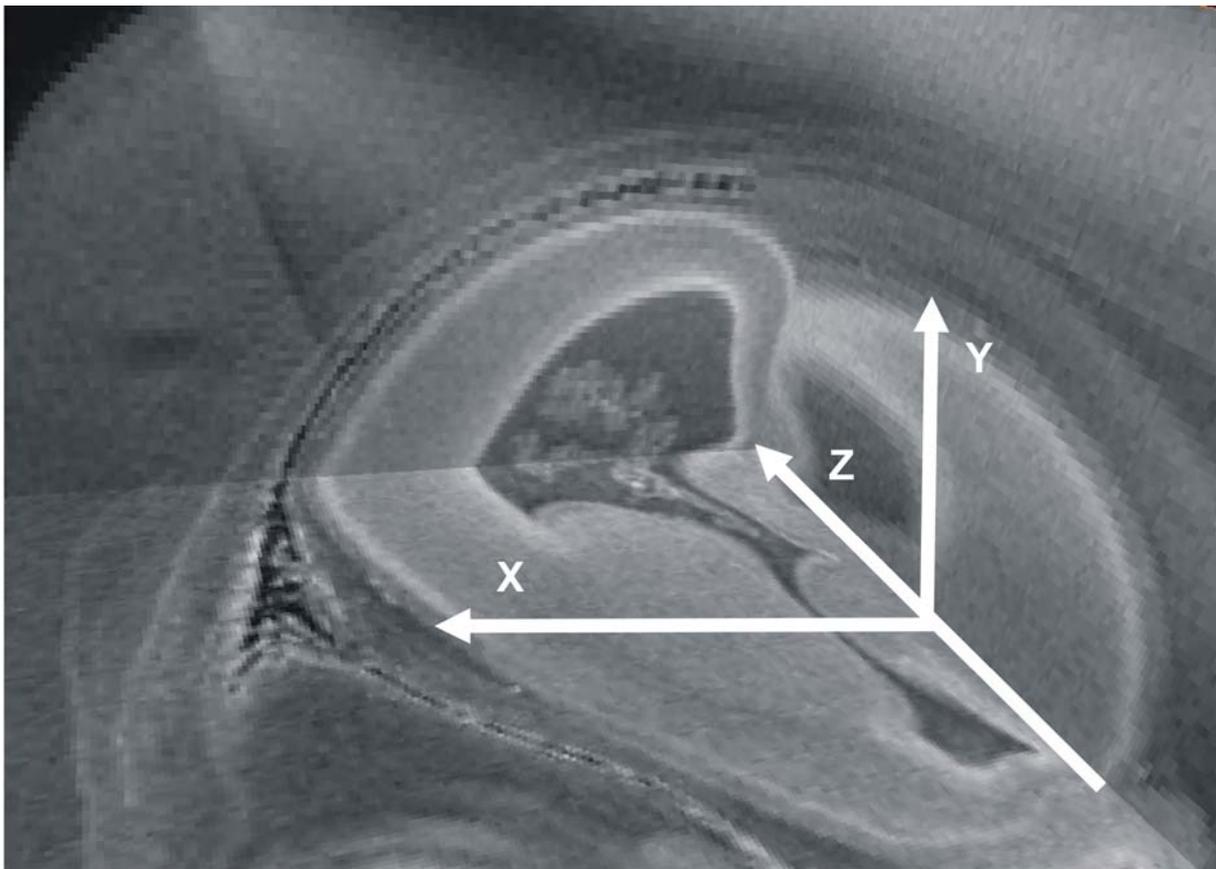


Abb. 116: Darstellung der rechten Großhirnhemisphäre von Fetus Nr. 1 im Multislice-Modus des Programmes AMIRA®. Im rechten unteren Bildrand ist der Bulbus olfactorius zu sehen. Die Darstellung von Schnittbildern aller drei Raumebenen (X= koronal, Y= horizontal, Z= sagittal) in einem Bild ermöglicht die eindeutige Identifikation von Teilstrukturen und ihrer topographischen Beziehungen.

einer geordneten Struktur ausbilden, bekommt die Wasserdiffusion eine Direktionalität (Anisotropie, Mori 2001).

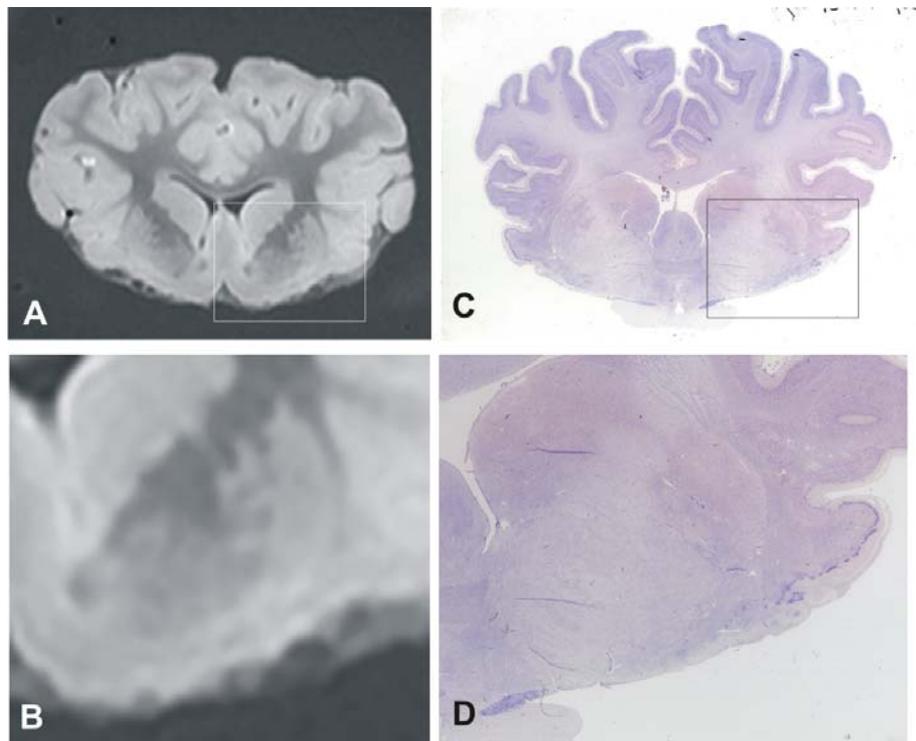


Abb. 117: Vergleich des Auflösungsvermögens eines MR-Bildes (A) und eines vergleichbaren histologischen Schnittes (C aus der Sammlung der Senckenberg-Anatomie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt). Die Vergrößerung des Ausschnittes ermöglicht im lichtmikroskopischen Präparat die Darstellung zahlreicher Details, während die Ausschnittsvergrößerung eines MR-Bildes unter starkem Detail- und Kontrastverlust leidet.

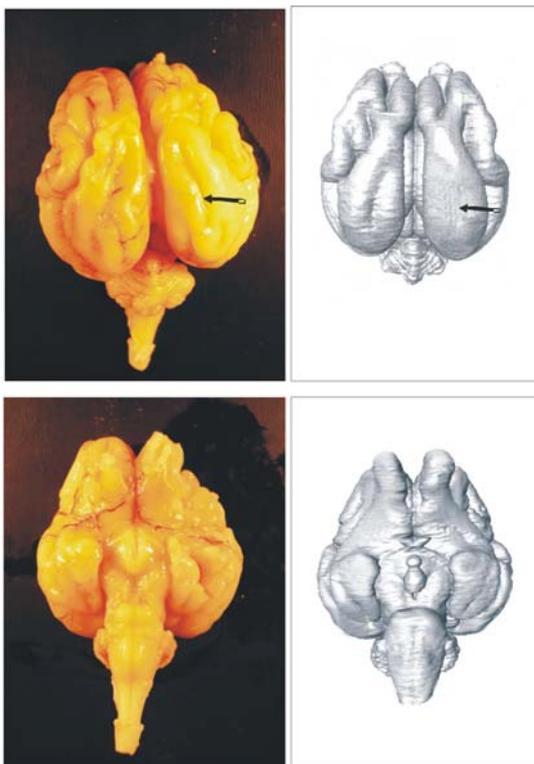


Abb. 118: Darstellung des exenterierten Gehirnes von Fetus Nr. 5 in Dorsal- und Ventralansicht. Rechts sind die entsprechenden 3D Modelle zum Vergleich dargestellt. Obwohl einige Sulci im Rekonstrukt flacher erscheinen oder nur angedeutet sind (Pfeil), ist die Übereinstimmung zwischen Original und Modell überzeugend. Die Vorteile der Rekonstruktion zeigen sich in der Darstellung der Hypophyse und der angedeuteten Nervi optici, die im Original bei der Präparation abgerissen wurden.

5.4 Abschließende Bewertung der Verwendbarkeit der MR-Technologie für die Morphologische Hirnforschung

Die dreidimensionalen Modelle bilden die Verhältnisse des Untersuchungsobjektes mit hoher Genauigkeit ab. Einzelne Furchen sind in der virtuellen Darstellung allerdings nicht oder nur schwach erkennbar (Abb.118: Pfeile). Da wesentlich feinere Sulci als die fehlenden aber im Rekonstrukt erkennbar sind, könnte diese Ungenauigkeit auch darauf zurückzuführen sein, daß den aus der Schädelkapsel entnommenen Gehirnen die stützende knöcherne Umhüllung fehlt und die Sulci nach Exenteration stärker auseinanderklaffen. Die MR-Tomographie hat sich für die Erstellung räumlicher Modelle embryonalen Hirnewebes als geeignete Technologie erwiesen, welche die Morphologie der untersuchten Präparate mit großer Genauigkeit abbildet.

Die Bedeutung der MR-Technik für die Darstellung histologischer Details muß hingegen kritisch beurteilt werden. Für Aufnahmen mit einer Auflösung von unter 100 µm sind MR-Tomographen mit hoher magnetischer Feldstärke nötig, die noch nicht überall zugänglich sind. Die Untersuchung von Kleintieren im Ganzkörperscanner (1,0-1,5 Tesla) bietet keine ausreichende Ausflösung von Details des Gehirnes (JOHNSON 1987). Feldstärken von mindestens 9 Tesla werden für die Darstellung anatomischer Details empfohlen (Munasinghe 1995, BENEVISTE 2002).

Bei dem derzeitigen Stand der Technik ist die MR-Technologie weder in der Lage, die Licht- und Elektronenmikroskopie noch den Menschen als Untersucher zu ersetzen. Die sichere Identifikation der Strukturen innerhalb des ZNS der Rinderembryonen gelang nur aufgrund des Vergleichs mit histologischen Schnitten. Automatische Sequenzierungsprogramme weisen noch zu viele Ungenauigkeiten und Fehler auf (JOSHI 1999). Darüber hinaus ist ein Gewebe nur aufgrund seiner Zellen und deren Feinstruktur eindeutig zu identifizieren, welche im MR-Bild aufgrund mangelnden Auflösungsvermögens bisher nicht sichtbar gemacht werden konnte. Die Identifikation von Zellen oder Geweben aufgrund ihrer Relaxationseigenschaften allein reicht für eine seriöse Dokumentation noch nicht aus, da hinsichtlich der Signalintensität verschiedener Gewebe zahlreiche Übereinstimmungen existieren und die Abstufungen innerhalb einer Grauwertskala teilweise so gering sind, dass sie - zumindest vom menschlichen Auge - nicht erkannt werden können. Außerdem findet man hinsichtlich der Signalintensitäten nicht immer eine Regelmäßigkeit definierter

Zellgruppen. Die Unterschiede in der Darstellung verschiedener Gewebe ergeben sich aus den Wasserbindungseigenschaften der Organellen, der Makromoleküle und des Plasmas der Zelle. Insbesondere bei Vermischungen von grauer und weißer Substanz kommt dabei ein Mischsignal zustande, das nicht mehr einen bestimmten Gewebetypus charakterisiert. Darüber hinaus existieren hinsichtlich der Abbildungseigenschaften Paradoxien, da die weiße Substanz zwar in der Regel hypointens und die graue Substanz hyperintens abgebildet wird, es bei einigen Strukturen aber zu einer Abweichung von diesen Regelmäßigkeiten kommt. Die Einwirkung von Formalin hat dabei sicherlich einen Einfluß auf die normalen Relaxationseigenschaften der Gewebe, da das Fixans die fundamentalen physiko-chemischen Eigenschaften von Wasser in der Zelle und im Gewebe verändert (s.S. 163).

Für den professionellen Einsatz der MR-Technik in der Histologie bedürfte es einer intensiven Untersuchung von Magnet-Resonanz Eigenschaften einzelner Zellkulturen in definierten Aufnahmesequenzen hoher Auflösung, um eine genaue, artefaktfreie Charakterisierung der Signaleigenschaften einzelner Zelltypen zu ermöglichen. Die Synthese von Magnet-Resonanz Spektroskopie mit der MR- Tomographie könnte die Identifikation einzelner Zellpopulationen wesentlich erleichtern, da die Spektroskopie auch Aussagen über die funktionelle Zusammensetzung einer Zelle, also ihre Enzyme, Metaboliten und andere chemische Verbindungen ermöglicht. Ohne genaue Informationen über die MR-Eigenschaften von Zelltypen muß einer tomographischen Untersuchung stets eine lichtmikroskopische Betrachtung eines Objektes vorangehen (TOGA1996).

Auch der Einfluss der Hardware, im besonderen der Detektionsspulen auf die Abbildungseigenschaften der Gewebe ist nicht eindeutig geklärt. Die Anbindung („conduction“) des untersuchten Objektes an die Spule ist von entscheidender Bedeutung für die Bildqualität, im besonderen für das Signal-Rausch-Verhältnis (WEISHAUPT 2001). So ist die Detailerkennbarkeit im Gehirn von Fetus Nr. 1, welcher in einer Spule untersucht wurde, die aufgrund ihres Durchmessers eine optimale Anbindung ermöglichte, zum Teil besser als bei Fetus Nr. 2, der in einer Spule größeren Durchmessers untersucht wurde. Je größer der Zwischenraum zwischen Objekt und Spule, desto schlechter ist das Signal-Rausch-Verhältnis. Es bleibt demnach also zunächst ungeklärt, ob bei Verwendung einer optimal an die Größe von Fetus Nr. 2 angepassten Spule nicht doch weitere Details der Gehirnentwicklung sichtbar gewesen wären, die bei unserer Untersuchung im Interferenzrauschen „verschwinden“. Testmessungen des Signal-Rausch-Verhältnisses einzelner Spulen mit der Bestimmung von tolerablen Grenzen, welche die Darstellung eines definierten Details von Gehirnen verschiedener Größe noch erkennen lassen, wären für den

professionellen Einsatz der Magnet-Resonanz-Mikroskopie unentbehrlich. Bis zur Entwicklung definierter Untersuchungsmethoden bleibt der Wert der Magnet-Resonanz-Mikroskopie für die histologische Untersuchung weiter umstritten.

5.5 Diskussion der Ursachen für die Veränderung der Signalintensität und des Kontrastes von Geweben durch die Formalinfixierung

Die folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse der anfangs geschilderten Versuche hinsichtlich der Veränderung des Signalverhaltens nach Formalinfixierung physikalisch erklären und diskutieren. Dazu werden zunächst die Grundlagen der Magnetresonanz-Relaxation in Gehirngewebe und deren Beeinflussbarkeit erläutert. Hiernach soll geklärt werden, ob und auf welche Weise der Fixationsprozess in Formalin und die Kontrastverminderung im MRT zusammenhängen.

Ursprung des MR-Signals und Prinzipien der Relaxation in biologischem Gewebe

Während bei der klassischen MR-Spektroskopie die Spektren einzelner Substanzklassen gemessen werden, ergibt sich nach dem Energietransfer auf biologische Gewebe ein Signal, welches nicht auf der Anregung eines einzelnen Stoffes beruht. Vielmehr hat man es bei den Geweben des Organismus mit einer Vielzahl von Molekülarten zu tun, deren Resonanzverhalten sich signifikant voneinander unterscheidet.

Solches Gewebe besteht oft aus einer Vielzahl von Zellverbänden mit spezifischen zellulären Strukturen. Als molekulare Bausteine der Zelle dienen überwiegend Eiweißmakromoleküle, d.h. hochmolekulare fibrilläre oder globuläre Proteine, welche sich mittels reversibler Haftpunkte untereinander oder mit anderen Plasmabestandteilen (z.B. Lipoide) zu elektronenmikroskopisch differenzierbaren Verbänden assoziiert sind. Zwischen den festen Bestandteilen der Zellen findet sich vor allem das Dispersionsmittel Wasser, in welchem sich gelöste bzw. hydratisierte Eiweißkörper, vorwiegend Funktionseweiße (z.B. Enzyme), aber auch Kohlenhydrate, Salze und weitere Substanzen befinden. Dieses Wasser ist die Quelle der Kernresonanzsignale im Gewebe (TOGA und MAZIOTTA 1996).

Der Hauptanteil der Kernresonanzsignale stammt von Protonen in O-H- Verbindungen hydratisierter Makromoleküle. Ein wesentlich kleinerer Pool von Wasserstoffprotonen liegt

hauptsächlich in N-H-Verbindungen von Strukturproteinen (z. B. Protoplasma, Zellorganellen) und Funktionsproteinen vor und zum geringen Teil in C-H- Verbindungen von Lipiden, Lipoiden sowie Kohlenhydraten. Er ist im Vergleich zu der Menge der Wasserstoffprotonen der Wassermoleküle verschwindend gering, angesichts der Tatsache, daß Gewebe in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad zu 60%-80% aus Wasser besteht.

Eine weitere Ursache dafür, daß Wasserstoffprotonen in N-H-, C-H-, oder anderen Verbindungen ohne Bedeutung sind, liegt darin begründet, daß sich dehydrierte Makromoleküle (z. B. Proteine) kernspintomographisch wie Feststoffe verhalten: Ihre T2*-Zeiten sind so kurz, daß sie nicht von jenen T2*-Zeiten unterscheidbar sind, welche durch Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld hervorgerufen werden, und somit nicht messbar. Daher erzeugen Wasserstoffprotonen aus N-H- und C-H- Verbindungen offenbar keine Signale (STARK und BRADLEY 1988). Quellen für Kernresonanzsignale sind somit freie Wassermoleküle und Protonen hydratisierter Makromoleküle in Form von O-H-Verbindungen in den Zellen.

Relaxationsmodell des Gewebes

Aus dem Pool der Wasserstoffprotonen in O-H-Verbindungen der Gewebe können für die MR-Methode nach der Boltzmannverteilung nur 6×10^{-6} Protonen elektromagnetisch angeregt werden und nach Beendigung der elektromagnetischen Applikation einen Relaxationsvorgang induzieren, der für die MR-Methode meßbar ist (BUANANNO et al. 1982 / STARK und BRADLEY 1988). Diese Relaxationsvorgänge basieren auf theoretischen Vorstellungen der BPP-Theorie (s. S. 166), wonach die Spin-Spin- und Spin-Gitter-Relaxationen durch eine statische und eine dynamische Modellvorstellung erklärt werden können.

Nach diesen Modellvorstellungen existieren isotrop rotierende Wassermoleküle mit Korrelationszeiten von $T_c = 10^{-12}$ sec (z.B. reines Wasser), die lange T1- und T2-Zeiten aufweisen, anisotrop rotierende Wassermoleküle $T_c = 10^{-9}$ sec (z.B. Proteinlösungen, Gewebe), die mittlere T1- und T2-Zeiten aufweisen, deren Beträge ähnlich groß sind, und Wassermoleküle in Feststoffen mit $T_c = 10^{-5}$ sec, die extrem kurze T2- und lange T1-Zeiten aufweisen.

MR-Untersuchungen von homogenen Substanzen liefern Meßergebnisse, die mit den mathematischen Berechnungen des BPP-Modells weitgehend übereinstimmen. Bei

kernspintomographischen Untersuchungen von heterogenen Materialien wie z. B. Proteinlösungen und Gewebe entstehen jedoch T1- und T2-Zeiten, die von den mathematischen Berechnungsergebnissen des BPP-Modells eklatant abweichen.

Die kernspintomographisch aus Gewebestrukturen erlangten T1- und T2-Zeiten weisen wesentlich kürzere Relaxationszeiten auf, als dies nach der Menge der ungebundenen Wasserfraktion in der Zelle zu erwarten wäre, so daß die Beweglichkeit der Wassermoleküle hier offenbar stark eingeschränkt zu sein scheint!

Zahlreiche Untersuchungen an Muskelgewebe mit unterschiedlichen Meßmethoden konnten jedoch nachweisen, daß keine intramolekularen Ursachen in der Wasserstoffbindung der H₂O-Moleküle z.B. Länge, Winkel und Stärke der Wasserstoffbindung, der Grund für die Abweichungen nach dem mathematischen BPP-Modells ist, vielmehr wurden *intermolekulare* Ursachen diskutiert (PYKETT 1982, FULLERTON 1985).

Andere Untersuchungsmethoden ließen jedoch Behinderungen der Beweglichkeit von Protonen bestimmter Populationen von Wassermolekülen vermuten.

In der Literatur besteht weitgehend Übereinstimmung, daß bei bestimmten Wasserpopulationen die Bewegungsfreiheit der Moleküle eingeschränkt ist. GROSCHE und NOACK (1976) konzipierten im Zusammenhang mit dieser Fragestellung das „Three-Fraction-Model“. Mit Hilfe von MRT-Titrationsuntersuchungen konnten die unterschiedlichen Wasserpopulationen selektiert und das Three-Fraction-Modell spezifiziert und als gültig betrachtet werden. Nach diesem Modell unterscheidet man drei Wasserpopulationen, die über den Fast-Exchange-Mechanismus für die kurzen Relaxationszeiten des Gewebes verantwortlich sind:

1. nicht gebundenes Wasser mit Korrelationszeiten von 10^{-12} sec, welches isotrope Bewegungseigenschaften aufweist.
2. nicht gebundenes, strukturiertes Wasser mit Korrelationszeiten von 10^{-11} sec, welches in der Bewegung durch die Anwesenheit von Makromolekülen behindert wird.
3. an Moleküloberflächen gebundenes Wasser, das sich aufteilt in ional gebundenes Wasser mit Korrelationszeiten von 10^{-5} sec, welches aufgrund der gleichen Korrelationszeit mit Eis in der Bewegung als fixiert betrachtet werden kann, und als Dipol gebundenes Wasser mit Korrelationszeiten von 10^{-9} sec.

Schlussfolgerung

Für die Erzeugung der MR-Signale in Geweben ist das freie Wasser in denselben verantwortlich; hinzu kommen die Protonen in O-H-Bindungen. Protonen in NH- und CH-Verbindungen spielen bei der Signalerzeugung keine Rolle. Die mittlere T1-Zeit eines definierten Volumenelementes kann nach dem Three-Fraction-Modell von GROSCH und NOACK (1976) bestimmt werden. Die T2-Relaxation dagegen basiert auf den statischen Modellvorstellungen der BPP-Theorie, wonach die Spin-Spin-Relaxationsrate mit der Anzahl der Spin-Spin-Koppelungen korrespondiert.

Mechanismus der Relaxation nach Bloembergen, Purcell und Pound (BPP-Theorie)

Biophysikalische Untersuchungen der Rotationsgeschwindigkeit von Molekülen verschiedener Stoffe konnten zeigen, daß in allen Substanzen die Rotationsgeschwindigkeiten der Moleküle innerhalb einer homogenen Substanz nicht gleich sind, sondern vielmehr breite, spektrale Verteilungskurven von Rotationsgeschwindigkeiten zu finden sind (FULLERTON 1982, FULLERTON 1985).

Jedoch zeigte sich, daß sich mit Hilfe solcher spektralen Frequenzkurven maximale Rotationsgeschwindigkeiten messen lassen, die eine Einteilung in Klassen ermöglicht.

Um einen Vergleich der Rotationsfrequenzen verschiedener Molekülkonstellationen zu erhalten, wurde die Korrelationszeit T_c eingeführt, welche als jene minimale Zeit gilt, die ein Molekül einer Substanz benötigt, um $1/2 \pi$ eines Einheitskreises zu rotieren, und somit die maximale Rotationsfrequenz eines Moleküls darstellt.

Mit dieser Einheit lassen sich die maximalen Rotationsfrequenzen der Wassermoleküle in unterschiedlicher chemischer und physikalischer Umgebung vergleichen. Danach unterscheidet man Wassermoleküle in feststoffartigen Verbindungen mit Korrelationszeiten von $t_{cf} = 10^{-5}$ sec (z.B. nicht gelöste Proteine), in nicht viskösen Flüssigkeiten mit $t_{cnv} 10^{-12}$ sec. (z. B. Gewebewasser bei Raumtemperatur oder reines Wasser) und in viskösen Flüssigkeiten mit $10^{-5} - 10^{-8}$ (z.B. Proteinlösungen).

Das feststoffartige Milieu der Wassermoleküle weist die geringste Anzahl resonanzrotierender Wassermoleküle auf, die visköse Flüssigkeit die größte Menge und die nicht visköse Flüssigkeit einen Betrag zwischen diesen beiden Extremen.

Die dynamische Modellvorstellung der Relaxationsrate

Die Geschwindigkeit des Relaxationsvorganges, welche in der *Relaxationsrate* zum Ausdruck kommt, wird im wesentlichen durch die Energieabgabe pro Zeiteinheit bestimmt. Je höher die Energieabgabe pro Zeiteinheit erfolgt, desto kürzer die Relaxation der Protonen in den ursprünglichen Zustand vor Applikation des elektromagnetischen Feldes.

Da die Energieabgabe durch resonanzrotierende Wassermoleküle moduliert wird, sollten die Relaxationsraten proportional der Anzahl der resonanzrotierenden Wassermoleküle sein.

Bei der Untersuchung der Relaxationsraten der Wassermoleküle in den aufgeführten Substanzklassen konnte die dynamische Modellvorstellung der Relaxation nur bei der Spin-Gitter-Relaxation und der Spin-Spin-Relaxation der nicht viskosen Flüssigkeit verifiziert werden (FULLERTON 1982, FULLERTON 1985, GROSCHE und NOACK 1976). Danach weisen Feststoffe mit der geringsten Anzahl der resonanzrotierenden Wassermoleküle extrem lange T₁-Zeiten auf, während visköse Flüssigkeiten die kürzeste T₁-Zeit und nicht-visköse Flüssigkeiten mittlere T₁- und T₂-Zeiten aufweisen.

Die Spin-Spin-Relaxationen der viskösen Flüssigkeiten und der Feststoffe wichen in anderen Versuchen von Grosch und Noack eklatant von dieser Modellvorstellung ab. Es konnte aber gezeigt werden, daß aufgrund der physikalischen Situation der Wassermoleküle in diesen Substanzklassen statische Faktoren auf die Spin-Spin-Relaxation einwirken, die zu der statischen Modellvorstellung führten.

Die statische Modellvorstellung der Relaxationsrate

Durch die Rotation der Protonen-Magnetfelder innerhalb der kurzen Distanz im intermolekularen Raum im Magnetfeld B_0 , wie dies z. B. bei den Wassermolekülen mit einem Abstand der beiden Protonen von $1,6 \text{ \AA}$ der Fall ist, wird eine sogenannte Spin-Spin-Koppelung (spin coupling) ausgebildet. Unter der Spin-Spin-Koppelung ist eine Interaktion zweier benachbarter schwacher Magnetfelder zu verstehen, die im Interaktionsradius der beiden Spins durch die Überlagerung der magnetischen Felder in der Summe lokal zu einer geringfügigen Änderung (ΔB) der Stärke des homogenen Magnetfeldes führen.

ΔB ist dabei abhängig von der Orientierung der magnetischen Vektoren und der Entfernung der Wasserstoffprotonen innerhalb der Spin-Spin-Koppelungen.

Werden die resonanzrotierenden Wassermoleküle in ihren Rotationsbewegungen nicht behindert, wie dies in der Fraktion der nicht-viskösen Flüssigkeiten der Fall ist, bilden sich kurzzeitige Spin-Spin-Koppelungen aus, deren Einfluß aufgrund der statistischen Verteilung der ΔB s in der Summe 0 werden, so dass keine Änderungen der Präzessionsfrequenz der Wasserstoffatome resultieren.

Diese Situation ändert sich jedoch mit zunehmender Behinderung der Rotationsbewegungen der Protonen aufgrund von molekularen Interaktionen, wie z. B. durch eine chemische Verbindung. Die Bewegungen dieser Wassermoleküle sind dann nicht mehr isotrop, sondern anisotrop, so daß z. B. parallele Rotationsrichtungen mehrerer Moleküle möglich sind, die zunehmend längere Spin-Spin-Koppelungen induzieren, deren Effekte zunehmend zu lokalen Änderungen der Larmorfrequenz führen. Dieses Phänomen ist bei viskösen Flüssigkeiten und im Extrem in Feststoffen zu beobachten. Je größer die Zahl der Spin-Spin-Koppelungen und somit der unterschiedlichen Larmorfrequenzen eines Meßvolumens ausfallen, desto schneller ist die Dephasierung des magnetischen Summenvektors M , und desto so kürzer ist die T_2 -Zeit.

Schlussfolgerung

A

- Hinsichtlich der Rotationsfrequenz von Protonen lassen sich Gruppen bilden. Als Vergleichswert dient der Korrelationskoeffizient.
- Mit der Zunahme der Viskosität einer Flüssigkeit steigt die Anzahl der resonanzrotierenden Moleküle.
- Die Energieabgabe pro Zeit (T1-Relaxationszeit) ist proportional zu der Anzahl der resonanzrotierenden Moleküle. Je mehr Moleküle rotieren, desto schneller die Energieabgabe.
- **Daraus folgt: Mit Zunahme der Viskosität einer Flüssigkeit sinkt die T1-Zeit.**

B

- Mit zunehmender Viskosität steigt die Anzahl anisotrop rotierender Molekülen und damit die Anzahl der Spin-Spin-Koppelungen. Diese wiederum führt zu einem Anstieg der lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und damit zu einer verkürzten T2-Zeit.
- **Daraus folgt: Die Zunahme der Viskosität einer Flüssigkeit verkürzt die T2-Zeit.**

5.6 Veränderung der Relaxationszeiten durch den Fixationsprozess mit Formalin

Chemische Erläuterungen zu Formalin

Formaldehyd, das einfachste Aldehyd, ist ein farbloses, stechend riechendes Gas, welches sich in Wasser unter fast vollständiger Hydratbildung als sein Additionsprodukt Methylenglykol in einer maximalen Konzentration von 37% , bzw. 40% löst. Formaldehyd wird technisch durch

katalytische Oxidation von Methanol mit Luftsauerstoff gewonnen. Es polymerisiert leicht zu festem Paraformaldehyd oder zu Trioxan, einem ringförmigen Molekül, das aus drei HCHO-Molekülen entsteht. Formaldehyd ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung, dessen konservierende Wirkung auf folgenden Effekten beruht:

A Die polare Doppelbindung des Formalinmoleküls kann nukleophile Reagenzien binden, da die Elektronenpaare der Doppelbindung, bzw. der Elektronen senkrecht zur Achse der Gewebemoleküle stehen.

B Formaldehyd befindet sich in einer mittleren Oxidationsstufe, so daß eine Oxidation zu Ameisensäure und Reduktion zu Methanol erfolgen kann. Offensichtlich bewirkt ins Gewebe penetriertes Formaldehyd mit seiner polaren Doppelbindung über die Addition reaktiver nukleophiler Molekülstrukturen die Vernetzung (→ Methylierung) reaktionsfreudiger Verbindungen wie Aminen (z.B. Lysin) und Thiolen (z. B. Cystein) und funktioneller Gruppen geringerer Reaktivität wie Amidinen (Glutamin, Asparagin), Guanidingruppen und Thyrosinmolekülen .

C Formaldehyd führt zu einer Vernetzung der Aminogruppen zellulärer Proteine unter dem Verbrauch der Formaldehydmoleküle, was zu einer Insolubilisierung der in den Zellen gelösten Makromoleküle führt (Eiweißfällung). Nach einer initialen Quellung („Ödembildung“) durch das Fixans Formaldehyd kommt es schließlich zu einer Entwässerung (Schrumpfung), so dass das ursprüngliche Volumen des fixierten Gewebes nach einiger Zeit wieder erreicht ist. Mit der Vernetzung der Makromoleküle im Gewebe können dessen

physikalische Eigenschaften wie Stabilität, Härtung, Schrumpfungs- und Quellungsphänomene des Gewebes erklärt werden. Eine besondere Eigenschaft der Formalinfixierung ist die Konservierung von Fetten und Lipoiden, wodurch die Hirnstrukturen gut erhalten bleiben. Phosphatide im Gehirn und Rückenmark werden durch Formalin hydrolysiert, während Cerebroside und Cholesterin nicht wesentlich verändert werden (FELDMANN 1973, FOX 1985).

Das Penetrations-Fixierungs-Paradoxon

Ein besonderes Merkmal der Formalinfixierung ist das sog. Penetration-Fixierungs-Paradoxon. Die verfügbaren Formalinmoleküle diffundieren mehr oder weniger unabhängig von der Konzentration der wässrigen Fixierlösung sehr schnell in das gesamte Gewebe, so daß kurze Penetrationsraten resultieren. Die vollständige Fixation des Gewebes in Abhängigkeit von der Temperatur und der Konzentration der Formalinlösung ist erst nach 16 bis 24 Stunden abgeschlossen. Dieses Phänomen gründet in den unterschiedlichen Zuständen des Formaldehyds in Wasser. In 4 prozentigen Formalinlösungen findet sich Formaldehyd im nicht hydratisierten Zustand als Carboxylformaldehyd und im hydratisierten Zustand als Methylenglykol. Das chemische Gleichgewicht ist so weit in Richtung des Methylenglykols verschoben, daß Carboxylformaldehyd, welches die Fixierung bewirkt, nur in geringer Konzentration zu finden ist. Die Fixierung erfolgt aber durch chemische Reaktionen der nukleophilen Formaldehydmoleküle in der Fixierlösung, die bei der Reaktion im Gewebe verbraucht werden, wobei zur Wahrung des dynamischen Gleichgewichts Methylenglykol in Formaldehyd umgewandelt wird. Der Fixierungsprozeß hält solange an, bis aus Methylenglykol genügend Formaldehyd zur Vernetzung der Moleküle im Gewebe gebildet wurde. Der Umwandlungsprozeß des Methylenglykols in Formalin verläuft aber extrem langsam, so daß Fixationszeiten von ca. 24 h resultieren.

Es kommt dementsprechend nicht zur Bildung einer „Fixationsfront“ an der Oberfläche des Gewebes, die das Formaldehyd an der Diffusion ins Innere hindert (LONGERICH 1989).

Zusammenfassung dieser Fakten und Bedeutung für die MR-Untersuchung Formalin fixierter Gewebe

Formalin führt durch die Vernetzung der Proteine, die geringfügige Dehydrierung und zunehmende Insolubilisierung aller Makromoleküle zu einer Steigerung der Viskosität im Phasenraum der relaxierenden Protonen. Dadurch erhöht sich die Fraktion des gebundenen Wassers mit einer Korrelationszeit von 10^{-9} , was in einer Verkürzung der T1-Zeit resultiert.

Die gleichen Wirkungen des Formalins auf das Gewebe führen zu einer Zunahme der Spin Koppelung, was zu einer Verkürzung der T2-Zeit führt.

Die Verkürzung der Relaxationszeiten führt zu einer Erhöhung der Signalintensität der einzelnen Organe und somit zu einem Verlust des Kontrastes durch Angleichung der unterschiedlichen Signalintensitäten.

Man kann also sagen, dass die Formalinfixierung zu einer generalisierten Erhöhung der Viskosität im Gewebe führt, welche die Abbildungseigenschaften der grauen und der weißen Substanz einander annähert und damit den Kontrast im MRT erniedrigt. Im übrigen stehen diese physikalisch theoretischen Schlussfolgerungen in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen von LONGERICH (1989), der die Änderung der Relaxationszeiten in der grauen und weißen Substanz während der Fixation mit Formalin direkt gemessen hat. Da die Relaxationszeiten in proportionalem Zusammenhan mit der Signalintensität eines Gewebes steht, untermauern die Ergebnisse seiner Studie plausibel die Schlussfolgerungen der vorliegenden.

Um die Fragestellungen grundlegend zu klären müssten Messreihen in engem zeitlichen Raster und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um festzustellen, inwieeit die initiale Ödembildung und die langsame Rückbildung desselben über längere Zeiträume mit dem MRT nachvollzogen werden kann.

6**Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wird zum ersten Mal die morphologische Entwicklung des Gehirns des Hausrindes (*Bos taurus*) mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie und der Magnet-Resonanz-Mikroskopie untersucht. Neben Schnittbildern mit erstaunlich hoher Auflösung und gutem Kontrast, in welchen die Entwicklung inneren Strukturen sichtbar gemacht werden konnten, werden dreidimensionale Modelle der Gehirne von 9 Rinderembryonen und -feten erstellt, welche zu vergleichenden Betrachtungen mit anderen Spezies, im besonderen den Wältern (Cetaceen) herangezogen wurden. Als charakteristische Merkmale der Entwicklung des Rindergehirnes fällt vor allem die frühzeitige starke Massententfaltung von Telencephalon und Mesencephalon auf. Die Brachyencephalie und eventuelle Ansätze eines „Telescopings“ stellen eine Grundlage für weitere morphologische Vergleiche zwischen Boviden und Cetaceen dar.

Die Möglichkeiten und Grenzen der Magnet-Resonanz-Technologie für die morphologische Forschung und richtungsweisende Sequenzentwicklungen für die Untersuchung Formalin-fixierter Präparate werden aufgezeigt. Gegenüber den etablierten histologischen Techniken zur Darstellung von Hirngewebe pränataler Rinder ist die MR-Technologie noch sehr verbesserungswürdig. Vor allen Dingen Tomographen mit Magnetfeldern von 1,5 Tesla weisen hinsichtlich der Auflösung von Strukturen unter 1 cm deutliche Einschränkungen auf. Die Darstellung von determinierten Zellgruppen ist in diesem Feldbereich auch bei langen Aufnahmezeiten nicht möglich. Mit Hilfe der Magnetresonanz-Mikroskopie gelingt hingegen eine überzeugende Darstellung von einzelnen Zellpopulationen, die durch die Entwicklung von speziellen Sequenzen sicher noch verbessert werden kann. Bei der dreidimensionalen Darstellung von Schnittbildern können allerdings beide Techniken durch eine hohe Genauigkeit bei der 3D-Rekonstruktion neuronaler Strukturen bei wesentlich geringerem Arbeits- und Zeitaufwand überzeugen. 3D Modelle können auf der Basis von MR-Bildern wesentlich schneller und einfacher erstellt werden als mit histologischen Bildern.

Im Zusammenhang mit der Dokumentation der Morphogenese des Gehirns des Hausrindes werden darüber hinaus auch Ursachen für die Veränderungen der MR-Signalintensität und damit des Bildkontrastes durch die Fixation der Gehirne mit Formalin diskutiert.

Summary

In this study, we examined the morphogenesis of the bovine brain with magnetic-resonance-imaging and magnetic-resonance-microscopy (mrm). Mrm produces impressing pictures of delicate internal structures with amazing spatial resolution. Based on these pictures three dimensional volume rendered models of nine bovine embryos and fetuses were reconstructed. The morphogenesis of the central nervous system of cattle was briefly compared with other mammalian species, especially with whales. A striking feature of in the ontogeny of the bovine brain is the massive growth of the telencephalon and mesencephalon beginning in late embryonic stages. Brachyencephaly and first signs of a telescoping are the base for further morphologic comparisons between bovines and cetaceans.

The benefit of mri for morphologic research and the development of mri-sequences for the examination of formalin fixed specimen are demonstrated. Imaging with 1.5 T scanners can not provide sufficient spatial resolution beneath 1 cm, especially the determination of cell populations can not be accomplished yet. MR-microscopy though, offers persuasive pictures of determined cell groups. Natural volume rendered models can be created fast and easily on the base of mri- and mrm-generated pictures. These technique can substitute volume rendering on the base of histological pictures. Possible underlying causes for the changes in signal intensity are discussed.

Eidesstattliche Erklärung

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

Martin Schmidt

Danksagung

Ich möchte mich bei allen den Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit sehr unterstützt haben. Prof. G. Hummel für das Angebot dieses interessanten Themas, Prof. H. A. Oelschläger für die Anleitung und Unterstützung bei der Anfertigung des deskriptiven Teils, Lars Kossatz für seine Hilfe bei der Arbeit an den 3D-Modellen.

Darüber hinaus waren es Dr. U. Pilatus aus dem Brain Imaging Center der Neuroradiologie Frankfurt und Dr. Müller der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, die mir, neben der Aufnahme von hochqualitativen Bildern die physikalischen Grundlagen der MR-Technologie nahe gebracht haben.

Ein besonderer Dank gilt Dr. D. Haddad und Armin Porea sowie Prof. Dr. A. Haase der experimentellen Physik der Universität Würzburg für die Zusammenarbeit an den Hochfeld-Scannern.

Literaturverzeichnis

Ahrens ET, Laidlaw DH, Readhead C, Brosnan CH, Fraser SE, Jacobs RE (1998): MR-Microscopy of transgenic mice, that spontaneously acquire experimental allergic encephalomyelitis. *Magn. Reson. Med.* 40: 119-132.

Ahrens ET, Narsiman PT, Nakada T, Jacobs RE (2002): Small animal neuroimaging using magnetic resonance microscopy. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* 40: 275-306.

Assheuer J, Sager M (1997): *MRI and CT Atlas of the Dog*. Blackwell Science, Berlin.

Ahrens ET, Narasimhan PT, Nakada T, Jakobs RE (2002): Small Animal Neuroimaging using Magnetic Resonance Microscopy. *Prog. Nucl. Magn. Res. Sp.* 40: 275-306.

Brauer K, Schober W (1970): *Katalog der Säugetiergehirne*. G. Fischer VEB I.

Bär S, Hummel G, Goller H (1985): Feinstruktur des Ammonshornes bei Rind, Schaf und Ziege. *Anat. Histol. Embryol.* 14: 242-261.

Beneviste H, Blackband S (2002): MR-microscopy and high resolution small animal MRI: applications in neuroscience research. *Prog. Neurobiol.* 67: 5.

Bergmann R (1922): Beiträge zur Altersbestimmung von Kalbsföten der Schwarz-Bunten Niederungsrasse. *Schw. Arch. Tierheilk.* 4: 293-315.

Black KJ, Koller JM, Snyder AZ, Perlmutter JS (2001): Template images for non human primate neuroimaging. *NeuroImage* 14 (3): 736-43.

Bloch F, Hansen WW, Packard M (1946): Nuclear induction. *Phys. Rev.* 70: 460-473.

Blum F (1894): Notiz über die Verwendung des Formaldehyds als Härtungs- und Konservierungsmittel. Anat. Anz. 9: 229.

Born G (1883): Die Plattenmodelliermethode. Arch. Mikr. Anat. 22: 584-599.

Brack E (1961): Morpho- und histogenetische Untersuchungen der Epiphysis cerebri beim Rind. Zbl. Vet. Med. 9: 2-15.

Buannano FS, Pykett IL, Kistler JP, Brady TJ (1982): Principles of nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 143: 187-193.

Buananno FS, Pykett IL, Kistler JP, Brady TJ (1982): Cranial anatomy an detection of Ischemic Stroke in the cat by nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 143, 187-193.

Buananno FS, Pykett IL, Brady TJ, Vielma J, Burt CT (1983): Proton NMR imaging in experimental infarction. Stroke 14: 178-184.

Buhl EH, Oelschläger HA (1984): Early brain morphogenesis in the dolphin, *Phocoena phocoena* L. Acta Anat. 120: 15-16.

Buhl EH, Oelschläger HA (1988): Morphogenesis of the harbor porpoise brain. J. Comp. Neurol. 277: 109-125.

Chomiak M (1963): Topographie und Kernbau des Mesencephalon der Haustiere. Ann. Univ. M. Curie-Sklodowska, DD 18: 19-31.

Chomiak M, Welento J (1961): Topographie und Kernbau des Mesencephalons der Kuh. Ann. Univ. M. Curie-Sklodowska, DD 16: 45-66.

Christiansen HN, Sederberg TW (1978): Conversion of complex contour line definitions into polygonal element mosaics. Comput. Graph. 12, 187- 192.

Crooks LE, Arakawa M, Hoenninger J (1984): Magnetic resonance imaging: effects of magnetic field strength, Radiology 151: 127-133.

Czogolsczewski M (1998): Die pränatale Entwicklung des Bulbus olfactorius beim Rind. Vet. Med. Diss., Giessen.

Dam AN (1979): Shrinkage of the brain during histological procedures with fixation in formaldehyde solutions of different concentrations. J. Hirnforsch. 20: 115.

Damadian R (1971): Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science 171: 1151.

Damadian R, Goldsmith M, Minkhoff L (1976): NMR in cancer. FONAR image of the live human body. Physiol. Chem. Phys. 9: 97.

Dellmann HD (1958): Beitrag zur Kenntnis des Hypothalamus-Hypophysen-Systems beim Rind. Anat. Anz. 106: 202-253.

Derenbach K (1950): Beitrag zur Histologie der Epiphysis cerebri des Rindes. Diss. Mainz

Edinger L (1905): Über die Herkunft des Hirnmantels in der Tierreihe. Berl. Klin. Wschr. 43: 1-13.

Effmann EL, Hedlund LW, Johnson GA, Karis JP (1992): MR-microscopy of the rat thorax. J. Comp. Ass. Tomog. 10 (6): 948-952.

Ellenberger W, Baum H (1974): Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, Berlin, Hirschwald.

Feldmann M (1973): Reactions of nucleic acids and nucleoproteins with formaldehyde. Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. 13: 1-49.

Fox T, Johnson PA, Whiting GR, Roller T (1985): The fixation with formaline. J. Cytochem. Histochem. 33 (8): 845-853.

Fullerton GB, Potter JL, Dornbuth NC (1982): NMR relaxing of protons in tissues and other macromolecular water solutions. Magn. Reson. Imag. 1: 209-226.

Gadamski R, Lakomy M (1972): Nuclei of the posterior part of the hypothalamus of the cow. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* 86: 244-256.

Gadamski R, Lakomy (1973): The nuclei of the anterior part of the hypothalamus of the cow. *J. Hirnforsch.* 14: 27-41.

Gerlach F (1917): Untersuchungen an der Epiphysis cerebri beim Pferd und Rind. *Anat. Anz.* 50: 49-65.

Ghosh P, O'Dell M, Narashiman PT (1994): Mouse Lemur microscopic mri brain atlas. *Neuroimage* 1 (4): 345.

Gillian L, Gelston L (1943): The nuclear pattern of the midbrain and isthmus in ungulates. *J. Comp. Neurol.* 78 143-170.

Goller H (1965): *Zytoarchitektonik der Medulla oblongata des Rindes.* Paul Parey-Verlag.

Greer PJ, Villemangen VL, Ruszkiewicz J, Graves AK, Meltzer CC (2002): MR-atlas of the baboon brain for functional imaging. *Brain. Res. Bull.* 15: 429-38.

Gribnau AAM, Geijsberts LGM (1981): Developmental stages in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Adv. Anat. Embryol. Cell*; 68: 1-84.

Grosch L, Noack F (1976): NMR-relaxation investigation of water mobility in aqueous bovine serum albumin solutions. *Biochem. Biophys. Acta.* 453: 218-232.

Haddad D, Schaupp F, Manz G, Menzel R, Haase A (im Druck): NMR microscopic imaging of the honey bee brain.

Haddad D, Huggenberger S, Haas-Rioth M, Kossatz LS, Oelschläger HA, Haase A (in press): MRI microscopy of prenatal dolphins: A documentation of internal structures and comparison with routine histology. *J. Comp. Ass. Tomog.*

Halmos G (1961): Die Entwicklung des Kleinhirns beim Rinde unter besonderer Berücksichtigung lokaler Hyperplasien des Kleinhirnwurmes. Thesis, Tierärztliche Hochschule Hannover.

Hansen G, Crooks LE, Davis P, De Groot, Herfkens R, Margulis AR, Gooding C, Kaufmann L, Hoenninger J (1980): In vivo imaging of the rat anatomy with nuclear magnetic resonance. *Radiology* 136: 695-700

Harper JW, Maser JD (1975): A macroscopic study of the brain of the American Plains Buffalo (Bison bison). *Anat. Rec.* 184: 187-202.

Henkelmann RM, van Heteren JG, Bronskill MJ (1987): Small animal imaging with a clinical magnetic resonance imager. *Magn. Res. Med.* 4: 61-66.

Herde K (2001): Untersuchungen zur Entwicklung der NADPH-Diaphorase-Aktivität in Kerngebieten der kaudalen Medulla oblongata des Rindes.

Hinrichsen KV (1990): Humanembryologie, Springer-Verlag.

Hochstetter F (1919): Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirnes. F. Deuticke, Wien und Leipzig.

Hoffmann B, Wagner WC, Giménez TC (1976): Free and conjugated steroids in the maternal and fetal plasma in the cow near term. *Biol. of Reprod.* 15: 126-33.

Hoffmann B, Wagner WC, Rattenberger E, Schmidt J (1977): Endocrine relationships of late gestation and parturition in the cow. *Ciba Foundation Symposium 47: The Fetus and Birth.* Elsevier/Excerpta Medica/North Holland: 107-125.

Hogers B, Gross D, Lehmann V, de Groot HJM (2001): Magnetic Resonance Microscopy at 17,6 Tesla on chicken embryo in vitro. *J. Mag. Res. Imag.* 14: 83-86.

Hummel G, Goller H (1974): Zur Zytoarchitektonik der Großhirnrinde der Hauswiederkäuer. Berl. Tierärztl. Wschr. 87: 129-133

Hummel G (1975): Lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und enzymhistochemische Untersuchungen an der Großhirnrinde von Rind, Schaf und Ziege. J. Hirnforsch. 16: 245-285.

Hummel G, Goller H (1985): Feinstruktur des Ammonshornes von Rind, Schaf und Ziege. Anat. Histol. Embryol. 14: 242-261.

Isomaki AM, Kivalo E, Talanti S (1965): Electronmicroscopic structure of the subcommissural organ in the calf (*Bos taurus*). Ann. Acad. Sci. Fenn. AS; 111: 1.

Jacobs RE, Fraser SE (1994): Imaging neuronal development with magnetic resonance imaging microscopy. J. Neurosci. Meth. 54: 189-196.

Jöst K (1992): Entwicklung der Colliculi rostrales beim Rind. Makroskopische und lichtmikroskopische Untersuchungen. Vet. Med. Diss., Giessen.

Johnson GA, Thompson MB, Drayer BP (1987): Three dimensional mri- microscopy of the neonatal rat brain. Magn. Res. Med. 4: 351-356.

Johnson GA, Thompson MB, Gewalt SL Hayes CE (1987): Nuclear magnetic resonance imaging at microscopic resolution. J. Magn. Reson. 68: 129-137.

Joshi M, Cui J, Doolittle K, Joshi S, van Essen D, Wang I, Miller M (1999): Brain segmentation and the generation of cortical surfaces. NeuroImage 9: 461-476.

Junge D (1977): Zur Topographie des Diencephalon vom weiblichen Rind (*Bos taurus domesticus*), Anat. Anz. 141: 455-477.

Kappers CUA, Huber GC, Crosby EC (1936): The comparative anatomy of the nervous system of the vertebrates including man. MacMillan & Co, New York.

Kahle W (1969): Die Entwicklung der menschlichen Großhirnrinde. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

Kaufmann L, Crooks LE, Margulis AR (1984): NMR-Tomographie in der Medizin. Schattauer, Stuttgart-New York.

Kaufmann J (1959): Untersuchung über die Frühentwicklung beim Rind. Schw. Arch. Thlk. 101: 49-75.

Kemp B and Oelschläger HA (2000): Evolutionary strategies of odontocete brain development. *Hist. Biol.* 14: 41-45. Overseas Publishers Association, Amsterdam N.V.

Kemp B (1991): Morphogenese des Säugetiergehirns am Beispiel des Pottwals, unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen Ontogenese. Med. Diss., Frankfurt.

Kötter B, Kressin M, Hummel G, Goller H (1992): Frühentwicklung und Zelldifferenzierung des parasymphathischen Vagus-Glossopharyngeus-Kernes beim Rind. *Berl. Tierärztl. Wschr.* 105: 61-66.

Krabbe KH (1947): Morphogenesis of the vertebrate brain. Munksgaard, Copenhagen.

Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR, Reddy VK (1989): Canine brain anatomy on magnetic resonance imaging. *Vet. Radiol.* 30 (1): 147-158.

Kraft L (1995): Die Entwicklung des visuellen Kortex beim Rind. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Lakomy M, Gadamski R (1968): The nuclei of the septal area in the cow. *Anat. Anz.* 123: 117-136.

Larsell O (1934): Morphogenesis and evolution of the cerebellum. *Arch. Neur. Psychiat.* 31: 373-395.

Lauterbur PC (1973): Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* (London) 242: 190-191.

Lemmer B (1977): Vergleichende histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Brücke bei Rind, Schaf und Ziege. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Löchelt F (1973): Lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen am Bulbus olfactorius von Rind, Schaf und Ziege. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Longerich U: Einfluß der Formalinfixierung auf das Kontrastierung der Magnetresonanztomographiesequenzen. *Verhandl. Anat. Gesellsch. Ulm* (1989).

Louw G (1989): The development of the sulci and gyri of the bovine cerebral hemisphere. *Anat. Histol. Embryol.* 18: 246-264.

Mall FP (1914): On stages in the development of human embryos. *Anat. Anz.* 46: 78-84.

Mansfield P, Morris PG (1982): *NMR Imaging in Biomedicine*. Academic Press, New York.

Martin P (1912): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. I. Band: Allgemeine und vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. Schickhardt & Ebner, Stuttgart.

Marino L, Murphy TL, Goza U, Johnson JL, (2001c): Magnetic resonance imaging and three dimensional reconstruction of the brain of the fetal common dolphin. *Anat. Embryol. Histol.* 203: 393-402

Markmiller U (2001): Kernspintomographische Darstellung der Anatomie der Ratte und Ausblick für den Einsatz in der Veterinärmedizin. *Vet. Med. Diss.*, München.

Milart Z (1965): Morphogenesis of the brain in cattle. *Arch. Exp. Veterinärmed.* 18: 615-28

Mori S, Itoh R, Zhang J, Kaufmann WE, van Zijl PCM, Soleiyappan M, Yarowski P (2001): Diffusion tensor imaging of the developing mouse brain. *Magn. Res. Med.* 46: 18-23.

Munasinghe JP, Gresham GA, Carpenter TA, Hall LD (1995): Magnetic resonance imaging of the normal mouse brain: Comparison with histologic sections. *Lab. Animal. Sci.* 45 (6): 674-679.

Naruse S, Hirakawa K (1986): Brain edema studied by magnetic resonance. *Semin. Neurol.* 6: 53-64.

Natt O, Watanabe T, Boretius S, Frahm J, Michaelis T: Magnet-Resonanz-Tomographie am Gehirn der Maus. Internet-Artikel: <http://wwwmpibpc.gwdg.de>

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1992): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Vol. IV Parey-Verlag.

Niebel I (1995): Die Entwicklung des Nucleus olivaris beim Rind. *Vet. Med. Diss. Giessen.*

Niimi K, Kanaseki T, Takimoto T (1963): The comparative anatomy of the central nucleus of the lateral geniculate body in mammals. *J Comp. Neurol.* 121: 313-323.

Oelschläger HA, Kemp B (1992): Development of the sperm whale brain. *Eur. J. Neurosci. Suppl.* 5: 291.

Oelschläger HA, Kemp B (1998): Ontogenesis of the sperm whale brain. *J. Comp. Neurol.* 399: 210-228.

O`Rahilly R, Müller F (1987): Developmental Stages in Human Embryology including a Revision of Streeters „Horizons“ and a Survey of the Carnegie Collection. Carnegie Institution of Washington, Washington D.C., Publication No. 637.

O`Rahilly R, Müller F (1994): *The Embryonic Human Brain*, Wiley-Liss.

Paul H (1986): Pränatale Myelinisierung der Gehirnnerven beim Rind. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Vet. Med. Diss., Giessen.*

Pietsch H (1998): Kernspintomographische Untersuchung der Bauchhöhle der Katze, Vet. Med. Diss., Berlin.

Pilleri G (1966b): Note on the brain of the Humpbacked Whale (*Megaptera novaeanglia*). Rev. Suisse. Zool. 73:113-118.

Pykett IL, Newhouse JH, Buananno FS, Brady TJ (1982): Principles of nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 143: 157-168.

Purcell E, Torrey H, Powell R (1948): Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Phys. Rev 69:37-43.

Rockett S (1993) Die Entwicklung der Colliculi caudales beim Rind. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung. Vet. Med. Diss., Giessen.

Romer AS, Parsons TS (1991): Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Parey-Verlag.

Ruhrig S (1992): Entwicklung der Kerngebiete des 6. bis 8. Gehirnnerven beim Rind. Vet. Med. Diss., Giessen.

Ruhrig S, Kötter G, Hummel G, Goller H (1995): Entwicklung und Zelldifferenzierung des Nucleus nervi hypoglossi beim Rind. Anat. Histol. Embryol. 24: 53-59.

Ruhrig S, Hummel G, Goller H (1994): Entwicklung und Zelldifferenzierung der Nuclei vestibulochochleares beim Rind. Anat. Histol. Embryol. 23: 1-11.

Ristow C (1980): Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Colliculi caudales des Mittelhirnes von Rind, Schaf und Ziege. Vet. Med. Diss., Giessen.

Sauter A, Rudin M (1986): Calcium antagonists reduce the extent of infarction in rat middle cerebral artery occlusion models determined by quantitative magnetic resonance imaging. Stroke 17: 1228-1234.

Sauter A, Rudin M (1987): Effects of calcium antagonists on high energy phosphates in ischemic rat brain measured by ³¹P NMR spectroscopy. *Magn. Res. Med.* 4: 1-8.

Sauter A, Rudin M (1988): Reduction of neural damage in irreversible cerebral ischemia by calcium antagonists. *Neurochem. Pathol.* 9: 211-236.

Schiller A (1998): Topographie und angewandte Anatomie des Auges und des Ohres der Katze unter besonderer Berücksichtigung moderner bildgebender Verfahren. *Vet. Med. Diss.*, Hannover.

Schessner M (1985): Frühentwicklung und Zelldifferenzierung des Ammonshornes beim Rind. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Schnorr B, Kressin M (2001): Embryologie der Haustiere. Enke-Verlag

Schroeder W, Zarge J, Lorenzen W (1992): Decimation of triangles meshes. *Computer Graphics* 92: 26 .

Smith B, Linney E, Huff DS, Johnson GA (1996): Magnetic resonance microscopy of Embryos. *Comp. Med. Imag. Graphics* 20 (6): 483-490.

Smith BR (1999): Visualizing Human Embryos. *Scient. Americ.* 280:76-81.

Stark DD, Bradley Jr WG (1988): Magnetic Resonance Imaging. Mosby-Verlag.

Stassen-Grässer (1988): Entwicklung und Zelldifferenzierung der Kleinhirnrinde beim Rind. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Steinbach W (1978): Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Kleinhirns von Rind, Schaf und Ziege. *Vet. Med. Diss.*, Giessen.

Štěrba O, Klima M (2000): Embryology of Dolphins. Staging and aging of embryos and fetuses of some cetaceans. Springer-Verlag.

Štěřba, O, Klima, M. and B. Schildger (2000): Embryology of dolphins. Staging and ageing of embryos and fetuses of some cetaceans. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 157: 1-133.

Stoebe-Hens E (1974): Lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Colliculi rostrales des Mittelhirnes von Schaf, Rind und Ziege. *Vet. Med. Diss.*, Gießen.

Szuba Z, Kalisinska E, Babula Z (1988): Growth of body weight and length of bovine fetuses. *Anat. Histol. Embryol.* 17: 53-59.

Szetyń S (1966) Die Struktur und Topographie der Hemisphären des Endhirnes der Hauswiederkäuer. *Anat. Anz.* 118: 58-66.

Talairach J, Tournoux P (1988): *Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain.* Thieme-Verlag.

Talanti S (1958): Studies on the subcommissural organ of the bovine fetus. *Anat. Rec.* 5: 26-38.

Tidwell AS, Jones JC (1999): Advanced imaging concepts: a pictorial glossary of CT and MRI technology. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* May 14(2):65-111.

Turkewitsch N (1987): Die Entwicklung der Zirbeldrüse beim Rind (*Bos taurus* L.) *Gegenb. Morphol. Jb.* 326-356.

Tzuka T, Taura Y (1999): Abscess of bovine brain stem diagnosed by contrast MRI examinations, *J Vet Med Sci* 61 (4):425-427.

Van der Linden A (1998): Non invasive in vivo anatomical studies of the oscine brain by high resolution MRI microscopy. *J. Neurosci. Methods.* 81(1-2): 45-52.

Wagner-Klappert K (1996): Entwicklung der Koordinationszentren im Mesencephalon des Rindes. Vet. Med. Diss., Giessen.

Watanabe H, Anderson F, Singer CZ, Evans SM (2001): MR based statistical atlas of the Göttingen-Minipig brain. NeuroImage 14: 1089-1096.

Webb AG (1997): Radiofrequency microcoils in magnetic resonance. Progr. Nucl. Magn. Res.Spectr. 31, 1: 42.

Weishaupt D, Köchli VD, Maricek D (2001): Wie funktioniert MRT? Springer-Verlag.

Wilzceck C (1992): Die Entwicklung der Kerngebiete des 3. bis 5. Gehirnnerven beim Rind. Lichtmikroskopische Untersuchung. Vet. Med. Diss., Giessen.

Yoshikawa T (1968): Atlas of the Brain of Domestic Animals. University of Tokyo Press.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
GLEIBERGER WEG 4
D-35435 WETTENBERG

Tel: +49-(0)6406-4413 Fax: -72757
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5018-5



9 783835 950184