DYNAMISCHE KONTRASTMITTEL-PERFUSIONS-MAGNETRESONANZ-TOMOGRAPHIE DES GEHIRNS BEIM GESUNDEN, MESOCEPHALEN HUND

AGNES DRIESEN

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

Bibliografische Informationen der Deutschen Bibliothek

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

1. Auflage 2015

© 2015 by Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH, Gießen Printed in Germany

ISBN 978-3-86345-252-0

Verlag: DVG Service GmbH Friedrichstraße 17 35392 Gießen 0641/24466 info@dvg.de www.dvg.de Aus dem Klinikum Veterinärmedizin

Klinik für Kleintiere, Chirurgie

Der Justus-Liebig-Universität Gießen

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

DYNAMISCHE KONTRASTMITTEL-PERFUSIONS-MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE DES GEHIRNS BEIM GESUNDEN, MESOCEPHALEN HUND

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Agnes Driesen

Tierärztin aus Hasselt (Belgien)

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität in Gießen

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

1. Gutachter:

Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

2. Gutachter:

Prof. Dr. Roth

Tag der Disputation:01.04.2015

Meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis

Inha	ltsverzeichnisI
Abki	irzungsverzeichnisIV
1	Einleitung1
2	Literaturübersicht
2.1	Magnetresonanztomographie
2.1.1	Aufbau des Magnetresonanztomographen 3
2.1.2	Physikalische Grundlagen
2.1.3	Kernspinresonanz
2.1.4	T2- und T1-Relaxation
2.1.5	Bildkontrast und Wichtung
2.1.6	Pulssequenzen
2.1.7	Schichtauswahl und Ortskodierung12
2.1.8	Bilderzeugung (k-Raum und Fourier Transformation)12
2.1.9	Bildqualität13
2.1.10	Kontrastmittel
2.1.11	Artefakte15
2.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie16
2.3	Magnetresonanzperfusionsbildgebung18
2.4	Magnetresonanzperfusionsbildgebung des Gehirns in der Humanmedizin28
2.4.1	Zerebrovaskuläre Erkrankungen
2.4.2	Gehirntumoren
2.4.3	Epilepsie
2.4.4	Alzheimer
2.4.5	Hydrocephalus
2.5	Magnetresonanzperfusionsbildgebung des Gehirns in der Veterinärmedizin 37
2.6	Anatomische Grundlagen
2.6.1	Einteilung des Gehirns
2.6.2	Graue Substanz und Centrum semoviale
2.6.3	Thalamus44
2.6.4	Hippocampus46
2.6.5	Basalganglien47
2.6.6	Lobus piriformis
2 < 7	Gefäße des Gehirns 49

INHALTSVERZEICHNIS

3 E	igene Untersuchungen	
3.1	Material und Methode	
3.1.1	Gerätebeschreibung	
3.1.2	Untersuchungsgut	
3.1.3	Klinische Untersuchung	
3.1.4	Narkosemanagement	
3.1.5	Lagerung	55
3.1.6	Untersuchungsgang	
3.1.7	Messung	
3.2	Statistische Auswertung	71
3.2.1	Mathematisches Modell	
3.2.2	Statistische Auswertung	
4 E	rgebnisse	
4.1.1	Ankunftszeit (T0) und Time to Peak (TTP)	
4.1.2	Ankunftszeit (T0)	
4.1.3	Mean Transit Time	
4.1.4	Zerebraler Blutfluss	
5 D	iskussion	
5.1	Ziel der Studie	
52	Mathadik der eigenen Untersuchung	88
5.2.1	Auswahl der untersuchten Gehirnregionen	
5.2.1	Historichungegut	
523	Autoregulation und Finfluss der Narkose	
524	Akavisition der Bilder	92
5.2.5	Messungen	
5.2.6	Nachbearbeitung - Auswertungsprogramm	
5.3	Ergebnisse der eigenen Untersuchung	
5.3.1	Statistisches Modell – Zusammenhang der einzelnen Parameter	
5.3.2	Einfluss von ROI und AIF	
5.3.3	Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen	
5.3.4	- Seitenunterschiede	
5.4	Ausblick	
6 Zi	usammenfassung	
7 5	ummary	102
, ,,	<i></i>	

INHALTSVERZEICHNIS

8	Literaturverzeichnis	110
9	Abbildungsverzeichnis	126
10	Tabellenverzeichnis	128
11	Gleichungsverzeichnis	130
12	Anhang	132

Abkürzungsverzeichnis

А.	Arteria
Aa.	Arteriae
AG	Aktiengesellschaft
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIF	Arterial Input Function (arterielle Inputfunktion)
A _{Kapillare}	Querschnittsfläche der Kapillare
ASL	Arterial Spin Labeling (arterielle Spinmarkierung)
A _{Weg}	Querschnittsfläche des Weges
В	Magnetfeldstärke
BAT	Bolus Arrival Time (Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im unter- suchten Voxel)
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent (Abhängigkeit des Signals in der Magnetresonanztomographie vom Sauerstoffgehalt der roten Blut- körperchen)
B0	äußeres Magnetfeld
c	Konstante
ca.	zirka
CBF	Cerebral Blood Flow (zerebraler Blutfluss)
CBV	Cerebral Blood Volume (zerebrales Blutvolumen)
CS	Centrum semiovale
СТ	Computertomographie
C(t)	lokale Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt t, Konzentrations- Zeit-Verlauf

DCE-MRI	Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging
	(dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusions-
	Magnetresonanztomographie)
DCR-MRI	Dynamic Relaxivity Contrast Enhanced MRI (dynamische relaxations-
	$gewichtete\ Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie)$
DCS-MRI	Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced MRI (dynamische suszepti-
	bilitätsgewichtete Kontrastmittel-Perfusions-
	Magnetresonanztomographie)
DWI	Diffusion Weighted Imaging (Diffusionsbildgebung)
e	Eulersche Zahl
EPI	Echo-Planar-Imaging
ETH Zürich	Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
E Weg durch ROI	Wahrscheinlichkeit des Weges durch die ROI
E Weg zum ROI	Wahrscheinlichkeit des Weges zu der ROI
EWS	Extended MR Workspace (Arbeitsstation von Philips)
E (Zeit durch ROI)	mittlere Zeit, die das Blut für die Passage durch die ROI benötigt
E _{zum ROI} (L _{Weg})	mittlere Länge der Wege zu der ROI
FFE	Fast-Field-Echo-Sequenz
FID	Free Induction Decay (Signal in der Empfangsspule)
F _{Kapillare}	Blutfluss in der Kapillare
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (Sequenz zur Unterdrückung des
	Signals der zerebrospinalen Flüssigkeit)
F _{ROI}	Fluss zum ROI
GE-EPI-Sequenzen	Gradientenecho Echoplanar Imaging Sequenzen
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

GRE	Gradientenecho
GS	Graue Substanz
н	Hippocampus
IUAGC	Initial Area under the Gadolinium Concentration Curve
k	Proportionalitätskonstante
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
k _H	Hämatokrit
KM	Körpermasse
k-Raum	digitaler Rohdatenspeicher
li	links
L _{Kapillare}	Länge der Kapillare
LP	Lobus piriformis
L weg	Länge des Weges
m	männlich
Max	Maximum
MD	Mittelwert
MD _{Region}	Mittelwert für die gesamte Region (rechts und links)
mg/kg KM	Milligramm pro Kilogramm Körpermasse
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
ml/g/min	Milliliter pro Gramm pro Minute
ml/kg	Milliliter pro Kilogramm

ml/kg/h	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde
ml/s	Milliliter pro Sekunde
ml/100g	Milliliter pro Hundert Gramm
ml/100g/min	Milliliter pro Hundert Gramm pro Minute
mm	Millimeter
mmol/kg	Millimol pro Kilogramm
mmol/l	Millimol pro Liter
MPC	Maximum Peak Concentration (Zeit in Sekunden bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration)
MR-Angiographie	Magnetresonanzangiographie
m _{ROI}	Masse der Region of Interest
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
ms	Millisekunden
MTT	Mean Transit Time (mittlere Verweildauer des Kontrastmittels)
n	Viskosität oder Dichte
NC	Nucleus caudatus
NI	Negatives Integral
Nr.	Nummer
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer Lösung
P (Weg)	Wahrscheinlichkeit, dass das Blut einen bestimmten Weg innerhalb der ROI zurücklegt

p-Wert	Signifikanzwert
PWI	Perfusion Weighted Imaging (Magnetresonanzperfusionsbildgebung)
r	regional
re	rechts
Rho	Pearson- oder Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
ROI	Region of Interest (interessierende Region)
R(t)	Residuenfunktion
8	Sekunden
SAIF	relative Standardabweichung für die AIF
SD	Standardabweichnung
SD _{ROI}	Standardabweichnung für die gesamte Region (rechts und links)
SE	Spinecho
SENSE	Sensitivity Encodig
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
S(t)	Signal durch das Kontrastmittel zum Zeitpunkt t, Signal-Zeit-Verlauf
S _{ROI}	relative Standardabweichung für die ROI
S 0	Signal vor Gabe des Kontrastmittels
Т	Thalamus
t	Zeit
ТЕ	Echozeit
TE/2	Hälfte der Echozeit

TI	Inversionszeit
tPA	tissue Plasminogen activator (gewebespezifischer Plasminogenaktiva- tor)
TR	Repetitionszeit
ТТР	Time to Peak (Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration)
t0	Zeitpunkt 0
Т0	Ankunftszeit, Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im untersuchten Voxel
T1	longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit
T1 3D FFE	T1-gewichtete dreidimensionale Fast-Field-Echo-Sequenz
T2	transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit
T2 FEE	T2-gewichtete Fast-Field-Echo-Sequenz
T2*	effektive transversale Relaxationszeit
V.	Vena
V Kapillare	Geschwindigkeit des Blutflusses in der Kapillare
V Weg	Geschwindigkeit
VOI	Volume of Interest (interessierendes Volumen)
w	weiblich
$X^2(f)$	Chi-Quadrat-Test
x-, y-, z-	Raumrichtungen
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional
(f)	Anzahl der Freiheitsgrade
0	Grad

®	Copyright
ρ	Dichte
$\Delta \mathbf{p}$	Druckdifferenz
$\frac{1}{T0}$	Kehrwert der Ankunftszeit T0
Δ p/ $L_{Kapillare}$	Verhältnis Druckdifferenz zu Länge der Kapillare
%	Prozent
x	Proportionalitätszeichen
η	Viskosität
$\Sigma_{wege\ durch\ ROI}$	Summe der Wege durch die ROI
\sqrt{CBF}	Wurzel des zerebralen Blutflusses

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnt innerhalb der Veterinärmedizin immer mehr an Bedeutung (Thrall, 2013). Sie eignet sich zur Darstellung der Morphologie des Gehirns (Cooper et al., 2010). Die Entwicklung neuer MRT-Techniken, wie die funktionelle Magnetresonanztomographie, hat in den letzten Jahrzehnten zu einem besseren Verständnis normaler Hirnfunktionen und neurologischer Funktionsstörungen in der Humanmedizin beigetragen (Neumann-Haefelin et al., 2000). Im Gegensatz zur konventionellen strukturellen MRT, welche Anatomie und morphologische Veränderungen abbilden (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011), ermöglicht die funktionelle Magnetresonanztomographie, Funktionen und physiologische Abläufe im Körper sichtbar zu machen (Belliveau et al., 1990; Westbrook et al., 2011). Im weiteren Sinne zählt die Magnetresonanzperfusionsbildgebung zur funktionellen MRT (Weishaupt et al., 2009). Bei diesem Verfahren wird der Durchblutungsgrad in einem Gewebe (Rosen et al., 1990) durch das Einströmen eines Trägermoleküls ("Tracer") bestimmt (Belliveau et al., 1990; Weber et al., 2005; Essig, 2006). Anhand von kurzzeitigen Signaländerungen (Belliveau et al., 1990; Barbier et al., 2001; Weber et al., 2005; Weishaupt et al., 2009) können Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation im Gewebe getroffen werden (Brix et al., 1997). Mehrere Perfusionsparameter können bestimmt werden (Giesel et al., 2005). In der Humanmedizin eignet sich die Magnetresonanzperfusionsbildgebung für die Untersuchung von Erkrankungen, welche mit einer Veränderung des zerebralen Blutflusses einhergehen (Telischak et al., 2014), wie etwa zerebrovaskuläre Erkrankungen (Hagen et al., 1997; Sorensen, 2008; Essig et al., 2013), Gehirntumoren (Knopp et al., 1999; Cha et al., 2002; Weber et al., 2005; Sorensen, 2008; Essig et al., 2013), Epilepsie (Essig, 2006) sowie degenerative Erkrankungen (Sorensen, 2008; Essig et al., 2013). In der Veterinärmedizin liegen bisher wenige Untersuchungen zur Magnetresonanzperfusionsbildgebung im Gehirn des Hundes vor. Nach Kenntnisstand der Verfasserin dieser Arbeit wurde bisher beim Hund die normale Verteilung der Perfusion mittels der dynamischer Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie noch nicht beschrieben.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand dieses Verfahrens die normale Verteilung der Perfusion in ausgewählten Bereichen des Gehirns beim gesunden, mesocephalen Hund zu ermitteln. Zu diesen Arealen zählen der Lobus piriformis, der Thalamus, der Nucleus caudatus, das Centrum semiovale, die graue Substanz der Großhirnrinde sowie der Hippocampus. Einerseits

EINLEITUNG

können die erzielten Daten das Verständnis über die Funktion und Physiologie des Gehirns beim Hund erweitern. Andererseits könnten zukünftig die erhobenen Daten mit Daten von Hunden mit verschiedenen, zentralnervösen Erkrankungen verglichen werden in der Hoffnung, dass hierdurch die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in der Veterinärmedizin verbessert werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zählt mittlerweile zu einem wichtigen bildgebenden Verfahren in der Veterinärmedizin (Thrall, 2013). Wie aus dem Namen "Magnetresonanztomographie" bereits hervorgeht, beruht das Schnittbildverfahren einerseits auf den magnetischen Eigenschaften von Protonen und Neutronen im Kern. Andererseits spielt der selektive Energieaustausch von Kernen in einem externen magnetische Feld, die sogenannte "Resonanz" eine Rolle (Bushberg, 2012). Das altgriechische Wort "Tomographie" bedeutet Schichtaufnahmeverfahren (Pschyrembel, 2002).

Bereits seit Anfang der siebziger Jahre findet die MRT klinische Anwendung in der Humanmedizin (Bushberg, 2012). Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist, dass keine ionisierende Strahlung erforderlich ist (Bushberg, 2012). Aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes (Balter, 1987; Kraft et al., 1989; Thomson et al., 1993; Jacobs et al., 2007; Robertson, 2011) und der Möglichkeit der multiplanaren Schnittführung eignet sich die MRT ausgezeichnet zur Darstellung der Morphologie des Gehirnes (Cooper et al., 2010).

2.1.1 Aufbau des Magnetresonanztomographen

Der Magnetresonanztomograph setzt sich aus unterschiedlichen Komponenten zusammen. Den Kernbestandteil stellt der Hauptmagnet dar (Bushberg, 2012). Das Hauptmagnetfeld kann durch permanente Magnete oder durch Elektromagnete gebildet werden (Weishaupt et al., 2009; Bushberg, 2012). Permanente Magnete bilden bei gleichbleibender Temperatur ohne externe Stromzufuhr ein konstantes Magnetfeld (Weishaupt et al., 2009). Bei Elektromagneten hingegen wird das Magnetfeld durch die Bewegung von Ladungen (Elektronen) in Metallspulen erzeugt (Bushberg, 2012). Die Anzahl der Windungen der Spule sowie die Stärke des angelegten Stromes bestimmen die Größe des Magnetfeldes (Bushberg, 2012). Die Richtung des Magnetfeldes hängt von der Richtung des Stromflusses ab (Balter, 1987; Bushberg, 2012). Elektromagnete können weiter unterschieden werden in resistive und supraleitende Systeme (Weishaupt et al., 2009; Bushberg, 2012). Resistive Magnete sind auf eine ständige Stromzufuhr angewiesen (Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009; Bushberg, 2012). Supraleitende Magnete hingegen bestehen aus bestimmten Metallen, wie z.B. Niobium-Titan

(Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012), in denen durch Kühlung auf 4°Kelvin – dies entspricht -269°Celcius - der ohmsche Widerstand der Spule nahezu aufgehoben wird (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Ein einmal angelegter Strom fließt kontinuierlich und erzeugt ein konstantes, homogenes Magnetfeld (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Zur Kühlung werden flüssiges Helium oder Nitrogen verwendet (Westbrook et al., 2011). Mit Hilfe von supraleitenden Magneten können sowohl Niederfelder bis 0,5 Tesla, als auch Hochfelder erzeugt werden (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). In der klinischen Bildgebung werden Feldstärken bis 3 Tesla eingesetzt (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Weitere Spulen innerhalb des Tomographen sind Shim-Spulen sowie Gradientenspulen (Jacobs et al., 2007; Bushberg, 2012). Shim-Spulen dienen zur Abschirmung und Homogenisierung des Hauptmagnetfeldes (Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009; Bushberg, 2012). Dies kann passiv durch Metallplatten oder aktiv durch eine doppelte Magnetspule erfolgen (Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Gradientenspulen ermöglichen die Ortskodierung sowie die Erzeugung von Gradientenecho-Sequenzen (Westbrook et al., 2011). Gradientenspulen bestehen aus leitenden Metallspulen, welche in allen drei Raumrichtungen angeordnet sind (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Diese Gradienten werden als Schichtselektions-, Frequenz- und Phasengradient bezeichnet (Bushberg, 2012). In MR-Tomographen mit Supraleitung befindet sich der x-Gradient entlang der horizontalen x-Achse, der y-Gradient entlang der vertikalen y-Achse sowie der z-Gradient entlang der langen z-Achse (Westbrook et al., 2011). Zwischen dem Magnetfeld des Hauptmagneten sowie der Gradientenspulen findet eine Überlagerung statt (Bushberg, 2012). In den Gradientenspulen fließt in entgegengesetzter Richtung Strom einer definierten Feldstärke. Durch Überlagerung der erzeugten gegensätzlichen Magnetfelder wird im Zentrum der Gradientenspule ein lineares Magnetfeld erzeugt (Bushberg, 2012). Des Weitern ist zur Erzeugung des Hochfrequenzimpulses und zum Empfang des Echos ein Hochfrequenzsystem bestehend aus einer Sende- sowie Empfangsspule erforderlich (Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009). Bestimmte Spulen, wie beispielswiese die im Tomographen integrierte Körperspule, können sowohl zum Senden als auch zum Empfangen eingesetzt werden (Weishaupt et al., 2009). Als Sendespulen können zum Beispiel auch Kopfspulen dienen (Pooley, 2005). Die Systemsteuerung und Datenverarbeitung erfolgt über einen Computer (Weishaupt et al., 2009). Magnetfeldstärken (B) werden in der Einheit Tesla oder Gauß angegeben, wobei 1 Tesla 10.000 Gauß entspricht (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012).

2.1.2 Physikalische Grundlagen

Die magnetischen Eigenschaften von Atomkernen hängen von mehreren Faktoren ab. Neben der Verteilung von elektrischer Ladung, spielt die Drehbewegung von Atomkernen um die eigene Achse eine Rolle (Bushberg, 2012). Atome setzen sich im Kern aus positiv geladenen Protonen und elektrisch neutralen Neutronen sowie außen aus einer negativ geladenen Elektronenwolke zusammen (Westbrook et al., 2011). Neben den Elektronen, die sich um die eigene Achse und um den Kern bewegen, zeigt auch der Kern eine Drehbewegung um die eigene Achse (Balter, 1987; Westbrook et al., 2011). In Atomkernen mit gerader Anzahl an Protonen oder Neutronen heben sich die Drehbewegungen der Protonen sowie Neutronen auf (Balter, 1987; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Bei ungerader Anzahl hingegen kommt es zu einer detektierbaren Drehbewegung, dem Spin (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Aufgrund der elektrischen Ladung einerseits sowie dem Spin andererseits besitzen solche Kerne ein magnetisches Moment (Westbrook et al., 2011). Dies führt dazu, dass sich die Kerne selbst wie kleine Magnete verhalten (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Das magnetische Moment kann in Form eines Vektors dargestellt werden. Die Länge des Vektors spiegelt die Größe und die Richtung des Vektors die Richtung des magnetischen Moments wider (Westbrook et al., 2011). Zur Orientierung kann das Magnetfeld in die Raumrichtung x, y und z eingezeichnet werden (Weishaupt et al., 2009). Durch Übereinkunft wurde festgelegt, dass das äußere Magnetfeld B0 parallel zur z-Achse und senkrecht zur x-y Ebene verläuft (Pooley, 2005; Bushberg, 2012). In der MR-Technologie detektierte Kerne sind vor allem Wasserstoffkerne (Edelman, 1996; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012), aber auch Kohlenstoff, Sauerstoff-, Natrium-, Phosphor- sowie Fluorkerne (Balter, 1987; Edelman, 1996; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). In der klinischen Bildgebung spielen Wasserstoffkerne aufgrund ihres großen Vorkommens im Körper, insbesondere in Form von Wasserund Fettmolekülen, die größte Rolle (Edelman, 1996; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Außerdem besitzen Wasserstoffkerne ein großes magnetisches Moment, da ihre Kerne nur aus einem Proton bestehen (Edelman, 1996; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). In Abwesenheit eines äußeren Magnetfelds ordnen sich die Protonen zufällig im Raum an und ihre magnetische Kräfte heben sich auf (Edelman, 1996; Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). In einem äußeren Magnetfeld B0 hingegen orientieren sich die Protonen entweder parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld (Balter, 1987; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die parallele Anordnung stellt den energetisch günstigeren Zustand dar, so dass sich insgesamt mehr Protonen in dieser Richtung ausrichten (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Mit zunehmender Stärke des

Magnetfeldes steigt auch die Anzahl der parallel angeordneten Protonen (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Es entsteht eine Gesamtmagnetisierung in Richtung des externen äußeren Magnetfeldes, die sogenannte Longitudinalmagnetisierung (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Diese spiegelt das Verhältnis zwischen parallel und antiparallel angeordneten Protonen wider (Westbrook et al., 2011). Neben der Ausrichtung führen die Protonen in einem äußern magnetischen Feld eine zirkuläre Bewegung um das Feld B0 aus. Diese Bewegung wird als Präzession bezeichnet (Balter, 1987; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die Geschwindigkeit der Präzession wird Präzessions- oder Larmorfrequenz genannt und in der Einheit Megahertz (MHz) angegeben (Westbrook et al., 2011). Die Präzessionsfrequenz ist proportional zur Feldstärke des äußeren Magnetfeldes B0 sowie von einer stoffspezifischen Größe, dem sogenannten gyromagnetischen Verhältnis, abhängig. Dieser Zusammenhang wird durch die Larmorgleichung zusammengefasst (Balter, 1987; Edelman, 1996; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012) (Gleichung 1):

Lamorfrequenz (MHz) = Stärke des Magnetfeldes (Tesla) x gyrometrisches Verhältniss (1)

MHz = Megahertz

Beispielsweise liegt bei einer Feldstärke von 1,0 Tesla der Wert des gyromagnetischen Verhältnisses der Protonen bei 42,58 MHz/Tesla, die Larmorfrequenz beträgt 42,58 MHz (Westbrook et al., 2011).

2.1.3 Kernspinresonanz

Zur Erstellung eines Bildes in der Magnetresonanztomographie ist ein elektromagnetischer Hochfrequenzimpuls erforderlich (Westbrook et al., 2011). Entspricht die Frequenz des Hochfrequenzimpulses genau der Präzessionsfrequenz der Protonen, kann es zum Austausch von Energie zwischen dem Hochfrequenzimpuls und den Protonen kommen (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Dieses Phänomen wird als Resonanz bezeichnet (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Einerseits erreichen durch die Energieübertragung mehr Protonen den energetisch höheren Zustand und ordnen sich in antiparalleler Richtung an (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012), wodurch es zu einer Abnahme der Longitudinalmagnetisierung kommt (Westbrook et al., 2011). Andererseits führt die Energieübertragung dazu, dass sich die magnetischen Momente in Phase befinden. Dies bedeutet, dass sich die Protonen, welche unterschiedlich schnell präzedieren und sich zunächst auf unterschiedlichen Punkten

auf der Kreisbahn um das äußere Magnetfeld B0 befinden, kurzzeitig synchron rotieren (Westbrook et al., 2011). Hierdurch baut sich die Transversalmagnetisierung auf (Westbrook et al., 2011). Die Anzahl der synchronisierten Protonen ist von der Stärke des Hochfrequenzimpulses abhängig (Westbrook et al., 2011). Nach einem 90° Impuls liegt eine maximale transversale Magnetisierung vor, die sich mit der Larmorfrequenz in Phase bewegt (Bushberg, 2012). Dem Gesetz der Faraday'schen Induktion zufolge, kann dadurch ein Strom in der Empfangsspule erzeugt werden (Edelman, 1996; Bitar et al., 2006). Das Signal, welches einen sinusförmigen Kurvenverlauf aufweist, wird als Free Induction Decay (FID) bezeichnet (Bushberg, 2012).

2.1.4 T2- und T1-Relaxation

Sobald der elektromagnetische Hochfrequenzimpuls ausgeschaltet wird, kommt es zur Relaxation (Westbrook et al., 2011). Durch gegenseitige Beeinflussung lokaler Magnetfelder benachbarter Kerne verlieren die Protonen ihre Synchronisation und geraten außer Phase. Man spricht von Dephasierung (Poolev, 2005; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012), Die Folge ist eine Abnahme der Transversalmagnetisierung (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Dies wird als T2-Relaxation, transversale Relaxation oder auch als Spin-Spin Relaxation bezeichnet (Westbrook et al., 2011). Die T2-Relaxation ist ein exponentieller Prozess (Schild, 1990; Pooley, 2005). Die Zeit, die vergeht bis nur noch 37 Prozent der ursprünglichen Transversalmagnetisierung übrig sind, wird als T2-Relaxationszeit bezeichnet (Schild, 1990; Plewes, 1994; Pooley, 2005). Die T2-Relaxationszeit ist abhängig von der molekularen Zusammensetzung des untersuchten Gewebes, insbesondere der gebundenen Wasserstoffprotonen (Bushberg, 2012). Gewebe mit sich schnell bewegenden Molekülen – wie z.B. Flüssigkeiten - haben eine lange T2-Relaxationszeit (Bushberg, 2012). Gewebe, die sich hingegen aus großen sich langsam bewegenden Molekülen zusammensetzen - wie z.B. Fett - haben eine kurze T2-Relaxationszeit (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die Abnahme der Transversalmagnetisierung führt zu einem Abklingen des Signals, dem sogenannten Free Induction Decay (FID) in der Empfangsspule (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Extrinsische Inhomogenitäten im Magnetfeld – z.B. durch Schwankungen im äußeren Magnetfeld sowie durch paramagnetische oder ferromagnetische Substanzen – tragen zu einem schnelleren Dephasieren der Spins bei und führen zu einem schnelleren Abfall des FID (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Dies wird als T2*-Effekt bezeichnet (Westbrook et al., 2011).

Des Weiteren wird die durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommene Energie an das umliegende Gewebe (Gitter) abgegeben (Bitar et al., 2006; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die Zahl der Protonen, die sich nach dem Hochfrequenzimpuls antiparallel ausgerichtet haben und sich auf dem hohen energetischen Zustand befinden, nimmt ab (Edelman, 1996). Die Folge ist die Erholung der Longitudinalmagnetisierung in Richtung des externen Magnetfeldes B0 (Edelman, 1996; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Dies wird als T1-Relaxation, longitudinale Relaxation oder Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet (Weishaupt et al., 2009). Die T1-Relaxationskurve zeigt ebenfalls einen exponentiellen Verlauf (Schild, 1990; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die Zeit, die vergeht bis 63 Prozent der Longitudinalmagnetisierung wieder erlangt ist, wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet (Schild, 1990; Plewes, 1994; Pooley, 2005). Die T1-Relaxationszeit ist ebenfalls von der molekularen Zusammensetzung des Gewebes abhängig. Der Energieaustausch zwischen den Protonen und den Molekülen im umliegenden Gewebe ist umso effizienter, je besser die Lamorfrequenz der Protonen mit der Geschwindigkeit der Molekülbewegung übereinstimmt. In strukturierten Geweben mit mittelgroßen Proteinen und im Fettgewebe ist die Übereinstimmung groß. Die T1-Relaxationszeit ist kurz. Gewebe mit sich schnell bewegenden Molekülen - wie z.B. Flüssigkeiten - haben eine lange T1-Relaxationszeit (Bushberg, 2012). Die T1-Relaxation dauert länger als die T2-Relaxation (Bushberg, 2012). Da die Longitudinalmagnetisierung in der Empfangsspule nicht direkt gemessen werden kann, sind für die Bestimmung der T1 eines Gewebes weitere Hochfrequenzimpuls nach einer bestimmten Zeit erforderlich (Bushberg, 2012). Die Größe des Signals nach dem zweiten Impuls hängt davon ab, wie viel Longitudinalmagnetisierung sich zuvor erholt hat (Bushberg, 2012).

2.1.5 Bildkontrast und Wichtung

Der Bildkontrast wird teils von Parametern determiniert, die gewebespezifisch sind und nicht beeinflusst werden können (Westbrook et al., 2011). Diese werden als intrinsische Parameter bezeichnet (Balter, 1987; Westbrook et al., 2011). Zu den intrinsischen Parametern zählen vor allem die T1- und T2-Relaxationszeit sowie die Protonendichte, die Anzahl der Protonen pro Volumeneinheit, die angeregt werden können (Westbrook et al., 2011). Gleichzeitig wird der Bildkontrast sowie die Wichtung der Bilder durch Parameter bestimmt, die geändert werden können, sogenannte extrinsische Parameter. Zu den extrinsischen Parametern gehören die Repetitionszeit (TR), die Echozeit (TE) sowie der Flip-Winkel (Jacobs et al., 2007; West-

brook et al., 2011). TR und TE sind wichtige zeitliche Parameter der Pulssequenzen (Balter, 1987; Plewes, 1994; Westbrook et al., 2011). Unter der TR versteht man die Zeit in Millisekunden zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen (Plewes, 1994; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die TR legt die T1-Relaxation fest, da sie die Größe der Longitudinalmagnetisierung, die sich zwischen zwei Impulsen erholen kann, bestimmt (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). Die TE beschreibt die Zeit in Millisekunden zwischen dem Hochfrequenzimpuls und der Signalspitze in der Empfangsspule (Plewes, 1994; Pooley, 2005; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Die TE bestimmt die T2-Relaxation, da sie das Maß der Abnahme der Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt der Detektion des Echos bestimmt (Westbrook et al., 2011). Als Flip-Winkel bezeichnet man den Auslenkungswinkel der Gesamtmagnetisierung nach der Anregung durch den Hochfrequenzimpuls. Der Auslenkungswinkel wird durch die Dauer und Stärke des Hochfrequenzimpulses bestimmt (Pooley, 2005; Weishaupt et al., 2009). Beträgt der Flip-Winkel 90° wird die gesamte Longitudinalmagnetisierung in die x-v Ebene überführt (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Da die Gesamtmagnetisierung einen Vektor widerspiegelt, der durch das Verhältnis der parallel und antiparallel angeordneten Protonen bestimmt wird, sind auch andere Winkel möglich (Westbrook et al., 2011). Der Flip-Winkel beeinflusst die T1-Wichtung (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012).

Entscheidend für den Bildkontrast eines Gewebes sind unterschiedliche Helligkeitsstufen (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Ein hohes Signal stellt sich weiß dar, ein niedriges Signal hingegen schwarz. Ein mittleres Signal erzeugt unterschiedliche Graustufen (Westbrook et al., 2011). Zur Beschreibung von Befunden in der Magnetresonanztomographie werden je nach Intensität des Signals im Vergleich zu Referenzstrukturen die Begriffe "hypointens", "isointens" oder "hyperintens" verwendet. Helle Strukturen werden als "hyperintens", dunklere Gewebe als "hypointens" bezeichnet. Gewebe mit gleicher Signalstärke sind "isointens" (Gavin und Bagley, 2009). Die Helligkeit eines Gewebes in der Magnetresonanztomographie wird hauptsächlich durch die T1- sowie T2-Relaxationszeit sowie die Protonendichte des Gewebes bestimmt (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011).

2.1.6 Pulssequenzen

In der modernen Magnetresonanztomographie wird eine große Zahl von Pulssequenzen zur Bildgebung eingesetzt (Weishaupt et al., 2009). Spinecho-Sequenzen (SE-Sequenzen) sowie Gradientenecho-Sequenzen (GRE-Sequenzen) zählen zu den grundlegenden Pulssequenzen

(Bitar et al., 2006; Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009). SE-Sequenzen zeichnen sich dadurch aus, dass zur Signalerzeugung auf einen 90° Impuls ein 180° Impuls folgt (Plewes, 1994; Pooley, 2005; Bitar et al., 2006; Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Der 180° Impuls ist erforderlich um einen schnellen Signalverlust nach dem initialen 90° Impuls infolge von T2*-Effekte zu umgehen (Westbrook et al., 2011). Der 90° Impuls überführt die Gesamtmagnetisierung in die transversale Ebene (Plewes, 1994; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Nach Beendigung des Impulses beginnt sofort die Dephasierung. Durch T2*-Effekte kommt es zu einem schnellen Signalabfall (Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Der 180° Impuls zum Zeitpunkt TE/2 führt zu einer Drehung der außer Phase geratenen Protonen in der transversalen Ebene um 180° (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Die langsameren Protonen befinden sich nun weiter vorne auf der Kreisbahn um das äußere Magnetfeld B0 als die schnelleren Protonen. Zum Zeitpunkt TE haben die schnelleren Protonen die langsameren Protonen wieder eingeholt und befinden sich auf demselben Punkt der Kreisbahn in Phase. Es kommt zum Signal, dem Spinecho (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Nacheinander können auch mehrere 180° Impulse eingestrahlt werden, jedes erzeugt ein Spinecho (Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011). Je nach gewählter TR und TE können T1-, T2- sowie protonengewichtete Bilder erzeugt werden (Plewes, 1994; Pooley, 2005; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Um T1-gewichtete Bilder mittels SE-Sequenzen zu erzielen, ist bei einer Feldstärke des äußeren Magnetfeldes von 1 Tesla eine kurze TR von ca. 400-600 ms sowie eine kurze TE von unter 30 ms erforderlich, für T2gewichtete Bilder liegt die lange TR bei 2000-4000 ms sowie die lange TE bei 80-120 ms (Bushberg, 2012).

Im Gegensatz zu SE-Sequenzen wird bei GRE-Sequenzen kein 180° Impuls gesendet, sondern das Echo durch Gradienten erzeugt (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Durch Einschalten eines Gradientenmagnetfeldes mit umgekehrter Richtung zum Frequenzkodiergradienten werden künstliche Magnetfeldinhomogenitäten erzeugt, die zu einer schnellen Dephasierung der Protonen führt. Durch einen zweiten Gradienten gleicher Stärke in entgegengesetzter Richtung, dem Frequenzkodiergradienten, kommt es zur Rephasierung der Protonen und ein Gradienten Echo wird erzeugt (Bushberg, 2012). Ein Vorteil von GRE-Sequenzen ist die kurze TE, da das Schalten eines Gradienten schneller geht als das Senden von Impulsen. Durch unterschiedliche Flip-Winkel ist eine schnelle Wiederherstellung der Längsmagnetisierung möglich, wodurch die TR und somit die Scanzeit verkürzt werden kann (Westbrook et al., 2011). Nachteilig ist der fehlende Ausgleich der Magnetfeldinhomogenität, welches zu Suszeptibilitätsartefakten führen kann (Plewes, 1994; Bitar et al.,

2006; Westbrook et al., 2011). Anhand von GRE-Sequenzen können T1-, T2*- sowie protonengewichtete Bilder erzeugt werden (Westbrook et al., 2011) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Wahl der TR, TE und des Flip-Winkels bei Gradientenecho-Sequenzen (nach Westbrook et al., 2011)

Wichtung	TR	ТЕ	Flip-Winkel
T1	kurz	kurz	groß
T2*	lang	lang	klein
Protonen	lang	kurz	klein

TI = longitudinale Relaxationszeit; T2 = transversale Realaxationszeit; TE = Echozeit; TR = Repetitionszeit

Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenzen eigenen sich aufgrund ihrer sehr schnellen Bildakquisition für die dynamische Magnetresonanztomographie (Bitar et al., 2006; Weishaupt et al., 2009). Mehrere aufeinanderfolgende Echos, ein sogenannter Echozug, werden durch wiederholtes zügiges Einschalten des Frequenzgradienten produziert (Weishaupt et al., 2009). Neben konventionellen SE-Sequenzen werden auch Inversion Recovery-Sequenzen sowie schnelle Fast oder Turbo Spinecho-Sequenzen eingesetzt (Pooley, 2005; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Bei Inversion Recovery-Sequenzen ist dem 90°-Hochfrequenzimpuls und dem 180°-Impuls ein weiterer 180°-Impuls vorgeschaltet, wodurch das Gewebe vorgesättigt wird und der T1-Kontrast des Gewebes hervorgehoben werden kann (Bushberg, 2012). Die Zeit zwischen dem initialen 180° und dem 90°-Hochfrequenzimpuls wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet (Pooley, 2005; Bitar et al., 2006; Bushberg, 2012). Bei der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) zur Unterdrückung des Signals der zerebrospinalen Flüssigkeit wird die TI so gewählt, dass zum Zeitpunkt des 90° Impulses die T1-Relaxationskurve der zerebrospinalen Flüssigkeit bei Null liegt (Bitar et al., 2006; Bushberg, 2012). Fast oder Turbo SE-Sequenzen sind durch eine kurze Untersuchungszeit gekennzeichnet (Plewes, 1994; Pooley, 2005; Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Im Gegensatz zu klassischen SE-Sequenzen werden pro TR mehrere Phasenkodierschritte gleichzeitig durchgeführt und mehrere Linien des k-Raums gefüllt (Plewes, 1994; Westbrook et al., 2011). Durch mehrere aufeinanderfolgende 180°-Impulse nach dem initialen 90°Impuls wird eine Serie von Echos ("train of echos" oder "echo train") erzeugt (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Jeder 180°-Impuls geht mit einem Schritt der Phasenkodierung einher (Westbrook et al., 2011).

2.1.7 Schichtauswahl und Ortskodierung

Empfangene Signale in der Magnetresonanztomographie müssen mit Hilfe des Schichtselektions-, Frequenz- und Phasengradienten innerhalb des Tomographen dreidimensional lokalisiert werden, damit die Signale einem bestimmten Punkt auf dem Bild zugeordnet werden können (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). Für die selektive Anregung einer Schicht spielt einerseits die Frequenz des Hochfrequenzimpulses sowie andererseits die Verwendung des Schichtselektionsgradienten zum Zeitpunkt des Hochfrequenzimpulses eine wichtige Rolle (Balter, 1987; Jacobs et al., 2007; Bushberg, 2012). Der Hochfrequenzimpuls kann nur diejenigen Protonen anregen, welche die gleiche Präzessionsfrequenz wie der Impuls besitzen. Entlang des Gefälles des Schichtgradienten liegen unterschiedliche Präzessionsfrequenzen vor (Balter, 1987; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die zu untersuchende Schichtdicke kann durch das Gefälle des Gradienten sowie durch die Bandbreite des Hochfrequenzimpulses bestimmt werden (Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011; Bushberg, 2012). Die Ortskodierung, die Lokalisation innerhalb der Schicht, setzt sich aus zwei Schritten, der Frequenz- sowie der Phasenkodierung, zusammen (Plewes, 1994; Weishaupt et al., 2009). Die Frequenzkodierung erfolgt entlang der langen Achse des Patienten (Westbrook et al., 2011). Während des Echosignals wird der Frequenzgradient eingeschaltet und führt zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen. Je nach Frequenz kann das Signal entlang der Achse des Gradienten lokalisiert werden (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). Die Phasenkodierung erfolgt entlang der kurzen Achse des Patienten (Westbrook et al., 2011). Der Phasengradient wird nach dem Hochfrequenzimpuls beziehungsweise dem Schichtselektionsgradienten und vor dem Frequenzgradienten in Betrieb gesetzt (Jacobs et al., 2007; Bushberg, 2012). Dies führt zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen sowie zur Phasenverschiebung entlang der Achse des Gradienten (Westbrook et al., 2011). Die Phasenverschiebung der Spins ist abhängig von ihrem Ort sowie von der Dauer und Stärke des Gradienten (Weishaupt et al., 2009). Frequenz und Phase ermöglicht die eindeutige Lokalisation jedes Volumenelementes (Balter, 1987; Jacobs et al., 2007; Weishaupt et al., 2009).

2.1.8 Bilderzeugung (k-Raum und Fourier Transformation)

Als k-Raum (k-space) wird ein digitaler Rohdatenspeicher für die erzeugten MRT-Signale bezeichnet (Zhuo und Gullapalli, 2006; Weishaupt et al., 2009). Anhand der im k-Raum gespeicherten Daten kann die Bildrekonstruktion erfolgen (Weishaupt et al., 2009). Informatio-

nen über Frequenz- und Phasenveränderungen werden als Datenpunkte im k-Raum für jede Schicht gespeichert (Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). Für eine Schicht besitzt der k-Raum eine rechteckige Form, mit zwei Achsen die sich mittig kreuzen (Westbrook et al., 2011). Informationen zur Frequenzrichtung werden in vertikaler Richtung. Informationen zur Phasenrichtung in horizontaler Richtung gespeichert (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Durch den Schichtgradienten wird zunächst eine Schicht ausgewählt. Welche Linie im k-Raum für die gewählte Schicht bei gegebener TR ausgefüllt wird, wird durch die Polarität und das Gefälle des Phasengradienten bestimmt. Der Frequenzgradient bestimmt die Ausfüllung der Datenpunkte in vertikaler Richtung (Westbrook et al., 2011). Jeder im k-Raum gespeicherte Datenpunkt enthält Informationen zur gesamten Schicht und die Informationen werden symmetrisch gespeichert (Westbrook et al., 2011). Während die im Zentrum gespeicherten Daten zum Kontrast beitragen, liefern die am Rand gespeicherten Daten Informationen zur Auflösung des Bildes (Plewes, 1994; Bitar et al., 2006; Zhuo und Gullapalli, 2006; Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011). Die Bildakquisition erfolgt in der Regel zweidimensional volumetrisch. Dies bedeutet, dass zunächst dieselben Linien im k-Raum für verschiedene Schichten gefüllt werden. Die Bildakquisition kann auch sequentiell, Schicht für Schicht, oder dreidimensional volumetrisch erfolgen (Westbrook et al., 2011). Anhand der Fourier Transformation, einer mathematische Gleichung zur Bildrekonstruktion, kann aus dem im k-Raum gespeicherten Rohdatensatz ein Bild erstellt werden (Plewes, 1994; Zhuo und Gullapalli, 2006; Jacobs et al., 2007; Westbrook et al., 2011).

2.1.9 Bildqualität

Die Qualität eines MRT-Bildes wird durch verschiedene Parameter, die im engen Zusammenhang stehen, beeinflusst. Wichtige Parameter sind die räumliche Auflösung, der vorhandene Kontrast (das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis), das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, Artefakte sowie die Untersuchungsdauer (Westbrook et al., 2011).

2.1.10 Kontrastmittel

Klinisch werden in der Magnetresonanztomographie am häufigsten Gadoliniumkomplexe als Kontrastmittel eingesetzt (Kirchin und Runge, 2003; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Neben Gadolinium können auch Manganlösungen sowie Eisenoxide verwendet werden (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Gadolinium zählt zu den seltenen Erden

und weist ferromagnetische Eigenschaften auf (Westbrook et al., 2011). Die Substanz besitzt sieben freie Elektronenspins (Reimer und Vosshenrich, 2004; Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Da Gadolinium in freier Form toxisch für den Körper ist, wird es gebunden an Chelat-Liganden als Komplex eingesetzt (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Gadoliniumkomplexe besitzen paramagnetische Eigenschaften (Westbrook et al., 2011). Die Chelat-Liganden beeinflussen wesentlich die Pharmakokinetik der Gadoliniumkomplexe (Weishaupt et al., 2009). Die Liganden können eine ringförmige Konformation aufweisen, wie beispielsweise Gadotersäure (Dotarem®) oder linear gestreckt sein, wie zum Beispiel Gadopentetat (Magnevist®) (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Gadoliniumkomplexe besitzen eine hohe Wasserlöslichkeit. Gadotersäure (Dotarem®) gehört in die Substanzgruppe der niedermolekularen wasserlöslichen Substanzen (Reimer und Vosshenrich, 2004). Die Verteilung im Körper erfolgt vaskulär-interstitiell (Weishaupt et al., 2009). Nach intravenöser Gabe liegt zunächst eine vaskuläre Frühphase vor. Der erste arterielle Durchgang des Kontrastmittels, der sogenannte "first-pass", kann der Gefäßdarstellung dienen. Zeitlich wird die Darstellung der Arterien durch den raschen venösen Rückfluss begrenzt (Weishaupt et al., 2009). Anschließend erfolgt nach ca. 2,5-5 Minuten ein Konzentrationsausgleich zwischen Gefäßen und Interstitium (Weishaupt et al., 2009). Das Gehirn stellt hier eine Ausnahme dar. Bei intakter Blut-Hirnschranke verteilt sich das Kontrastmittel lediglich intravaskulär (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Bei einem Defekt der Bluthirnschranke ist ein Kontrastmittelaustritt möglich (Westbrook et al., 2011). Die Elimination des Kontrastmittels erfolgt renal (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Die Verabreichung der Kontrastmittel kann als Bolus oder langsam intravenös erfolgen (Weishaupt et al., 2009). Die empfohlene Dosis für Gadolinium liegt bei 0,1-0,3 mmol/kg Körpergewicht (Westbrook et al., 2011). In der klinischen Anwendung gelten gadoliniumhaltige Kontrastmittel als gut verträglich und sicher (Runge, 2000; Reimer und Vosshenrich, 2004; Lin und Brown, 2007). Nebenwirkungen treten in der Humanmedizin gelegentlich auf (Lin und Brown, 2007). Meist sind die Symptome gering (Lin und Brown, 2007) - so können beispielsweise Nausea oder Kopfschmerzen auftreten (Kirchin und Runge, 2003). Bei Extravasation kann es durch die hohe Osmolalität zu Nekrosen kommen (Weishaupt et al., 2009). Eine mögliche Nephrotoxizität wird bei hohen Dosen bei Risikopatienten mit Niereninsuffizienz diskutiert (Lin und Brown, 2007). Gadoliniumpräparate können neben weiteren Faktoren zur Entstehung einer nephrogenen systemischen Fibrose beitragen (Sadowski et al., 2007; Westbrook et al., 2011).

Gadoliniumkomplexe verkürzen die T1-, T2- sowie T2*-Relaxationszeit (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Die ungepaarten Elektronen des Kontrastmittels interagieren mit umliegenden Wasserstoffprotonen und begünstigen den Energietransfer der Protonenspins auf das umliegende Gewebe (Weishaupt et al., 2009). Die T1-Relaxationszeit wird somit verkürzt und das Signal in der T1-Wichtung nimmt zu (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). In höheren Konzentrationen verstärken Kontrastmittel die Spin-Spin-Wechselwirkungen und führen zu einer schnelleren Dephasierung und somit zu einer Verkürzung der T2-Relaxationszeit (Weishaupt et al., 2009). In T2-gewichteten Bildern nimmt das Signal ab (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Die paramagnetischen Gadoliniumkomplexe besitzen in einem äußeren Magnetfeld ein positives magnetisches Moment und führen zu lokalen Feldinhomogenitäten (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011). Die T2-Zeit wird zusätzlich verkürzt. Dies wird als Suszeptibilitätseffekt beziehungsweise T2*-Effekt bezeichnet und führt ebenfalls zu einer Reduktion des Signals (Weishaupt et al., 2009). Da der T2*-Effekt rasch abnimmt, spielt dieser Effekt hauptsächlich beim ersten arteriellen Durchgang des Kontrastmittels, wie beispielswiese bei der Perfusionsbildgebung, eine Rolle (Westbrook et al., 2011). Der T2/T2*-Signalabfall besitzt eine relativ lineare Dosis-Wirkung-Beziehung. Dies erleichtert die Quantifizierung der Perfusion (Weishaupt et al., 2009).

2.1.11 Artefakte

Bei Artefakten handelt es sich um nichtpathologische Abweichungen im MRT-Bild. Diese können durch das Untersuchungsprotokoll sowie durch externe oder intrinsische Faktoren bedingt sein (Cooper et al., 2010). Wichtige Artefakte, die bei der Untersuchung des Gehirnes des Hundes auftreten können, sind unter anderem Suszeptibilitätsartefakte, Signalauslöschungen der zerebrospinalen Flüssigkeit in T2-gewichteten Sequenzen, "Ghost"-Artefakte, Aliasing-Artefakte sowie die unvollständige Unterdrückung des Signals der zerebrospinalen Flüssigkeit in der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (Cooper et al., 2010).

Unter Suszeptibilitätsartefakten versteht man Signalausfälle beziehungsweise Bildverzerrungen durch Gewebe oder Fremdkörper aufgrund ihrer Fähigkeit selbst magnetisiert zu werden (Zhuo und Gullapalli, 2006; Weishaupt et al., 2009). Diese äußern sich durch eine Signalauslöschung, welche durch ein Areal mit hoher Signalintensität umgeben sein kann (Bellon et al., 1986; Freer und Scrivani, 2008; Cooper et al., 2010). Metallische Fremdkörper, wie zum Beispiel Mikrochips beim Hund unter der Haut platziert, können wie in Abbildung 1 gezeigt Suszeptibilitätsartefakte verursachen (Saito et al., 2010; Hecht et al., 2011).

Signalauslöschungen der zerebrospinalen Flüssigkeit in T2-gewichteten Sequenzen treten durch hohe Flussgeschwindigkeiten oder turbulente Flüsse (Bradley et al., 1986) insbesondere an Engstellen – wie beispielsweise physiologisch dem Aquaeductus mesencephali oder pathologisch der Syringohydromyelie – auf (Scrivani et al., 2009; Cooper et al., 2010).

Bei "Ghost"-Artefakten handelt es sich um Bewegungsartefakte (Cooper et al., 2010). Das Artefakt kann durch anatomischen Strukturen mit pulsatilem Fluss – wie zum Beispiel bei Gefäßen oder dem Liquor – verursacht werden (Weishaupt et al., 2009). In Richtung des Phasengradienten werden die anatomischen Strukturen wiederholt abgebildet (Arena et al., 1995; Weishaupt et al., 2009; Cooper et al., 2010). Bei "Alaising"-Artefakten, auch "Wraparound"-Artefakte genannt, werden Strukturen außerhalb des gewählten Bildausschnittes auf der ent-gegengesetzten Seite in das Bild hinein projiziert (Arena et al., 1995; Zhuo und Gullapalli, 2006; Cooper et al., 2010). Eine Veränderung der Relaxationszeit der zerebrospinalen Flüssigkeit kann zur unvollständigen Unterdrückung des Signals der zerebrospinalen Flüssigkeit in der Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) führen (Cooper et al., 2010).



Abbildung 1: Suszeptibilitätsartefakt. T1-gewichteter Dorsalschnitt auf Höhe des Thalamus (blauer Pfeil). Auf der linken Halsseite liegt ein Suszeptibilitätsartefakt (roter Pfeil) durch einen Mikrochip vor. Dieses äußert sich durch eine Signalauslöschung, welche weit nach rostral reicht.

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Anhand der konventionellen strukturellen MRT können Anatomie und morphologische Veränderung abgebildet werden (Bitar et al., 2006; Westbrook et al., 2011). Im Gegensatz zur konventionellen, strukturellen MRT stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie ein

bildgebendes Verfahren dar, mit dem Funktionen und physiologische Abläufe im Körper dargestellt werden können (Belliveau et al., 1990; Westbrook et al., 2011). Bereits 1890 beschreiben Roy und Sherrington, dass die neuronale Gehirnaktivität im Zusammenhang mit der Blutzufuhr und dem zerebralen Metabolismus steht.

Die Entwicklung neuer MRT-Techniken hat in den letzten Jahrzehnten zu einem besseren Verständnis normaler Hirnfunktionen und neurologischer Funktionsstörungen in der Humanmedizin beigetragen (Neumann-Haefelin et al., 2000). Die funktionelle MRT stellt derweil ein bedeutsames bildgebendes Verfahren der Neurowissenschaften dar (Edelman, 1996; Giesel et al., 2005). Technische Voraussetzung für die funktionelle Magnetresonanztomographie sind sehr schnelle Bildakquisitionszeiten sowie eine hohe räumliche Auflösung (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011).

Ziel der funktionellen MRT ist es, nichtinvasiv neuronale Aktivitäten auf einen externen Reiz hin zu messen (Edelman, 1996; Jäncke, 2005; Weishaupt et al., 2009). Das Prinzip der funktionellen MRT beruht darauf, dass metabolische Vorgänge im Gehirn messbar das MRT-Signal beeinflussen und indirekt Areale mit erhöhter Hirnaktivität widerspiegeln (Edelman, 1996). Im ursprünglichen Sinne stehen MRT-Techniken, welche die Ermittlung des Blutvolumens, des Blutflusses sowie des BOLD (Blood-Oxygenation-Level Dependent)-Effektes ermöglichen im Vordergrund (Jäncke, 2005; Weishaupt et al., 2009). Die gängigste Methode der funktionellen MRT ist die Magnetresonanztomographie auf Basis des BOLD-Effektes (Essig, 2006). Bei dem BOLD-Kontrast wird ausgenutzt, dass Veränderungen der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins zu lokalen Veränderungen des MRT-Signals führen auf Grund der paramagnetischen Eigenschaften des Deoxyhämoglobins (Ogawa et al., 1990; Ogawa et al., 1992; Edelman, 1996; Giesel et al., 2005). Bei der funktionellen MRT basierend auf dem BOLD-Effekt ist keine Gabe eines exogenen Kontrastmittels erforderlich (Giesel et al., 2005; Essig, 2006).

Im weiteren Sinne zählen zur funktionellen MRT bildgebende Verfahren, welche die Durchblutung, die chemische Zusammensetzung oder den Stoffwechsel in Geweben untersuchen (Weishaupt et al., 2009). Somit zählen neben der Magnetresonanzperfusionsbildgebung (PWI) unter anderem auch die Diffusionsbildgebung (DWI) (Söffler, 2014), sowie die MR-Spektroskopie (MRS) zur funktionellen MRT (Weishaupt et al., 2009; Westbrook et al., 2011).

17

2.3 Magnetresonanzperfusionsbildgebung

Die Perfusion beschreibt das Blutvolumen, welches durch die Kapillaren einer bestimmten Gewebemenge in einer definierten Zeit fließt, ausgedrückt in ml/100g/min (Edelman, 1996; Weber et al., 2005; Essig, 2006). Bei der magnetresonanztomographischen Perfusionsbildgebung wird der Durchblutungsgrad in einem Gewebe (Rosen et al., 1990) durch das Einströmen eines Trägermoleküls ("Tracer") bestimmt (Belliveau et al., 1990; Weber et al., 2005; Essig, 2006). Das Einströmen des Tracers ins Gewebe führt dort zu einer kurzzeitigen Signaländerung (Belliveau et al., 1990; Barbier et al., 2001; Weber et al., 2005; Weishaupt et al., 2009). Anhand der Kinetik der Signaländerung können Konzentrationsverläufe berechnet und Rückschlüsse auf die Mikrozirkulation im Gewebe getroffen werden (Brix et al., 1997).

Die ersten Perfusionsmessungen wurden mittels nuklearmedizinischer Verfahren vorgenommen (Weber et al., 2005; Essig, 2006). Zu diesen Verfahren zählen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Bei beiden Methoden werden exogene radioaktive Trägermoleküle eingesetzt (Weber et al., 2005; Essig, 2006). Für die PET existieren Modelle zur quantitativen Bestimmung der Perfusion (Rosen et al., 1990). Die PET gilt heutzutage als Goldstandardverfahren zur Perfusionsbeurteilung (Ye et al., 2000; McGehee et al., 2012). Des Weiteren kann die Perfusion auch mittels dynamischer Computertomographie (Miles et al., 1993; Weber et al., 2005; Essig, 2006; Fieselmann et al., 2011), Sonographie (Krix et al., 2003; Weber et al., 2005; Essig, 2006) sowie anhand der Magnetresonanztomographie bestimmt werden (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990; Calamante et al., 1999; Weber et al., 2005; Essig, 2006; Fieselmann et al., 2011).

Je nach verwendetem Trägermolekül unterscheidet man in der Magnetresonanztomographie unterschiedliche Verfahren (Edelman, 1996). Diffusionsfähige Trägermoleküle können die Gefäßwände einfach passieren (Edelman, 1996). Hierzu zählen unter anderem die an Wassermoleküle gebundenen Protonen des körpereigenen Blutes (McGehee et al., 2012). Intravaskuläre Trägermoleküle hingegen bleiben im Gefäßlumen (Edelman, 1996). Zu diesen Markern gehören zum Beispiel gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind jedoch in vielen Geweben teils diffusibel. Je nach Integrität und Permeabilität der Kapillaren können sie aus den Gefäßen ins Interstitium diffundieren und sich dort anreichern (Edelman, 1996). Das Gehirn stellt eine Besonderheit dar. Aufgrund ihrer Größe können gadoliniumhaltige Kontrastmittel die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und bleiben intravasal (Edelman, 1996; Brix et al., 1997). Bei intakter Blut-Hirn-Schranke zählen sie somit zu den nicht diffusionsfähigen Trägermolekülen (McGehee et al., 2012).
Zu den magnetresonanztomographischen Perfusionsbildgebungsverfahren zählen die Arterial Spin Labeling sowie die dynamische Kontrastmittelperfusionsbildgebung (Calamante et al., 1999; Giesel et al., 2005; McGehee et al., 2012).

Die Arterial Spin Labeling (ASL) verwendet Blut als körpereigenen Marker (Edelman, 1996; Weishaupt et al., 2009). Die Technik wurde Anfang der neunziger Jahre entwickelt (Williams, 1992). Erst in den letzten Jahren hat die klinische Anwendung an Bedeutung gewonnen (McGehee et al., 2012). In einem dem Gehirn zuführenden Gefäß im Halsbereich wird körpereigenes Blut durch einen Hochfrequenzimpuls invertiert (Detre et al., 1992b; Kwong et al., 1992; Williams, 1992; Barber et al., 1999b). Die Invertierung kann kontinuierlich oder gepulst erfolgen (Calamante et al., 1999; Barbier et al., 2001; Essig, 2006). Fließt das invertierte Blut nach einer arteriellen Transitzeit in die Schicht, die untersucht werden soll, kommt es dort zu einem kurzzeitigen Signalabfall (Weishaupt et al., 2009). Der Abstand zwischen Invertierungsbereich und Ausleseschicht ist definiert (Essig, 2006). Über die Differenz von Bildern mit und ohne Vorsättigung wird die Perfusion ermittelt (Weishaupt et al., 2009).

Der zerebrale Blutfluss kann mittels ASL quantitativ ermittelt werden (Yang et al., 1998). In der Humanmedizin zeigen die erzielten absoluten Ergebnisse eine gute Übereinstimmung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Vorteile der ASL gegenüber anderen Methoden der Magnetresonanzperfusionsbildgebung ist, dass keine Gabe von Kontrastmittel erforderlich ist (Neumann-Haefelin et al., 2000; Essig, 2006). Die Untersuchung hat somit einen nicht invasiven Charakter und kann beliebig oft wiederholt werden (Neumann-Haefelin et al., 2000). Nachteilig ist das niedrige Signal-zu-Rausch Verhältnis der mittels ASL erzeugten Bilder (Essig, 2006; McGehee et al., 2012). Zudem sind die Untersuchungszeiten lang (insgesamt ca. 5 Minuten), da die Messungen wiederholt durchgeführt und gemittelt werden (Essig, 2006). Weiterhin ist es schwierig das gesamte Gehirn zu erfassen, da die Schichten, welche untersucht werden können limitiert sind (Edelman, 1996).

Bei der dynamischen Kontrastmittelperfusionsbildgebung werden gadoliniumhaltige Kontrastmittel eingesetzt (Rosen et al., 1990; Edelman, 1996; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005; McGehee et al., 2012). Das Kontrastmittel wird intravenös als Bolus injiziert (Jackson, 2004; Weber et al., 2005). Der Kontrastmittelbolus sollte, um einen optimalen Effekt zu erzielen, möglichst kurz sein (Brix et al., 1997; Essig, 2006). Während beziehungsweise kurz nach der Injektion werden sequentielle Bilder in kurzen Abständen akquiriert (Jackson, 2004; Weber et al., 2005). Zuvor werden mehrere Präkontrastmittelbilder aufgenommen (Weber et al., 2005; Essig, 2006). In verschiedenen Schichten des Gehirns wird

der erste Durchgang des Kontrastmittels, der sogenannte "First Pass" untersucht (Weber et al., 2005; Essig, 2006).

Um die Effekte des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels hervorzuheben, werden schnelle Sequenzen eingesetzt (Belliveau et al., 1990; Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001), die stark T2* beziehungsweise T1-gewichtet sind (Brix et al., 1997). Zudem muss mit den verwendeten Sequenzen möglichst das gesamte Gehirnparenchym erfasst werden können (Giesel et al., 2005). Echoplanar (EPI)-Sequenzen (Brix et al., 1997; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005) oder schnelle T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenzen eignen sich für die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie (Brix et al., 1997).

Je nachdem, welcher Effekt des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels ausgenutzt wird, unterscheidet man zwei Verfahren (Rosen et al., 1990): die dynamische relaxationsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie, im englischen "Dynamic relaxivity contrast enhanced MRI" (DRC-MRI) oder "Dynamic contrast enhancement" (DCE-MRI) sowie die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie, im englischen "Dynamic susceptibility contrast imaging of perfusion" (DSC-MRI) (Edelman, 1996; Brix et al., 1997; Jackson, 2004).

Die relaxationsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie beruht auf dem Signalanstieg in T1-gewichteten Sequenzen aufgrund einer T1-Verkürzung durch Dipol-Dipol Wechselwirkungen (Rosen et al., 1990; Hackländer et al., 1996; Brix et al., 1997; McKenzie et al., 1999; Giesel et al., 2005). Bei dieser Methode wird von der Annahme ausgegangen, dass die Diffusion des Wassers zwischen Intra- und Extravaskularraum vernachlässigt werden kann (Hackländer et al., 1996; Barbier et al., 2001). Der Signalanstieg kann in eine relative lokale Kontrastmittelkonzentration umgerechnet werden (Rosen et al., 1990; Hackländer et al., 1996; Barbier et al., 2001). Zwischen dem Signalanstieg und der lokalen Kontrastmittelkonzentration besteht ein linearer Zusammengang (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001).

Die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie nutzt den Suszeptibilitätseffekt des paramagnetischen Kontrastmittels, das heißt den Signalverlust in T2*-gewichteten Aufnahmen aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten, aus (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990; Weber et al., 2005; Essig, 2006; McGehee et al., 2012). Der T2*-Effekt reicht über das Gefäßlumen hinaus und führt auch zu einer Signalreduktion im benachbarten Gewebe (Villringer et al., 1988; Belliveau et al., 1990; Fisel et al., 1991; Edel-

man, 1996; Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001). Die Größe und Dauer des Signalabfalls wird durch die Eigenschaften und die Konzentration des Kontrastmittels sowie durch die Perfusion beeinflusst (Belliveau et al., 1990).

Bei der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Perfusions-Magnetresonanztomographie steht die lokale Kontrastmittelkonzentration in Korrelation zur kurzfristigen Erhöhung der T2-Relaxationsrate (Giesel et al., 2005). Der Konzentrations-Zeit-Verlauf kann graphisch, wie in Abbildung 2 beispielhaft illustriert, dargestellt werden. Beim "First Pass" kommt es nach Ankunft des Kontrastmittelbolus im Gewebe zu einer deutlichen Erhöhung der Kontrastmittelkonzentration in den Blutgefäßen (Giesel et al., 2005). In einer zweiten Phase, der Rezirkulation, diffundieren Kontrastmittelbestandteile, die in den Extravasalraum ausgetreten sind, zurück in das Gefäßlumen (Giesel et al., 2005). Die Rezirkulation darf nicht in die Bestimmung der Perfusionsparameter eingehen (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990; Giesel et al., 2005).



Abbildung 2: Beispiel für eine Kontrastmittel-Konzentration-Zeit Kurve. Der Pfeil kennzeichnet den Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion. Nach der Zeitspanne T0 trifft der Kontrastmittelbolus im untersuchten Voxel ein. Während der ersten Passage des Kontrastmittels durch die terminale Strombahn, dem "First Pass" steigt die Kontrastmittelkonzentration. Zum Zeitpunkt der "Time to Peak" (TTP) ist die maximale Gewebekonzentration (MPC) erreicht. Während der zweiten Phase, der Rezirkulation diffundieren Kontrastmittelbestandteile, die in den Extravasalraum ausgetreten sind, zurück in das Gefäßlumen (modifiziert nach Giesel et al., 2005).

MPC = maximale Gewebekonzentration, ,,Maximum Peak Concentration"; T0 = Zeit bis zum Eintreffen des Kontrastmittelbolus; TTP = Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration ,,Time to Peak"

Nachteil der Magnetresonanzperfusionsbildgebung gegenüber Perfusionsmessung mittels nuklearmedizinischer Schnittbildverfahren ist, dass die Konzentration der applizierten Trägermoleküle nicht unmittelbar bestimmt werden kann (Belliveau et al., 1990; Brix et al., 1997). Lediglich Signalveränderungen über die Zeit können direkt ermittelt werden (Belliveau et al., 1990; Brix et al., 1997). Der Zusammenhang zwischen der Signalveränderung und der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe ist komplex (Brix et al., 1997). Prinzipiell geht in T2oder T2*-gewichteten Bildern die Erhöhung der T2-Relaxationsrate mit einem Signalabfall einher (Giesel et al., 2005). Die Signalveränderung über die Zeit soll einen schnellen hohen Abfallpeak aufweisen (Essig, 2006). Die Signalreduktion im Gewebe ist von mehreren Faktoren abhängig. Einerseits spielen die verwendete Pulssequenz sowie die Eigenschaften des Kontrastmittels (Konzentration und Relaxivität im Gewebe) eine Rolle. Andererseits haben die Dosis und die Injektionsrate des Kontrastmittelbolus eine Bedeutung (Weber et al., 2005). In der Humanmedizin wird für T2*-gewichtete GE-EPI-Sequenzen eine Dosis von 0,2 mmol/kg Gadolinium empfohlen (Bruening et al., 2000). Durch mathematische Modelle, wel-

che die strukturellen und funktionellen Gegebenheiten der Mikrozirkulation in den terminalen Strombahnen berücksichtigen, werden die Signalveränderungen über die Zeit in Konzentrations-Zeit-Verläufe konvertiert (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997). Im Gehirn liegt den Berechnungen die Indikatorverdünnungstheorie für nichtdiffusible Trägermoleküle zugrunde (Meier und Zierler, 1954; Zierler, 1962; Axel, 1980). Hiernach strömt das Kontrastmittel über eine Arterie in das Hirngewebe, welches ein Kompartiment darstellt, und verteilt sich dort gleichmäßig (Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Das interessierende Volumen (Volume of Intererst (VOI)) im Gehirn setzt sich einerseits aus dem Gehirnparenchym und dem Interstitium sowie andererseits aus den Kapillaren zusammen (Fieselmann et al., 2011). Innerhalb des VOIs können die Blutpartikel unterschiedliche Wege durch die Kapillaren zurücklegen. Die mittlere Durchlaufzeit der Blutbestandteile durch das Kapillarbett ist vom Weg abhängig, den diese einschlagen (Fieselmann et al., 2011). Über Venen fließt das Kontrastmittel wieder ab (Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005).

Eine weitere grundliegende Annahme ist, dass das Kontrastmittel intravaskulär bleibt (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001; Fieselmann et al., 2011). Dies bedeutete, dass die Kontrastmittelpartikel, die das interessierende Volumen über den arteriellen Zufluss erreichen, über die Venen auch wieder abfließen (Fieselmann et al., 2011). Dies gilt nur, solange die Blut-Hirn-Schranke intakt ist (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Fieselmann et al., 2011). Wenn diese Voraussetzungen nicht eingehalten werden können, sind zusätzliche Korrekturen erforderlich (Giesel et al., 2005). Dies ist bei Verletzungen der Blut-Hirn-Schranke, zum Beispiel bei Hirntumoren, der Fall (Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Für die Korrekturen werden in der Literatur unterschiedliche Ansätze beschrieben (Giesel et al., 2005). Eine Möglichkeit besteht darin, vor der eigentlichen Messung bereits einen Kontrastmittelbolus zu applizieren. Dies wird auch als "Pre-Dose-Verfahren" bezeichnet (Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Andere Autoren verwenden experimentell Kontrastmittel mit einem höheren Molekulargewicht (Su et al., 1998).

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass sich das Kontrastmittel gleichmäßig im Blut verteilt und kein Einfluss des Kontrastmittels auf die physikalischen Eigenschaften des Blutes besteht (Fieselmann et al., 2011).

Für die Konvertierung der Signalveränderung über die Zeit in Konzentrations-Zeit-Verläufe gilt – bei Vernachlässigung der zusätzlich vorliegenden T1-Effekte (Barbier et al., 2001; Weber et al., 2005) –, dass ein linearer Zusammenhang besteht (Gleichung 2) (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001; Weber et al., 2005):

$$C(t) = -\ln(S(t)/S_0)/(kTE)$$
⁽²⁾

Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrastmittelkonzentration und dem Konzentrations-Zeit-Verlauf (nach Rosen 1990).

C(t) = Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt t, Konzentrations-Zeit-Verlauf; k = Proportionalitätskonstante (abhängig von der Pulssequenz, der Feldstärke und Gewebeeigenschaften)(Weber et al.,2005); S(t) = Signal durch das Kontrastmittel zum Zeitpinkt t, Signal-Zeit-Verlauf; S₀ = Signal vorGabe des Kontrastmittels; TE = Echozeit

Um Rezirkulationseffekte herauszufiltern, wird in der Regel in die Konzentrations-Zeit-Verläufe eine Gammafunktion gefittet (Barbier et al., 2001).

Mittels kinetischer Analysen können mehrere Perfusionsparameter bestimmt werden: die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration, die "Time to Peak" (TTP); die Zeitvariable T0 bis zur Ankunft des Kontrastmittelbolus im untersuchten Voxel ("Bolus Arrival Time" (BAT)); der zerebrale Blutfluss (CBF); die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels, die "Mean Transit Time" (MTT) sowie das zerebrale Blutvolumen (CBV) (Giesel et al., 2005). Die Bestimmung der Perfusionsparameter erfolgt anhand einer "Region-of-Interest" (ROI) Analyse (Giesel et al., 2005; Essig, 2006) oder pixelweise (Giesel et al., 2005). Die Perfusionsparameter können in Form von Farbkarten abgebildet werden (Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Die Parameter weisen teils einen qualitativen und teils einen quantitativen Charakter auf (Edelman, 1996). Die Abkürzung "r" wird in der Literatur zum Teil dem CBF, CBV und der MTT vorangestellt. Die Bedeutung ist dabei nicht einheitlich. Die Abkürzung wird sowohl für den regionalen CBF, respektive CBV und MTT, als auch für relative Werte verwendet (Barbier et al., 2001).

Ein einfach zu bestimmender qualitativer Parameter stellt die "Time to Peak" (TTP) dar (Edelman, 1996). Die TTP gibt die Zeit in Sekunden bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration ("Maximum Peak Concentration" (MPC)) an (Giesel et al., 2005). Erreicht die gemessene Signalintensität ihr Minimum, liegt die höchste Kontrastmittelkonzentration vor (Edelman, 1996) (Abbildung 2). Die Bestimmung der TTP erfordert keine komplexe mathematische Faltung. Die Perfusion wird jedoch lediglich indirekt widergespiegelt (Perthen et al., 2002). In der Literatur wird die TTP daher auch als "Summary Parameter" bezeichnet (Perthen et al., 2002). Wird lediglich die TTP in Betracht gezogen, kann es zu Verwechslungen zwischen einem verzögerten Blutfluss und einem verminderten Durchblutungsgrad kommen (Edelman, 1996; Perthen et al., 2002).

Ein weiterer einfach zu bestimmender Parameter ist die Bolus-Ankunftszeit T0 ("Bolus Arrival Time" (BAT)). Dieser gibt die Zeit in Sekunden von der Injektion des Kontrastmittelbolus bis zur Ankunft im untersuchten Voxel wieder (Giesel et al., 2005).

Für die Quantifizierung der zentralen Perfusionsparameter – zerebrales Blutvolumen (CBV), zerebraler Blutfluss (CBF) und "Mean Transit Time" (MTT) – spielen einerseits die arterielle Inputfunktion (Arterial Input Function (AIF)) sowie andererseits die Residuenfunktion (R(t)) eine Rolle (Giesel et al., 2005). Bei Einhaltung des Basistheorems lässt sich die lokale Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt t (C(t)) als mathematische Faltung der AIF und der Residuenfunktion (Rosen et al., 1990) unter Wichtung des CBF beschreiben (Gleichung 3) (Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Die Dichte des Gewebes (ρ) und der Hämatokrit (k_H) gehen in die Formel mit ein (Giesel et al., 2005):

$$C(t) = \frac{\rho}{k_{\rm H}} \cdot \text{CBF} \cdot \left(\text{AIF}(t) \otimes R(t)\right) \tag{3}$$

Beschreibung der Konzentrations-Zeit-Kurve unter Wichtung des zerebralen Blutflusses (nach Giesel 2005)

AIF = arterielle Inputfunktion; C(t) = lokale Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt t; CBF = zerebraler Blutfluss; R(t) = Residuenfunktion; ρ = Dichte des Hirngewebes; k_H = Hämatokrit; \bigotimes = Konvolution

In den Anfängen der dynamischen Magnetresonazperfusionsbildgebung wurde die arterielle Inputfunktion mittels PET ermittelt (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990). Heutzutage kann die AIF in der Magnetresonanztomographie bestimmt werden (Ostergaard et al., 1996; Scholdei et al., 1999). Die arterielle Inputfunktion spiegelt den Konzentrations-Zeit-Verlauf in einem größeren dem Gehirn zuführenden Gefäß wider (Brix et al., 1997). Zur Ermittlung der AIF existieren unterschiedliche Ansätze (Scholdei et al., 1999). Die Bestimmung ist sowohl aus extra- als auch aus intrazerebralen Gefäßen möglich (Scholdei et al., 1999). Damit das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ausreicht, ist ein größeres Gefäß erforderlich (Fieselmann et al., 2011). Im Gehirn kann die AIF im Bereich der A. (Arteria) carotis interna oder der A. cerebri media bestimmt werden (Ostergaard et al., 1996; Scholdei et al., 1999; Weber et al., 2005; Essig, 2006). Die Bestimmung der AIF aus der A. carotis interna ist unter anderem aufgrund des Gefäßdurchmessers, dem Flussprofil der Protonen, Partialvolumeneffekten sowie der Dispersion des Kontrastmittelbolus von Vorteil. Jedoch ist das Gefäß häufig nicht auf den untersuchten Schichten abgebildet (Scholdei et al., 1999). Die Quantifizierung der AIF erfolgt anhand des gemessenen Signals in diesen Gefäßen (Giesel et al., 2005). Als Modell für die Berechnung der AIF wird in der Regel eine Gammafunktion angewandt (Giesel et al., 2005).

Anhand moderner Auswertungssoftware kann die AIF auch voxelweise in kleineren Gefäßen bestimmt werden (Essig, 2006).

Die Residuenfunktion (R(t)) spiegelt die relative Kontrastmittelmenge, die sich zu einer bestimmten Zeit t im interessierenden Gewebe befindet, wider (Østergaard et al., 1996; Barbier et al., 2001; Weber et al., 2005; Fieselmann et al., 2011). Sie stellt den Konzentrations-Zeit-Verlauf nach einem idealen Kontrastmittelbolus zum Zeitpunkt t0 dar (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Fieselmann et al., 2011). Ein idealer Kontrastmittelbolus bedeutet, dass eine sehr kurze Injektionszeit mit einer schmalen Bolusanflutungskurve vorliegt (Brix et al., 1997). Unter realen Bedingungen nimmt die Injektion des Bolus einige Sekunden in Anspruch (Brix et al., 1997). Da die Kontrastmittelbestandteile unterschiedliche Wege im interessierenden Voxel zurücklegen können und somit unterschiedliche Transitzeiten aufweisen, verlassen die Kontrastmittelbestandteile das Voxel graduell über die Zeit (Fieselmann et al., 2011). Es findet eine Verbreiterung der Kurve von der Injektionsstelle bis zur untersuchten Region statt (Brix et al., 1997). Durch Faltung der im Gewebe gemessen Konzentrations-Zeit-Kurve mit der AIF kann die Residuenfunktion rechnerisch bestimmt werden (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Die Berechnung kann auf mehrere Weisen erfolgen (Giesel et al., 2005). Man unterscheidet zwischen parametrischen, modellbasierten Verfahren und nichtparametrischen Ansätzen. Parametrische, modellbasierte Verfahren gehen von vornherein festliegenden Bedingungen aus, nichtparametrische Ansätze hingegen erfolgen ohne A-priori-Annahmen. Meist werden nichtparametrische Ansätze, wie die Singulärwertzerlegung angewandt (Rempp et al., 1994; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005).

Das zerebrale Blutvolumen (CBV) lässt sich durch Division des mit Blut gefüllten Gefäßvolumen in einem Voxel (angegeben in Milliliter) durch die Gewebemasse in diesem Voxel (angegeben in Milligramm) berechnen (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001). In der Regel wird das zerebrale Blutvolumen in der Einheit ml/100g angegeben (Fieselmann et al., 2011). Für das zerebrale Blutvolumen können sowohl relative als auch quantitative Werte ermittelt werden (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997). Das relative zerebrale Blutvolumen ergibt sich aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve für das jeweilige Gewebe (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Die Bestimmung ist durch Integration der Konzentrations-Zeit-Kurve möglich (Rosen et al., 1990; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Die erzielten Werte ermöglichen den Vergleich der Blutvolumina in verschiedenen Regionen des Gehirns beim selben Patienten. Ihrer Einfachheit halber eignet sich das Verfahren für die klinische Routine (Brix et al., 1997; Weber et al.,

2005). Die relativen Werte sollten mit einem Referenzwert verglichen werden. In der Regel wird die weiße Substanz der kontralateralen Seite als Referenz herangezogen (Cha et al., 2002; Weber et al., 2005). Für den Vergleich zwischen verschiedenen Individuen sowie für die Therapieüberwachung sind absolute Werte geeigneter (Weber et al., 2005).

Für die Bestimmung absoluter Werte ist die arterielle Inputfunktion erforderlich (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997; Scholdei et al., 1999; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Essig, 2006). Aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf im Gewebe und der AIF lässt sich das absolute CBV mathematisch bestimmen (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005). Das relative zerebrale Blutvolumen wird hierfür mit dem Integral unter der AIF Konzentrations-Zeit-Kurve normiert (Gleichung 4) (Belliveau et al., 1990; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Weber et al., 20

$$CBV = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} c(t)dt}{\int_{-\infty}^{\infty} AIF(t)dt} = \frac{\text{relative CBV}}{\int_{-\infty}^{\infty} AIF(t)dt}$$
(4)

Berechnung des zerebralen Blutvolumens (nach Barbier, 2001 und Weber, 2005) AIF = arterielle Inputfunktion; C(t) = Konzentrations-Zeit-Verlauf im Gewebe; CBV = zerebrales Blutvolumen; relative CBV = relatives zerebrales Blutvolumen

Die erforderlichen Berechnungen basieren auf Modellen oder werden über numerische Integration der Zeitreihen durchgeführt. Auch hier wird eine Gammafunktion in die Konzentrations-Zeit-Kurve gefittet (Giesel et al., 2005).

Unter dem zerebralen Blutfluss (CBF) versteht man – bezogen auf ein Voxel – die Menge an Blut (angegeben in Milliliter), die pro Zeiteinheit (angegeben in Minuten) durch die Masse des Gewebes (angegeben in Gramm) fließt (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001). Die Einheit des zerebralen Blutflusses wird in ml/g/min angegeben (Brix et al., 1997). Dieser Parameter stellt die beste Beschreibung für die Perfusion dar (Weber et al., 2005). Der zerebrale Blutfluss ergibt sich aus dem Maximum der erzielten Antwort im Gewebe oder der Residuenfunktion (Gleichung 5) (Østergaard et al., 1996; Giesel et al., 2005):

$$CBF=Max (R(t))$$
(5)

Berechnung des zerebralen Blutflusses (nach Giesel, 2005) CBF = regionaler zerebraler Blutfluss; Max = Maximum; R(t) = Residuenfunktion

Die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels, die "Mean Transit Time" (MTT), beschreibt die mittlere Zeit in Sekunden, die das Kontrastmittel für den Durchlauf durch die Kapillaren in einem Voxel benötigt (Brix et al., 1997; Barbier et al., 2001). Zwischen der MTT und der

Residuenfunktion R(t) besteht ein mathematischer Zusammenhang (Østergaard et al., 1996; Calamante et al., 2000a; Giesel et al., 2005) (Gleichung 6):

$$R(t, MTT) \propto e^{-t/MTT}$$
 (6)

Beziehung zwischen der "Mean Transit Time" und der Residuenfunktion R(t) (nach Giesel,2005) e = Eulersche Zahl (2,718281828459045235...); MTT = mittlere Verweildauer des Kontrastmittels; R(t) = Residuenfunktion; t = Zeit

Die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels ist vom durchschnittlichen Anteil der Wege, den das Kontrastmittel durch das interessierende Gewebe zurücklegt, abhängig (Fieselmann et al., 2011).

Nach dem Zentralvolumentheorem lässt sich das Blutvolumen aus dem Produkt des Blutflusses und der Mean Transit Time bestimmen (Meier und Zierler, 1954; Stewart, 1983). Demzufolge lässt sich die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels aus dem zerebralen Blutvolumen und dem zerebralen Blutfluss ermitteln (Gleichung 7) (Rosen et al., 1990; Weber et al., 2005):

$$MTT = \frac{CBV}{CBF}$$
(7)

Berechnung der mittleren Verweildauer des Kontrastmittels aus dem zerebralen Blutvolumen und dem zerebralen Blutfluss (nach Barbier, 2001)

CBF = zerebraler Blutfluss; CBV = zerebrales Blutvolumen; MTT = mittlere Verweildauer des Kontrastmittels

2.4 Magnetresonanzperfusionsbildgebung des Gehirns in der Humanmedizin

In der Humanmedizin werden zur Untersuchung des Gehirns und zur Beurteilung intrakranieller Läsionen neben konventionellen strukturellen Sequenzen auch die Magnetresonanzperfusionsbildgebung sowie die Diffusionsbildgebung eingesetzt (Edelman, 1996).

Die Perfusionsbildgebung ist für die Untersuchung von Erkrankungen von Interesse, die mit einer Veränderung des zerebralen Blutflusses einhergehen. Ein erhöhter zerebraler Blutfluss liegt beispielsweise bei Neoplasien, Hyperkapnie und vaskulären Shunts vor. Ein reduzierter Blutfluss hingegen kann bei zerebrovaskulären Erkrankungen, bei degenerativen Erkrankungen, beim Hydrocephalus sowie bei Tumoren unter Behandlung beobachtet werden. Erkrankungen wie Epilepsie oder Migräne können, je nach Stadium der Erkrankung, mit einer Erhöhung oder Erniedrigung des Blutflusses einhergehen (Telischak et al., 2014).

Obwohl die Perfusionsbildgebungstechnik seit über 20 Jahren in der Humanmedizin zur Verfügung steht (Villringer et al., 1988; Sorensen, 2008; Essig et al., 2013), intensiv Forschung betrieben wurde (Sorensen, 2008) und die Möglichkeiten der Anwendungen insbesondere in der Diagnostik von Tumoren und von zerebrovaskulären Erkrankungen vielfach in der Literatur diskutiert wird, hat sich bisher kein weitläufiger Einsatz in der klinischen Diagnostik durchgesetzt (Sorensen, 2008; Essig et al., 2013). Als Ursachen hierfür werden – neben dem geringen Bekanntheitsgrad unter den Medizinern – insbesondere der Mangel an standardisierten Akquisitionsprotokollen und Nachbearbeitungsprogrammen angegeben. Die Bilderzeugung, die Nachbearbeitung und die Interpretation werden als komplex empfunden (Essig et al., 2013). Zudem werden in der Humanmedizin gadoliniumhaltige Kontrastmittel nicht routinemäßig eingesetzt (Essig et al., 2013).

2.4.1 Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Die Perfusions- und Diffusionsbildgebung sind in der Humanmedizin von Bedeutung für die Diagnostik und Klassifizierung von zerebrovaskulären Erkrankungen, insbesondere dem akuten Hirninfarkt (Neumann-Haefelin et al., 2000).

Schlaganfälle stellen beim Menschen eine der häufigsten Todesursachen dar (Special Report from the World Health Organization, 1989; Edelman, 1996; Moser, 1999). Unter dem Begriff Schlaganfall werden mehrere klinische Syndrome – unter anderem der Infarkt, die Hirnblutung sowie die subarachnoidale Blutung – zusammengefasst. Ischämische Infarkte entstehen durch einen vaskulären Verschluss (aufgrund von Thromben oder Emboli) oder hämodynamisch durch eine globale Verminderung der Gehirnperfusion (Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990). Liegt zusätzlich eine Blutung vor, wird von hämorrhagischen ischämischen Infarkten gesprochen. Liegt keine Blutung vor, so handelt es sich um einen nicht-hämorrhagischen ischämischen Infarkt (Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990; Love et al., 2008; Tidwell und Robertson, 2011).

Bei der medizinischen Versorgung von Infarktpatienten spielt das Zeitfenster bis zu dem Therapiebeginn eine wichtige Rolle. Ein Beginn der intravenösen thrombolytischen Therapie mit tissue Plasminogen activator (tPA) innerhalb der ersten Stunden nach dem Infarkt verbessert die Erfolgsrate der Therapie (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). Anhand bildgebender Verfahren müssen Blutungen ausge-

schlossen werden, da sie eine absolute Kontraindikation für die thrombolytische Therapie darstellen (Hacke et al., 1995; Adams et al., 2007; Tidwell und Robertson, 2011; Jauch et al., 2013). Untersuchungen haben gezeigt, dass ein multimodales MRT-Protokoll inklusive T2*-gewichteten Sequenzen sowie Diffusions- und Perfusionssequenzen ebenso zuverlässig ist wie die CT (Schellinger et al., 1999). Mittels MR-Angiographie können zusätzlich die Gefäße dargestellt werden (Jansen et al., 2002; Essig, 2006).

Ischämische Infarkte gehen zunächst mit einem zytotoxischen Ödem einher (Schuier und Hossmann, 1980; Gotoh et al., 1985; Tidwell und Robertson, 2011), nach 4 bis 6 Stunden kommt es zusätzlich zu einem vasogenen Ödem (Atlas, 2009; Tidwell und Robertson, 2011). In den ersten sechs bis acht Stunden nach Infarktbeginn, können mittels konventioneller Sequenzen häufig keine (Warach et al., 1996; Tidwell und Robertson, 2011) oder lediglich geringgradige Veränderungen (Schwellung der Cortex mit Abflachung der Sulci) in der MRT festgestellt werden (Davis et al., 2003; Tidwell und Robertson, 2011). Mittels Diffusionsbildgebung kann das zytotoxische Ödem (Davis et al., 1994; Warach et al., 1996; Jansen et al., 2002; Essig, 2006) mit Verschiebung des Wassers vom Extra- in den Intrazellularraum detektiert werden (Davis et al., 1994; Röther et al., 1996; Warach et al., 1996; Jansen et al., 2002; Essig, 2006). Der Vergleich zwischen der Diffusionsbildgebung und der Computertomographie hat gezeigt, dass die Diffusionsbildgebung in der frühen Phase eine höhere Sensitivität aufweist (Barber et al., 1999a; Urbach et al., 2000; Fiebach et al., 2001; Saur et al., 2003). Neben der Diffusionsbildgebung liefert die Perfusionsbildgebung ergänzende Information zur Unterscheidung von vitalem zu avitalem Gewebe (Neumann-Haefelin et al., 2000; Wechsler, 2011). Der Vorteil hierdurch besteht darin, dass potentiell gefährdetes Gewebe identifiziert (Warach et al., 1996; Albers, 1999; Barber et al., 1999b; Jansen et al., 1999; Saur et al., 2003) und das Zeitfenster für die thrombolytische Therapie erweitert werden kann (Albers, 1999; Tidwell und Robertson, 2011).

Die Perfusionsbildgebung stellt in der akuten Phase somit eine Ergänzung zu der Diffusionsbildgebung im Rahmen der Beurteilung, ob Gewebe vorhanden ist, welches potentiell gerettet werden kann, dar (Essig, 2006). Bei der Beurteilung der mittels dynamischer suszeptibilitätsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie ermittelten Daten ist es wichtig, die einzelnen kinetischen Parameter untereinander und insbesondere mit den Daten der Diffusionsbildgebung zu vergleichen (McGehee et al., 2012). In der klinischen Routine wird meist die Mean Transit Time als Perfusionsparameter herangezogen (Jansen et al., 2002). Die Größe des Areals mit veränderter Diffusion wird mit der Größe des Areals mit reduzierter Perfusion

verglichen (Essig, 2006). In der Literatur wird die unterschiedliche Größe der Areale mit veränderter Perfusion und Diffusion als "Diffusion-Perfusion Mismatch" bezeichnet (Karonen et al., 1999; Neumann-Haefelin et al., 1999; Neumann-Haefelin et al., 2000). Starke Veränderungen in diffusionsgewichteten Sequenzen sprechen für irreversibel infarzierte Areale (Neumann-Haefelin et al., 2000; Jansen et al., 2002; Saver, 2008; Wechsler, 2011). Unter der Penumbra wird das Gewebe um einen irreversiblen Infarkt, welches eine verminderte Perfusion aufweist und potentiell gefährdet ist zu infarzieren verstanden (Neumann-Haefelin et al., 1999; Schlaug et al., 1999; Ueda et al., 1999). In diesem Bereich zeigen die Zellen einen gestörten Stoffwechsel, die Struktur der Zellen ist jedoch erhalten. Die Restdurchblutung erfolgt durch kollaterale Gefäße (Jansen et al., 2002). Es wird angenommen, dass diffusions-positive Areale dem irreversibel geschädigtem ischämischen Areal und perfusionsgeminderte Areale der Penumbra entsprechen (Jansen et al., 2002; Essig, 2006). Sind diffusions-positive Areale und Areale mit verminderter Perfusion gleich groß, wird davon ausgegangen, dass die Infarzierung vollendet ist und sich nicht weiter ausdehnt (Jansen et al., 2002; Essig, 2006). Ist hingegen das Areal mit verminderter Perfusion größer als das diffusions-positive Areal deutet dieser Mismatch darauf hin, dass Gewebe vorliegt, welches vermindert durchblutet ist und gefährdet ist zu infarzieren (Essig, 2006). Bleibt der Gefäßverschluss bestehen, kann sich der Infarkt über das gesamte Areal der Perfusionsminderung ausdehnen. Öffnet sich der Verschluss, kann eine Reperfusion des Areals erfolgen (Jansen et al., 2002; Essig, 2006). Die Kombination der Diffusions- und Perfusionsbildgebung kann Informationen zur Abschätzung des weiteren spontanen Verlaufes und der Risikoeinschätzung einer möglichen Therapie liefern (Warach et al., 1996; Jansen et al., 2002; Essig, 2006). Ziel der Therapie ist es, den Blutfluss in der Penumbra zu verbessern (Jansen et al., 2002).

Initialen Untersuchungen zufolge korreliert die Größe der Penumbra am ersten Tag des akuten nicht-hämorrhagischen ischämischen Infarktes mit der endgültigen Größenzunahme des Infarktes. Areale mit verminderter Perfusion auf relativen zerebralen Blutflusskarten stimmen gut mit der endgültigen Größe des Infarktes überein (Karonen et al., 1999). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass anhand des "Diffusion-Perfusion Mismatch" allein, keine gute Voraussage über die klinische Erfolgsrate getroffen werden kann (Kane et al., 2009; Wechsler, 2011). Die Penumbra kann falsch eingeschätzt werden und viele Faktoren, wie zum Beispiel die Reperfusion, können die Prognose beeinflussen (Kane et al., 2009). In der klinischen Bildgebung werden zur Bestimmung des "Diffusion-Perfusion Mismatch" die ermittelten Perfusionskarten häufig rein visuell betrachtet, da die Daten unmittelbar zur Verfügung stehen und keiner aufwendigen Nachbearbeitung bedürfen. Einigen Autoren zufolge ist diese

Vorgehensweise im Vergleich zu volumetrischen Berechnungen unzureichend (Campbell et al., 2010). Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass unterschiedliche Perfusionsparameter – sowohl relative als auch quantitative Werte – bei denselben Daten in demselben Patientengut zu unterschiedlichen Einschätzungen der Größe der Läsion beziehungsweise der Penumbra führen (Kane et al., 2007). Die Mean Transit Time stimmt mit klinischen Bewertungsskalen zur Einschätzung des Schweregrades eines akuten Infarktes überein (Kane et al., 2007).

2.4.2 Gehirntumoren

In der Humanmedizin wird die Perfusionsbildgebung für die Charakterisierung, Klassifizierung, Biopsieplanung sowie Therapieüberwachung von Gehirntumoren eingesetzt (Edelman, 1996). Hierbei spielt die Vaskularität und somit indirekt die Angiogenese von Gehirntumoren eine wichtige Rolle (Cha et al., 2002; Weber et al., 2005). Generell stellt die Magnetresonanztomographie ein sensitives bildgebendes Verfahren zur Erkennung von Hirntumoren dar (Harting et al., 2004); die Spezifität ist jedoch nicht hoch (Essig, 2006). Funktionelle bildgebende Verfahren können in einigen Fällen helfen, die Liste der Differentialdiagnosen einzuschränken (Essig, 2006).

Die Perfusionsbildgebung ist beispielsweise für die Charakterisierung und Klassifizierung von Gliomen von Bedeutung (Weber et al., 2005). Zu den Gliomen zählen Tumoren neuronalen und neuroglialen Ursprungs, wie zum Beispiel Glioblastome, Astrozytome, Ependymome und Oligodendrogliome (Edelman, 1996). Die Klassifizierung und Graduierung von Gliomen mittels konventioneller MRT ist unzuverlässig (Dean et al., 1990; Watanabe et al., 1992; Kondziolka et al., 1993; Law et al., 2003). Als Goldstandard gilt die histopathologische Graduierung (Law et al., 2003). Die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie liefert nützliche Informationen, um die richtige Stelle für eine Biopsieentnahme zur histopathologischen Untersuchung zu identifizieren (Law et al., 2003; McGehee et al., 2012). Untersuchungen haben belegt, dass die Angiogenese eine Rolle bei der Graduierung und Prognose von astroglialen Tumoren spielt (Leon et al., 1996; Folkerth, 2000; McGehee et al., 2012). Mittels der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Perfusions-Magnetresonanztomographie (DSC-MRT) können hämodynamische Informationen über Gehirntumoren ermittelt werden, die auf Unterschiede in der Vaskularisierung deuten (Maeda et al., 1993). Für die Untersuchung von Hirntumoren wird meist der Parameter zerebrales Blutvolumen herangezogen (Cha et al., 2002; Weber et al., 2005). Das relative zerebrale Blutvolumen korreliert zuverlässig mit histologisch erwiesener erhöhter Vaskularisierung (Aronen et

al., 1994; Sugahara et al., 1998; Knopp et al., 1999; Shin et al., 2002; Law et al., 2003; McGehee et al., 2012) und hilft bei der Graduierung in "Low und High Grade" Gliome (Aronen et al., 1994; Knopp et al., 1999; Shin et al., 2002; Law et al., 2003; McGehee et al., 2012). Eine Ausnahme unter den Gliomen stellen Oligodendrogliome dar. Sie können fokal hohe relative zerebrale Blutvolumina aufweisen, obwohl es sich histologisch um "Low Grade Oligodendrogliome" handelt (Lev et al., 2004). Auch bei anderen nicht zu den Gliomen zählenden Tumoren, wie zum Beispiel den Meningiomen, stimmen Hyperperfusion und histologische Klassifizierung nicht überein (McGehee et al., 2012). Zusammen mit dem relativen zerebralen Blutvolumen kann auch der mittels dynamischer Perfusions-Magnetresonanztomographie ermittelte relative zerebrale Blutfluss zur präoperativen Graduierung von Gliomen herangezogen werden (Shin et al., 2002; Hakyemez et al., 2005). Mittels Arterial Spin Labeling (ASL) kann der Blutfluss in Gliomen ebenfalls bestimmt werden, wodurch die präoperative Graduierung von Gliomen verbessert werden kann (Warmuth et al., 2003; Kim und Kim, 2007). Vorteil der ASL gegenüber der DSC-MRT ist, dass weniger Suszeptibilitätsartefakte auftreten und bei Risikopatienten keine Kontrastmittelgabe erforderlich ist (Järnum et al., 2010; McGehee et al., 2012).

Bisdas et al. (2009) haben in ihrer Untersuchung gezeigt, dass das relative zerebrale Blutvolumen eine Aussage über die Überlebenszeit und Rezidivrate bei Astrozytomen nach Bestrahlung beim Menschen erlaubt. Auch nach einer Therapie von Gehirntumoren kann die Perfusionsbildgebung eingesetzt werden, um das Fortschreiten der Erkrankung zu evaluieren (Weber et al., 2005; McGehee et al., 2012). Oftmals gestaltet es sich bei Gliomen schwierig, bestrahlungsinduzierte Nekrosen von Tumorwachstum zu unterscheiden. Relative zerebrale Blutvolumenmessungen mittels dynamischer Perfusionsbildgebung können dabei helfen High-Grade Gliome von Folgeerscheinungen durch Bestrahlungstherapie zu unterscheiden (Hu et al., 2009). Zudem kann die Perfusionsbildgebung zur Evaluierung neuer Therapieformen mit antiangiogenen Medikamenten beitragen (Cha et al., 2000; Weber et al., 2005).

Des Weiteren wurden auch andere Tumorarten – unter anderem Lymphome und Metastasen – mittels Perfusionsbildgebung untersucht (Weber et al., 2005). Ernst und Mitarbeiter (1998) untersuchen bei immunsupprimierten Patienten mit Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) ob Unterschiede bei kontrastanreichernden intrakraniellen Läsionen aufgrund einer opportunistischen Infektion mit Toxoplasmose oder aufgrund eines Lymphoms bestehen. Bei Läsionen aufgrund einer Toxoplasmose zeigt sich ein reduziertes relatives zerebrales Blutvolumen, wohingegen bei Lymphomen ein erhöhtes relatives zerebrales Blutvolumen vorliegt

(Ernst et al., 1998). Hartmann et al. (2003) stellen Unterschiede anhand der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Perfusions-Magnetresonanztomographie zwischen primären supratentoriellen Lymphomen und Glioblastomen fest.

Law und Mitarbeiter (2002) vergleichen die Perfusion bei High-grade Gliomen und solitären Metastasen. Dabei untersuchen die Autoren das peritumorale Gewebe, welches kein Kontrastmittel aufnimmt. Bei den High-grade Gliomen zeigt sich dort ein signifikant erhöhtes relatives Blutvolumen. Die Perfusionsbildgebung könnte somit zur Differenzierung von Highgrade Gliomen und Gehirnmetastasen beitragen (Law et al., 2002). Essig und Koautoren (2003) führen Perfusionuntersuchungen zu dem Ansprechen von Hirnmetastasen auf eine stereotaktische Bestrahlung durch. Den Autoren zufolge ist eine Vorhersage des Ansprechens einer Strahlentherapie möglich.

2.4.3 Epilepsie

Die Epilepsiebildgebung ist im Vergleich zu zerebrovaskulären Erkrankungen und Gehirntumoren ein neueres Einsatzgebiet der Perfusionsbildgebung und wird noch nicht routinemäßig zur Fokussuche eingesetzt (Essig, 2006). In der Diagnostik der Epilepsie ist die MRT das bildgebende Verfahren der Wahl (Duncan, 2002). Konventionelle Sequenzen liefern jedoch teils nur subtile Befunde oder gegebenenfalls lassen sich keine morphologischen Veränderungen erfassen. Funktionelle Sequenzen können zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie beitragen und bei der Suche nach dem Epilepsiefokus helfen (Essig, 2006). In der Humanmedizin wird bei der Epilepsie zwischen den überwiegend auftretenden temporalen und selteneren extratemporalen Läsionen unterschieden (Essig, 2006). Der Hippocampus ist bei der Untersuchung der Epilepsie von besonderem Interesse. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Temporallappenepilepsie und der Hippocampussklerose (Duncan, 2002). In der Magnetresonanztomographie äußert sich die Hippocampussklerose durch eine Atrophie des Ammonshorns sowie einen Signalanstieg in flüssigkeitssensitiven Sequenzen aufgrund einer Gliose (Essig, 2006).

Wie bei der Perfusionsmessung mittels nuklearmedizinischer Schnittbildverfahren (SPECT), zeigt sich bei Patienten mit fokaler Epilepsie, die während des Status epilepticus mittels dynamischer suszeptibilitätsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie untersucht werden, eine Hyperperfusion im Bereich des Anfallherdes (Warach et al., 1994; McGehee et al., 2012). Untersuchungen von Patienten mit Temporallappenepilepsie haben gezeigt, dass in

der interiktalen Phase hingegen sowohl mittels nuklearmedizinischer Schnittbildverfahren, wie der PET, als auch mittels magnetresonanztomographischer Perfusionsmessungen, wie der ASL (Liu et al., 2001; Wolf et al., 2001) und der dynamischen Kontrastmittelperfusionsbildgebung (Wu et al., 1999), eine Hypoperfusion ermittelt werden kann (Wu et al., 1999; Liu et al., 2001; Wolf et al., 2001). Hieraus können sich laut Wolf und Mitarbeiter (2001) Konsequenzen für die Therapie ergeben. Bei der Temporallappenepilepsie stellt die Lobektomie des Temporallappens eine effektive Behandlung dar. Asymmetrien der Perfusion im Temporallappen könnten mittels ASL festgestellt werden, so dass die Methode in Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren eingesetzt werden könnte um die Läsion zu lateralisieren (Wolf et al., 2001). Leonhardt et al. (2005) untersuchen bei fünf Patienten mit Temporallappenepilepsie in der interiktalen und postiktalen Phase Unterschiede in der Perfusion in unterschiedlichen Gehirnregionen, wie dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis, dem Thalamus, der Großhirnrinde und der weißen Substanz. Im Hippocampus zeigt sich interiktal eine relative Hyperperfusion auf der iktogenen Seite; postiktal liegt dort eine relative Hypoperfusion vor. Im Gyrus parahippocampalis hingegen zeigt sich ein umgekehrtes Muster. In der späten postiktalen Phase nimmt die Perfusion im Hippocampus wieder zu und im Gyrus parahippocampalis wieder ab. Im Thalamus, der Großhirnrinde und der weißen Substanz können keine deutlichen Perfusionsunterschiede festgestellt werden (Leonhardt et al., 2005). Szabo und Mitarbeiter (2005) führen periiktal sowie in Follow-up Studien Diffusions- und Perfusionsmessungen bei zehn Patienten mit komplexem partiellen Status epilepticus durch. Die Autoren stellen Areale mit veränderter Diffusion im Hippocampus, Thalamus und im Cortex fest. Diese Areale stimmen räumlich gut mit Bereichen mit fokaler Hyperperfusion überein. Die Kombination aus Diffusions- und Perfusionsbildgebung kann komplementär zu konventionellen Sequenzen bei der Epilepsiediagnostik helfen.

2.4.4 Alzheimer

Die Perfusionsbildgebung findet in der Humanmedizin außerdem zur Evaluierung von Patienten mit degenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Alzheimer, Anwendung (Edelman, 1996).

Die Untersuchung von Alzheimerpatienten mittels SPECT hat gezeigt, dass bei diesen Patienten im Temporal- und Parietallappen der Großhirnrinde ein verminderter Blutfluss vorliegt (Jagust et al., 1987; Bartenstein et al., 1997). Dies konnte auch bei Untersuchungen mittels ASL nachvollzogen werden, zudem zeigt sich im Frontallappen (Sandson et al., 1996; Alsop

et al., 2000) sowie im posterioren cingulären Gyrus eine reduzierter Blutfluss in der Magnetresonanzperfusionsbildgebung mittels ASL (Alsop et al., 2000). Ein ähnliches Verteilungsmuster zeigt die Beurteilung des Glucose Metabolismus mittels PET. In Assoziationsfeldern des Temporal-, Parietal- und des Frontallappens liegt bei Patienten mit Alzheimer ein verminderter Glucose Metabolismus vor (Mielke und Heiss, 1998). Die Bestimmung des zerebralen Blutvolumens mittels dynamischer suszeptibilitätsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie bei Alzheimerpatienten liefert vergleichbare Ergebnisse wie die PET mit radioaktiv markierter Glucose (González et al., 1995). Auch andere Autoren können mittels dynamischer suszeptibilitätsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie bei Alzheimerpatienten ein vermindertes Blutvolumen im Temporoparietallappen (Harris et al., 1996; Bozzao et al., 2001) sowie weniger deutlich ausgeprägt im sensomotorischen Kortex (Harris et al., 1996; Bozzao et al., 2001) und im Hippocampus feststellen (Bozzao et al., 2001). Bei Alzheimerpatienten kann eine generalisierte Gehirnatrophie vorliegen. Das verminderte Blutvolumen scheint davon jedoch unabhängig zu sein (Bozzao et al., 2001).

Die Perfusions-Magnetresonanztomographie könnte alternativ zu nuklearmedizinischen Verfahren bei der Diagnostik von Alzheimerpatienten eingesetzt werden (Bozzao et al., 2001). Sie bietet den Vorteil, dass keine ionisierende Strahlung erforderlich ist (Alsop et al., 2000; Bozzao et al., 2001) und gleichzeitig die Gehirnmorphologie beurteilt werden kann (Harris et al., 1996).

2.4.5 Hydrocephalus

In einer aktuellen Studie untersuchen Ziegelitz und Mitarbeiter (2014) die Perfusion bei Patienten mit idiopathischem Hydrocephalus mit einem normalen intrakraniellen Druck. Im Vergleich zu gesunden Probanden liegt bei Patienten mit idiopathischem Hydrocephalus ein verminderter relativer zerebraler Blutfluss im Lobus frontalis, im Hippocampus, im Nucleus lentiformis, in der periventrikulären weißen Substanz in der grauen Substanz sowie global im Parenchym vor. Patienten, welche gut auf eine Therapie mit einem Shunt ansprechen, zeigen präoperativ einen höheren zerebralen Blutfluss im Lobus frontalis, sodass dynamische Perfusionsmessungen den Autoren zufolge hilfreich sein könnten, um das Ansprechen auf eine Therapie einzuschätzen (Ziegelitz et al., 2014).

2.5 Magnetresonanzperfusionsbildgebung des Gehirns in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin liegen nach unseren Erkenntnissen bisher wenige Untersuchungen zur Magnetresonanzperfusionsbildgebung im Gehirn des Hundes vor.

Graham und Mitarbeiter (2000) untersuchen die Hypophyse von sechs gesunden Hunden mittels T1-gewichteter dynamischer Perfusionsmagnetresonanztomographie. Mikroadenome der Hypophyse sind beim Hund aufgrund ihrer Größe mittels struktureller MRT nicht immer detektierbar (Bertoy et al., 1995; Graham et al., 2000). In der Humanmedizin ist die Magnetresonanztomographie Methode der Wahl zur Evaluierung der Hypophyse (Guy et al., 1991; Johnson et al., 1992) und die dynamische Bildgebung ist eine sinnvolle Ergänzung zur Beurteilung von Mikroadenomen der Hypophyse (Elster, 1994; Kucharczyk et al., 1994; Graham et al., 2000). Bei ihrer Untersuchung mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla können die Autoren ein uniformes Signalverhalten der gesunden Hypophyse, ähnlich Berichten aus der Humanmedizin, feststellen (Graham et al., 2000). Ein erstes Kontrastmittel-Enhancement zeigt sich nach 52-65 Sekunden im Hypophysenstamm, nach 104-143 Sekunden liegt ein uniformes Signalverhalten in der restlichen Hypophyse vor. Den Autoren zufolge könnte es sinnvoll sein, beim Hund Untersuchungen mittels Perfusionsmagnetresonanztomographie bei Mikroadenomen der Hypophyse durchzuführen (Graham et al., 2000).

Zhao und Mitarbeiter (2010) untersuchen histologisch klassifizierte, intrakranielle Hirntumobei sieben Hunden mittels dynamischer relaxationsgewichteter Perfusionsren Magnetresonanztomographie (DCE-MRI) bei einer Feldstärke von drei Tesla. Zu den Hirntumoren zählen ein Adenokarzinom, ein Ependymom, drei Meningiome, ein Oligodendrogliom und ein Makroadenom der Hypophyse. Die einzelnen Hirntumoren werden einerseits auf unterschiedliche, auf einem pharmakokinetischen Modell beruhenden, kinetische Parameter ("Rate of Enhancement", "Rate of Elimination" und "Rate Constant") sowie andererseits mit einem Modell unabhängigen Verfahren, dem "Initial Area under the Gadolinium Concentration Curve" (IUAGC), welches den Blutfluss und die Gefäßdurchlässigkeit repräsentieren kann, untersucht. Der Vergleich der einzelnen kinetischen Parameter zeigt, dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Hirntumoren vorliegen. Die ermittelten kinetischen Parameter und die IUAGC könnten laut den Autoren zur nichtinvasiven Differenzierung von Gehirntumoren beitragen, allerdings sind größere prospektive Studien erforderlich (Zhao et al., 2010).

Tidwell und Robertson veröffentlichen 2011 eine Übersicht über konventionelle und funktionelle Sequenzen zur Evaluierung der Perfusion und zur Diagnose des akuten Hirninfarktes.

Die Autoren empfehlen für die Veterinärmedizin, ähnlich wie in der Humanmedizin, eine Kombination aus konventionellen (T1-Wichtung prä und post Kontrastmittelgabe, T2-, T2*-Wichtung, FLAIR) und funktionellen Sequenzen (MR-Angiographie, Diffusions- und Perfusionsbildgebung) zur Beurteilung struktureller und metabolischer Veränderungen sowie eines abnormalen Blutflusses (Tidwell und Robertson, 2011). Im Gegensatz zum Menschen spielt beim Tier bisher die Infarkttherapie mit thrombolytischen Medikamenten eine untergeordnete Rolle (Bonagura und Kirk, ersch. 2008; Tidwell und Robertson, 2011). Nichtsdestotrotz könnte durch den Einsatz von Diffusions- und Perfusionsbildgebung beim Hund die Diagnostik von zerebrovaskuläre Erkrankungen in Zukunft verbessert werden (Tidwell und Robertson, 2011).

Des Weiteren existieren eine Reihe von tierexperimentellen Studien. Kangasniemi und Mitarbeiter (2003) führen einen Tierversuch mit dem Ziel der Differenzierung von Gewebeveränderungen infolge einer Therapie mittels Thermokoagulation zu Tumorresten durch. Bei elf Hunden mit einem Sticker-Sarkom ("Transmissible Venereal Tumor") werden Nekrosen durch Thermokoagulation verursacht. Die Untersuchung mittels dynamischer relaxationsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie zeigt signifikante Unterschiede zwischen dem Sticker-Sarkom-Tumorgewebe und den durch Thermokoagulation induzierten Gewebeveränderungen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass auch in der Humanmedizin die dynamische relaxationsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie zur Unterscheidung von Tumorresten und Gewebeveränderungen durch Thermokoagulation hilfreich sein kann (Kangasniemi et al., 2003).

Auch bei anderen Tierarten – sowohl bei Nagern als auch bei anderen Säugetierarten – liegen experimentelle Untersuchungen mittels Perfusionsmagnetresonanztomographie vor. Beispielsweise wird der zerebrale Blutfluss im Gehirn der Ratte anhand der ASL bestimmt (Detre et al., 1992a, 1992; Detre et al., 1994; Zaharchuk et al., 1998). Wegener und Mitarbeiter (2007) untersuchen mittels ASL die Auswirkungen von kurzzeitigen hypoxischen und hyper-kapnischen Phasen auf den zerebralen Blutfluss bei mit Isofluran anästhesierten Ratten. Andere Autoren führen 2002 Nachforschungen zur Beurteilung der Effekte von Methotrexate auf das Gehirn beim Schwein durch. Neben der dynamischen Perfusionsmagnetresonanztomographie setzen die Autoren bei ihren Untersuchungen auch die Diffusionsbildgebung sowie den BOLD-Kontrast ein (Mäkiranta et al., 2002).

2.6 Anatomische Grundlagen

2.6.1 Einteilung des Gehirns

Das Gehirn kann nach mehreren Gesichtspunkten eingeteilt werden. Einerseits kann nach ontogenetischen und phylogenetischen Kriterien zwischen Telencephalon, Diencephalon, Mesencephalon, sowie Rhombencephalon, welches sich aus dem Myelencephalon und dem Metencephalon zusammensetzt, unterschieden werden (Nickel et al., 2004). Telencephalon und Diencephalon können als Prosencephalon zusammengefasst werden (König, 2004; Achilles, 2005). Anderseits kann das Gehirn vereinfacht in das Cerebrum, das Cerebellum sowie den Truncus encephali unterteilt werden (König, 2004; Nickel et al., 2004).

2.6.2 Graue Substanz und Centrum semoviale

Das Telencephalon setzt sich aus zwei Hemisphären zusammen (König, 2004; Nickel et al., 2004). Die Hemisphären bestehen einerseits aus der oberflächlichen Großhirnrinde, Cortex cerebri sowie andererseits aus den in der Tiefe der Hemisphären gelegenen Basal- oder Stammganglien (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Nickel et al., 2004). Außen im Bereich der Cortex cerebri sowie in den subkortikalen Kernen liegt graue Substanz vor, das Corpus medullare cerebri im Inneren wird von weißer Substanz gebildet (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).

Die weiße Substanz im Inneren setzt sich aus mehreren Arten von Fasern zusammen: Assoziationsfasern, Kommisurenfasern sowie Projektionsfasern (Evans und Miller, 1993). Assoziationsfasern dienen der Verbindung von Hirnregionen innerhalb einer Hemisphäre (Evans und Miller, 1993; Stoffel, 2011). Sie verlaufen durch die Commisura rostralis und die Commisura hippocampi (Evans und Miller, 1993). Als Kommissurenfasern hingegen bezeichnet man Nervenfasern, welche symmetrisch korrespondierende Regionen der beiden Hemisphären verknüpfen (Evans und Miller, 1993; Stoffel, 2011). Sie Formen ein Bündel im Corpus callosum (Evans und Miller, 1993; Stoffel, 2011). Als Radiatio corporis calosi bezeichnet man die Aufteilung der Kommissurenfasern in Richtung Cortex (Evans und Miller, 1993). Auf- und absteigende Projektionsfasern stellen eine Verbindung zwischen Hirn und Rückenmark sowie zwischen unterschiedlichen Hirnregionen her (Stoffel, 2011). Im Bereich der Basalganglien bilden die auf- und absteigenden Nervenfasern eine Faserplatte, die sogenannte Capsula interna (Evans und Miller, 1993; Evans und DeLahunta, 2010; Stoffel, 2011). In Richtung Cortex fasern sich die Nervenfasern der Capsula interna auf. Dies wird Corona radiata genannt (Stof-

fel, 2011). Weiße Fasern der Radiatio corporis calosi und der Corona radiata verbinden sich im Inneren (Evans und Miller, 1993). Diese Masse weißer Substanz in Zentrum der Hemisphären wird als Centrum semoviale bezeichnet (Evans und Miller, 1993; Evans und DeLahunta, 2010). Im Dorsalschnitt ist das Centrum semiovale als halbovales Areal zu erkennen (Nickel et al., 2004).

Nach dem stammesgeschichtlichen Ursprung werden am Hirnmantel drei Abschnitte unterschieden (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Die beiden phylogenetisch alten Abschnitte, das basale Paleo- und mediale Archipallium sind an der Bildung des Riechhirns, Rhinencephalon, beteiligt (Nickel et al., 2004). Auf die für die vorliegende Arbeit wichtigen Anteile des Riechhirns wird im Kapitel über den Lobus piriformis sowie den Hippocampus genauer eingegangen. Der entwicklungsgeschichtlich neuste Abschnitt, das Neopallium befindet sich dorsolateral sowie zum Teil auch medial an den beiden Hemisphären (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).

Die Grenze des Neopalliums zum Archi- und Paleopallium stellen lateral der Sulcus rhinalis lateralis sowie medial die Sulci cinguli, genualis und splenialis dar (Nickel et al., 2004). Das Neopallium besitzt sowohl ein art-, als auch ein rasse- und individualspezifisches Windungsmuster aus Sulci, Furchen und Gyri, Windungen (Nickel et al., 2004). Diese vergrößern die Gehirnoberfläche und die Ausprägung nimmt mit zunehmendem Entwicklungsgrad und zunehmender Größe der Tierart zu (Nickel et al., 2004). Das Windungsmuster kann zur Beschreibung der Lokalisation innerhalb des Hirnmantels herangezogen werden. Eine Vereinheitlichung ist aufgrund der insbesondere rasse- und individualspezifischen Unterschiede schwierig (Nickel et al., 2004). Die wichtigsten Sulci und Gyri sind in Abbildung 3a und b dargestellt.



Abbildung 3a und b: Dorsal- (a) und Lateralansicht (b) eines Hundegehirns. Darstellung der wichtigsten Sulci (1-15) und Gyri (A-I)

1 Fissura longitudinalis, 2 Sulcus cruciatus, 3 Sulcus marginalis, 4 Sulcus ectomarginalis, 5 Sulcus suprasylvius, 6 Sulcus postcruciatus, 7 Sulcus coronalis, 8 Sulcus proreus, 9 Sulcus praesylvius, 10 Sulcus ectosylvius, 11 Fissura pseudosylvius, 12 Sulcus rhinalis lateralis (rostral), 13 Sulcus rhinalis lateralis (caudal)

A Gyrus frontalis, B Gyrus proreus, C Gyrus praecruciatus, D Gyrus postcruciatus, E Gyrus endomarginalis, F Gyrus marginalis, G Gyrus ectomarginalis, H Gyrus suprasylvius, I Gyrus ectosylvius, J Bulbus olfactorius, K Pedunculus olfactorius, L Gyrus porerus, M Gyrus rostral composite, N Gyrus sylvianus, O Gyrus caudal composite, P Lobus piriformis, Q Kleinhirn

Die Gliederung des Hirnmantels kann nach der Lage zum Schädelknochen (Nickel et al., 2004; Evans und DeLahunta, 2010) oder nach funktionellen Gesichtspunkten erfolgen (Nickel et al., 2004). Nach der Lage erfolgt eine Unterteilung in die Lobi cerebri (Nickel et al., 2004; Evans und DeLahunta, 2010). Man unterscheidet den Lobus frontalis, den Stirnlappen; den Lobus parietalis, den Scheitellappen; den Lobus occipitalis, den Hinterhauptslappen; den Lobus temporalis, den Schläfenlappen sowie die Insula cerebri, die Insel (Nickel et al., 2004).

Die Lage und die Grenzen der Lobi cerebri des Neopalliums sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Lobi cerebri	Lage	Grenzen	
Lobus frontalis	rostral	Ventral: Sulcus rhinalis lateralis und medialis;	
		caudolateral: Fissura pseudosylvia und Linie	
		zwischen dieser Fissur und dem Sulcus crucia-	
		tus; caudodorsal: Sulcus cruciatus	
Lobus parietalis	dorsal	Lateral: Sulcus suprasylvius; medial: Sulcus	
		cinguli; cranial: Sulcus cruciatus; caudal: Linie	
		im Transversalschnitt, die den Balkenwulst	
		berührt	
Lobus temporalis	bbus temporalis ventral Ventral vom Lobus parie		
Ĩ		pitalis gelegen; ventral und medial: Pars cauda-	
		lis des Sulcus rhinalis lateralis respektive medi-	
		alis	
Lobus occipitalis	caudal	Cranial: Linie im Transversalschnitt die den	
Lobus occipitans	caudai	Balkanumlet herührt	
		Barkenwuist berunit	
Insula cerebri ventra		Am Grunde der Fissura pseudosylvia bzw. Fis-	
		sura sylvia gelegen; vom Operculum bedeckt;	
		topographische Beziehung zum Stammteil der	
		Hemisphären	

Leigh et al. (2008) erstellen einen Magnetresonanztomographie-Atlas des Gehirns des Hundes, in dem die Autoren besonders auf klinische relevante Strukturen eingehen, die in Verbindung mit neurologischen Ausfällen stehen. Die Untersuchung erfolgt bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Läsionen im Bereich des Cortex cerebri können nach den Autoren beispielsweise mit generalisierten oder fokalen Anfällen einhergehen. Die Autoren berichten, dass es sich zum Teil schwierig darstellt, die Grenzen der einzelnen Lobi deutlich zu erkennen. Ähnlich wie Nickel et al. (2004) beschreiben Leigh et al. (2008) den Lobus frontalis als den Gehirnan-

teil rostral des Sulcus cruciatus, den Lobus parietalis als den Gehirnanteil dorsal des Sulcus suprasylvius, caudal des Sulcus cruciatus bis zum hinteren Drittel der Hemisphären, den Lobus occipitalis als das hintere Drittel der Hemisphären sowie den Lobus temporalis als den Gehirnanateil ventral des Sulcus suprasylvius und dorsal des Sulcus rhinalis.

Im Cortex cerebri erfolgt die bewusste Wahrnehmung, Interpretation und Verknüpfung neuronaler Informationen (Stoffel, 2011). Funktionell lässt sich die Großhirnrinde in landkartenförmige motorische, sensible sowie sensorische Rindenfelder, Areae, einteilen. Diese unterscheiden sich zum Teil im Aufbau ihrer Nervenzellen. Die Grenzen der Rindenfelder sind allerdings schwierig festzulegen (Nickel et al., 2004). Die Felder wurden teils anhand von Experimenten und teils anhand von Läsionen bei neurologischen Erkrankungen ermittelt (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Man unterscheidet zwischen somatotopen Projektionsfeldern sowie Assoziationsfeldern (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Nickel et al., 2004). In die vergleichsweise gut begrenzten somatotopen Rindenfelder erfolgt die efferente oder afferente Projektion von Organen der Sinneswahrnehmungen oder aus bestimmten Körperregionen (Nickel et al., 2004). Die motorischen Rindenfelder sind beispielsweise an der willkürlichen Bewegung beteiligt (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Nickel et al., 2004). Die Assoziationsfelder hingegen zeigen keine Verbindung zur Köperperipherie, sondern dienen vielmehr der Verknüpfung der Projektionsfelder untereinander. Sie befinden sich zwischen den Projektionsfeldern (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). In den Assoziationsfeldern erfolgt die Interpretation neuronaler Informationen (Stoffel, 2011). Die Assoziationsfelder im Bereich des rostralen Endes der Hemisphären sind von Bedeutung für intelligentes Verhalten. Läsionen in diesem Bereich können sich in Form von Aggressivität, verminderter Aufmerksamkeit oder hyperaktiver Bewegung äußern (Evans und Miller, 1993).

Die Area motoria, das motorische Rindenfeld befindet sich beim Hund im Bereich des Lobus frontalis in der rostralen Hälfte des Gyrus postcruciatus und coronalis sowie im ventrolateralen Bereich des Gyrus praecruciatus bis ventral zum Sulcus praesylvius (König, 2004; Nickel et al., 2004). Über gekreuzte Pyramidenbahnen steht die Area motoria mit der Muskulatur der kontralateralen Seite in Verbindung (König, 2004). Im Gegensatz zum Menschen ist die Bedeutung der motorischen Rindenfelder beim Tier geringer. Auch bei einer Läsion in der Area motoria kommt es nicht zwangsläufig zu Lähmungen der kontralateralen Seite, solange die subkortikalen motorischen Zentren intakt sind. Die Area motoria ist von Bedeutung für erlernte Bewegungen (Nickel et al., 2004).

Die Area sensoria, das sensible Rindenfeld des Hundes befindet sich unmittelbar caudal der Area motoria in der hinteren Hälfte des Gyrus postcruciatus sowie im Gyrus suprasylvius rostralis (König, 2004; Nickel et al., 2004). Das Projektionsfeld der Area sensoria contralateralis erhält Informationen aus der kontralateralen Seite (Nickel et al., 2004). Im Gyrus ectosylvius befindet sich außerdem die Area sensoria bilateralis. Dieses erhält Informationen aus beiden Körperhälften (Nickel et al., 2004).

Die Area optica, die Sehsphäre, des Hundes liegt caudal im Lobus occipitalis im Bereich des Gyrus splenialis, caudal im Gyrus marginalis und endomarginalis sowie im Gyrus occipitalis (Nickel et al., 2004). Wird die Area optica beidseits entfernt führt dies zur Rindenblindheit (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).

Die Area acustica, die Hörsphäre, befindet sich beim Hund im Bereich des Lobus temporalis im Gyrus ectosylvius sowie im Gyrus sylvius (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Im welchem Bereich die Wahrnehmung erfolgt, hängt von der Frequenz ab (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).

Die primäre Riechsphäre befindet sich im Lobus piriformis sowie in der Area olfactoria (König, 2004; Nickel et al., 2004).

Die Geschmackssphäre liegt im Bereich der Insula cerebri (Nickel et al., 2004).

2.6.3 Thalamus

Der zum Thalamencephalon gehörende Thalamus ist neben dem Hypothalamus und Subthalamus Bestandteil des Diencephalon (Nickel et al., 2004). Die Einteilung des Diencephalon ist in der Literatur nicht einheitlich (Nickel et al., 2004). Andere Autoren unterteilen diesen in den Epithalamus, Thalamus, Hypothalamus sowie Subthalamus (Achilles, 2005). Außer dem Thalamus gehören auch der Epithalamus und Metathalamus zum Thalamencephalon (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011).

Der Thalamus besitzt eine andeutungsweise dreieckige Form dessen Spitze in Richtung Foramen interventriculare und Fornixsäule zeigt. Die Oberfläche des Thalamus weist eine geringgradige Wölbung auf (Nickel et al., 2004). Die laterale Begrenzung des Thalamus stellt die Capsula interna dar (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010). Über die Capsula interna und die Radiatio thalami ist der Thalamus mit dem Telencephalon verbunden (Nickel et al., 2004). Medial grenzt der Thalamus an den III. Ventrikel, dorsal be-

findet sich eine dünne Markschicht (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Über die Adhaesio interthalamica sind die Thalami jeder Seite zum Teil miteinander verbunden (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010).

Betrachtet man den inneren Aufbau des Thalamus, so setzt sich dieser aus mehreren Kernbezirken zusammen (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Nickel et al., 2004; Evans und DeLahunta, 2010; Stoffel, 2011). Durch weiße Faserzüge, Laminae medullares thalami werden diese in eine laterale, mediale sowie dorsale Kerngruppe, die sich wiederum aus einer Vielzahl von Kernen zusammensetzen, unterteilt (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Die Nomenklatur der einzelnen Kerne ist in der Literatur unterschiedlich (Achilles, 2005). Die Kerne des Thalamus können allgemein in spezifische und unspezifische Kerne unterteilt werden. Der Unterschied besteht darin, dass spezifische Kerne Afferenzen aus definierten Bereichen in der Peripherie erhalten und in bestimmte Areale der Cortex cerebri projizieren (Achilles, 2005; Stoffel, 2011). Unspezifische Kerne hingegen empfangen Afferenzen von unterschiedlichen Sinnesorganen und projizieren erst nach Umschaltung in den Basalganglien in den Cortex cerebri (Achilles, 2005). Der Nucleus ventralis rostralis thalami sowie der Nucleus ventralis caudalis thalami zählen zu den spezifischen, alle anderen Kerne zu den unspezifischen Kerngebieten (Stoffel, 2011).

Funktionell ist die Bedeutung des Thalamus komplex (Achilles, 2005). Der Thalamus stellt eine wichtige Umschalt- und Kontrollstelle für afferente und efferente Bahnen zwischen Hirnstamm und Endhirn sowie dem Rückenmark dar (Nickel et al., 2004). Der Thalamus gilt als "Tor zum Bewusstsein", da außer dem Geruchssinn alle afferenten Erregungen im Thalamus verarbeitet und umgeschaltet werden, bevor die bewusste Wahrnehmung im Cortex cerebri erfolgt (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Aufgrund der zahlreichen Verbindungen erfolgt außerdem eine integrative und koordinierende Verknüpfung mit affektiven Tönungen (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Über das extrapyramidale motorische System wirkt der Thalamus des Weiteren auf die Motorik (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).

Kraft et al. (1989) dokumentieren die anatomischen Verhältnisse im Gehirn des Hundes in der Magnetresonanztomographie. Die zum Diencephalon gehörenden Strukturen können nach den Autoren bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla unterschieden werden (Kraft et al., 1989).

45

Leigh et al. (2008) berichten, dass Läsionen im Bereich des Thalamus klinisch unter anderem mit generalisierten oder fokalen Anfällen, Pleurothotonus, dem "Hemi-inattention syndrome" oder dem "Thalamic pain syndrome" einhergehen (Leigh et al., 2008).

2.6.4 Hippocampus

Der Hippocampus gehört zum limbischen System und befindet sich in der Pars limbica rhinencephali (Nickel et al., 2004). Die Hippocampusformation setzt sich aus mehreren Bestandteilen zusammen: dem Gyrus dentatus, dem eigentlichen Hippocampus sowie dem Subiculum, welches die mediale Fortsetzung des Gyrus parahippocampalis darstellt (Evans und Miller, 1993). Der Gyrus parahippocampalis setzt sich im Lobus piriformis fort (Nickel et al., 2004).

Der Hippocampus wird auch Ammonshorn oder Cornu ammonis genannt (Nickel et al., 2004). Die Hippocampusformation befindet sich in der Tiefe des Gyrus parahippocampalis und des Lobus piriformis (Evans und Miller, 1993). Sie besitzt eine halbkreisförmige Form, welche sich nach rostral konkav darstellt (Evans und Miller, 1993). Durch den Sulcus hippocampi wird das Ammonshorn in dorsaler Richtung S-förmig eingerollt (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Die innere Wand des Hippocampus wird durch weiße Fasern, den Alveus gebildet. Medial gehen am freien Rand dünne Fransen, die Fimbria hippocampi aus dem Alveus hervor (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Diese gehen in die Fornix über (Evans und Miller, 1993).

Funktionell gehört der Hippocampus zum limbischen System (Nickel et al., 2004). Das limbische System befindet sich als doppeltes Ringsystem um das Corpus callosum, das Zwischenhirn und die Basalganglien (Achilles, 2005). Das limbische System ist kein anatomisch scharf abgrenzbarer Bereich, sondern ein funktionelles Zusammenspiel zahlreicher Strukturen (Stoffel, 2011). Die Strukturen sind beteiligt am emotionalen Verhalten (Evans und Miller, 1993). Über die Ausdehnung liegen unterschiedliche Angaben in der Literatur vor (Stoffel, 2011). Nickel et al. (2004) zählen zum limbischen System die Area praecommissuralis, den Lobus limbicus mit dem Gyrus cinguli, dem Indusium griseum, dem Gyrus parahippocampalis und der Hippocampusformation sowie mehrere subkortikale Zentren, unter anderem das Corpus amygdaloideum, das Corpus mamillare, die Nuclei rostrales thalami, die Nuclei habenulae, den Nucleus ventromedialis hypothalami, die Formatio reticularis und den Nucleus intercruralis mesencephali.

Die Strukturen des limbischen Systems zeigen zahlreiche Verknüpfungen sowohl untereinander, als auch mit subkortikalen Projektionsgebieten im Zwischen- und Mittelhirn sowie mit

vegetativen Kerngebieten (Nickel et al., 2004). Somit stellt das limbische System eine wichtige Verbindung zwischen dem vegetativen und somatischen Nervensystem dar (Stoffel, 2011). Ein wichtiger Schaltkreis, der mit dem limbischen System in Verbindung steht, ist beispielsweise der PAPEZ-Kreis. Dieser verknüpft somatische und vegetative Funktionen mit subjektiven Empfindungen (Achilles, 2005). Der Kreis geht vom Hippocampus über die Fornix, das Corpus mamillare, den Tractus mamillothalamicus zum Thalamus und über den Gyrus cinguli wieder zum Hippocampus (Achilles, 2005; Stoffel, 2011).

Das limbische System ist insgesamt als Regulationszentrum für die Lebens- und Arterhaltung zu sehen (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011) und beeinflusst den viszeralen sowie psychosomatisch-emotionalen Bereich (Achilles, 2005). Außerdem ist der Hippocampus am Lernprozess sowie am Gedächtnis beteiligt (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Achilles, 2005).

Da das limbische System Bedeutung für Emotion sowie Kognition hat, zeigen sich klinisch bei Läsionen im Bereich des limbischen Systems Verhaltensänderungen (Stoffel, 2011) und Aggressionen (Leigh et al., 2008).

2.6.5 Basalganglien

Der Nucleus caudatus, liegt in der Tiefe der Großhirnhemisphären (Achilles, 2005) im Stammanteil des Telencephalon (Nickel et al., 2004). Neben dem Nucleus caudatus zählen weitere graue Kernbezirke, wie das Putamen, das Claustrum, das Corpus amygdaloideum sowie das Pallidum zu den Basal- oder Stammganglien (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Putamen und Pallidum werden zusammen als Nucleus lentiformis zusammengefasst (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Der Ganglienhügel verbindet die Großhirnhemisphären über das Zwischenhirn mit dem Hirnstamm (Nickel et al., 2004).

Der Nucleus caudatus besitzt eine längliche, keulenförmige Form (Nickel et al., 2004) und liegt unmittelbar seitlich der Wand des Seitenventrikels (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004). Von rostral nach caudal werden drei Abschnitte unterschieden, das Caput, der Corpus sowie die Cauda nuclei caudati (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010). Das Caput nuclei caudati liegt im Bereich des Cornu rostrale des Seitenventrikels. Das Corpus befindet sich neben der Pars centralis ventriculi lateralis. Die Cauda nuclei caudati zieht bis zur Spitze des Cornu temporale ventriculi lateralis (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011).

Der Nucleus caudatus wird durch Nervenfasern, welche die sogenannte Capsula interna bilden, vom weiter außen liegenden Nucleus lentiformis getrennt (König, 2004; Nickel et al., 2004). Insgesamt werden diese als Corpus striatum bezeichnet (Nickel et al., 2004). Die Capsula externa trennt den Nucleus lentiformis vom Claustrum, die Capsula extrema das Claustrum von der Inselrinde (König, 2004; Nickel et al., 2004).

In der magnetresonanztomographischen Untersuchung ermöglicht der Weichteilkontrast zwischen weißer und grauer Substanz die Differenzierung des Nucleus caudatus und der Capsula interna (Kraft et al., 1989). Leigh et al. (2008) berichten, dass es bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla schwierig ist, die einzelnen Ganglienhügel darzustellen, aufgrund der geringen Größe der Strukturen sowie des geringen Gewebekontrastes.

Funktionell stellen die Basalganglien Schaltstellen zwischen den Großhirnhemisphären und dem Zwischenhirn dar und bilden einen Teil des motorischen Systems (Nickel et al., 2004). Die Basalganglien sind, mit Ausnahme des Claustrums, insbesondere an der willkürlichen Bewegung beteiligt (Evans und Miller, 1993). Vom Nucleus caudatus, der sich aus vielen kleinen Neuronen zusammensetzt, ziehen Efferenzen zum im Mittelhirn gelegenen Pallidum, welches zum extrapyramidalen System gehört sowie zur Substantia nigra, welches Bestandteil des zentral motorischen Systems ist. Afferenzen stellen Verbindung zum Thalamus, dem Cortex und der Substantia nigra her (Nickel et al., 2004). Insbesondere durch Inhibition werden in den Basalganglien Impulse der willkürlichen Bewegung von der Area motorica der Großhirnrinde zu den motorischen Kernen im Hirnstamm und Rückenmark beeinflusst (Evans und Miller, 1993).

2.6.6 Lobus piriformis

Der Lobus piriformis befindet sich in der Pars basalis rhinencephali. Die Pars basalis rhinencephali bezeichnet im engeren Sinne den olfaktorischen Teil des Riechhirns (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011).

Der rostrale Anteil der Pars basalis rhinencephali wird durch die Bulbi olfactorii gebildet (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Die Fila olfactoria des Nervus olfactorius ziehen durch die Siebbeinplatte zum Bulbus olfactorius (König, 2004). Nach caudal geht der Bulbus olfactorius über den Pedunculus olfactorius in den Gyrus olfactorius medialis sowie den Gyrus olfactorius lateralis über. Zwischen den beiden Riechwindungen liegt ein dreieckiges Riechfeld, das Trigonum olfactorium (König, 2004; Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Unmittelbar caudal

davon folgt die Substantia perforata rostralis, die mit dem Trigonum olfactorium die Area olfactoria bildet (König, 2004; Nickel et al., 2004).

Der Gyrus olfactoris medialis, der durch den Sulcus rhinalis medialis begrenzt wird, geht in die Pars septalis rhinencephali über (Nickel et al., 2004). Der Gyrus olfactorius lateralis hingegen, der durch den Sulcus rhinalis lateralis begrenzt wird, setzt sich nach caudal in den Lobus piriformis fort (König, 2004; Nickel et al., 2004).

Der Lobus piriformis besitzt eine stumpfe, kegelförmige Form (Nickel et al., 2004). Die Grenze lateral zum Neopallium bildet die Pars caudalis des Sulcus rhinalis lateralis (Abbildung 3b). Medial liegt keine scharfe Begrenzung zur Pars limbica rhinencephali vor (Nickel et al., 2004). Der Gyrus parahippocampalis zählt sowohl zum Lobus piriformis als auch zur Pars limbica rhinencephali (Stoffel, 2011). Unterhalb des Lobus piriformis befindet sich das Corpus amygdaloideum (König, 2004; Nickel et al., 2004).

Über den Tractus olfactorius lateralis gelangen Geruchswahrnehmungen zur primären Riechrinde des Lobus piriformis. Funktionell stellt die Rinde des Lobus piriformis zusammen mit dem Corpus amygdaloideum das kortikale Projektionsgebiet der Geruchswahrnehmung dar (Nickel et al., 2004). Im Gegensatz zu den übrigen Sinneswahrnehmungen erfolgt beim Geruchssinn keine Umschaltung im Thalamus (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Am Übergang des Lobus piriformis zum Gyrus parahippocampalis befinden sich sekundäre Riechrindenbezirke. Durch die Verbindung des Lobus piriformis zum limbischen System werden Geruchswahrnehmungen außerdem affektiv-emotional beeinflusst (König, 2004; Nickel et al., 2004).

2.6.7 Gefäße des Gehirns

Die Versorgung des Gehirns mit arteriellem Blut erfolgt beim Hund hauptsächlich über die A. carotis interna, einem Endzweig der A. carotis communis. Zum Teil gelangt auch Blut über die A. basilaris ins Gehirn (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Stoffel, 2011) (Abbildung 4).

Durch den Canalis caroticus gelangt die A. carotis interna beidseits in die Schädelhöhle (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010). Unterhalb der Hirnhäute zweigt sie sich in ein arterielles Ringsystem an der Hirnbasis, dem so genannten Circulus arteriosus cerebri, auf (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005) (Abbildung 4). Nur beim Hund ist das Ringsystem vollständig geschlossen (König, 2004).

Alle großen zerebralen Arterien verlaufen oberflächlich am Telencepahlon und entlassen kleinere Arterien und Arteriolen, die einerseits als Rami corticalis die Hirnrinde von Großund Kleinhirn und andererseits als Rami centrales den Markkörper versorgen (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Die Arteriolen münden in ein engmaschiges Kapillarnetz, das in der grauen Substanz dichter ist, als in der weißen Substanz (König, 2004). Die Blut-Hirn-Schranke, die vom Endothel der Kapillaren und Gliazellen gebildet wird, vermindert die Durchlässigkeit zwischen Blutgefäßen und Hirngewebe (König, 2004).

Von dem Circulus arteriosus cerebri zweigen jederseits drei Aa. cerebri - die Aa. cerebri rostrales, mediae sowie caudales - zur Blutversorgung des Großhirns ab (Stoffel, 2011).

Die A. cerebri rostralis bildet auf jeder Seite den kranialen Anteil des Ringsystems und steht über die A. communis rostralis mit der Gegenseite in Verbindung. Außerdem geht aus der A. cerebri rostralis die A. opthalmica interna ab, die zusammen mit dem Nervus opticus durch den Canalis opticus zur Orbita verläuft sowie die A. ethmoidalis interna, die sich in Richtung Fossa ethmoidalis fortsetzt (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Die Endzweige der Aa. cerebri rostrales versorgen die graue und weiße Substanz in den vorderen zwei Drittel der beiden Hemisphären (Stoffel, 2011).

Im Bereich der Einmündung der A. carotis interna in den Circulus arteriosus cerebri zweigt beidseits die A. cerebri media ab, das am kräftigsten ausgeprägte Hirngefäß (Stoffel, 2011). Die Zweige der A. cerebri media sind für die Blutversorgung des gesamten dorsolateralen Anteils der Hemisphären und den Stammteil des Endhirns zuständig (Stoffel, 2011).

Nach kaudal erfolgt über die A. communicans caudalis die Verbindung der A. carotis interna mit der A. basilaris (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005). Die A. communicans caudalis entlässt die A. cerebri caudalis, die nach medial in Richtung Hippocampusformation zieht. Wie die A. cerebri rostralis ist die A. cerebri caudalis an der Versorgung der medialen Anteile des Hirnmantels beteiligt (Stoffel, 2011).

Vom Circulus arteriosus cerebri gehen außerdem die A. cerebelli rostralis zur Versorgung des Kleinhirns ab. Die A. cerebelli caudalis hingegen gehen aus der A. basilaris hervor (Evans und DeLahunta, 2010; Stoffel, 2011). Die Zweige zur Versorgung des Mittelhirns werden aus der A. cerebelli caudalis, der A. basilaris sowie der A. vertebralis entlassen (Stoffel, 2011). Die A. basilaris wird über mehrere Gefäße mit Blut versorgt. Einerseits stellt sie die Fortsetzung der A. spinalis ventralis dar, andererseits ist sie über Anastomosen mit den Aa. vertebra-

les verbunden (Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010). Diese sind über Anastomosen außerdem mit der A. occipitalis verbunden (Achilles, 2005).

Die Venen im Gehirn zeigen einen unabhängigen Verlauf von den Arterien (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Evans und DeLahunta, 2010; Stoffel, 2011). Das Blut aus den dorsalen, basalen und inneren Venen gelangt in die Sinus durae matris, welche sich in ein dorsales und ventrales System gliedert (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005).



Abbildung 4: Schematische Darstellung des Circulus arteriosus, der zuführenden Gefäße sowie der abgehenden Arterien an der Basis des Gehirns in der Ventralansicht (nach König, 2004).

1 Arteria (A.) spinalis ventralis, 2 Ast der A. vertebralis, 3 A. basilaris, 4 A. carotis interna, 5 Circulus arteriosus, 6 A. cerebri media, 7 A. communicans rostarlis 8 A. cerebri caudalis, 9 A cerebelli rostralis

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methode

3.1.1 Gerätebeschreibung

Die magnetresonanztomographische Untersuchung wird mit einem "Gyroscan Intera 1.0 Tesla" Magnetresonanztomographen der Firma Philips durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein durch Helium gekühltes, geschlossenes, supraleitendes System mit einer Feldstärke von einem Tesla (Abbildung 5). Für alle Sequenzen wird eine "Sense Flex M Spule" der Firma Philips verwendet (Abbildung 7). Das erforderliche Kontrastmittel für die magnetresonanztomographische Untersuchung wird mittels eines Doppelkopfinjektors der Firma Med Tron appliziert (Abbildung 6).



Abbildung 5: Magnetresonanztomograph "Gyroscan Intera 1.0 Tesla" der Firma Philips



Abbildung 6: Injektor der Firma Med Tron. Auf der linken Seite befindet sich Kontrastmittel und auf der rechten Seite Sterofundin ISO-Infusionslösung.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN



Abbildung 7: Sens Flex M Spule der Firma Philips

Die Rekonstruktion der Datensätze erfolgt mit der Software von Philips. Die Auswertung der mittels dynamischer Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie gewonnen Daten wird mit Hilfe des Perfusionsanalyseprogramms "T2-Neuro Perfusion" der Firma Philips in der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich durchgeführt.

3.1.2 Untersuchungsgut

Im Rahmen der Studie werden 11 gesunde, mesocephale Hunde der Rasse Beagle untersucht. Ein Hund wird aufgrund technischer Probleme bei der Kontrastmittelinjektion aus der Studie ausgeschlossen und wird bei der Auswertung der Daten nicht mit berücksichtigt. Zwei weitere Hunde (Lilly Q 346 und Lotte Q 348) werden aufgrund von Artefakten durch den Mikrochip beziehungsweise durch die Spule aus der statistischen Auswertung der Daten ausgeschlossen. Die Hunde stammen aus der Blutspendekolonie der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen und wurden von der Firma Bayer AG übernommen. Der Tierversuchsantrag für diese Studie mit dem Geschäftszeichen V 54 - 19 c 20 15 (1) GI 18/17 Nr. 78/2011 wurde am 24.10.2011 vom Regierungspräsidium Gießen genehmigt. Die Untersuchungen wurden im Zeitraum vom 25.10.2011 bis zum 9.11.2011 durchgeführt. Das Alter der Tiere liegt zwischen 21 und 35 Monaten. Im Durchschnitt sind die Hunde 29,9 Monate alt. Zwei Tiere sind männlich und sechs Hunde sind weiblich. Das Körpergewicht der Hunde schwankt zwischen 7,1 und 13 kg KM. Im Durchschnitt wiegen die Tiere 9,7 kg KM. Das Alter, Geschlecht und Gewicht der untersuchten Hunde ist in Tabelle 3 dargestellt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Hund	Alter (Monate)	Geschlecht	Gewicht (kg)
Bruno Q 100	30	m	13
Elfriede Q 023	33	w	9,5
Erika Q 017	41	w	9,4
Erna Q 345	24	w	7,1
Jolante Q 022	35	w	9,3
Mathilde Q 365	23	w	11
Mia P 801	32	w	8,3
Oskar P 838	21	m	10,3

Tabelle 3: Alter, Geschlecht und Gewicht der untersuchten Hunde

w= weiblich; m= männlich; kg= Kilogramm

3.1.3 Klinische Untersuchung

Vor der Narkoseeinleitung für die Magnetresonanztomographie wird bei den Tieren eine allgemeine klinische Untersuchung mit Beurteilung des Allgemeinbefindens, der Körpertemperatur, des Pulses, der Atmung, der Schleimhäute sowie eine Untersuchung des Herzkreislaufapparates durchgeführt.

3.1.4 Narkosemanagement

Alle Hunde erhalten zwei Venenkatheter. Ein Venenkatheter wird in die Vena cephalica antebrachii und ein Venenkatheter in die Vena saphena platziert. Die Prämedikation erfolgt mit Diazepam in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KGW) intravenös. Zur Narkoseeinleitung wird Propofol (2,0-4,0 mg/kg KGW) intravenös bis zum Effekt appliziert. Die Erhaltung der Narkose erfolgt über die intravenöse Gabe von Propofol (2,0-4,0 mg/kg KGW). Alle Tiere erhalten nach Wirkungseintritt der verabreichten Narkotika einen Trachealtubus und über den Venenkatheter in der Vena saphena Vollelektrolytlösung als Infusion im fünffachen Erhaltungsbedarf (10 ml/kg/h). Während der magnetresonanztomographischen Untersuchung erfolgt die Erhaltung der Narkose mit 1,5-2 Prozent Isofluran in einem Druckluft/Sauerstoff-Gemisch. Die Tiere werden während der Magnetresonanztomographie maschinell beatmet.

Zur Überwachung der Narkose werden regelmäßig klinische Kontrollen durchgeführt. Vor und nach der Magnetresonanztomographie werden Temperaturkontrollen, nichtinvasive Blut-
druckmessungen (Gerät der Firma S+B medVet GmbH System und Beratung, Seriennummer 342V133) sowie venöse Blutgasanalysen durchgeführt. Des Weitern werden die Hunde vor und nach der Magnetresonanztomographie mittels eines mobilen Pulsoximeters und Kapnographen der Firma Nellcor überwacht. Während der Magnetresonanztomographie wird während der gesamten Untersuchung bei maschineller Beatmung endexpiratorisches Kohlendioxid abgeleitet. In fünf- bis zehnminütigen Abständen werden die Daten dokumentiert. Au-Berdem werden die Hunde an ein Elektrokardiogramm angeschlossen.

Tabelle 4: Narkosezeiten der untersuchten Hunde vor der Durchführung der Magnetresonanztomographie

Hund	Narkosezeit
Bruno Q 100	148 Minuten
Elfriede Q 023	55 Minuten
Erika Q 017	70 Minuten
Erna Q 345	70 Minuten
Jolante Q 022	22 Minuten
Mathilde Q 365	60 Minuten
Mia P 801	18 Minuten
Oskar P 838	66 Minuten

Im Rahmen weiterer Studien sind die Beagle bereits vor der Durchführung der Magnetresonanztomographie unterschiedliche Zeit in Vollnarkose. Die Narkosezeiten vor der Durchführung der Magnetresonanztomographie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

3.1.5 Lagerung

Zur magnetresonanztomographischen Untersuchung werden die untersuchten Hunde in Brustbauchlage gebracht und mittels Schaumstofflagerungshilfen und vom Hersteller des Magnetresonanztomographen vorgesehenen Fixier-Bändern der Kopf in gerader Position gelagert (Abbildung 8 und 9). Der Doppelkopfinjektor der Firma Med Tron wird an den Venenzugang in der Vordergliedmaße angeschlossen.



Abbildung 8: Sternale Lagerung des Hundes im MRT, links im Bild Injektor der Firma Med Tron



Abbildung 9: Sternale Lagerung eines Beagles vor der Gantry zur Demonstration der Positionierung, links im Bild Injektor der Firma Med Tron

3.1.6 Untersuchungsgang

Als Zentrum für die magnetresonanztomographische Untersuchung wird die Mitte des Kopfes angegeben. Zur Lokalisation der untersuchten Tiere und zur Planung der anschließenden Untersuchung werden im sogenannten "Survey" Übersichtsaufnahmen in drei Raumebenen angefertigt.

Um eine anatomische Übersicht zu erstellen und morphologische Veränderungen auszuschließen werden zunächst eine T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenz in dorsaler Schnittebene, eine T2-gewichtete Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) in transversaler Schnittebene sowie eine dorsal orientierte T1-gewichtete 3D Fast-Field-Echo-Sequenz (T1 3D FEE) angefertigt. Zudem wird eine dorsal orientierte T2-gewichtete Fast-Field-Echo-Sequenz (T2 FFE) mit der gleichen Schichtdicke, wie die Perfusionssequenzen sowie eine transversal orientierte T2-gewichtete Fast-Field-Echo-Sequenz (T2 FFE) akquiriert. Nach Kontrastmittelgabe wird eine weitere dorsal orientierte T1-gewichtete 3D Fast-Field-Echo-Sequenz (T1 3D FEE) durchgeführt. Die Voreinstellungen der Sequenzen sind für alle Untersuchungen gleich. In Tabelle 5 sind die wichtigsten Sequenzparameter zusammengefasst.

Anschließend wird die dynamische Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie durchgeführt. Für diese funktionelle magnetresonanztomographische Untersuchung wird eine spezielle T2*-gewichtete Perfusionssequenz verwendet. Dabei handelt es sich um eine dynamische Multi Slice Fast Field Echo (FFE)-Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz. Die wichtigsten Sequenzparameter sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Es werden zehn dorsal orientierte Schichten gleichzeitig untersucht. Die Schichtorientierung erfolgt dabei so, dass eine Schicht durch die breiteste Stelle des Nucleus caudatus und parallel zur Schädelbasis verläuft (Abbildung 10). Es handelt sich um eine dynamische Untersuchung. Nach Starten des Scans wird von allen zehn Schichten im Abstand von 1,6 Sekunden ein Bild akquiriert. Die Bildzahl liegt bei 40 Dynamiken pro Schicht. Bei der zehnten Dynamik erhalten die Hunde einen Bolus gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Dotarem®: 0,5 mmol/l, Wirkstoff: Gadotersäure, Firma Guerbet GmbH) in einer Dosierung von 0,4 ml/kg KGW (0,2 mmol/kg KGW). Die Dynamiken eins bis neun fungieren als Basiswert. Die Bolusgabe erfolgt mithilfe eines Doppelkopfinjektors der Firma Med Tron mit einer Injektionsrate von 5 ml/s über den vorliegenden Venenverweilkatheter in der Vena cephalica antebrachii. Unmittelbar nach dem Kontrastmittel werden 20 ml Sterofundin ISO-Infusionslösung über den Injektor verabreicht. Aufgrund der paramagnetischen Wirkung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels kommt es zum Signalabfall in T2*-gewichteten Aufnahmen.

	T2 dorsal	T2 FLAIR	T1 3D FFE	T2 FFE	T2 FFE
		transversal	dorsal	dorsal	transversal
ТЕ	85 ms	97,5 ms	12,1 ms	21 ms	21 ms
TR	4000 ms	3962 ms	600 ms	453 ms	454 ms
Flip-Winkel	90°	90°	90°	18°	18°
Schichtdicke	3,0 mm	4,0 mm	4,0 mm	5,0 mm	5,0 mm
Field of View	180 mm	180 mm	180 ms	160 mm	160 mm
TI		2000 ms			

Tabelle 5: Zusammenfassung der wichtigsten Sequenzparameter zur Erstellung einer anatomischen Übersicht und zum Ausschluss morphologischer Veränderungen

°= Grad; 3D= dreidimensional; FFE= Fast-Field-Echo-Sequenz; FLAIR= Fluid Attenuated Inversion Recovery Sequenz; mm= Millimeter; ms= Millisekunden; TE= Echozeit; TI= Inversionszeit; TR= Repetitionszeit

Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten Sequenzparameter der Perfusionssequenz

	T2* dorsal
ТЕ	30 ms
TR	806,5 ms
Flip-Winkel	40°
Schichtdicke	5,0 mm
Field of View	190 mm

°=Grad; mm= Millimeter; ms= Millisekunden; TE= Echozeit; TR= Repetitionszeit



Abbildung 10: T2-gewichteter Transversalschnitt auf Höhe des Nucleus caudatus. Die Schichtorientierung für die dorsal orientierte Perfusionssequenz erfolgt so, dass eine Schicht (die rote Linie Nummer acht) durch die breiteste Stelle des Nucleus caudatus verläuft.

3.1.7 Messung

Die Auswertung erfolgt an der EWS-Arbeitsstation "Extended MR Workspace 2.6.3.2. 2005" der Firma Philips in der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich mittels der Software "T2-Neuro Perfusion". Folgende Perfusionsparameter werden bestimmt: der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF), das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), die mittlere Verweildauer des Kontrastmittels, die "Mean Transit Time" (MTT) sowie die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelkonzentration, die "Time To Peak" (TTP). Des Weiteren zeigt das Software-Programm den Zeitpunkt bis zur Ankunft des Kontrastmittels, die "Time of Arrival" (T0) sowie den sogenannten "Delay" an. Der regionale zerebrale Blutfluss wird im Philips-Softwareprogramm "T2-Neuro-Perfusion" als "Index" bezeichnet. Das regionale zerebrale Blutvolumen wird "Negatives Integral" (NI) genannt. In Tabelle 7 sind die Perfusionsparameter mit den dazugehörigen Abkürzungen und Einheiten zusammengefasst.

Perfusionsparameter	Englische	Synonym	Abkürzungen	Einheit
	Bezeichnung			
Regionaler zerebraler Blut-	Regional Cerebral	Index	rCBF	ml/100g/min
fluss	Blood Flow			
Regionales zerebrales Blutvo-	Regional Cerebral	Negatives	rCBV	ml/100g
lumen	Blood Volume	Integral	NI	
Mittlere Verweildaure des	Mean Transit Time		MTT	s
Kontrastmittels				
Zeit bis zur maximalen Kon-	Time To Peak		TTP	s
trastmittelkonzentration				
Zeitpunkt der Ankunft des	Time of Arrival		Т0	s
Kontrastmittels				
	Delay			s

Tabelle 7: Übersicht über die ermittelten Perfusionsparameter mit den dazugehörigen Abkürzungen und Einheiten.

ml/100g= Milliliter pro hundert Gramm; ml/100g/min= Milliliter pro hundert Gramm pro Minute; s= Sekunden

Das Programm "T2 Neuro Perfusion" wird in der MR-Viewing-Umgebung der Philips Arbeitsstation geöffnet (Philips, 2008). Unten links auf dem Monitor der Arbeitsstation werden die mittels dynamischer Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie erzeugten Bilder angezeigt (Abbildung 11). Mit Hilfe der Maustaste ist sowohl eine Navigation durch die einzelnen Schichten, als auch durch die Dynamiken möglich (Philips, 2008). Rechts auf dem Monitor der Arbeitsstation sind zudem die zu den jeweiligen Schichten gehörigen Perfusionskarten sichtbar. Dabei entspricht die Farbskala dem Grad der Durchblutung - angegeben in ml/100g/min (Abbildung 11).

Zunächst wird die Perfusionssequenz bearbeitet. Mitabgebildete Strukturen außerhalb des Gehirns werden in der fünften Schicht ausgeschnitten. Dies geschieht im "Treshold"-Modus. Dieser kann durch Klick mit der Maustaste in das Bild über das Symbol "Interaction Mode" aktiviert werden (Abbildung 12a und b).



Abbildung 11: Arbeitsoberfläche des Programms "T2 Neuro Perfusion" der Firma Philips. Unten links im Bild ist Schicht 5 der Perfusionssequenzen dargestellt. Das Gehirn stellt sich hellgrau dar, die mitabgebildeten Strukturen außerhalb des Gehirns sind dunkelgrau. Rechts im Bild ist die Perfusionskarte für Schicht 5 abgebildet. Die Farben entsprechen dem Grad der Durchblutung in ml/100g/min analog zu der Farbskala rechts im Bild. Außerdem sind oben links im Bild die mittels Gamma Variate Fitting ermittelten Perfusionsparameter für die gesamte Schicht sichtbar. Des Weitern ist oben rechts im Bild die Zeitsignal-Intensität-Kurve für die gesamte Schicht zu sehen.



Abbildung 12a: Aktivierung des "Threshold-Modus". Durch Mausklick in das Bild kann über den "Interaction Mode" der "Threshold-Modus" für das Zuschneiden der Perfusionsbilder aktiviert werden.



Abbildung 12b: Zuschneiden der Perfusionssequenz. Mit Hilfe des "Threshold-Modus" werden in der fünften Schicht der Perfusionssequenz mitabgebildete Strukturen außerhalb des Gehirns ausgeschnitten.

Für die Berechnung der Perfusionsparameter bietet die Philips-Software "T2-Neuro Perfusion" mehrere Möglichkeiten. In dieser Studie werden, um absolute Werte zu erhalten, die Option für die Berechnung der Daten mittels "arterieller Input Funktion" (AIF) verwendet. Die AIF wird in der Arteria cerebri media auf der linken Seite bestimmt. Auf der dritten Schicht der zehn erzeugten dorsal orientierten Schnittebenen ist das Gefäß durch Navigation durch die Dynamiken zu erkennen. Die Option "arterielle Input Funktion" wird nach Aufrufen der dritten Schicht durch Mausklick in der linken oberen Toolbar auf dem Monitor der Arbeitsstation ausgewählt (Abbildung 13a). Über das Gefäß wird eine rechteckige ROI zur Bestimmung der AIF platziert (Abbildung 13b). Rechts im Bild erscheinen mehrere Voxel mit Kurven, von denen mindestens fünf Voxel mit repräsentativen Kurven ausgewählt und über das Symbol "Proceed" aktiviert werden (Philips, 2008) (Abbildung 13c). Dies dient der Software zur Bestimmung der für die weiteren Berechnungen benötigten AIF. In späteren Arbeitsschritten kann die AIF wieder gelöscht und anschließend neu eingezeichnet werden. Dies geschieht durch Mausklick auf das Perfusionsbild über das Symbol "Show/Hide" AIF und anschließend "Delete".



Abbildung 13a: Bestimmung der "arteriellen Input Funktion". Die Option "arterielle Input Funktion" wird nach Aufrufen der dritten Schicht durch Mausklick in der linken oberen Toolbar ausgewählt (roter Kreis).



Abbildung 13b: Bestimmung der "arteriellen Input Funktion". Im ersten Schritt wird eine rote rechteckige ROI über die A. cerebri media platziert (roter Pfeil). Rechts im Bild erscheinen mehrere Voxel mit Kurven



Abbildung 13c: Bestimmung der "arteriellen Input Funktion". Im zweiten Schritt werden fünf Kurven ausgewählt und über "Proceed" aktiviert.

Anhand des Programms können für eine AIF lediglich fünf Regionen, die untersucht werden sollen, sogenannte "Regions of Interest" (ROIs) gleichzeitig manuell eingezeichnet werden. Aufgrund der begrenzten Anzahl der ROIs, die pro AIF eingezeichnet werden konnen, wird zur Untersuchung des Einflusses von AIF und ROI auf die Messung und zur Festlegung der Reihenfolge und Anzahl der Messungen ein Vorversuch durchgeführt. Im ersten Schritt dieses Vorversuches wird jeweils eine ROI im Thalamus, im Hippocampus sowie im Lobus piriformis eingezeichnet und die einzelnen Perfusionsparameter mit acht unterschiedlichen AIFs ermittelt. Im zweiten Schritt werden bei einer definierten AIF in den drei anatomischen Regionen fünfzehnmal eine ROI festgelegt und ebenfalls die Perfusionsparameter bestimmt. Die relative Standardabweichung für die AIF (s_{AIF}) und die ROI (s_{ROI}) werden ermittelt. Diese liegt für den ungünstigsten Parameter (Region: Hippocampus, Messgröße: regionale zerebrale Blutvolumen) bei $s_{ROI} \approx 9,5$ Prozent und $s_{AIF} \approx 11,5$ Prozent. Der vergleichbare Einfluss von ROI und AIF auf die Schwankungen der Messung bestimmt das Schema der Hauptmessung.

Zum Einzeichnen der ROIs kann durch Klick mit der Maustaste in das Bild über das Symbol "Interaction Mode" der "Draw ROI"-Modus aktiviert werden (Philips, 2008) (Abbildung 14). Mit gedrückter Maustaste können die zu untersuchenden anatomischen Regionen umfahren und anschließend benannt werden (Philips, 2008). Die ROIs werden in unterschiedlichen Farben dargestellt. Für die eingezeichnete "Region of Interest" zeigt das Programm die oben genannten Perfusionsparameter im linken oberen Drittel auf dem Monitor der Arbeitsstation an. Des Weiteren ist für das definierte ROI im rechten oberen Drittel eine Zeitsignal-Intensität-Kurve in der gleichen Farbe wie das ROI sichtbar (Abbildung 15a und b). In späteren Arbeitsschritten kann die ROIs wieder gelöscht und anschließend neu eingezeichnet werden.



Abbildung 14: Aktivierung des "Draw ROI-Modus". Durch Mausklick in das Bild kann über den "Interaction Mode" der "Draw-ROI-Modus" zum Einzeichnen von "Regions of Interest" aktiviert werden.



Abbildung 15a: Einzeichnen von "Regions of Interest". Unten links im Bild ist die Schicht 3 der Perfusionssequenzen dargestellt. In rosa eingefärbt ist dort eine Region of Interest für den Lobus piriformis auf der linken Seite eingezeichnet. Rechts im Bild ist die Perfusionskarte für die Schicht 3 abgebildet. Oben links sind die Perfusionsparameter für die eingezeichnete Regions of Interest im Bereich des Lobus piriformis sichtbar. Außerdem ist oben rechts die Zeitsignal-Intensität-Kurven für die Regions of Interest im Bereich des Lobus piriformis in der Farbe rosa erkennbar. Zudem sind die Zeitsignal-Intensität-Kurven für die gesamte Schicht (gelbe Kurve) sowie für die AIF (rote Kurve) mit abgebildet.



Abbildung 15b: Einzeichnen von "Regions of Interest". Unten links im Bild ist Schicht 6 der Perfusionssequenzen dargestellt. In grün eingefärbt ist dort eine Region of Interest für die graue Substanz auf der rechten Seite eingezeichnet. In roter Farbe ist eine Region of Interest für das rechte Centrum semiovale zu sehen. Rechts im Bild ist die Perfusionskarte für die Schicht 6 abgebildet. Die Farben entsprechen dem Grad der Durchblutung in ml/100g/min analog zu der Farbskala rechts im Bild. Oben rechts sind die Perfusionsparameter für fünf Regions of Interest, unter anderem der grauen Substanz und des Centrum semiovale dargestellt. Die übrigen drei Regions of Interest sind in anderen nicht abgebildeten Schichten eingezeichnet. Oben rechts sind die Zeitsignal-Intensität-Kurven für die Regions of Interest erkennbar. Die Farben der ROIs entsprechen denen der Kurven.

Zu den untersuchten "Regions of Interest" zählen der Lobus piriformis, der Thalamus, der Nucleus caudatus, das Centrum semiovale, die graue Substanz der Großhirnrinde sowie der Hippocampus (Abbildung 16, 17, 18, 19, 20). Mit Hilfe der T2-gewichteten dorsal orientierten anatomischen Übersicht werden die einzelnen anatomischen Regionen auf den ebenfalls dorsal ausgerichteten Perfusionssequenzen identifiziert. Tabelle 8 gibt die jeweilige Schicht wieder, auf der die interessierende anatomische Region eingezeichnet wird. Bei der manuellen Einzeichnung der ROIs wird darauf geachtet, diese so groß wie möglich innerhalb der anatomischen Struktur auszuwählen. Außerdem wird ein besonderes Augenmerk darauf gelegt, die Einbeziehung großer Gefäße zu vermeiden. Gefäße werden auf den angezeigten Schichten der

Perfusionssequenzen dunkel dargestellt. Mittels Navigation durch die Dynamiken der Schichten sind diese zu erkennen.

Anatomische Regionen	Schicht
Lobus piriformis	3
Thalamus	4
Nucleus caudatus	5
Centrum semiovale	6
Graue Substanz	6
Hippocampus	6

Tabelle 8: Übersicht über die Schichten, auf denen die anatomischen Regionen eingezeichnet werden

Die sechs anatomischen Regionen werden jeweils auf der rechten und linken Seite des Gehirns untersucht, so dass insgesamt zwölf anatomische Regionen ausgewertet werden. Die einzelnen Perfusionsparameter werden zwölfmal in den zu untersuchenden anatomischen Regionen bestimmt. Auf Basis der ermittelten relativen Standardabweichung der AIF und der ROI auf die Messung wird die Hauptmessung wie folgt durchgeführt: im ersten Schritt wird eine AIF festgelegt. Anschließend werden ROIs in fünf beliebigen der insgesamt zu untersuchenden anatomischen Regionen eingezeichnet. Die ROIs werden beibehalten und zwei Mal wird eine neue AIF definiert. Anschließend werden sowohl die dargestellten ROIs, als auch die AIFs gelöscht. Im zweiten Durchlauf wird eine neue AIF festgelegt. In fünf weiteren beliebigen anatomischen Regionen werden ROIs eingezeichnet. Auch diese ROIs werden beibehalten und zwei Mal wird eine neue AIF bestimmt. Insgesamt wird der Vorgang vier Mal wiederholt, so dass jede anatomische Region insgesamt mit zwölf unterschiedlichen AIFs und mit vier verschiedenen ROIs untersucht wird.



Abbildung 16: Bestimmung der "Region of Intererst" im Lobus piriformis. Im rechten Bild ist die dritte Schicht der Perfusionssequenz zu sehen. In der Farbe rosa ist eine ROI im Lobus piriformis eingezeichnet. Außerdem ist in roter Farbe die ROI zur Bestimmung der AIF abgebildet. Die Gefäße stellen sich dunkel dar. Links ist die zur Perfusionssequenz zugehörige Perfusionskarte zu erkennen.



Abbildung 17: Bestimmung der "Region of Intererst" im Thalamus. Im rechten Bild ist die vierte Schicht der Perfusionssequenz sichtbar. In weißer Farbe ist eine ROI im Thalamus dargestellt. Links ist die zur Perfusionssequenz zugehörige Perfusionskarte abgebildet.



Abbildung 18: Bestimmung der "Region of Intererst" im Nucleus caudatus. Im rechten Bild ist die fünfte Schicht der Perfusionssequenz zu sehen. In blau eingefärbt ist eine ROI im Nucleus caudatus eingezeichnet. Links ist die zur Perfusionssequenz zugehörige Perfusionskarte zu erkennen.



Abbildung 19: Bestimmung der "Region of Intererst" im Centrum semiovale und in der grauen Substanz der Großhirnrinde. Im rechten Bild ist die sechste Schicht der Perfusionssequenz dargestellt. In roter Farbe ist eine ROI im Centrum semiovale und in grün eingefärbt eine ROI in der grauen Substanz der Großhirnrinde sichtbar. Links ist die zur Perfusionssequenz zugehörige Perfusionskarte zu erkennen.



Abbildung 20: Bestimmung der "Region of Interest" im Hippocampus. Im rechten Bild ist die sechste Schicht der Perfusionssequenz abgebildet. In roter Farbe ist eine ROI im rechten Hippocampus und in grüner Farbe eine ROI im linken Hippocampus eingezeichnet. Links ist die zur Perfusionssequenz zugehörige Perfusionskarte zu sehen.

3.2 Statistische Auswertung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen folgende statistischen Fragestellungen untersucht werden:

- 1. Wie hängen die einzelnen Parameter zusammen?
- 2. Welchen Einfluss haben die Regions of Interest sowie die arterielle Input Funktion auf die Parameter in den verschiedenen Regionen?
- 3. Wie unterscheiden sich die Parameter (rCBF, rCBV, MTT, TTP, T0, Delay) zwischen den einzelnen Regionen (Lobus piriformis, Nucleus caudatus, Thalamus, Graue Substanz, Centrum semiovale, Hippocampus)? Gibt es statistisch signifikante Unterschiede?
- 4. Liegen Seitenunterschiede vor? Die Grundannahme geht davon aus, dass keine Unterschiede zwischen der rechten und der linken Seite existieren.

Die statistische Auswertung erfolgt durch Volkher Scholz aus dem "Institut for Theoretical Physics" der ETH Zürich.

3.2.1 Mathematisches Modell

Bei der Untersuchung und Interpretation der erhobenen Daten wird von folgendem physikalischen Modell ausgegangen:

Es gilt die Annahme, dass der Blutfluss im Gehirn konstant ist. Aus diesem Grund sollte die Form der Konzentrations-Zeit-Kurve in unterschiedlichen ROIs ebenfalls konstant sein. Zwischen den unterschiedlichen ROIs sollte lediglich die Amplitude der Konzentration-Zeit-Kurve variieren.

Zudem wird angenommen, dass der Blutfluss laminar ist. Eventuell vorliegende Turbulenzen können vernachlässigt werden, da davon auszugehen ist, dass sich ihr Effekt innerhalb der jeweiligen ROIs ausgleicht. Die Parameter werden als Mittelwert über die ROI bestimmt.

Basierend auf der Annahme, dass der Fluss laminar ist, gilt das Gesetz nach Hagen-Poiseuille (Lüders und Oppen, 2008). Hiernach ist der Blutfluss proportional zum Quadrat der Querschnittsfläche der Kapillaren (Gleichung 8):

$$F_{Kapillare} = \frac{\pi}{8\eta} \frac{\Delta p}{L_{Kapillare}} A_{Kapillare}^2$$
(8)

A _{Kapillare} = Querschnittsfläche der Kapillare; F _{Kapillare} = Blutfluss in der Kapillare; L _{Kapillare} = Länge der Kapillare; η = Viskosität; Δp = Druckdifferenz

Die Geschwindigkeit des Blutflusses ist proportional zur Querschnittsfläche der Kapillaren (Gleichung 9) (Lüders und Oppen, 2008):

$$v_{\text{Kapillare}} = \frac{1}{8\eta} \frac{\Delta p}{L_{\text{Kapillare}}} A_{\text{Kapillare}}$$
(9)

A _{Kapillare} = Querschnittsfläche der Kapillare; L _{Kapillare} = Länge der Kapillare; η = Viskosität; Δp = Druckdifferenz; v _{Kapillare} = Geschwindigkeit des Blutflusses in der Kapillare

Es wird davon ausgegangen, dass das Gefälle des Blutdrucks proportional zu der Länge der Kapillaren ist. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten, gesunden Hunden ist der Blutdruck über den Untersuchungszeitraum konstant.

Im Gehirn verzweigen sich die Arterien zu einem Kapillarnetzwerk. Zeichnet man eine ROI im Hirngewebe ein, liegen innerhalb der ROI eine Vielzahl von Kapillaren vor. Innerhalb der ROI kann das Blut somit unterschiedliche Wege zurücklegen. Die Wahrscheinlichkeit, dass das Blut einen bestimmten Weg innerhalb der ROI zurücklegt, wird als proportional zu der Querschnittsfläche des Weges angenommen (Gleichung 10):

$$P (Weg) = \frac{A_{Weg}}{\Sigma_{Wege \ durch \ ROI} A_{Weg}}$$
(10)

 $A_{Weg} = Querschnittsfläche des Weges; P (Weg) = Wahrscheinlichkeit, dass das Blut einen bestimmten Weg innerhalb der ROI zurücklegt; <math>\sum_{Wege \ durch \ ROI} = Summe \ der Wege \ durch \ die \ ROI$

Die Zeit, die das Blut für die Passage durch die ROI benötigt, ist abhängig von der Länge des Weges (Gleichung 11):

Zeit durch ROI =
$$\frac{L_{Weg}}{v_{Weg}} = \frac{L_{Weg} \otimes \eta}{c A_{Weg}}$$
 (11)

A $_{Weg} = Querschnittsfläche des Weges; c = Konstante für <math>\Delta p/L_{Kapillare}$ (Druckdifferenz/Länge der Kapillare); L $_{Weg} = L$ änge des Weges; $\eta = Viskosität; v _{Weg} = Geschwindigkeit$

Durch Einbeziehen der Gleichung 10 ergibt sich die erwartete, mittlere Zeit, die das Blut für die Passage durch die ROI in Anspruch nimmt (Gleichung 12):

$$E (Zeit durch ROI) = \sum_{Wege durch ROI} \frac{L_{Weg} 8\eta}{c A_{Weg}} P(Weg) = \frac{8 \eta}{c} E_{Weg durch ROI} \left(\frac{L_{Weg}}{A_{Weg}}\right)$$
(12)

A $_{Weg} = Querschnittsfläche des Weges; c = Konstante für \Delta p /L_{Kapillare} (Druckdifferenz/Länge der Kapillare); E (Zeit durch ROI) = mittlere Zeit, die das Blut für die Passage durch die ROI benötigt; E_{Weg}$ $durch ROI = Wahrscheinlichkeit des Weges durch die ROI; L_{Weg} = Länge der Wege durch die ROI; <math>\eta$ = Viskosität; P (Weg) = Wahrscheinlichkeit, dass das Blut einen bestimmten Weg innerhalb der ROI zurücklegt

Die Ankunftszeit T0 ist definiert als die Zeit, die das Kontrastmittel von der Injektion bis zu der ROI benötigt (Giesel et al., 2005). Somit hängt der Parameter vom durchschnittlichen Anteil der Wege bis zu der ROI ab und lässt sich nach Gleichung 13 berechnen:

$$T0 = \frac{8 \eta}{c} E_{Weg \, zum \, ROI} \left(\frac{L_{Weg}}{A_{Weg}} \right)$$
(13)

 A_{Weg} = Querschnittsfläche der Wege; $c = Konstante für \Delta p / L_{Kapillare}$ (Druckdifferenz/Länge der Kapillare); $E_{Weg \ zum \ ROI}$ = Wahrscheinlichkeit der Wege zu der ROI; L_{Weg} = Länge der Wege; T0 = An-kunftszeit (Time of Arrival)

Unter der Mean Transit Time wird die mittlere Zeit, die das Blut für die Passage durch die ROI benötigt, verstanden (Fieselmann et al., 2011). Dies bedeutet, dass der Parameter von dem durchschnittlichen Anteil der Wege durch die ROI abhängt und somit durch Gleichung 12 gegeben ist.

Für die statistische Auswertung der Mean Transit Time ist es von Bedeutung, dass die mittlere Querschnittsfläche sowie die mittlere Länge der Wege je nach ROI und Tier variieren. Betrachtet man diese Werte als zufällige Variablen, so stellen sich sowohl die Ankunftszeit TO

als auch die Mean Transit Time als der Erwartungswert des Verhältnisses zweier unabhängiger Variablen dar. Innerhalb einer ROI liegen viele kleine Kapillaren vor, deren Querschnittsfläche vergleichbar und sehr klein sind. Dies führt zu der Vermutung, dass der zentrale Grenzwertsatz anwendbar ist. Dieser besagt, dass sich das Mittel vieler unabhängiger Zufallsvariablen der Normalverteilung annähert. Insgesamt motiviert dies die Modellierung der Mean Transit Time als eine normale zufällige Variable abhängig von der ROI.

Der zerebrale Blutfluss wird bestimmt von dem Blutvolumen, welches über die zuführende Arterie zu der ROI fließt bezogen auf die Masse der ROI (Fieselmann et al., 2011). Folglich ist nach Gleichung 8 der zerebrale Blutfluss proportional zu dem Quadrat der Querschnittsfläche der Arterie, welche zu der ROI führt; beziehungsweise, wenn mehrere zuführende Gefäße vorliegen, zu der Summe der Quadrate der Querschnittsflächen der Arterien. Die Querschnittsflächen sind abhängig von dem zuführenden Gefäß, das heißt von dem Weg des Blutes zu der ROI. Demzufolge ist zu erwarten, dass der zerebrale Blutfluss weniger von den Kapillaren innerhalb einer ROI abhängt, sondern vielmehr proportional zum Blutfluss zu der ROI ist (Gleichung 14):

$$CBF = \frac{F_{zum ROI}}{m_{Roi}} = \frac{\pi}{8 \eta m_{ROI}} \sum_{Weg zum ROI} A_{Weg}^2$$
(14)

A weg = Querschnittsfläche der Kapillaren; CBF = zerebraler Blutfluss; η = Viskosität; m_{ROI} = Masse der ROI; $F_{zum ROI}$ = Fluss zum ROI

Da die Dichte im Hirngewebe als fester Wert betrachtet werden kann, wird der Blutfluss auf das Volumen der ROI normiert. In dieser Studie wird der zerebrale Blutfluss anhand einer Gammaverteilung modelliert. Zudem wird der zerebrale Blutfluss von der Summe der zuführenden Arterien beeinflusst; je mehr Gefäße desto höher der erwartete Wert. Je nach Wahl der ROI können die Gefäße, welche in die Berechnungen mit einbezogen werden, variieren und somit einen Einfluss auf den erzielten Wert des zerebralen Blutflusses nehmen. Dies hat insbesondere zufolge, dass eine Veränderung in der Wahl der ROI zu einer deutlichen Veränderung des zerebralen Blutflusses führen kann, da es möglich ist dass Blutgefäße zusätzlich oder nicht mehr berücksichtigt werden.

Da sowohl die Ankunftszeit T0 als auch der zerebrale Blutfluss von dem Weg des Blutes zu der ROI abhängig sind, ist eine starke Korrelation zwischen der Ankunftszeit T0 und dem zerebralen Blutfluss zu erwarten. Die Mean Transit Time hingegen hängt von der durchschnittlichen Anzahl der Wege durch die ROI ab. Die Korrelation zwischen der Mean Transit Time und dem zerebralen Blutfluss sollte infolgedessen geringer sein. Eine gewisse Abhän-

gigkeit ist dennoch wahrscheinlich, da die Kapillaren im Gehirn miteinander in Verbindung stehen und die Summe der Querschnittsflächen der Kapillaren zu der ROI die Summe der Querschnittsflächen in der ROI beeinflussen. Die Korrelation zwischen der Mean Transit Time und dem zerebralen Blutfluss sollte negativ sein, da je höher der Fluss der Kontrastmittelpartikel zu der ROI ist, desto niedriger ist die mittlere Durchlaufzeit des Kontrastmittels durch die ROI.

Bei der Bestimmung der Ankunftszeit T0 spielt nach Gleichung 13 die Querschnittsfläche der Wege zu der ROI (A $_{Weg}$) eine Rolle. Dementsprechend besteht ein Bezug zu dem zerebralen Blutfluss. Empirisch hat sich herausgestellt, dass der reziproke Wert von T0 und die Wurzel des zerebralen Blutflusses annähernd linear zusammenhängen. Dies motiviert folgende Modellierung von T0 (Gleichung 15):

$$T0 \propto \frac{1}{\sqrt{CBF}}$$
 (15)

 $CBF = zerebraler Blutfluss; T0 = Ankunftszeit (Time of Arrival); \alpha = Proportionalitätszeichen$

Es muss jedoch angenommen werden, dass die Parameter (Steigung und Offset), welche diesen linearen Zusammenhang beschreiben, von dem Tier, der ROI und eventuell von weiteren Faktoren abhängig sind.

Da in dieser Studie davon ausgegangen wird, dass der zerebrale Blutfluss einer Gammaverteilung folgt, werden die zufälligen Variablen in dem Modell für die T0 ebenfalls nach einer Gammaverteilung modelliert. Im Vergleich zu einer normalen Verteilung der zufälligen Variablen ändern sich die erzielten Ergebnisse nur geringfügig. Nach Gleichung 16 bietet es sich zudem an im Modell den Kehrwehrt der Ankunftszeit T0 ($\frac{1}{T0}$) anzuwenden. Entscheidend ist den zerebralen Blutfluss mit in das Modell für die Ankunftszeit T0 einzubeziehen.

Nach dem Zentralvolumentheorem lässt sich das gesamte Blutvolumen innerhalb einer ROI aus dem Produkt des zerebralen Blutflusses in der zuführenden Arterie und der Mean Transit Time durch die ROI bestimmen (Gleichung 16) (Zierler, 1962):

$$CBV = CBF \times MTT$$
(16)

CBF = zerebraler Blutfluss; CBV = zerebrales Blutvolumen; MTT = Mean Transit Time

Normiert auf die Masse in der ROI liegt das zerebrale Blutvolumen vor (Fieselmann et al., 2011).

Da das zerebrale Blutvolumen mit dem zerebralen Blutfluss und der Mean Transit Time in Verbindung steht (Meier und Zierler, 1954), werden lediglich der zerebrale Blutfluss sowie die Mean Transit Time in die statistischen Analysen weiter einbezogen.

Des Weiteren ist die Time to Peak definiert als der Zeitpunkt, an dem die maximale Blutmenge innerhalb der ROI vorliegt (Giesel et al., 2005).

Unter der Annahme, dass für das gemessene Zeitfenster der Blutfluss im Gehirn konstant ist, sollte, wie bereits erwähnt, die Form der Konzentrations-Zeit-Kurve in unterschiedlichen ROIs ebenfalls konstant sein. Zwischen den unterschiedlichen ROIs sollte lediglich die Amplitude der Konzentration-Zeit-Kurve variieren. Dies impliziert, dass die Zeit zwischen der Ankunftszeit T0 und der Time to Peak – das bedeutet die Zeit bis das erste Kontrastmittel und der Großteil des Kontrastmittels die ROI erreichen – ebenfalls konstant ist. Zwischen der Time to Peak und der Ankunftszeit T0 kann somit ein linearer Zusammenhang angenommen werden, der durch die Gleichung 17 wiedergegeben werden kann:

$$TTP = T0 + offset \tag{17}$$

T0 = Ankunftszeit T0; TTP = Time to Peak

Dieser offset wird auch als Delay bezeichnet und ergibt sich aus der Differenz zwischen der Time to Peak und der Ankunftszeit T0 (Gleichung 18):

$$Delay = TTP - T0$$
(18)

T0 = Ankunftszeit T0; TTP = Time to Peak

Aus diesem Grund wird der Delay nicht näher statistisch betrachtet.

3.2.2 Statistische Auswertung

Basierend auf dem beschriebenen physikalischen Modell werden verschiedene statistische Tests durchgeführt. Zunächst werden Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern (rCBF, rCBV, MTT, TTP, T0 und Delay) überprüft. Anhand dieser Überlegungen werden mehrere lineare gemischte Modelle mit unterschiedlichen festen und zufälligen Effekten untersucht. Das lineare gemischte Modell ermöglicht die Analyse von Parametern, die gleichzeitig voneinander abhängen. Die statistische Signifikanz der einzelnen Faktoren, die in das Modell einfließen – wie etwa die Seitenabhängigkeit oder die Region – wird überprüft.

Die Korrelation der erhobenen Daten wird mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten oder mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten bestimmt. Der Korrelationskoeffizient wird in beiden Fällen als Rho bezeichnet. Für lineare Zusammenhänge wird der Pearson-Korrelationskoeffizient eingesetzt; zufällige Zusammenhänge werden mittels des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten überprüft. Die linearen gemischten Modelle werden anhand des Chi-Quadrat-Tests $X^2(f)$ gegen einander getestet. Die Variable (f) bezeichnet die Anzahl der Freiheitsgrade. Das Signifikanzniveau für alle Test liegt bei 0,01.

Für den zerebralen Blutfluss wird zunächst ein einfaches gemischtes Modell mit festen Effekten für die ROI und zufälligen Effekten für die Schwankungen zwischen den unterschiedlichen Tieren untersucht. Zudem wird für die CBF eine Clusteranalyse durchgeführt mit welcher die vorliegenden Daten in verschiedene Cluster, in Abhängigkeit von der Anzahl der Arterien, unterteilt werden.

Die statistischen Auswertungen werden mit dem Programm R Core Team, Version 3.0.2 sowie verschiedenen Text-Editoren (MacVim Version 7.4 und TextMate 2) durchgeführt. Die gemischten Modelle werden mit dem Programm R package Ime4 berechnet.

ERGEBNISSE

4 Ergebnisse

4.1.1 Ankunftszeit (T0) und Time to Peak (TTP)

Anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten kann ein linearer Zusammenhang zwischen der TTP und der T0 bestätigt werden. Der Test liefert ein signifikantes Ergebnis (Rho = 0.81; p-Wert < 0.001) (Abbildung 21).



Abbildung 21: Die graphische Darstellung beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen der Time to Peak (y-Achse) und der Ankunftszeit T0 (x-Achse). Die blaue Linie ergibt den besten linearen "Fit".

ERGEBNISSE

4.1.2 Ankunftszeit (T0)

Die durchschnittlichen Werte der Ankunftszeit T0 für die verschiedenen Regionen finden sich in Tabelle 9.

Die Annahme nach Gleichung 14, dass die Ankunftszeit T0 mit dem zerebralen Blutfluss korreliert ist, kann bestätig werden. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ergibt eine signifikante Korrelation (Rho = -0.57; p-Wert < 0.001). Die Korrelation ist stärker ausgeprägt im Vergleich zu der Korrelation zwischen dem zerebralen Blutfluss und der Mean Transit Time.

Wie oben bereits erwähnt, führt die Modellierung der Abhängigkeit von T0 zu dem zerebralen Blutfluss zu einer signifikanten Verbesserung des Modells. Die zufälligen Koeffizienten des linearen Zusammenhangs beschrieben durch Gleichung (16) hängen dabei signifikant von dem Tier, der ROI, der Seite und dem Einzeichnen der ROI ab. Erlaubt man eine Variation dieser Koeffizienten in Abhängigkeit von den oben genannten Parametern (die Koeffizienten sind zufällige Effekte), so ergibt sich eine signifikante Verbesserung des Modells. Jedoch führt das Hinzuziehen von festen Effekten abhängig von ROI und Seite nicht zu einer signifikanten Verbesserung. Dies bedeutet, dass insgesamt keine direkte signifikante Abhängigkeit der T0 von der Seite und der ROI vorliegt. Da die T0 jedoch stark von dem zerebralen Blutfluss abhängig ist, ist die T0 über diesen Zusammenhang im gewissen Maß von der AIF, dem Tier, der ROI, der Seite und dem Einzeichnen der ROI abhängig. Insbesondere erbt die T0 die starke Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses von der ROI.

rechten und linken Seite der 8 untersuchten gesunden Hunde im Vergleich. Bis auf den Nucleus caudatus (rechts 29,95 Sekunden, links 24 Sekunden) liegen die Werte der T0 für die linke und rechte Seite dicht beieinander. Zudem sind die Mittelwerte (MD_{Resion}) der durchschnittlichen Time of arrival (T0) in Sekunden Tabelle 9: Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) der durchschnittlichen Time of arrival (T0) in Sekunden über die gemessenen Regions of Interest (ROIs) der über die gesamte Region (rechte und linke Seite zusammen) dargestellt. Die T0 des Centrum semiovale weist den höchsten Mittelwert auf (26.03 Sekunden), der Nucleus caudatus zeigt die niedrigste T0 (23,98 Sekunden).

				$\mathbf{T0}$		(in Sekunden)						
ROI	LP re	LP li	T re	Tli	NC re	NC li	CS re	CS li	GS re	GS li	H re	H li
Patient												
1	25,8	24,2	25,8	27,4	24,2	25,8	27,4	27,4	24,2	24,2	24,6	25,0
2	21	21	21	22,6	21	21	22,6	21,4	21	21	22,6	22,6
3	24,2	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6	25,8	24,2	22,6	22,6	23,8	22,6
4	25,8	25,8	25,8	25,8	25,8	25,8	26,2	25,8	25,8	25,8	25,8	25,8
5	22,6	22,6	24,2	24,2	22,6	22,6	25,8	25,8	23,8	22,6	23,8	23,4
9	27,4	27,4	27,4	27,4	27	25,8	29,8	29	27,4	27,4	27,4	27,4
7	24,2	24,2	25,8	25,8	24,2	24,2	28,2	25,8	24,2	24,2	26,6	27
8	24,2	22,6	24,2	24,2	24,2	24,2	25,8	25,4	22,73	24,2	26,6	24,2
MD	24,4	23,8	24,6	25	29,95	24	26,45	25,6	23,97	24	25,15	24,75
SD	1,87	1,92	1,92	1,79	1,78	1,69	1,98	2,08	1,86	1,87	1,59	1,75
$\mathrm{MD}_{\mathrm{Region}}$	24,1		24,8		23,98		26,03		24,3		24,95	
${ m SD}_{ m Region}$	1,92		1,87		1,73		2,07		2,03		1,68	
CS = Con	trum semio	vale: GS	= Groue	Substan	7: H = Hin	pocampus: li = l	inks. IP =	Isnyo	viriformis.	$MD = \Lambda$	Aittelwert	fiir die rei

 $MD_{Revin} = Mittelwert$ für die gesamte Region (rechte und linke Seite); NC = Nucleus caudatus; re = rechts; SD = Standardabweichung für die rechte bzw. linke w. die linke Seite; Seite: SD $_{Region}$ = Standardabweichung für die gesamte Region (rechte und linke Seite); T = Thalamus

ERGEBNISSE

4.1.3 Mean Transit Time

Die durchschnittlichen Werte der Mean Transit Time für die verschiedenen Regionen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Es kann ein signifikanter Einfluss des Einzeichnens der ROIs auf die Mean Transit Time nachgewiesen werden ($x^2(1) = 174,47$; p-Wert < 0,001). Die Mean Transit Time ist insgesamt stark davon abhängig wie die Grenzen der ROIs gewählt werden.

Des Weitern hat die Wahl der AIF einen signifikanten Einfluss auf die Mean Transit Time. ($x^2(1) = 60,39$; p-Wert < 0,001). Beide Abhängigkeiten werden als zufällige Effekte modelliert.

Ebenso sind die Unterschiede der Mean Transit Time zwischen den Regionen signifikant $(x^2(5) = 16,10; p-Wert < 0,001)$

Zudem zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Seite (rechts versus links) auf die Mean Transit Time.

Die Annahme, dass die Mean Transit Time negativ mit dem zerebralen Blutfluss korreliert ist, kann bestätig werden. Die Korrelation ist signifikant negativ mit einem kleinen Korrelationskoeffizienten (Rho = -0,19; p-Wert <0,001).

In Abbildung 22 wird die Mean Transit Time graphisch illustriert.

ERGEBNISSE



Abbildung 22: Boxplot der Mean Transit Time für die sechs untersuchten Regionen (Centrum semiovale, graue Substanz, Hippocampus, Lobus piriformis, Nucleus caudatus, Thalamus). Auf der x-Achse sind die acht untersuchten Tiere aufgetragen und die y-Achse zeigt die Mean Transit Time in Sekunden. In rot sind die Boxen für die linke Seite und in grün die Boxen für die rechte Seite eingezeichnet. Es zeigt sich keine signifikante Seitenabhängigkeit: auf keiner Seite liegt systematisch eine höherer Wert für die Mean Tranit Time vor, bei einigen Tieren sind die Werte auf der linken Seite höher, bei anderen Tieren sind die Werte auf der rechten Seite höher. Insgesamt sind die erzielten Werte sehr variabel, der Interquartilabstand sowie die Whisker sind teils lang.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) der durchschnittlichen Mean Transit Time (MTT) in Sekunden über die gemessenen Regions of Interest (ROIs) der rechten und linken Seite der 8 untersuchten gesunden Hunde im Vergleich. Die erzielten Mittelwerte für die linke und rechte Seite liegen in den einzelnen Regionen dicht beieinander. Zudem sind die Mittelwerte (MD_{Resion}) der durchschnittlichen Mean Transit Time (MTT) in Sekunden über die gesamte Region (rechte und linke Seite zusammen) dargestellt. Die MTT des Hippocampus weist den höchsten Mittelwert auf (4,12 Sekunden), der Nucleus caudatus zeigt die niedrigste MTT (3,2 Sekunden).

				ΥTΜ	T	(in Sekun	den)						
ROI	LP re	LP li	T re	Tli	NC re	NC li	CS re	CS li	GS re	GS li	H re	Нli	
Patient													
1	4,24	3,76	3,02	2,20	2,98	4,13	1,40	1,89	3,15	3,60	3,4	2,95	
2	3,46	3,88	3,85	2,51	3,68	3,6	3,71	3,13	2,08	2,97	4,81	1,86	
3	2,89	3,56	3,06	2,78	2,53	3,28	3,96	3,61	3,25	3,23	5,23	5,18	
4	3,4	4,35	3,58	3,50	3,48	3,02	5,33	3,38	3,05	3,31	4,61	4,13	
5	3,81	3,92	4,48	3,04	3,23	4,9	4,0	6,54	3,18	5,27	3,47	4,53	
9	3,48	4,19	3,32	1,79	2,96	3,4	2,82	3,27	2,92	3,45	3,89	3,01	
7	2,62	3,46	2,8	3,16	1,49	2,44	3,48	4,14	1,91	2,16	5,75	4,53	
8	4,09	4,35	5,70	3,63	3,68	2,36	5,93	5,39	3,77	4,32	3,72	4,86	
MD	3,50	3,93	3,73	2,83	3,00	3,39	3,83	3,92	2,91	3,53	4,36	3,88	
SD	0,52	0,32	0,90	0,59	0,68	0,79	1,31	1,35	0,58	0,87	0,81	1,08	
$\mathbf{MD}_{\mathbf{Region}}$	3,72		3,28		3,20		3,87		3,23		4,12		
${ m SD}_{ m Region}$	0,48		0,88		0,79		1,33		0,80		0,98		
CS = Cent.	rum semioval	e; GS = G	iraue Substu	anz; $H = H_1$	ippocampu.	s; $li = links$	s; $LP = Lob$	us piriform	is; $MD = M$	littelwert fü Standard	ir die recht	e bzw. die li	nke Seite;
$MD_{Region} \equiv$	MILLEIWERT	ir ale gesa	mte kegion	(recnte und	1 unke Selle	V = ON	ucteus cana	atus; $re = 1$	recnts; JU =	= Stanaara	apweichung	g pur ale rec	пте о <i>zw. и</i> тке

Seite; $SD_{Region} = Standardabweichung für die gesamte Region (rechte und linke Seite); <math>T = Thalamus$

83

ERGEBNISSE

4.1.4 Zerebraler Blutfluss

Die durchschnittlichen Werte des zerebralen Blutflusses sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Der zerebrale Blutfluss ist insgesamt stark davon abhängig, wie die Grenzen der ROIs gewählt werden, ein dies modellierender zufälliger Effekt ist hoch signifikant ($x^2(1) = 1089,37$; p-Wert < 0,001).Die Anwendung einer Clusteranalyse zeigt eine signifikante Verbesserung des Modells ($x^2(10) = 184,59$; p-Wert < 0,001).

Des Weiteren zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Seite (rechts versus links) auf den zerebralen Blutfluss. Bei keinem Tier liegt auf einer Seite ein systematisch höherer zerebraler Blutfluss vor.

Es besteht keine signifikante Abhängigkeit von der Wahl der AIF.

Wie schon erwähnt, ist der zerebrale Blutfluss signifikant mit der Ankunftszeit T0 und mit der Mean Transit Time korreliert.

In Tabelle 12 sind die Verhältnisse der Durchschnittswerte zwischen den ROIs im Vergleich zueinander dargestellt. Der Quotient spiegelt den zerebralen Blutfluss der sechs ROIs im Verhältnis zueinander wider. Je näher der Wert an der Zahl 1 liegt, desto ähnlicher sind die Durchschnittswerte des CBF der verglichenen Regionen. Es besteht ein hochsignifikanter Unterschied (p <0,001) im CBF zwischen den verschiedenen Regionen. In Abbildung 23 wird der zerebrale Blutfluss graphisch illustriert.

ons of Interest (ROIs) der rechten und linken Seite der 8 untersuchten gesunden Hunde im Vergleich. Die Werte des CBF für die linke und rechte Seite liegen dicht beieinander. Außerdem sind die Sind die Mittelwerte (MD_{Revinn}) des durchschnittlichen zerebralen Blutflusses (CBF) in der Einheit ml/100g/min über die gesamte Region (rechte und linke Seite zusammen) dargestellt. In aufsteigender Reihenfolge hat das Centrum semiovale den niedrigsten zerebralen Blutfluss (146,84 ml/100g/min), gefolgt vom Thalamus, dem Hippocampus, dem Nucleus caudatus und der grauen Substanz. Der Lobus piriformis weist den höchsten Tabelle 11: Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) des durchschnittlichen zerebralen Blutflusses (CBF) in der Einheit ml/100g/min über die gemessenen Regizerebralen Blutfluss auf (278,54 ml/100g/min).

				CBF		(in ml/100	g/min)					
ROI	LP re	LP li	T re	Tli	NC re	NC li	CS re	CS li	GS re	GS li	H re	Нli
Patient												
1	197,67	219,85	173,88	133,0	169,07	134,54	95,56	105,13	189,77	170,50	191,9	184,29
2	314,75	345,07	212,77	212,05	334,09	298,22	163,08	180,11	357,49	308,55	274,60	375,84
3	369,25	456,29	314,35	311,07	403,36	333,89	164,98	160,97	398,49	333,99	301,43	361,93
4	247,53	229,29	233,73	236,63	234,19	213,18	173,63	164,68	273,70	265,81	223,06	247,40
5	281,82	290,3	282,44	284,04	371,11	282,26	167,17	159,51	286,98	244,29	286,02	312,36
9	254,04	258,28	280,54	214,04	231,28	219,42	161,71	136,8	212,77	191,8	315,06	323,40
7	292,29	297,76	230,63	217,92	337,26	243,57	128,11	170,29	291,28	291,51	153,09	181,91
8	209,25	193,22	154,78	194,53	142,35	132,28	106,57	111,13	187,13	122,03	122,34	146,17
MD	270,83	286,26	235,39	225,41	277,84	232,17	145,10	148,58	274,70	241,06	233,44	266,66
SD	52,64	78,75	51,60	50,94	90,42	68,36	28,55	26,05	71,87	68,86	67,43	83,04
$\mathrm{MD}_{\mathrm{Region}}$	278,54		230,4		255,0		146,84		257,88		250,05	
${ m SD}_{ m Region}$	67,42		51,52		83,34		27,34		72,36		77,44	
CS = Centropy MD = -	rum semiovale	$e_{i}:GS = Gr$	aue Substar	n_{Z} : $H = Hip$	pocampus;	li = links; L	$P = Lobus_{I}$	piriformis; .	MD = Mitte	lwert für die	e rechte bzw	. die linke S
$MD_{Region} \equiv .$	Muttelwert Jun	r ale gesan.	ue Kegion (.	recnte una i	tinke Sette);	NC = Nuch	eus cauaatu	s; re = rech	TS; DD = DL	anaaraabwa	etchung Jur ,	ale rechte bi

Seite: SD $_{Region} = Standardabweichung für die gesamte Region (rechte und linke Seite); <math>T = Thalamus$

ERGEBNISSE

Tabelle 12: Tabelle der Quotienten der Mittelwerte des zerebralen Blutflusses. Der Quotient spiegelt
den zerebralen Blutfluss der sechs Regions of Interest (ROIs) im Verhältnis zueinander wider. Das
Centrum semiovale weist den niedrigsten zerebralen Blutfluss auf und der Lobus piriformis zeigt den
höchsten zerebralen Blutfluss.

	CS	GS	Н	LP	NC	Т
CS	1.00	1,39	1,36	1,81	1,34	1,42
GS	0,72	1,00	0,98	1,31	0,97	1,03
Н	0,74	1,02	1,00	1,34	0,99	1,05
LP	0,55	0,76	0,75	1,00	0,74	0,78
NC	0,75	1,03	1,01	1,35	1,00	1,06
Т	0,70	0,97	0,95	1,28	0,94	1,00

CS = Centrum semiovale; GS = Graue Substanz; H = Hippocampus; LP = Lobus piriformis; NC = Nucleus caudatus; T = Thalamus

ERGEBNISSE



Abbildung 23: Boxplot des zerebralen Blutflusses für die sechs untersuchten Regionen (Centrum semiovale, graue Substanz, Hippocampus, Lobus piriformis, Nucleus caudatus, Thalamus). Die x-Achse zeigt die acht untersuchten Tiere und die y-Achse stellt den zerebralen Blutfluss in der Einheit ml/100g/min dar. In rot sind die Boxen für die linke Seite und in grün die Boxen für die rechte Seite eingezeichnet. In den sechs untersuchten Regionen zeigen sich unterschiedliche Medianwerte (schwarzer Strich in der Box) für den zerebralen Blutfluss. Im Centrum semiovale liegt bei allen acht Hunden auf beiden Seiten der niedrigste Medianwert vor. Die Messwerte im Centrum semiovale zeigen geringere Schwankungen als in den übrigen Regionen. Zudem liegt insgesamt eine Variabilität für die beiden Seiten jedoch ohne Seitenpräferenz vor. Auf keiner der beiden Seiten ist ein systematisch höherer Wert für den zerebralen Blutfluss zu erkennen. Im Unterschied zu den Daten der Mean Transit Time liegen die Werte für die linke und rechte Seite jedoch näher beieinander. Insgesamt sind die erzielten Werte weniger variabel im Vergleich zu den Daten der Mean Transit Time.

DISKUSSION

5 Diskussion

5.1 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist es, mittels dynamischer Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) die normale Verteilung der Perfusion beim gesunden, mesocephalen Hund in ausgewählten Bereichen des Gehirns zu ermitteln. In der Veterinärmedizin wurden nach Kenntnisstand der Verfasserin dieser Arbeit bisher keine wissenschaftlichen Daten anhand der dynamischen Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie über die normale Verteilung der Perfusion im Gehirn des gesunden Hundes erhoben.

Die in dieser Studie ermittelten Daten sollen das Verständnis über die Funktion und Physiologie des Gehirns beim Hund erweitern. Ein Vergleich der in dieser Studie ermittelten Perfusionsparameter mit Parameter von Hunden mit verschiedenen zentralnervösen Erkrankungen erlaubt möglicherweise, eine frühere Diagnostik und damit Therapie von Erkrankungen, die mittels konventioneller MRT aufgrund fehlender morphologischer Veränderungen nicht eindeutig diagnostiziert werden können.

5.2 Methodik der eigenen Untersuchung

5.2.1 Auswahl der untersuchten Gehirnregionen

Zu den ausgewählten Gehirnarealen zählen der Lobus piriformis, der Thalamus, der Nucleus caudatus, das Centrum semiovale, die graue Substanz der Großhirnrinde sowie der Hippocampus.

Voraussetzung für die Auswahl ist, dass die Gehirnregionen in magnetresonanztomographischen Bildern als solche abgrenzbar sind. Zudem handelt es sich, wie im Literaturteil beschrieben, um bedeutende anatomische Gehirnregionen, mit unterschiedlichen Funktionen: Im Lobus piriformis findet unter anderem die Geruchswahrnehmung statt (Nickel et al., 2004). Der Thalamus und der Nucleus caudatus stellen wichtige Schaltstellen dar (Nickel et al., 2004) und sind an der Motorik beteiligt (Evans und Miller, 1993; Nickel et al., 2004). Das Centrum semiovale beinhaltet wichtige verbindende Nervenfasern (Evans und Miller, 1993; Evans und DeLahunta, 2010). Im Cortex cerebri findet die bewusste Wahrnehmung, Interpre-

DISKUSSION

tation und Verknüpfung neuronaler Informationen statt (Stoffel, 2011). Motorische, sensible sowie sensorische Rindenfelder liegen im Cortex (Nickel et al., 2004). Der zum limbischen System gehörende Hippocampus gilt als Regulationszentrum für die Lebens- und Arterhaltung (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011), besitzt Bedeutung für die Emotion und Kognition (Stoffel, 2011) und beeinflusst den viszeralen sowie psychosomatisch-emotionalen Bereich (Achilles, 2005). Zudem ist der Hippocampus am Lernprozess sowie am Gedächtnis beteiligt (Evans und Miller, 1993; König, 2004; Achilles, 2005).

Außerdem sind die ausgewählten Gehirnareale häufig Lokalisation verschiedener pathologischer Prozesse: Läsionen im Bereich des limbischen Systems können mit Verhaltensänderungen (Stoffel, 2011) und Aggressionen einhergehen (Leigh et al., 2008). Der Hippocampus ist zudem bei der Untersuchung der Epilepsie von besonderem Interesse. In der Humanmedizin wird ein Zusammenhang zwischen der Temporallappenepilepsie und der Hippocampussklerose vermutet (Duncan, 2002). Es wird diskutiert, ob die Hippocampussklerose Ursache oder Folge der Temporallappenepilepsie ist (Jefferys, 1999; Thom, 2009). Inwieweit die Temporallappenepilepsie bei Hunden und Katzen existiert, ist umstritten. Einem aktuellen Fallbericht zufolge wird bei der Katze ein ähnlicher Zusammenhang vermutet (Vanhaesebrouck et al., 2012). Postiktal können beim Hund anhand der Magnetresonanztomographie reversible Veränderungen im Lobus piriformis und im Temporallappen festgestellt werden (Mellema et al., 1999). Der Hippocampus und der Cortex cerebri sind in der Humanmedizin auch bekannte Regionen für das Auftreten von Veränderungen bei degenerativen Erkrankungen wie etwa Alzheimer (Bozzao et al., 2001). Läsionen im Bereich des Thalamus gehen klinisch unter anderem mit generalisierten oder fokalen Anfällen, Pleurothotonus, dem "Hemi-inattention syndrome" oder dem "Thalamic pain syndrome" einher (Leigh et al., 2008). Infarkte sind im Bereich des Thalamus (Garosi et al., 2006; Cervera et al., 2010; Gonçalves et al., 2011; Major et al., 2012), der Capsula interna (Gonçalves et al., 2011), dem Nucleus caudatus (Cervera et al., 2010) sowie der Großhirnrinde (Cervera et al., 2010; Garosi, 2010) beschrieben oder treten multifokal auf (Garosi et al., 2006). Gehirntumoren können ebenfalls in den ausgewählten Gehirnregionen vorkommen (Ródenas et al., 2011; Wisner et al., 2011).

5.2.2 Untersuchungsgut

Insgesamt werden 11 Hunde untersucht. Aufgrund von Artefakten und technischen Defekten werden drei Hunde aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Im Rahmen der Datenauswertung werden daher acht Hunde berücksichtigt. Alle acht Hunde gehören der Rasse Beagle an

DISKUSSION

und besitzen eine mesocephale Kopfform. Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden sind die erzielten Ergebnisse in dieser Studie als deskriptiv zu werten. Die Körpermasse der Hunde variiert nur geringfügig. Der Mittelwert (MD) des Körpergewichtes liegt bei 9,74 kg Körpermasse (\pm 1,66 Standardabweichung (SD)). Um altersbedingte degenerative Veränderungen auszuschließen, werden ausschließlich junge Hunde in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Hunde beträgt 29,88 \pm 6,4 Monate (SD).

Aus humanmedizinischen Magnetresonanzperfusionsstudien (Rempp et al., 1994; Wirestam et al., 2000; Shin et al., 2007) und CT-Untersuchungen (Leenders et al., 1990; Wintermark et al., 2001; Fieselmann et al., 2011) ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter der zerebrale Blutfluss abnimmt. Aus SPECT-Studien ist bereits bekannt, dass beim Hund ähnlich wie beim Menschen die Gehirnperfusion mit dem Alter abnimmt (Peremans et al., 2002). Peremans und Mitarbeiter (2002) konnten bei 12 gesunden Hunden im Alter von über 96 Monaten feststellen, dass regional im Lobus frontalis, im Lobus temporalis sowie in den subkortikalen Kernen der Blutfluss im Vergleich zu einer ebenso großen jüngeren Vergleichsgruppe signifikant reduziert ist. Somit ist es auch bei der Beurteilung von erkrankten Hunden bedeutsam, die erzielten Werte mit einer altersentsprechenden Gruppe zu vergleichen (Peremans et al., 2002). In zukünftigen Studien wäre es daher von Interesse, mittels dynamischer Kontrastmittelperfusion zu untersuchen, wie sich die Gehirnperfusion beim Hund mit zunehmendem Alter verhält. Sechs der untersuchten Hunde sind weiblich (75 %) und zwei der Beagle sind männlich (25 %). Auch das Geschlecht könnte einen Einfluss auf die Perfusion haben. Perfusionsstudien in der Humanmedizin haben gezeigt, dass in der Humanmedizin bei Frauen der Blutfluss im Gehirn geringfügig höher ist als bei Männern (Shin et al., 2002; Parkes et al., 2004). Da die untersuchte Populationsgruppe klein ist und weiblichen Tiere überwiegen, kann der Einfluss des Geschlechtes in dieser Studie nicht näher beurteilt werden.

Vor der MRT erfolgt eine allgemein-klinische und neurologische Untersuchung der Hunde um Erkrankungen auszuschließen. Zum Ausschluss morphologischer Veränderungen – wie etwa kongenitalen Anomalien – werden zusätzlich zu den funktionellen Perfusionssequenzen konventionelle Sequenzen untersucht.

5.2.3 Autoregulation und Einfluss der Narkose

Die magnetresonanztomographische Untersuchung der Hunde erfolgt in Vollnarkose. Jede Untersuchungssequenz in der Magnetresonanztomographie nimmt wenige bis mehrere Minu-
ten in Anspruch und der jeweils untersuchte Patient darf sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes nicht bewegen. Im Gegensatz zur Humanmedizin ist es daher in der Veterinärmedizin nicht möglich, die Magnetresonanztomographie am wachen Patienten durchzuführen, da ein Tier im Vergleich zum Menschen nicht ruhig liegen bleibt.

Das Gehirnparenchym, welches einen hohen metabolischen Bedarf aufweist, ist zur Aufrechterhaltung seiner Viabilität und Funktion auf einen konstanten, stabilen zerebralen Blutfluss angewiesen (Wintermark et al., 2001). Durch effiziente **Autoregulationsmechanismen** variiert unter physiologischen Bedingungen der zerebrale Blutfluss nur geringfügig. Die Autoregulationsmechanismen ermöglichen einerseits, dass der Blutflussbedarf der lokalen neuronalen Aktivität angepasst wird (Wintermark et al., 2001). Andererseits ist durch die Autoregulation der zerebrale Blutfluss im gewissen Maß unabhängig vom systemischen Blutdruck (Harper, 1966). Komplexe neurobiochemische Mechanismen wie etwa der Blutdruck, der Kohlendioxidpartialdruck (pCO2) sowie der pH-Wert des Blutes spielen eine Rolle (Wintermark et al., 2001). Bei sinkendem systemischen Blutdruck wird im Gehirn über eine Vasodilatation das zerebrale Blutvolumen erhöht und der Blutfluss konstant gehalten (Harper, 1966; Wintermark et al., 2001).

Perfusionsstudien mittels ASL an Ratten haben gezeigt, dass unterschiedliche Anästhetika Einfluss auf die Perfusion im Gehirn haben. Der zerebrale Blutfluss von Ratten, welche mit Isofluran anästhesiert werden, ist heterogen und deutlich erhöht im Vergleich zu Ratten, welche mit Pentobarbital oder Fentanyl narkotisiert werden (Hendrich et al., 2001). Auch anderer Perfusionsstudien zufolge, welche den Einfluss von unterschiedlichen Inhalationsnarkotika bei Ratten untersucht haben, kommen zu dem Resultat, dass regionale Unterschiede in der Perfusion bestehen (Hansen et al., 1988). Isofluran führt zu einer zerebralen Vasodilatation (Farber et al., 1997; Matta et al., 1999) - insbesondere in subkortikalen Arealen wie im Bereich des Thalamus (Hendrich et al., 2001). Somit ist ein Einfluss der Narkose auf die Ergebnisse dieser Studie zu erwarten. Alle Hunde in dieser Studie haben jedoch dasselbe Narkoseprotokoll erhalten. Der nichtinvasive Blutdruck der Hunde vor und nach der Magnetresonanztomographie ist konstant. Die ermittelten Werte dürfen jedoch nur mit Patienten verglichen werden, welche ebenfalls Isofluran als Anästhetikum erhalten. Die Tatsache, dass die Hunde bereits vor der Durchführung der Magnetresonanztomographie im Rahmen weiterer Studien unterschiedlich lange in Narkose sind, könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Untersuchung der Patienten in Narkose stellt somit eine nicht zu vermeidende Limitation dieser Studie dar.

5.2.4 Akquisition der Bilder

Für die Durchführung der magnetresonanztomographischen Perfusionsbildgebung spielen eine große Bandbereite an technischen Faktoren eine Rolle (Knutsson et al., 2010; Essig et al., 2013). Generell stehen, wie bereits erwähnt, mehrere mögliche Verfahren zur Bestimmung der Perfusion zur Verfügung. Die in dieser Studie eingesetzte dynamische Perfusions-Magnetresonanztomographie unter Verwendung eines exogenen Kontrastmittels ist derweil die solideste (Sorensen, 2008; Essig et al., 2013) und am weitesten verbreitete magnetresonanztomographische Methode der Perfusionsbildgebung in der Humanmedizin (Giesel et al., 2009; Essig et al., 2013).

Bei dem in der vorliegenden Studie eingesetzten Magnetresonanztomographen handelt es sich um einen "Gyroscan Intera" der Firma Philips. Die Feldstärke des Magnetresonanztomographen beträgt 1 Tesla. Ab einer Magnetfeldstärke von 1 Tesla ist eine Perfusionsmessung möglich (Essig et al., 2013). Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis erlauben ab dieser Stärke die Identifikation verschiedener Gehirnareale und damit eine Ermittlung der regionalen Verteilung der Perfusion. Eine höhere Magnetfeldstärke ermöglicht ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis – dies kann zu Gunsten einer besseren Auflösung oder für eine verkürzte Aufnahmezeit eingesetzt werden (Essig et al., 2013). Mit steigender Magnetfeldstärke können jedoch auch mehr Artefakte auftreten (Westbrook et al., 2011). Die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie ist anfällig für Suszeptibilitätsartefakte - zum Beispiel durch Metall, Blutprodukte, Luft, Knochen oder Kalzifikationen (Essig et al., 2013). Heiland und Mitarbeiter (1998) vergleichen verschiedene Sequenzen für die Perfusionsbildgebung bei Feldstärken von 2,35 und 4,7 Tesla. Aufnahmen bei 4,7 Tesla zeigen Verzerrungen durch Suszeptibilitätsartefakte. Die Autoren empfehlen daher niedrigere Feldstärken zur Vermeidung dieses Artefaktes (Heiland et al., 1998). Ein Proband der vorliegenden Studie musste aufgrund eines durch den Mikrochip ausgelösten Suszeptibilitätsartefaktes aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Weitere Artefakte die bei der Perfusions-Magnetresonanztomographie auftreten können, sind Bewegungsartefakte (Järnum et al., 2010). Durch die Untersuchung der Patienten in Narkose und der Fixierung mit dafür vorgesehenen Bändern können Bewegungsartefakte in der vorliegenden Studie vermieden werden.

Bei der dynamischen Kontrastmittelperfusionsbildgebung werden gadoliniumhaltige Kontrastmittel eingesetzt (Rosen et al., 1990; Edelman, 1996; Barbier et al., 2001; Giesel et al., 2005; Weber et al., 2005; McGehee et al., 2012). Generell hat eine experimentelle Studie gezeigt, dass sich die Eigenschaften von MR-Kontrastmittellösungen bei unterschiedlichen

Feldstärken unterscheiden (Rohrer et al., 2005). Die dynamische suszeptibilitätsgewichtete Perfusions-Magnetresonanztomographie nutzt den Suszeptibilitätseffekt des paramagnetischen Kontrastmittels, das heißt den Signalverlust in T2*-gewichteten Aufnahmen aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten, aus (Belliveau et al., 1990; Rosen et al., 1990; Weber et al., 2005; Essig, 2006; McGehee et al., 2012). Die Suszeptibilitätseffekte des paramagnetischen Kontrastmittels sind jedoch nicht stark vom Magnetfeld abhängig. Perfusionsmessungen können bei einer Feldstärke von 1, 1,5 und 3 Tesla durchgeführt werden (Essig et al., 2013). Daneben spielen auch die Art und Konzentration des Kontrastmittels (Belliveau et al., 1990; Weber et al., 2005), die Dosis, die Injektionsrate sowie die verwendete Pulssequenz eine Rolle (Weber et al., 2005). Die Dosierung des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels in dieser Studie entspricht der Empfehlung aus der Humanmedizin für T2*-gewichtete Aufnahmen von 0,2 mmol/kg KGW (Weber et al., 2005). Zudem wird in der vorliegenden Studie eine Gradientenechosequenz verwendet. Der Vergleich von Gradienten- und Spinechosequenzen bei unterschiedlichen Feldstärken hat gezeigt, dass Gradientenechosequenzen das beste Signal-zu-Rausch-Verhältnis und die größte Sensibilität für T2*-Effekte aufweisen (Heiland et al., 1998). Studien welche sich mit dem Einfluss des Geräteherstellers oder der verwendeten Spule sowie weiterer technischer Spezifikationen auf die Perfusionsparameter beschäftigen fehlen. Untersuchungen zur Diffusion haben gezeigt, dass die Wahl des Herstellers des Magnetresonanztomographen, der Magnetfeldstärke, der Spule und verschiedener Bedingung innerhalb eines Magnetresonanztomographen einen Einfluss auf die gemessene Diffusion haben (Sasaki et al., 2008). Ein Einfluss der Technik und der Durchführung der Untersuchung auf die erhobenen Daten ist daher auch auf die Perfusion zu erwarten (Knutsson et al., 2010).

Um Effekte durch die Hersteller und Spule zu vermeiden wird in der vorliegenden Untersuchung immer derselbe Magnetresonanztomograph sowie dieselbe SENSE-flex-M Oberflächenspule der Firma Philips angewandt. Ein Proband dieser Studie musste aufgrund eines technischen Defektes der Spule aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Die flexible Spule liegt der zu untersuchenden Körperregion unmittelbar an, wodurch die Bildqualität optimiert werden kann. Die Abkürzung SENSE steht für "Sensitivity Encoding". Die Technik eignet sich für schnelle Sequenzen (Pruessmann et al., 1999), welche unter anderem in der funktionellen MRT eingesetzt werden (Preibisch et al., 2003). Im Vergleich zu Techniken, welche die Standard Fourier Transformation anwenden, können die Akquisitionszeiten deutlich reduziert werden (Pruessmann et al., 1999). Sense-Spulen zeichnen sich durch zwei oder mehrere Spulenanteile aus. Die zu untersuchenden Regionen können hierdurch simultan

abgetastet und die Phasenkodierschritte reduziert werden. Nachteilig ist, dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei dieser Methode reduziert ist (Pruessmann et al., 1999).

Insgesamt sind die in der vorliegenden Studie ermittelten Daten als spezifisch für den angewandten technischen Versuchsaufbau zu werten – dies bedeutet, eine gewisse Abhängigkeit von dem angewandten Magnetresonanztomographen, der Feldstärke, den Oberflächenspulen, dem Kontrastmittel (Art und Konzentration), der Injektionsrate und den Pulssequenzen ist zu erwarten. In Folgestudien wäre es von Interesse zu vergleichen, wie sich die Perfusionsparameter bei Variation der verschiedenen technischen Faktoren verhalten.

5.2.5 Messungen

Entscheidende Einflussfaktoren für die Genauigkeit des Einzeichnens der "Regions of Intersest" (ROIs) und der Messungen sind einerseits die Erkennbarkeit der anatomischen Regionen auf den perfusionsgewichteten Sequenzen sowie andererseits ihre Größe. Um eine Vergleichbarkeit der Schnittebenen zwischen den verschiedenen Hunden zu gewährleisten, erfolgt die Schichtorientierung standardisiert parallel zur Schädelbasis mit einer Schicht durch die breiteste Stelle des Nucleus caudatus. Das Einzeichnen der ROIs erfolgt auf der Schicht mit der größten Ausprägung der Region. Da die Größe der untersuchten Hunde wenig variiert und die Schichtdicke mit 5 mm breit ist, ist die größte Ausprägung der anatomischen Regionen bei allen Hunden jeweils auf derselben Schicht.

Bei einer Feldstärke von 1 Tesla lassen sich die untersuchten anatomischen Regionen auf den dorsal ausgerichteten konventionellen Sequenzen subjektiv sehr gut erkennen. Die Auflösung von perfusionsgewichteten Aufnahmen ist jedoch nicht hoch (Duyn et al., 2005). Die Erkennbarkeit der anatomischen Regionen auf den dorsal ausgerichteten perfusionsgewichteten Bildern ist subjektiv insgesamt mäßig, da im Gegensatz zu den konventionellen Sequenzen keine sehr deutlichen Grenzen sichtbar sind. Bei der manuellen Einzeichnung der ROIs wird darauf geachtet, diese so groß wie möglich innerhalb der anatomischen Struktur auszuwählen. Der Lobus piriformis, der Thalamus und der Nucleus caudatus sind große Regionen, die vergleichsweise besser zu erkennen sind, die Messungen können daher schnell und einfach wiederholt werden. Die graue Substanz und die Capsula interna sind kleine Regionen zeigen jedoch eine ähnlich gute mit Abgrenzbarkeit wie Lobus piriformis, Thalamus und Nucleus caudatus. Da die Regionen jedoch klein sind, ist das Einzeichnen der ROIs schwieriger und nimmt mehr Zeit in Anspruch. Der Hippocampus ist aufgrund seiner kleinen Größe und un-

deutlichen Begrenzung in den perfusionsgewichteten Aufnahmen am schwierigsten abgrenzbar und einzuzeichnen. In anderen Schnittebenen, z.B. in transversal ausgerichteten Bildern könnte der Hippocampus besser darstellbar sein.

Ein weiterer entscheidender Einflussfaktor ist, wie nah die Regionen an großen Gefäßen liegen. Beim Einzeichnen der ROIs wird daher ein besonderes Augenmerk darauf gelegt, die Einbeziehung großer Gefäße zu vermeiden. Gefäße werden auf den angezeigten Schichten der Perfusionssequenzen dunkel dargestellt. Mittels Navigation durch die Dynamiken der Schichten sind diese zu erkennen. Insbesondere beim Hippocampus, bei der grauen Substanz und bei dem Lobus piriformis gestaltet sich jedoch ein sicherer Ausschluss von Gefäßen schwierig.

Ein Nachteil des verwendeten Programms in dieser Studie ist, dass für eine Arterial Input Function (AIF) lediglich fünf ROIs gleichzeitig manuell eingezeichnet werden können. In einem Vorversuch wird daher der Einfluss der ROIs und der AIF auf die Messung ermittelt. Es zeigt sich, dass der Einfluss zwischen ROI und AIF vergleichbar ist. Es bestätigt sich, dass es sich beim Hippocampus um die ungünstigste Region handelt.

Zudem ist es möglich, dass es beim Einzeichnen der ROIs zu einem Lerneffekt kommt. Die Bedeutung des Lerneffektes ist anhand dieser Studie nicht weiter eingrenzbar.

Die exakte Bestimmung der Arterial Input Function (AIF) ist essentiell für die Quantifizierung der Perfusionsparameter (Knutsson et al., 2010). Ein fehlerhaftes Zeitintegral der AIF kann zu systemischen Messfehlern sowie eine fehlerhafte Kurvenform zu Fehlern bei der Dekonvolution führen (Bleeker et al., 2009; Knutsson et al., 2010). Die AIF kann manuell, wie in der vorliegenden Studie, oder durch automatische Algorithmen erfasst werden (Rempp et al., 1994; Knutsson et al., 2010). Ein Problem, welches bei der Bestimmung der AIF auftreten kann, sind Partialvolumenartefakte. Durch die geringe räumliche Auflösung der mittels dynamischer suszeptibilitätsgewichteter Perfusions-Magnetresonanztomographie erzeugten Bilder können bei der Messung der AIF Signale vom umliegenden Gewebe mitberücksichtigt werden (Knutsson et al., 2010). Dies kann zu einer Verzerrung der AIF führen und eine Überschätzung des zerebralen Blutflusses sowie des zerebralen Blutvolumens zur Folge haben (Thijs et al., 2004; Knutsson et al., 2010). Andere Autoren berichten, dass eine Distorsion und Verzögerung der AIF zu einer Unterschätzung des Blutflusses und zu einer Überschätzung der Mean Transit Time führen können (Calamante et al., 2000b). In der Literatur werden zahlreiche Korrekturmöglichkeiten beschrieben (Knutsson et al., 2010).

In dieser Studie wird die AIF immer an der A. cerebri media auf der linken Seite bestimmt. Die Blutversorgung des Gehirns beim Hund erfolgt hauptsächlich über die A. carotis interna (König, 2004; Nickel et al., 2004; Achilles, 2005; Stoffel, 2011). Diese bildet den beim Hund geschlossenen (König, 2004) Circulus arteriosus cerebri (Nickel et al., 2004; Achilles, 2005), von welchem jederseits die Aa. cerebri rostrales, mediae sowie caudales abgehen (Stoffel, 2011). Optimal wäre es, die AIF an der A. carotis interna zu bestimmen. Wie in der Literatur beschrieben, ist jedoch auch in dieser Studie die A. carotis interna nicht bei allen Probanden abgrenzbar (Scholdei et al., 1999). Die Zweige der A. cerebri media sind für die Blutversorgung des gesamten dorsolateralen Anteils der Hemisphären und den Stammteil des Endhirns zuständig (Stoffel, 2011). Die meisten der untersuchten Gehirnregionen liegen somit im Einzugsgebiet der A. cerebri media. Jedoch werden insbesondere die rostral gelegenen Gehirnregionen - die ROI der grauen Substanz und des Centrum semiovale werden teils rostral im Lobus frontalis eingezeichnet - auch von der A. cerebri rostralis versorgt. Für den Hippocampus spielt zudem die A. cerebri caudalis eine Rolle (Stoffel, 2011). Zudem sind die Regionen auf der rechten Seite weiter von der A. cerebri media links entfernt als die korrespondierenden Regionen auf der linken Seite. Inwieweit es einen Einfluss hat, ob die AIF an der rechten oder linken Seite bestimmt wird, lässt sich anhand dieser Studie nicht feststellen. Da der Circulus arteriosus cerebri beim Hund geschlossen ist, ist der Einfluss jedoch wahrscheinlich gering. In weiteren Studien wäre durch Variation der AIF auf der rechten und linken Seite interessant zu untersuchen, ob ein Einfluss besteht.

5.2.6 Nachbearbeitung - Auswertungsprogramm

Bei dem in der Nachbearbeitung der Daten angewandten **Auswertungsprogramm** handelt es sich um einen weiteren maßgeblichen Einflussfaktor für die erzielten Ergebnisse (Knutsson et al., 2010).

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, wird in der Magnetresonanzperfusionsbildgebung die Konzentration der applizierten Trägermoleküle nicht unmittelbar bestimmt (Belliveau et al., 1990; Brix et al., 1997; Calamante et al., 1999) sondern es werden Signalveränderungen über die Zeit ermittelt (Belliveau et al., 1990; Brix et al., 1997; Calamante et al., 1999). Der Zusammenhang zwischen der Signalveränderung und der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe ist komplex (Brix et al., 1997). Durch mathematische Modelle werden die Signalveränderungen über die Zeit in Konzentrations-Zeit-Verläufe konvertiert (Rosen et al., 1990; Brix et al., 1997). Den Berechnungen liegen komplexe und aufwendige Modelle zugrunde. Des Wei-

teren wird von vielen Annahmen ausgegangen: einer intakten Bluthirnschranke, einem konstanten Fluss während der Messung, einem zu vernachlässigenden Volumen des Kontrastmittels ohne Einfluss auf den Blutfluss, einer zu vernachlässigenden Rezirkulation, einem zu vernachlässigenden T1-Effekt sowie einer zu vernachlässigenden Verzögerung der Ankunftszeit des Kontrastmittelbolus in dem zu betrachtenden VOI (Calamante et al., 1999).

Die einfachsten zu bestimmenden Parameter sind die sogenannten "Summary parameter", wie unter anderem die TTP und die T0. Nachteilig ist, dass kein einfacher, direkter Zusammenhang zum zerebralen Blutfluss vorliegt und sie von vielen Faktoren, wie z.B. dem zerebralen Blutvolumen, der Mean Transit Time, der Form und dem Volumen des Bolus, der Injektionsrate und von der kardialen Auswurfleistung abhängig sind. Der interindividuelle Vergleich und Follow-up Messungen sind schwierig (Calamante et al., 1999).

Generell können für den zerebralen Blutfluss, das zerebrale Blutvolumen und die Mean Transit Time relative und absolute Werte bestimmt werden (Barbier et al., 2001). Relative Werte eigenen sich zum Vergleich von ipsi- und kontralateralen Messungen beim selben Patienten (Barbier et al., 2001). Die visuelle Interpretation der relativen Perfusionskarten und der Vergleich zwischen normal und abnormal durchbluteten Gehirnhälften sind häufig ausreichend in der klinischen Diagnostik, um Entscheidungen zu treffen und Patienten zu therapieren (Knutsson et al., 2010). Für den interindividuellen Vergleich sind absolute Werte wünschenswert (Barbier et al., 2001), ebenso für klinisches Monitoring und Verlaufsstudien (Knutsson et al., 2010). Die absolute Quantifizierung erfordert die mathematische Dekonvolution der AIF und ist technisch anspruchsvoll (Calamante et al., 1999). Sie ist insgesamt komplex und mit vielen Schwierigkeiten verbunden (Barbier et al., 2001), den Berechnungen liegen mehrere Annahmen und Schätzungen zugrunde (Calamante et al., 2002; Knutsson et al., 2010). Sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Nachbearbeitung können Unsicherheiten auftreten. Resultate können durch unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Erfassung der Daten und durch Nachbearbeitungsprogramme deutlich variieren (Knutsson et al., 2010). Bisher existiert in der Humanmedizin kein standardisiertes Nachbearbeitungsverfahren (Essig et al., 2013). Viele Institutionen wenden individuell zugeschnittene Programme an; es stehen nur wenige kommerzielle Softwarepakete zur Verfügung (Essig et al., 2013).

Um einen interindividuellen Vergleich auch in zukünftigen Studien zu ermöglichen, werden in dieser Studie absolute Werte bestimmt. Es ist jedoch zu beachten, dass die erzielten Werte abhängig von dem in dieser Studie angewandten technischen Aufbau und sowie dem Auswertungsprogramm sind.

5.3 Ergebnisse der eigenen Untersuchung

5.3.1 Statistisches Modell – Zusammenhang der einzelnen Parameter

Die untersuchten Perfusionsparameter stehen, wie bereits erwähnt, im engen Zusammenhang zueinander.

Zwischen der **Ankunftszeit T0** und der **Time to Peak (TTP)** kann, wie im statischen Modell erwartet, ein linearer Zusammenhang bestätigt werden. Dies ist nicht verwunderlich, da es sich bei T0 und TTP um zeitliche Parameter handelt, die vom durchschnittlichen Anteil der Wege bis zu der ROI abhängen.

Zwischen der **Ankunftszeit T0** und dem **zerebralen Blutfluss** zeigt sich, wie erwartet, eine starke Korrelation. Diese lässt sich dadurch erklären, dass beide Parameter von dem Weg des Kontrastmittels zu der ROI abhängen.

Zwischen dem **zerebralen Blutfluss** und der **Mean Transit Time** zeigt sich ebenfalls eine Korrelation, diese ist, wie erwartet, weniger stark als die Korrelation des zerebralen Blutflusses zur Ankunftszeit T0. Dies resultiert daraus, dass – im Gegensatz zum zerebralen Blutfluss und zur Ankunftszeit T0 – die Mean Transit Time davon abhängig ist, was innerhalb der ROI geschieht. Da die Kapillaren im Gehirn jedoch miteinander in Verbindung stehen, ist die Summe der Querschnittsflächen der Wege durch die ROI, welche entscheidend für die Mean Transit Time ist, von der Summe der Querschnittsflächen zu der ROI, welche den zerebralen Blutfluss bestimmen, abhängig.

5.3.2 Einfluss von ROI und AIF

Das Einzeichnen der **"Region of Intererst"** hat sowohl einen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss, als auch auf die Ankunftszeit T0 und die Mean Transit Time.

Die starke Abhängigkeit des zerebralen Blutflusses vom Einzeichnen des ROIs lässt sich damit erklären, dass der zerebrale Blutfluss von zwei Größen abhängig ist. Einerseits spielen die Masse der ROI sowie andererseits der Volumenfluss zu der ROI eine Rolle. Je nachdem, wie die ROI eingezeichnet wird, werden unter Umständen mehr oder weniger zuführende Arterien berücksichtigt. Dies wird in dem statistischen Modell anhand einer Clusteranalyse in Abhängigkeit von der Anzahl der zuführenden Arterien modelliert. Die Clusteranalyse führt zu einer signifikanten Verbesserung des Modells. Sie zeigt, dass sich die ermittelten Werte des CBF in

zwei Gruppen (Cluster) aufteilen lassen welche sich unterscheiden. Dies deutet darauf hin, dass beim Einzeichnen der ROIs unterschiedlich viele Gefäße mit in das ROI einbezogen wurden wie bei einem anderen Messvorgang. Der zerebrale Blutfluss ist somit insgesamt stark von der Anzahl der zuführenden Arterien abhängig, welche bei seiner Bestimmung berücksichtigt werden.

Über die starke Abhängigkeit der T0 zu dem CBF, erbt die T0 alle Abhängigkeiten des zerebralen Blutflusses, und somit auch die starke Abhängigkeit von dem Einzeichnen der ROIs.

Der signifikante Einfluss des Einzeichnens der ROI auf die Mean Transit Time ist zu erwarten, da die Mean Transit Time davon abhängig ist, was innerhalb der ROI geschieht. Das manuelle Einzeichnen der ROIs kann bei jedem erneuten Einzeichnen zu leicht unterschiedlichen Grenzen und somit zu leicht unterschiedlichen Volumina der ROI und zu unterschiedlichen Längen der Wege durch die ROI führen. Die Länge der Wege durch die ROI ist entscheidend für die Mean Transit Time und kann diese beeinflussen.

Die Arterial Input Function hat keinen signifikanten Einfluss auf den zerebralen Blutfluss, jedoch zeigt sich ein signifikanter Einfluss auf die Mean Transit Time. Da die AIF sowohl für die Quantifizierung des zerebralen Blutflusses als auch für die Mean Transit Time eine Rolle spielt (Giesel et al., 2005) wäre ein Einfluss auf beide Parameter zu erwarten. Wodurch sich der Unterschied ergibt kann leider nicht geklärt werden.

5.3.3 Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen

In dieser Studie zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied im **zerebralen Blutfluss** zwischen den untersuchten Gehirnregionen.

Der niedrigste zerebrale Blutfluss liegt im **Centrum semiovale** vor. Der Mittelwert für die gesamte Region (rechte und linke Seite) liegt bei 146,84 ml/100g/min. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben in der humanmedizinischen Literatur überein. Das Centrum semiovale setzt sich aus weißer Substanz zusammen (Evans und Miller, 1993; Evans und DeLahunta, 2010). Perfusionsstudien mittels dynamischen Kontrastmittelperfusionsbildgebung beim Menschen haben gezeigt, dass der Blutfluss in der weißen Substanz niedriger als in der grauen Substanz ist (Rempp et al., 1994; Schreiber et al., 1998; Calamante et al., 1999). Allerdings sind die erzielten absoluten Werte in dieser Studie deutlich höher als die in der Humanmedizin angegebenen absoluten Werte. Beispielsweise ermitteln Rempp und Mitarbeiter

(1994) in der weißen Substanz einen absoluten Blutfluss von $34 \pm 12 \text{ ml/100g/min}$ und in der grauen Substanz einen absoluten Blutfluss von $70 \pm 30 \text{ ml/100g/min}$. Bei Schreiber und Mitarbeitern (1998) liegt der absolute zerebrale Blutfluss bei $24 \pm 5 \text{ ml/100g/min}$ in der weißen Substanz und bei $67 \pm 16 \text{ ml/100g/min}$ in der grauen Substanz. Wirestam (2000) gibt für die weiße Substanz einen Blutfluss von $35 \pm 13 \text{ ml/100g/min}$ und für die graue Substanz einen Blutfluss von $68 \pm 28 \text{ ml/100g/min}$ an.

Eine mögliche Erklärung ist das Vorliegen eines höheren zerebralen Blutflusses beim Hund im Vergleich zum Menschen. Studien an Ratten weisen auch bei dieser Spezies im Vergleich zum Menschen einen höheren Blutfluss von 105 ± 16 cc/100g/min (Detre et al., 1992a) beziehungsweise $1,39 \pm 0,19$ ml/g/min (Williams et al., 1992) über das gesamte Gehirn an. Eine weitere mögliche Erklärung liegt in der Verwendung von Isofluran als Anästhetikum. Wie bereits oben erwähnt konnte in Studien mit Ratten ein erhöhter Blutfluss unter Verwendung von Isofluran im Vergleich zu Pentobarbital oder Fentanyl festgestellt werden (Hendrich et al., 2001). Des Weiteren können technische Faktoren bei der Datenerhebung sowie das angewandte Auswertungsprogramm eine Rolle spielen (Knutsson et al., 2010).

Beim Menschen stimmen die mittels Perfusionsmagnetresonanztomographie erzielten absoluten Werte gut mit entsprechenden PET-Werten überein (Brix et al., 1997). Interessant ist das Verhältnis des zerebralen Blutflusses von grauer zu weißer Substanz. Bei Rempp und Mitarbeiter (1994) liegt dieses bei $2,1 \pm 0,5$, bei Schreiber und Mitarbeiter (1998) bei $2,7 \pm 0,7$. Auch in Perfusionsstudien mittels Computertomographie wird angegeben, dass der Blutfluss in der weißen Substanz zwei bis dreimal niedriger als in der grauen Substanz ist (Wintermark et al., 2001; Fieselmann et al., 2011). Im Gegensatz zur Großhirnrinde, welche ein engmaschiges Kapillarnetzwerk aufweist, liegt in der Marksubstanz ein weitmaschiges Netz vor (Nickel et al., 2004). Die Anzahl der zuführenden Gefäße in der weißen Substanz sollte somit geringer sein als in der grauen Substanz. Im Vergleich zum Lobus piriformis, die Region grauer Substanz mit dem höchsten zerebralen Blutfluss in dieser Studie, ist der Blutfluss im Centrum semiovale auch in dieser Arbeit um ca. den Faktor 2 (exakt 1,9 Mal) niedriger.

Der **Thalamus** weist mit 230,4 ml/100g/min den zweitniedrigsten Blutfluss auf. Dies stimmt gut mit dem inneren Aufbau des Thalamus überein. Neben grauen Kernbezirken liegen im Thalamus weiße Faserzüge vor (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011). Der zerebrale Blutfluss im Thalamus könnte somit die Kombination aus grauer und weißer Substanz widerspiegeln.

Der Hippocampus, der Nucleus caudatus und die graue Substanz (Cortex cerebri) weisen mit 250,05 ml/100g/min, 255,0 ml/100g/min und 257,88 ml/100g/min einen ähnlichen zerebralen Blutfluss auf. Sowohl der zum Archicortex gehörende Hippocampus als auch der zum Neocortex gehörende Cortex cerebri sowie die subkortikalen Kerne des Nucleus caudatus setzen sich aus grauer Substanz zusammen. Die graue Substanz weist insgesamt ein engmaschiges Kapillarnetzwerk auf, welches regional unterschiedlich ausgebildet ist (Nickel et al., 2004). Die Anzahl der zuführenden Gefäße sollte hoch sein. Neben dem Volumenfluss zu der ROI spielt für den zerebralen Blutfluss das Volumen der ROI eine Rolle. In diesen drei Regionen wird im Hippocampus die kleinste ROI eingezeichnet, die Größe der ROI von Nucleus caudatus und grauer Substanz ist hingegen vergleichbar. Der geringfügig niedrigere Fluss im Hippocampus könnte somit durch das kleinere Volumen der ROI bedingt sein. Dagegen spricht, dass der CBF auf das Volumen normiert wird, so dass Unterschiede in der Größe der ROI eine RoII bedingt sein. Dagegen spricht, dass der CBF auf das Volumen normiert wird, so dass Unterschiede in der Größe der ROI keinen Einfluss nehmen sollten. Inwieweit allein das Volumen der ROI eine RoII eine RoII

Der Lobus piriformis zeigt mit 278,54 ml/100g/min den höchsten zerebralen Blutfluss in dieser Studie. Der Lobus piriformis besteht ebenfalls aus grauer Substanz und gehört teils zum Paleocortex und teils zum entorhinalen Cortex (Evans und Miller, 1993). Im Lobus piriformis wird die größte ROI eingezeichnet. In einer großen ROI ist die Wahrscheinlichkeit, dass viele zuführende Gefäße berücksichtigt werden, höher. Dies könnte einen Einfluss darauf haben, dass im Lobus piriformis der größte Blutfluss gemessen wird. Zudem liegt die Region nah an großen Gefäßen.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie sind unterschiedlich zu Ergebnissen einer aktuellen Perfusionsstudie mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) beim Beagle. Martlé und Mitarbeiter (2013) untersuchen bei 10 gesunden adulten Beagle mittels SPECT die Gehirnperfusion in ausgewählten Gehirnregionen (im Lobus frontalis, Lobus temporalis, Lobus parietalis, Lobus piriformis, Lobus occipitalis, im Thalamus, im Hippocampus, im Corpus striatum, im Cerebellum, im Bulbus olfactorius und im Hirnstamm). Diese Regionen sind ähnlich zu den in dieser Studie untersuchten Gehirnarealen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie ist bei Martlé und Mitarbeiter (2013) die Perfusion im Lobus piriformis am niedrigsten und im Lobus parietalis am höchsten. Die Perfusion in der SPECT-Studie wird semiquantitativ als Perfusionsindex angegeben. Dies bedeutet, dass die regionale Perfusion

auf alle VOIs des gesamten Gehirns normiert wird (Martlé et al., 2013). Ein direkter Vergleich der Werte ist somit nicht möglich.

Die Unterschiede der **Mean Transit Time** zwischen den einzelnen Regionen sind in der vorliegenden Studie signifikant.

Der **Hippocampus** weist mit 4,12 Sekunden den höchsten Mittelwert über die gesamte Region (rechte und linke Seite) auf. Obwohl der Hippocampus, der Nucleus caudatus und die graue Substanz einen vergleichbaren Blutfluss aufweisen, ist die Mean Transit Time im Hippocampus länger als in den beiden anderen Regionen. Dies lässt sich nicht mit der Größe der Größe der ROI erklären. Im Hippocampus wird eine kleinere ROI als in den beiden anderen Regionen eingezeichnet und je kürzer der Weg, desto kürzer sollte die Durchlaufzeit sein. Alle drei Regionen gehören zur grauen Substanz mit einem engmaschigen Kapillarnetzwerk (Nickel et al., 2004). Das Kapillarnetzwerk kann jedoch regional unterschiedlich ausgebaut sein (Nickel et al., 2004). Es wäre möglich, dass die Kapillaren im Hippocampus verzweigter und stärker geschlängelt sind als in den beiden anderen Regionen und somit im Hippocampus bei ähnlichem Blutfluss die mittlere Durchlaufzeit länger ist. Insgesamt ist das Ergebnis im Hippocampus jedoch fragwürdig. Der Hippocampus stellt die Region dar, welche am schwierigsten auf den Perfusionsbildern zu erkennen und einzuzeichnen ist, sodass es sein kann, dass in der Berechnung Voxel mitberücksichtigt werden, welche nicht zum Hippocampus gehören.

Die zweithöchste Mean Transit Time liegt im **Centrum semiovale** mit 3,87 Sekunden vor. Dies passt zu dem ebenfalls niedrigen Blutfluss in dieser Region. Da das Centrum semiovale zur weißen Substanz gehört, ist hier das Kapillarnetz sehr weitmaschig (Nickel et al., 2004) und es dauert aufgrund des niedrigen Blutflusses in dieser Region vergleichsweise lange, bis die Kontrastmittelpartikel durch die Kapillaren der ROI passiert haben.

Der Lobus piriformis zeigt die dritthöchste Mean Transit Time mit 3,72 Sekunden. Obwohl hier der höchste Blutfluss vorliegt, ist hier die Mean Transit Time lang. Dies passt zu der großen ROI, welche im Lobus piriformis eingezeichnet wird. Je größer die ROI, desto länger die Kapillaren und desto länger die Durchlaufzeit.

Thalamus, graue Substanz und **Nucleus caudatus** weisen mit 3,28, 3,23, und 3,2 Sekunden eine ähnliche niedrigere Mean Transit Time auf. Die Größe der eingezeichneten ROIs im Thalamus und im Nucleus caudatus sind vergleichbar, bei der grauen Substanz handelt es sich um eine geringgradig kleinere Region im Vergleich zum Thalamus und zum Nucleus caudatus. Da sich die Größe der ROIs jedoch nur geringfügig unterscheiden, ist die Summe der

Wege durch die ROI und somit die durchschnittliche Dichte des Kapillarnetzwerkes vermutlich ähnlich in den Regionen. Wie bereits erwähnt, setzt sich der Thalamus im Gegensatz zur grauen Substanz und zum Nucleus caudatus aus grauen Kernbezirken sowie weißen Faserzügen zusammen (Nickel et al., 2004; Stoffel, 2011) sodass hier das Kapillarnetz regional unterschiedlich teils weiter und teils engmaschiger sein könnte.

Die Ergebnisse der **Ankunftszeit T0** stimmen gut mit den Ergebnissen des zerebralen Blutflusses überein. Die weiße Substanz im Centrum semiovale mit dem niedrigsten zerebralen Blutfluss, zeigt mit 26,03 Sekunden die längste Ankunftszeit. Im intermediären Thalamus liegt die Ankunftszeit bei 24,8 Sekunden. Die graue Substanz, der Lobus piriformis und der Nucleus caudatus, welche die drei Regionen mit dem höchsten zerebralen Blutfluss darstellen, weisen mit 24,3, 24,1 und 23,98 Sekunden eine ähnliche Ankunftszeit auf. Der Hippocampus weist mit 24,95 Sekunden eine relativ hohe Ankunftszeit auf. Wie bereits erwähnt, sind die Ergebnisse im Hippocampus aus messtechnischen Gründen als fraglich anzusehen.

Die gute Übereinkunft von der Ankunftszeit T0 und dem zerebralen Blutfluss ist zu erwarten, da beide Parameter von dem Weg zu der ROI abhängen. Vorteil der Ankunftszeit T0 ist, dass es ein einfach zu bestimmender Parameter ist, der keiner komplexen mathematischen Berechnung bedarf. Zudem ist die Ankunftszeit T0 im Gegensatz zum zerebralen Blutfluss nicht auf die Masse der ROI normiert.

5.3.4 Seitenunterschiede

Wie in der Grundannahme angenommen, liegen weder für den zerebralen Blutfluss noch für die Mean Transit Time und die T0 signifikante Seitenunterschiede vor. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu aktuellen Perfusionsstudien mittels Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) beim Beagle. Die Autoren können eine asymmetrische Verteilung der Perfusion mit einer generell höheren Perfusion in der linken Hemisphäre des Gehirns und regionale asymmetrische Unterschiede im Lobus froantalis, temporalis und feststellen (Martlé früheren parietalis et al., 2013). In Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie-Perfusionsstudien beim Hund wurden, wie in dieser Studie, keine Seitenunterschiede gefunden (Peremans et al., 2001). Aus humanmedizinischen SPECT-Studien sind ebenfalls Seitenunterschiede in der Perfusion der Hemisphären bekannt (Catafau et al., 1996; Krausz et al., 1998; Lobaugh et al., 2000; van Laere et al., 2001). Sowohl bei jungen, als auch älteren Probanden konnte bis auf den Lobus frontalis bei jungen

Probanden und bis auf die weiße Substanz eine niedrigere Perfusion in der linken Hemisphäre gefunden werden. Als mögliche Ursache hierfür werden Volumenunterschiede zwischen der rechten und linken Gehirnhälfte diskutiert (Catafau et al., 1996). Söffler und Mitarbeiter (2014) können bei denselben Hunden, welche in dieser Studie untersucht werden, einen Seitenunterschied in der Diffusion des Gehirns feststellen, mit einer höheren Diffusion in der linken Hemisphäre. Als Ursache hierfür werden Spulenartefakte versus reale Unterschiede in der Dichte der Neuronen im Zusammenhang mit Händigkeit diskutiert (Söffler, 2014).

5.4 Ausblick

Neben der Untersuchung von Patientengruppen mit unterschiedlichem Alter, Geschlecht und Rassen wäre es, wie bereits erwähnt, in weiteren Studien vielversprechend zu ermitteln, ob Unterschiede in der Perfusion bei zentralnervösen Erkrankungen bestehen. Krankheitsbilder wie Infarkte, Gehirntumoren, Epilepsie oder Hydrocephalus könnten mittels dynamischer Kontrastmittelperfusion auch beim Hund näher erforscht werden. Dies könnte zu einer Verbesserung der Diagnostik, Therapie und einer eventuellen Operationsplanung beitragen. Zudem wäre es etwa von Interesse die Perfusion im Gehirn von unterschiedlichen Spezies zu vergleichen.

Durch **Entwicklung neuer Technologien** in der Datenerhebung könnten in Zukunft Aufnahmezeiten verkürzt und die Auflösung der akquirierten Bilder verbessert werden. Eine Möglichkeit zur Verbesserung dieser Parameter stellt die Feldstärke dar (Essig et al., 2013). In zukünftigen Studien wäre es von Interesse Perfusionsstudien bei höheren Feldstärken durchzuführen. Zudem wäre eine zukünftige Standardisierung der Nachbearbeitungsprogramme wünschenswert (Essig et al., 2013).

In zukünftigen veterinärmedizinischen Untersuchungen könnten zudem andere magnetresonanztomographische Perfusionstechniken wie die **Arterial Spin Labeling (ASL)** beim Hund angewandt und mit den Ergebnissen dieser Studie verglichen werden. Einem aktuellen Artikel aus der Humanmedizin zufolge wird die ASL zunehmend zur quantitativen Bestimmung des zerebralen Blutflusses in Kombination mit strukturellen Sequenzen eingesetzt (Telischak et al., 2014). Der große Vorteil für die Humanmedizin ist, dass keine Kontrastmittelapplikation erforderlich ist (Telischak et al., 2014; Wong, 2014). In der Veterinärmedizin hingegen werden bei den meisten MRT-Untersuchungen Kontrastmittel verwendet (Kuriashkin und Losonsky, 2000). Seit den Anfängen der Arterial Spin Labeling hat sich die Technik weiterent-

wickelt und es stehen derweil eine Vielzahl verschiedener Pulssequenzen zur Verfügung (Telischak et al., 2014). Verschiedene Strategien um Limitationen, wie das niedrige Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden vorgestellt (Telischak et al., 2014). Arbeitsgruppen entwickeln neue ASL Sequenzen, welche auch eine Untersuchung des gesamten Gehirns ermöglichen (Qin et al., 2014). Auch in den Auswertungs- und Nachbearbeitungsprogrammen sind Fortschritte zu verzeichnen (Wong, 2014).

Neben dem Gehirn, wird die Perfusionsbildgebung in der Humanmedizin auch für andere Organsysteme eingesetzt. Beispielsweise wird die dynamische Perfusion bei der magnetresonanztomographischen Bildgebung der Leber verwendet (Thng et al., 2014). In einer aktuellen Studie beschreiben Brodsky und Mitarbeiter (2014) eine dynamische Perfusionssequenz mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zur Darstellung der Leber. Diese kann den Autoren zufolge für die Diagnostik und Überwachung von hepatozellulären Karzinomen hilfreich sein (Brodsky et al., 2014). Ein weiteres Einsatzgebiet stellt die Bildgebung am Herzen dar (Schwab et al., 2014; Shehata et al., 2014). Neben der PET und Perfusionsbildgebung mittels Computertomographie, kann die Magnetresonanzperfusionsbildgebung zur Untersuchung des myokardialen Blutflusses insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden (Waller et al., 2014). Tan und Mitarbeiter (2014) untersuchen in einer aktuellen Studie den Einfluss von Medikamenten auf die Perfusion der Niere bei der Ratte mittels ASL (Tan et al., 2014b). Auch beim Menschen findet die Perfusionsbildgebung zur Untersuchung der Durchblutung der Niere Anwendung (Tan et al., 2014a). Des Weiteren stellen die Prostata (Franiel et al., 2008; Ren et al., 2008; Isebaert et al., 2012; Cai et al., 2014) und die Brust mögliche Einsatzgebiete dar (Kuhl et al., 1997; Delille et al., 2005; Hansen et al., 2014). In zukünftigen Untersuchungen wäre es möglich, beim Hund die Perfusion in anderen Organsystemen mittels dynamischer Perfusionsbildgebung zu untersuchen.

ZUSAMMENFASSUNG

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wird die Perfusion im Gehirn von gesunden, mesocephalen Hunden anhand der dynamischen Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie in Narkose evaluiert. Als Ziel wurde formuliert, die normale Verteilung der Perfusion in ausgewählten Gehirnarealen zu beschreiben. Zu diesen Arealen zählen der Lobus piriformis, der Thalamus, der Nucleus caudatus, das Centrum semiovale, die graue Substanz der Großhirnrinde sowie der Hippocampus. Verschiedene Perfusionsparameter wie unter anderem der regionale zerebrale Blutfluss (CBF), das regionale zerebrale Blutvolumen (CBV), die mittlere Durchlaufzeit (MTT) und die Ankunftszeit (T0) werden bestimmt. Über eine arterielle Inputfunktion (AIF) werden absolute Werte bestimmt. Insgesamt werden 11 Hunde untersucht. Aufgrund von Artefakten und technischen Defekten werden drei Hunde aus der Datenauswertung ausgeschlossen. In die statistische Auswertung gehen acht gesunde Beagle mit einem durchschnittlichen Alter von 29,88 ± 6,4 Monaten ein.

Der Einfluss von technischen Faktoren sowie des Auswertungsprogrammes auf die erzielten Ergebnisse wird diskutiert. Die Perfusionsparameter stehen im engen Zusammenhang. Diese Zusammenhänge werden erörtert. Das Einzeichnen der interessierenden Regionen (ROIs) hat im vorliegenden Versuchsaufbau einen signifikanten Einfluss auf den CBF und die MTT, sowie über den Zusammenhang der Ankunftszeit T0 zu dem CBF auch auf die T0. Die AIF zeigt einen signifikanten Einfluss auf die MTT. Zwischen den unterschiedlichen Gehirnregionen zeigen sich hochsignifikante Unterschiede bezüglich des CBF und signifikante Unterschiede in der MTT, die Ergebnisse der TO stimmen gut mit dem CBF überein. Der niedrigste Mittelwert der CBF liegt in dem Centrum semiovale vor (146,84 ml/100g/min), gefolgt vom Thalamus (230,4 ml/100g/min). Hippocampus, Nucleus caudatus und graue Substanz weisen einen ähnlichen CBF auf. Der höchste CBF wird im Lobus piriformis (278,54 ml/100g/min) gemessen. Die Unterschiede in den Regionen passen zu der Zugehörigkeit der Regionen zur grauen und weißen Substanz. Insgesamt sind die erzielten absoluten Werte höher als in humanmedizinischen Studien. Mögliche Erklärungen sind ein höherer zerebraler Blutfluss beim Hund im Vergleich zum Menschen, die Verwendung von Isofluran als Anästhetikum, technische Faktoren sowie das angewandte Auswertungsprogramm. Für keinen der untersuchten Parameter liegen Seitenunterschiede vor.

ZUSAMMENFASSUNG

Die mittels dynamischer Kontrastmittel-Perfusions-Magnetresonanztomographie erhobenen Ergebnisse liefern einen ersten Einblick über die normale Verteilung der Perfusion im Gehirn von gesunden Hunden. Abweichungen von den in dieser Studie ermittelten Werten, könnten auf pathologische Prozesse im Gehirn hinweisen. Auf dem Gebiert der Magnetresonanzperfusionsbildgebung gibt es auch in Zukunft in der Veterinärmedizin noch großen Forschungsbedarf.

Vielversprechende Ergebnisse könnte die Untersuchung der Perfusion im Gehirn von unterschiedlichen Spezies, Rassen, Geschlechts- und Altersgruppen sowie bei verschiedenen zentralnervösen Erkrankungen, welche mit einer verminderten oder erhöhten Durchblutung im Gehirn einhergehen, liefern.

7 Summary

In this study the perfusion in the brain of healthy, mesaticephalic dogs was evaluated by means of dynamic susceptibility contrast enhanced MRI. The purpose of this study was to describe the normal distribution of perfusion in selected brain areas. This areas included the piriforme lobe, the thalamus, the caudate nucleus, the semiovale centre, the grey matter and the hippocampus. Different perfusion parameters like the regional cerebral blood flow (CBF), the regional cerebral blood volume (CBV), the mean transit time (MTT) and the arrival time (T0) were evaluated. Absolute values were determined by the use of an arterial input function (AIF). A total of eleven healthy Beagles were examined under general anesthesia. Three dogs had to be excluded from the statistical analysis due to susceptibility artifacts and technical errors during image acquisition. The average age of the Beagles was 29,88 ± 6,4 months.

The perfusion parameters are closely related. This relationship as well as the influence of technical factors and postprocessing software is discussed. The region of interest (ROI) selection runs have a significant influence on the CBF and the MTT. Indirectly there is also an influence on the T0 due to the strong correlation of the T0 and the CBF. The MTT depends significantly on the choice of AIF. There are highly significant differences between the CBF and significant differences between the MTT of the selected areas. The results of the TO agree well with the relationship between the T0 and the CBF. The semiovale centre shows the lowest mean CBF (146.8 ml/100g/min), followed by the thalamus (230 ml/100g/min). Hippocampus, caudate nucleus and grey matter have a similar, intermediate CBF. The highest mean CBF is measured in the piriforme lobe (278,5 ml/100g/min). These results agree with the affiliation of the selected areas to white and grey matter. Generally the measured absolute values are higher than data reported in human medicine. A possible explanation for this difference is a higher blood flow in the brain of dogs compared to humans. Other reasons could be the use of isofluran for anesthesia, technical factors as well as the used postprocessing software. There are no significant differences between the evaluated perfusion parameters of the right and left cerebral hemisphere.

The results of this study provide a first insight into the normal distribution of perfusion evaluated by means of dynamic susceptibility contrast enhanced MRI in the brain of healthy dogs. Discrepancies from the determined data in this study could be a sign of pathologic conditions in the brain.

SUMMARY

The research of perfusion MRI in veterinary medicine is still at its beginning. It could be promising to investigate brain perfusion in different species, breeds, groups of age as well as in different diseases of the central nervous system, which lead to an increased or reduced blood circulation in the brain.

8 Literaturverzeichnis

Achilles W (2005): Anatomie für die Tiermedizin. Enke, 1. Aufl., Stuttgart: S.499-521.

Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Hi gashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF (2007): Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 38: S. 1655–1711.

Albers GW (1999): Expanding the Window for Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. The Potential Role of Acute MRI for Patient Selection. Stroke 30: S. 2230–2237.

Alsop DC, Detre JA, Grossman M (2000): Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. Ann. Neurol. 47: S. 93–100.

Arena L, Morehouse HT, Safir J (1995): MR imaging artifacts that simulate disease: how to recognize and eliminate them. Radiographics 15: S. 1373–1394.

Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH (1994): Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. Radiology 191: S. 41–51.

Atlas SW (2009): Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Lippincott Williams & Wilkins, 4. Aufl., Philadelphia [u.a.], Volume 1: S. 772-826.

Axel L (1980): Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. Radiology 137: S. 679–686.

Balter S (1987): An introduction to the physics of magnetic resonance imaging. Radiographics 7: S. 371–383.

Barber PA, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Li T, Jolley D, Donnan GA, Tress BM, Davis SM (1999a): Identification of major ischemic change. Diffusion-weighted imaging versus computed tomography. Stroke 30: S. 2059–2065.

Barber PA, Davis SM, Darby DG, Desmond PM, Gerraty RP, Yang Q, Jolley D, Donnan GA, Tress BM (1999b): Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. Neurology 52: S. 1125–1132.

Barbier EL, Lamalle L, Décorps M (2001): Methodology of brain perfusion imaging. J Magn Reson Imaging 13: S. 496–520.

Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Mösch D, Schad D, Schwaiger M, Kurz A (1997): Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. J. Nucl. Med. 38: S. 1095–1101.

Bates D, Maechler M, Bolker B (2013): lme4: Linear mixed-effects models using S4 classes. R package version 0.9999992.

Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKinstry RC, Vevea JM, Cohen MS, Pykett IL, Brady TJ (1990): Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. Magn Reson Med 14: S. 538–546.

Bellon EM, Haacke EM, Coleman PE, Sacco DC, Steiger DA, Gangarosa RE (1986): MR artifacts: a review. AJR Am J Roentgenol 147: S. 1271–1281.

Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, Duesberg CA, Kass PH, Reid MH, Dublin AB (1995): Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. J. Am. Vet. Med. Assoc. 206: S. 651–656.

Bisdas S, Kirkpatrick M, Giglio P, Welsh C, Spampinato MV, Rumboldt Z (2009): Cerebral blood volume measurements by perfusion-weighted MR imaging in gliomas: ready for prime time in predicting short-term outcome and recurrent disease? AJNR Am J Neuroradiol 30: S. 681–688.

Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, McGregor C, Christakis M, Symons S, Nelson A, Roberts TP (2006): MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. Radiographics 26: S. 513–537.

Bleeker EJW, van Buchem MA, van Osch MJP (2009): Optimal location for arterial input function measurements near the middle cerebral artery in first-pass perfusion MRI. J. Cereb. Blood Flow Metab. 29: S. 840–852.

Bonagura JD, Kirk RW (ersch. 2008): Kirk's current veterinary therapy. Elsevier Saunders, 14. Aufl., Philadelphia, Pa, London: S.1074-1077.

Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G (2001): Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. AJNR Am J Neuroradiol 22: S. 1030–1036.

Bradley WG, Kortman KE, Burgoyne B (1986): Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. Radiology 159: S. 611–616.

Brix G, Schreiber W, Hoffmann U, Gückel F, Hawighorst H, Knopp MV (1997): Methods for quantitative assessment of tissue microcirculation using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Der Radiologe 37: S. 470–480.

Brodsky EK, Bultman EM, Johnson KM, Horng DE, Schelman WR, Block WF, Reeder SB (2014): High-spatial and high-temporal resolution dynamic contrast-enhanced perfusion imaging of the liver with time-resolved three-dimensional radial MRI. Magn. Reson. Med. 71: S. 934–941.

Bruening R, Berchtenbreiter C, Holzknecht N, Essig M, Wu RH, Simmons A, Heuck A, Maschek A, Meusel M, Williams SC, Cox T, Knopp MV, Reiser M (2000): Effects of three different doses of a bolus injection of gadodiamide: assessment of regional cerebral blood volume maps in a blinded reader study. AJNR Am J Neuroradiol 21: S. 1603–1610.

Bushberg JT (2012): The essential physics of medical imaging. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 3. Aufl., Philadelphia: S. 402-499.

Cai W, Li F, Wang J, Du H, Wang X, Zhang J, Fang J, Jiang X (2014): A comparison of arterial spin labeling perfusion MRI and DCE-MRI in human prostate cancer. NMR Biomed. 27: S. 817–825.

Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2000a): Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. Magn Reson Med 44: S. 466–473.

Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2000b): Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: Simulations using singular value decomposition. Magn. Reson. Med. 44: S. 466–473.

Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2002): Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. Stroke 33: S. 1146–1151.

Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R (1999): Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. J. Cereb. Blood Flow Metab. 19: S. 701–735.

Campbell BCV, Christensen S, Foster SJ, Desmond PM, Parsons MW, Butcher KS, Barber PA, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, Davis SM (2010): Visual assessment of perfusion-diffusion mismatch is inadequate to select patients for thrombolysis. Cerebrovasc. Dis. 29: S. 592–596.

Catafau AM, Lomeña FJ, Pavia J, Parellada E, Bernardo M, Setoain J, Tolosa E (1996): Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: a 99mTc-HMPAO SPET study. Eur J Nucl Med 23: S. 1329–1337.

Cervera V, Mai W, Vite CH, Johnson V, Dayrell-Hart B, Seiler GS (2011): Comparative magnetic resonance imaging findings between gliomas and presumed cerebrovascular accidents in dogs: Vet Radiol Ultrasound 52(1): S. 33-40.

Cha S, Knopp EA, Johnson G, Litt A, Glass J, Gruber ML, Lu S, Zagzag D (2000): Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. AJNR Am J Neuroradiol 21: S. 881–890.

Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D (2002): Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. Radiology 223: S. 11–29.

Cooper JJ, Young BD, Hoffman A, Bratton G, Hicks DG, Tidwell AM, Levine JM (**2010**): Intracranial magnetic resonance imaging artifacts and pseudolesions in dogs and cats: Vet Radiol Ultrasound 51: S. 587-595.

Davis D, Ulatowski J, Eleff S, Izuta M, Mori S, Shungu D, van Zijl PC (1994): Rapid monitoring of changes in water diffusion coefficients during reversible ischemia in cat and rat brain. Magn Reson Med 31: S. 454–460.

Davis SM, Fisher M, Warach S (2003): Magnetic resonance imaging in stroke. Cambridge University Press, Cambridge, UK, New York: S.15-27.

Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, Carey RG (1990): Gliomas: classification with MR imaging. Radiology 174: S. 411–415.

Delille J, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L (2005): Physiologic Changes in Breast Magnetic Resonance Imaging during the Menstrual Cycle: Perfusion Imaging, Signal Enhancement, and Influence of the T1 Relaxation Time of Breast Tissue. Breast Journal 11: S. 236–241.

Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP (1992a): Perfusion imaging. Magn Reson Med 23: S. 37–45.

Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP (1992b): Perfusion imaging. Magn. Reson. Med. 23: S. 37–45.

LITERATURVERZEICHNIS

Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, Koretsky AP, Leigh JS (1994): Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. NMR Biomed 7: S. 75–82.

Duncan JS (2002): Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. Epilepsy Res. 50: S. 131–140.

Duyn JH, van Gelderen P, Talagala L, Koretsky A, Zwart JA de (2005): Technological advances in MRI measurement of brain perfusion. J. Magn. Reson. Imaging 22: S. 751–753.

Edelman RR (1996): Clinical magnetic resonance imaging. Saunders, Philadelphia, Pa. Volume 1: S. 3–647; Volume 2: S. 1037–1626.

Elster AD (1994): High-resolution, dynamic pituitary MR imaging: standard of care or academic pastime? American Journal of Roentgenology 163: S. 680–682.

Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, Goldberg MA (**1998**): Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. Radiology 208: S. 663–669.

Essig M (2006): Von der Morphologie zur Funktion. Einsatz moderner MRT-Methoden für die Bildgebung des Zentralnervensystems. Schnetztor Verlag GmbH, Konstanz: S.11–97.

Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, Anzalone N, Dörfler A, Rovira À, Wintermark M, Law M (2013): Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. American Journal of Roentgenology 200: S. 24–34.

Essig M, Waschkies M, Wenz F, Debus J, Hentrich HR, Knopp MV (2003): Assessment of Brain Metastases with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced MR Imaging: Initial Results1. RY 228: S. 193–199.

Evans HE, DeLahunta A (2010): Guide to the dissection of the dog. Saunders/Elsevier, 7. Aufl., St. Louis, Mo: S. 262–283.

Evans HE, Miller ME (1993): Miller's Anatomy of the dog. W.B. Saunders company, 3. Aufl., Philadelphia [etc.]: S.894–952.

Farber NE, Harkin CP, Niedfeldt J, Hudetz AG, Kampine JP, Schmeling WT (1997): Region-specific and agent-specific dilation of intracerebral microvessels by volatile anesthetics in rat brain slices. Anesthesiology 87: S. 1191–1198.

Fiebach J, Jansen O, Schellinger P, Knauth M, Hartmann M, Heiland S, Ryssel H, Pohlers O, Hacke W, Sartor K (2001): Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. Neuroradiology 43: S. 628–632.

Fieselmann A, Kowarschik M, Ganguly A, Hornegger J, Fahrig R (2011): Deconvolution-Based CT and MR Brain Perfusion Measurement: Theoretical Model Revisited and Practical Implementation Details. International Journal of Biomedical Imaging 2011: S. 1–20.

Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, Garrido L, Belliveau JW, Rosen BR, Brady TJ (1991): MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. Magn Reson Med 17: S. 336–347.

Folkerth RD (2000): Descriptive analysis and quantification of angiogenesis in human brain tumors. J. Neurooncol. 50: S. 165–172.

Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Staack A, Taupitz M, Prochnow D, Beyersdorff D (2008): Evaluation of Normal Prostate Tissue, Chronic Prostatitis, and Prostate Cancer by Quantitative Perfusion Analysis Using a Dynamic Contrast-Enhanced Inversion-Prepared Dual-Contrast Gradient Echo Sequence. Investigative Radiology 43: S. 481–487.

Freer SR, Scrivani PV (2008): Postoperative susceptibility artifact during magnetic resonance imaging of the vertebral column in two dogs and a cat. Vet Radiol Ultrasound 49: S. 30-34.

Garosi L, McConnell JF, Platt SR, Barone G, Baron JC, Lahunta A de, Schatzberg SJ (2006): Clinical and topographic magnetic resonance characteristics of suspected brain infarction in 40 dogs. J. Vet. Intern. Med. 20: S. 311–321.

Garosi LS (2010): Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 40: S. 65–79.

Gavin PR, Bagley RS (2009): Practical small animal MRI. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa: S. 23-110.

Giesel FL, Mehndiratta A, Risse F, Rius M, Zechmann CM, Tengg-Kobligk H von, Gerigk L, Kauczor H, Politi M, Essig M, Griffiths PD, Wilkinson ID (2009): Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. Acta Radiol 50: S. 521–530.

Giesel FL, Wüstenberg T, Bongers A, Weber MA, Zechmann C, Baudendistel KT, Tengg-Kobligk H von, Hahn HK, Essig M, Kauczor H (2005): MR-basierte Methoden der funktionellen Bildgebung des zentralen Nervensystems. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N 177: S. 714–730.

Gonçalves R, Carrera I, Garosi L, Smith PM, Fraser McConnell J, Penderis J (2011): Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. The Veterinary Journal 188: S. 39–43.

González RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF, Growdon JH, Rosen BR (1995): Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. AJNR Am J Neuroradiol 16: S. 1763–1770.

Gotoh O, Asano T, Koide T, Takakura K (1985): Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. Stroke 16: S. 101–109.

Graham JP, Roberts GD, Newell SM (2000): Dynamic magnetic resonance imaging of the normal canine pituitary gland. Vet Radiol Ultrasound 41: S. 35–40.

Guy RL, Benn JJ, Ayers AB, Bingham JB, Lowy C, Cox TC, Sonksen PH (1991): A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. Clin Radiol 43: S. 156–161.

Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Kummer R von, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH (1995): Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 274: S. 1017–1025.

Hackländer T, Reichenbach JR, Hofer M, Mödder U (1996): Measurement of cerebral blood volume via the relaxing effect of low-dose gadopentetate dimeglumine during bolus transit. AJNR Am J Neuroradiol 17: S. 821–830.

Hagen T, Bartylla K, Stoll M, Piepgras U (1997): Perfusion MRI in cerebral infarction. Der Radiologe 37: S. 865–870.

Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S (2005): High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. Clin Radiol 60: S. 493–502.

Hansen NL, Kuhl CK, Barabasch A, Strobel K, Schrading S (2014): Does MRI Breast "Density" (Degree of Background Enhancement) Correlate With Mammographic Breast Density? J. Magn. Reson. Imaging 40: S. 483–489.

Hansen TD, Warner DS, Todd MM, Vust LJ, Trawick DC (1988): Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 69: S. 332–337.

Harper AM (1966): Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 29: S. 398–403.

Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF (1996): Dynamic susceptibility contrast MRI of regional cerebral blood volume in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 153: S. 721–724.

Harting I, Hartmann M, Sartor K (2004): Tumor-simulierende Läsionen in der kranialen MRT. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N 176: 302–312.

Hartmann M, Heiland S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, Sartor K (2003): Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. Neurosci. Lett. 338: S. 119–122.

Hecht S, Adams WH, Narak J, Thomas WB (2011): Magnetic resonance imaging susceptibility artifacts due to metallic foreign bodies. Vet Radiol Ultrasound 52: S. 409–414.

Heiland S, Kreibich W, Reith W, Benner T, Dörfler A, Forsting M, Sartor K (1998): Comparison of echo-planar sequences for perfusion-weighted MRI: which is best? Neuroradiology 40: S. 216–221.

Hendrich KS, Kochanek PM, Melick JA, Schiding JK, Statler KD, Williams DS, Marion DW, Ho C (2001): Cerebral perfusion during anesthesia with fentanyl, isoflurane, or pentobarbital in normal rats studied by arterial spin-labeled MRI. Magn. Reson. Med. 46: S. 202– 206.

Hu L, Baxter L, Smith K, Feuerstein B, Karis J, Eschbacher J, Coons S, Nakaji P, Yeh R, Debbins J, Heiserman J (2009): Relative Cerebral Blood Volume Values to Differentiate High-Grade Glioma Recurrence from Posttreatment Radiation Effect: Direct Correlation between Image-Guided Tissue Histopathology and Localized Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging Measurements. American Journal of Neuroradiology 30: S. 552–558.

Isebaert S, Keyzer F de, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, van Poppel H, Joniau S, Oyen R (2012): Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. Eur J Radiol 81: S. e217-22.

Jackson A (2004): Analysis of dynamic contrast enhanced MRI. British Journal of Radiology 77: S. 154.

Jacobs MA, Ibrahim TS, Ouwerkerk R (2007): AAPM/RSNA physics tutorials for residents: MR imaging: brief overview and emerging applications. Radiographics 27: S. 1213–1229.

Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR (1987): The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. Arch. Neurol. 44: S. 258–262.

Jäncke L (2005): Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. Kohlhammer, 1. Aufl., Stuttgart: S. 78–135.

Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K (1999): Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. The Lancet 353: S. 2036–2037.

Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Sartor K, Hacke W (2002): Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall: Möglichkeiten, Ergebnisse und Perspektiven. Deutsches Ärzteblatt 99: S. 1361–1370.

Järnum H, Steffensen EG, Knutsson L, Fründ E, Simonsen CW, Lundbye-Christensen S, Shankaranarayanan A, Alsop DC, Jensen FT, Larsson E (2010): Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging. Neuroradiology 52: S. 307–317.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H (2013): Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 44: S. 870–947.

Jefferys JGR (1999): Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy: cause or consequence? Brain 122: S. 1007–1008.

Johnson MR, Hoare RD, Cox T, Dawson JM, Maccabe JJ, Llewelyn DE, McGregor AM (1992): The evaluation of patients with a suspected pituitary microadenoma: computer tomography compared to magnetic resonance imaging. Clin. Endocrinol. (Oxf) 36: S. 335–338.

Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J (2007): Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. Stroke 38: S. 3158–3164.

Kane I, Hand PJ, Rivers C, Armitage P, Bastin ME, Lindley R, Dennis M, Wardlaw JM (2009): A practical assessment of magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute stroke: observer variation and outcome. J. Neurol. 256: S. 1832–1838.

Kangasniemi M, Stafford RJ, Price RE, Jackson EF, Hazle JD (2003): Dynamic gadolinium uptake in thermally treated canine brain tissue and experimental cerebral tumors. Invest Radiol 38: S. 102–107.

Karonen JO, Vanninen RL, Liu Y, Ostergaard L, Kuikka JT, Nuutinen J, Vanninen EJ, Partanen PL, Vainio PA, Korhonen K, Perkiö J, Roivainen R, Sivenius J, Aronen HJ (1999): Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. Ischemic penumbra predicts infarct growth. Stroke 30: S. 1583– 1590.

Kim HS, Kim SY (2007): A prospective study on the added value of pulsed arterial spinlabeling and apparent diffusion coefficients in the grading of gliomas. AJNR Am J Neuroradiol 28: S. 1693–1699. **Kirchin MA, Runge VM (2003):** Contrast agents for magnetic resonance imaging: safety update. Top Magn Reson Imaging 14: S. 426–435.

Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, Miller DC, Kelly PJ, Kricheff II (1999): Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. Radiology 211: S. 791–798.

Knutsson L, Ståhlberg F, Wirestam R (2010): Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities. Magn Reson Mater Phy 23: S. 1–21.

Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ (1993): Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. J. Neurosurg. 79: S. 533–536.

König HE (Hrsg.) (2004): Anatomie der Haussäugetiere. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis ; Ausgabe in einem Band ; mit 53 Tabellen. Schattauer, Stuttgart, New York: S. 210–237.

Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR, Reddy VK (1989): Canine brain anatomy on magnetic resonance images. Vet Radiol Ultrasound 30: S. 147–158.

Krausz Y, Bonne O, Gorfine M, Karger H, Lerer B, Chisin R (1998): Age-related changes in brain perfusion of normal subjects detected by 99mTc-HMPAO SPECT. Neuroradiology 40: S. 428–434.

Krix M, Kauczor H, Delorme S (2003): Moderne sonographische Methoden zur Quantifizierung von Gewebeperfusion. Radiologe 43: S. 823–830.

Kucharczyk W, Bishop JE, Plewes DB, Keller MA, George S (1994): Detection of pituitary microadenomas: comparison of dynamic keyhole fast spin-echo, unenhanced, and conventional contrast-enhanced MR imaging. American Journal of Roentgenology 163: S. 671– 679.

Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH (1997): Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology 203: S. 137–144.

Kuriashkin IV, Losonsky JM (2000): Contrast enhancement in magnetic resonance imaging using intravenous paramagnetic contrast media. Vet Radiol Ultrasound 41: S. 4–7.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: S. 5675–5679.

Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW (2002): High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. Radiology 222: S. 715–721.

Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D (2003): Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 24: S. 1989–1998.

Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, Hatazawa J, Herold S (1990): Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. Brain 113 (Pt 1): S. 27–47.

Leigh EJ, Mackillop E, Robertson ID, Hudson LC (2008): Clinical anatomy of the canine brain using magnetic resonance imaging. Vet Radiol Ultrasound 49: S. 113–121.

Leonhardt G, Greiff A de, Weber J, Ludwig T, Wiedemayer H, Forsting M, Hufnagel A (2005): Brain perfusion following single seizures. Epilepsia 46: S. 1943–1949.

Leon SP, Folkerth RD, Black PM (1996): Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. Cancer 77: S. 362–372.

Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csavoy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG (2004): Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. AJNR Am J Neuroradiol 25: S. 214– 221.

Lin S, Brown JJ (2007): MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. J Magn Reson Imaging 25: S. 884–899.

Liu HL, Kochunov P, Hou J, Pu Y, Mahankali S, Feng CM, Yee SH, Wan YL, Fox PT, Gao JH (2001): Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H(2)(15)O PET measurements. Magn Reson Med 45: S. 431–435.

Lobaugh NJ, Caldwell CB, Black SE, Leibovitch FS, Swartz RH (2000): Three brain SPECT region-of-interest templates in elderly people: normative values, hemispheric asymmetries, and a comparison of single- and multihead cameras. J. Nucl. Med. 41: S. 45–56.

Love S, Louis DN, Ellison DW (2008): Greenfield's neuropathology. Hodder Arnold, 8. Aufl., London: S. 63–119.

Lüders K, Oppen G (2008): Mechanik, Akustik, Wärme. Bergmann, Ludwig, Schaefer, Clemens: Lehrbuch der Experimentalphysik. De Gruyter, 12. Aufl., Berlin, New York.

Maeda M, Itoh S, Kimura H, Iwasaki T, Hayashi N, Yamamoto K, Ishii Y, Kubota T (1993): Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging. Radiology 189: S. 233–238.

Major AC, Caine A, Rodriguez SB, Cherubini GB (2012): Imaging diagnosis - magnetic resonance imaging findings in a dog with sequential brain infarction. Vet Radiol Ultrasound 53: S. 576–580.

Mäkiranta MJ, Lehtinen S, Jauhiainen JPT, Oikarinen JT, Pyhtinen J, Tervonen O (2002): MR perfusion, diffusion and BOLD imaging of methotrexate-exposed swine brain. J Magn Reson Imaging 15: S. 511–519.

Martlé V, Peremans K, van Ham L, Vermeire S, Waelbers T, Dobbeleir A, Gielen I, Boon P, Claes K, Bhatti S (2013): High-resolution micro-SPECT to evaluate the regional brain perfusion in the adult Beagle dog. Research in Veterinary Science 94: S. 701–706.

Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC (1999): Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. Anesthesiology 91: S. 677–680.

McGehee BE, Pollock JM, Maldjian JA (2012): Brain perfusion imaging: How does it work and what should I use? J. Magn. Reson. Imaging 36: S. 1257–1272.

McKenzie CA, Pereira RS, Prato FS, Chen Z, Drost DJ (1999): Improved contrast agent bolus tracking using T1 FARM. Magn Reson Med 41: S. 429–435.

Meier P, Zierler KL (1954): On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. J Appl Physiol 6: S. 731–744.

Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowitz MA, Dickinson PJ (1999): Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. Vet Radiol Ultrasound 40: S. 588–595. Mielke R, Heiss WD (1998): Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. J. Neural Transm. Suppl. 53: 237–250.

Mielke R, Heiss WD (1998): Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. J. Neural Transm. Suppl. 53: S. 237–250.

Miles KA, Hayball MP, Dixon AK (1993): Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. Radiology 188: S. 405–411.

Moser M (1999): World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension-Do These Differ From the U.S. Recommendations? Which Guidelines Should the Practicing Physician Follow? J Clin Hypertens (Greenwich) 1: S. 48–54.

Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW (2000): New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. Ann. Neurol. 47: S. 559–570.

Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ (1999): Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. Stroke 30: S. 1591–1597.

Nickel R, Böhme G, Schummer A, Seiferle E (2004): Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen. Parey, 4. Aufl., Stuttgart. Band IV: S. 62-227.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P (1990): Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 14: S. 68–78.

Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: S. 5951–5955.

Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, Weisskoff RM, Gyldensted C, Rosen BR (1996): High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. Magn Reson Med 36: S. 726–736.

Østergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR (1996): High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. Magn. Reson. Med. 36: S. 715–725.

Parkes LM, Rashid W, Chard DT, Tofts PS (2004): Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: Reproducibility, stability, and age and gender effects. Magn. Reson. Med. 51: S. 736–743.

Peremans K, Audenaert K, Blanckaert P, Jacobs F, Coopman F, Verschooten F, van Bree H, van Heeringen C, Mertens J, Slegers G, Dierckx R (2002): Effects of aging on brain perfusion and serotonin-2A receptor binding in the normal canine brain measured with single photon emission tomography. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 26: S. 1393–1404.

Peremans K, Bondt P de, Audenaert K, van Laere K, Gielen I, Koole M, Versijpt J, van Bree H, Verschooten F, Dierckx R (2001): Regional brain perfusion in 10 normal dogs

LITERATURVERZEICHNIS

measured using Technetium-99m ethyl cysteinate dimer spect. Vet Radiol Ultrasound 42: S. 562–568.

Perthen JE, Calamante F, Gadian DG, Connelly A (2002): Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution? Magn Reson Med 47: S. 61–67.

Philips (2008): Applikationsführer, Extended MR work space EWS, Neuro-Perfusion.

Plewes DB (1994): The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Contrast mechanisms in spin-echo MR imaging. Radiographics 14: S. 1389-404.

Pooley RA (2005): AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. Radiographics 25: S. 1087–1099.

Preibisch C, Pilatus U, Bunke J, Hoogenraad F, Zanella F, Lanfermann H (2003): Functional MRI using sensitivity-encoded echo planar imaging (SENSE-EPI). NeuroImage 19: S. 412–421.

Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P (1999): SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. Magn Reson Med 42: S. 952–962.

Pschyrembel (2002): Klinisches Wörterbuch. De Gruyter, 259. Aufl., Berlin [u.a.]: S. 1668.

Qin Q, Huang AJ, Hua J, Desmond JE, Stevens RD, van Zijl PCM (2014): Threedimensional whole-brain perfusion quantification using pseudo-continuous arterial spin labeling MRI at multiple post-labeling delays: accounting for both arterial transit time and impulse response function. NMR Biomed. 27: S. 116–128.

R Core Team R (2013): A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Reimer P, Vosshenrich R (2004): Kontrastmittel in der MRT. Der Radiologe 44: S. 273–283.

Rempp KA, Brix G, Wenz F, Becker CR, Gückel F, Lorenz WJ (1994): Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. Radiology 193: S. 637–641.

Ren J, Huan Y, Wang H, Chang Y, Zhao H, Ge Y, Liu Y, Yang Y (2008): Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. Clinical Radiology 63: S. 153–159.

Robertson IA (2011): Optimal magnetic resonance imaging of the brain. Vet Radiol Ultrasound 52: S. 15.

Ródenas S, Pumarola M, Gaitero L, Zamora À, Añor S (2011): Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. The Veterinary Journal 187: S. 85–91.

Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann H (2005): Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. Invest Radiol 40: S. 715–724.

Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ (1990): Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 14: S. 249–265.

Röther J, Crespigny AJ de, D'Arceuil H, Mosley ME (1996): MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: S. 214–220.

Roy CS, Sherrington CS (1890): On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. The Journal of Physiology 11: 85–158.

Runge VM (2000): Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. J Magn Reson Imaging 12: S. 205–213.

Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A (2007): Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. Radiology 243: S. 148–157.

Saito M, Ono S, Kayanuma H, Honnami M, Muto M, Une Y (2010): Evaluation of the susceptibility artifacts and tissue injury caused by implanted microchips in dogs on 1.5 T magnetic resonance imaging. J. Vet. Med. Sci. 72: S. 575–581.

Sandson TA, O'Connor M, Sperling RA, Edelman RR, Warach S (1996): Noninvasive perfusion MRI in Alzheimer's disease: a preliminary report. Neurology 47: S. 1339–1342.

Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S, Shibata E (2008): Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: A multivendor, multi-institutional comparison Study. Radiology 249: S. 624–630.

Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, Schoder V, Zeumer H, Weiller C, Röther J (2003): Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusionweighted MR imaging in hyperacute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 24: S. 878–885.

Saver JL (2008): Proposal for a universal definition of cerebral infarction. Stroke 39: S. 3110–3115.

Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K (1999): A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. Stroke 30: S. 765–768.

Schild HH (1990): MRI made easy. Schering AG, Berlin: S. 5-100.

Schlaug G, Benfield A, Baird AE, Siewert B, Lövblad KO, Parker RA, Edelman RR, Warach S (1999): The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. Neurology 53: S. 528–1537.

Scholdei R, Wenz F, Essig M, Fuss M, Knopp MV (1999): Simultane Bestimmung der Arteriellen Inputfunktion für die Dynamische Suszeptibilitätsgewichtete Magnetresonanztomographie aus der A. carotis interna und der A. cerebri media*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 171: S. 38–43.

Schreiber WG, Gückel F, Stritzke P, Schmiedek P, Schwartz A, Brix G (1998): Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reserve Capacity: Estimation by Dynamic Magnetic Resonance Imaging. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 18: S. 1143–1156.

Schuier FJ, Hossmann KA (1980): Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke 11: S. 593–601.

Schwab F, Ingrisch M, Marcus R, Bamberg F, Hildebrandt K, Adrion C, Gliemi C, Nikolaou K, Reiser M, Theisen D (2014): Tracer kinetic modeling in myocardial perfusion quantification using MRI. Magn. Reson. Med.: n/a.

Scrivani PV, Freer SR, Dewey CW, Cerda-Gonzalez S (2009): Cerebrospinal fluid signalvoid sign in dogs. Vet Radiol Ultrasound 50: 269–275.

Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, Hartung D, Teytelboym OM, Vogel-Claussen J (2014): MR Myocardial Perfusion Imaging: Insights on Techniques, Analysis, Interpretation, and Findings. Radiographics 34: S. 1636–1657.

Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim J, Kang W, Choi CG, Suh DC (2002): Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. AJR Am J Roentgenol 179: S. 783–789.

Shin W, Horowitz S, Ragin A, Chen Y, Walker M, Carroll TJ (2007): Quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: evaluation of reproducibility and age- and gender-dependence with fully automatic image postprocessing algorithm. Magn Reson Med 58: S. 1232–1241.

Söffler AC (2014): Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Diffusion im Gehirn bei gesunden mesocephalen Hunden. VVB Laufersweiler, 1. Aufl., Giessen.

Sorensen AG (2008): Perfusion MR Imaging: Moving Forward 1. Radiology 249: S. 416–417.

Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (1990): Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637–676.

Special Report from the World Health Organization (1989): Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Stroke 20: 1407–1431.

Stewart GN (1983): Researches on the Circulation Time in Organs and on the Influences which affect it: Parts I.-III. The Journal of physiology 15: S. 1–89.

Stoffel MH (2011): Funktionelle Neuroanatomie für die Tiermedizin. 24 Tabellen. Enke, Stuttgart: S. 52–117.

Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, Shigematsu Y, Liang L, Ge Y, Ushio Y, Takahashi M (1998): Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. AJR Am J Roentgenol 171: S. 1479–1486.

Su MY, Mühler A, Lao X, Nalcioglu O (1998): Tumor characterization with dynamic contrast-enhanced MRI using MR contrast agents of various molecular weights. Magn Reson Med 39: S. 259–269.

Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, Hennerici M, Gass A (2005): Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. Brain 128: S. 1369–1376.

Tan H, Koktzoglou I, Prasad PV (2014a): Renal perfusion imaging with two-dimensional navigator gated arterial spin labeling. Magn. Reson. Med. 71: S. 570–579.

Tan H, Thacker J, Franklin T, Prasad PV (2014b): Sensitivity of arterial spin labeling perfusion MRI to pharmacologically induced perfusion changes in rat kidneys. J. Magn. Reson. Imaging: n/a.

Telischak NA, Detre JA, Zaharchuk G (2014): Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain. J. Magn. Reson. Imaging: n/a.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995): Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N. Engl. J. Med. 333: 1581–1587.

Thijs VN, Somford DM, Bammer R, Robberecht W, Moseley ME, Albers GW (2004): Influence of arterial input function on hypoperfusion volumes measured with perfusion-weighted imaging. Stroke 35: S. 94–98. Thng CH, Koh TS, Collins D, Koh D (2014): Perfusion Imaging in Liver MRI. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 22: S. 417–432.

Thom M (2009): Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. Brain Pathol. 19: S. 565–572.

Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, Drayer BP, Hadley DM, Levesque DC, Gainsburg LA, Lane SB, Sharp NJ, Wheeler SJ (1993): Magnetic resonance imaging - a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. Vet Radiol Ultrasound: 34: S. 2-17.

Thrall DE (2013): Textbook of veterinary diagnostic radiology. Elsevier, 6. Aufl., St. Louis, Mo: S. 50–73.

Tidwell AS, Robertson ID (2011): Magnetic resonance imaging of normal and abnormal brain perfusion. Vet Radiol Ultrasound 52: S. S62-71.

Ueda T, Yuh WT, Maley JE, Quets JP, Hahn PY, Magnotta VA (1999): Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 20: S. 983–989.

Urbach H, Flacke S, Keller E, Textor J, Berlis A, Hartmann A, Reul J, Solymosi L, Schild HH (2000): Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. Neuroradiology 42: S. 722–727.

van Laere K, Versijpt J, Audenaert K, Koole M, Goethals I, Achten E, Dierckx R (2001): 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults. Eur J Nucl Med 28: S. 873–887.

Vanhaesebrouck AE, Posch B, Baker S, Plessas IN, Palmer AC, Constantino-Casas F (2012): Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendroglioma and hippocampal necrosis. Journal of Feline Medicine and Surgery 14: S. 932–937.

Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, Chao YS, Wedeen VJ, Brady TJ (1988): Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. Magn Reson Med 6: S. 164–174.

Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, Di Carli MF (2014): Myocardial Blood Flow Quantification for Evaluation of Coronary Artery Disease by Positron Emission Tomography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, and Computed Tomography. Curr Cardiol Rep 16.

Warach S, Dashe JF, Edelman RR (1996): Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. J. Cereb. Blood Flow Metab. 16: S. 53–59.

Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL, Edelman RR (1994): Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. AJNR Am J Neuroradiol 15: S. 965–968.

Warmuth C, Gunther M, Zimmer C (2003): Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. Radiology 228: S. 523–532.

Watanabe M, Tanaka R, Takeda N (1992): Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. Neuroradiology 34: S. 463–469.

Weber M, Risse F, Giesel FL, Schad LR, Kauczor H, Essig M (2005): Perfusionsmessung mit der T2*-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie. Radiologe 45: S. 618–632.

Wechsler LR (2011): Imaging evaluation of acute ischemic stroke. Stroke 42: S. 12-5.

Wegener S, Wong EC (2008): Longitudinal MRI studies in the isoflurane-anesthetized rat: long-term effects of a short hypoxic episode on regulation of cerebral blood flow as assessed by pulsed arterial spin labelling. NMR Biomed. 21: S. 696–703.

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2009): Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung; mit 9 Tabellen. Springer, 6. Aufl., Heidelberg: S. 1–135.

Westbrook C, Roth CK, Talbot J (2011): MRI in practice. Wiley-Blackwell, 4. Aufl., Chichester, West Sussex, Malden, MA: S. 1–411.

Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP (1992): Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 212–216.

Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, Schnyder P, Meuli R (2001): Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. Eur Radiol 11: S. 1220–1230.

Wirestam R, Andersson L, Ostergaard L, Bolling M, Aunola J, Lindgren A, Geijer B, Holtàs S, Stahlberg F (2000): Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. Magn. Reson. Med. 43: 691–700.

Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ (2011): Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. Vet Radiol Ultrasound 52: S. 52.

Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, French JA, Alavi A, Detre JA (2001): Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 22: S. 1334–1341.

Wong EC (2014): An introduction to ASL labeling techniques. J. Magn. Reson. Imaging 40: S. 1–10.

Wu RH, Bruening R, Noachtar S, Arnold S, Berchtenbreiter C, Bartenstein P, Drzezga A, Tatsch K, Reiser M (1999): MR measurement of regional relative cerebral blood volume in epilepsy. J Magn Reson Imaging 9: S. 435–440.

Yang Y, Frank JA, Hou L, Ye FQ, McLaughlin AC, Duyn JH (1998): Multislice imaging of quantitative cerebral perfusion with pulsed arterial spin labeling. Magn Reson Med 39: S. 825–832.

Ye FQ, Berman KF, Ellmore T, Esposito G, van Horn JD, Yang Y, Duyn J, Smith AM, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC (2000): H(2)(15)O PET validation of steadystate arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. Magn Reson Med 44: S. 450–456.

Zaharchuk G, Bogdanov AA, Marota JJ, Shimizu-Sasamata M, Weisskoff RM, Kwong KK, Jenkins BG, Weissleder R, Rosen BR (1998): Continuous assessment of perfusion by tagging including volume and water extraction (CAPTIVE): a steady-state contrast agent technique for measuring blood flow, relative blood volume fraction, and the water extraction fraction. Magn Reson Med 40: S. 666–678.

Zhao Q, Lee S, Kent M, Schatzberg S, Platt S (2010): Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of canine brain tumors. Vet Radiol Ultrasound 51: S. 122–129.

Zhuo J, Gullapalli RP (2006): AAPM/RSNA physics tutorial for residents: MR artifacts, safety, and quality control. Radiographics 26: S. 275–297.

Ziegelitz D, Starck G, Kristiansen D, Jakobsson M, Hultenmo M, Mikkelsen IK, Hellström P, Tullberg M, Wikkelsø C (2014): Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J. Magn. Reson. Imaging 39: S. 1533–1542.

Zierler KL (1962): Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. Circulation Research 10: S. 393–407.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Suszeptibilitätsartefakt	S.16
Abbildung 2	Beispiel für eine Kontrastmittel-Konzentrations-Zeit Kurve	
	(modifiziert nach Giesel, 2005)	S.22
Abbildung 3a, b	Dorsal- (a) und Lateralansicht (b) eines Hundegehirns.	S.41
Abbildung 4	Schematische Darstellung des Circulus arteriosus, der	
	zuführenden Gefäße sowie der abgehenden Arterien an	
	der Basis des Gehirns in der Ventralansicht	
	(nach König, 2004)	S.51
Abbildung 5	Magnetresonanztomograph "Gyroscan Intera 1.0 Tesla"	
	der Firma Philips	S.52
Abbildung 6	Injektor der Firma Med Tron	S.52
Abbildung 7	Sens Flex M Spule der Firma Philips	S.53
Abbildung 8	Sternale Lagerung des Hundes im MRT	S.56
Abbildung 9	Sternale Lagerung eines Beagles vor der Gantry zur	
	Demonstration der Positionierung	S.56
Abbildung 10	T2-gewichteter Transversalschnitt auf Höhe des Nucleus	
	caudatus	S.59
Abbildung 11	Arbeitsoberfläche des Programms "T2 Neuro Perfusion" der	
	Firma Philips	S.61
Abbildung 12a	Aktivierung des "Threshold-Modus"	S.61
Abbildung 12b	Zuschneiden der Perfusionssequenz	S.62
Abbildung 13a,b,c	Bestimmung der "arteriellen Input Funktion"	S.63
Abbildung 14	Aktivierung des "Draw ROI-Modus"	S.65
ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 15a,b	Einzeichnen von "Regions of Interest"	S.66
Abbildung 16	Bestimmung der "Region of Intererst" im Lobus piriformis	S.69
Abbildung 17	Bestimmung der "Region of Intererst" im Thalamus	S.69
Abbildung 18	Bestimmung der "Region of Intererst" im Nucleus caudatus	S.70
Abbildung 19	Bestimmung der "Region of Intererst" im Centrum semiovale und in der grauen Substanz der Großhirnrinde	S.70
Abbildung 20	Bestimmung der "Region of Intererst" im Hippocampus	S.71
Abbildung 21	Graphische Darstellung des linearen Zusammenhang zwischen der Time to Peak (y-Achse) und der Ankunftszeit T0 (x-Achse)	S.78
Abbildung 22	Boxplot der Mean Transit Time für die sechs untersuchten Regionen (Centrum semiovale, graue Substanz, Hippocampus, Lobus piriformis, Nucleus caudatus, Thalamus)	S.82
Abbildung 23	Boxplot des zerebralen Blutflusses für die sechs untersuchten Regionen (Centrum semiovale, graue Substanz, Hippocampus, Lobus piriformis, Nucleus caudatus, Thalamus)	5 87
	Lobus prinorinis, Nucleus caudatus, Thalanius)	5.07

TABELLENVERZEICHNIS

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Wahl der TR, TE und des Flip-Winkels bei Gradienten-	
	echosequenzen (nach Westbrook 2011)	S.11
Tabelle 2	Lage und Grenzen der Lobi cerebri des Neopalliums	
	(nach Nickel et al., 2004)	S.42
Tabelle 3	Alter, Geschlecht und Gewicht der untersuchten Hunde	S.54
Tabelle 4	Narkosezeiten der untersuchten Hunde vor der Durchführung	
	der Magnetresonanztomographie	S.55
Tabelle 5	Zusammenfassung der wichtigsten Sequenzparameter zur	
	Erstellung einer anatomischen Übersicht und zum Ausschluss	
	morphologischer Veränderungen	S.58
Tabelle 6	Zusammenfassung der wichtigsten Sequenzparameter der	
	Perfusionssequenz	S.58
Tabelle 7	Übersicht über die ermittelten Perfusionsparameter mit den	
	dazugehörigen Abkürzungen und Einheiten	S.60
Tabelle 8	Übersicht über die Schichten, auf denen die anatomischen	
	Regionen eingezeichnet werden	S.68
Tabelle 9	Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) der durchschnittlichen	
	Time of Arrival (T0) in Sekunden über die gemessenen Regions	
	of Interest (ROIs) der rechten und linken Seite der 8 untersuchten	Hun-
	de im Vergleich	S.80
Tabelle 10	Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) der durchschnittlichen	
	Mean Transit Time (MTT) in Sekunden über die gemessenen Reg	gions
	of Interest (ROIs) der rechten und linken Seite der 8 untersuchten	Hun-
	de im Vergleich	S.83

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 11	Zusammenfassung der Mittelwerte (MD) der durchschnittli	chen
	zerebralen Blutflusses (CBF) in der Einheit ml/100g/min ül	ber die ge-
	messenen Regions of Interest (ROIs) der rechten und linker	1 Seite
	der 8 untersuchten Hunde im Vergleich	S.85
Tabelle 12	Tabelle der Quotienten der Mittelwerte des zerebralen Blut	flusses S.86

GLEICHUNGSVERZEICHNIS

11 Gleichungsverzeichnis

Gleichung 1	Lamorgleichung (nach Edelman 1996, Bitar 2006,	
	Westbrook 2011, Bushberg 2012)	S.6
Gleichung 2	Zusammenhang zwischen der lokalen Kontrastmittel-	
	konzentration und dem Konzentrations-Zeit-Verlauf	
	(nach Rosen 1990)	S.24
Gleichung 3	Beschreibung der Konzentrations-Zeit-Kurve unter Wichtung	
	des zerebralen Blutflusses (nach Giesel 2005)	S.25
Gleichung 4	Berechnung des zerebralen Blutvolumens	
	(nach Barbier, 2001 und Weber, 2005)	S.27
Gleichung 5	Berechnung des zerebralen Blutflusses (nach Giesel, 2005)	S.28
Gleichung 6	Beziehung zwischen der "Mean Transit Time" und der	
	Residuenfunktion R(t) (nach Giesel,2005)	S.28
Gleichung 7	Berechnung der "Mean Transit Time" aus dem zerebralen	
	Blutvolumen und dem zerebralen Blutfluss (nach Barbier, 2001)	S.28
Gleichung 8	Berechnung des Blutflusses in den Kapillaren	
	(nach Lüders und Oppen, 2008)	S.72
Gleichung 9	Berechnung der Geschwindigkeit des Blutflusses in den	
	Kapillaren (nach Lüders und Oppen, 2008)	S.72
Gleichung 10	Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass das Blut einen	
	bestimmten Weg innerhalb der ROI zurücklegt	S.73
Gleichung 11	Berechnung der Zeit, die das Blut für die Passage durch die	
	ROI benötigt	S.73
Gleichung 12	Berechnung der mittleren Zeit, die das Blut für die Passage	
	durch die ROI benötigt	S.73
Gleichung 13	Berechnung der Ankunftszeit T0	S.73

GLEICHUNGSVERZEICHNIS

Gleichung 14	Berechnung des zerebralen Blutflusses	S.74
Gleichung 15	Modellierung der T0	S.75
Gleichung 16	Berechnung des zerebralen Blutvolumens aus dem zerebralen Blutfluss und der Mean Transit Time nach dem Zentral- volumentheorem (nachZierler, 1962)	S.75
Gleichung 17	linearer Zusammenhang zwischen der TTP und TO	S.76
Gleichung 18	Berechnung des Delay	S.76

12 Anhang

Danksagung

Herzlichen Dank an alle, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer und Dr. Antje Hartmann für die Überlassung des Themas, für die große und hilfsbereite Unterstützung sowie für die schnellen Korrekturen bei der Anfertigung dieser Arbeit. Zudem danke ich Dr. Martin Schmidt für seine fachlichen Ratschläge.

Besonders bedanke ich mich bei Volkher Scholz für die statistische Auswertung und Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse sowie bei Dr. Klaus Failing.

Ein herzlicher Dank gilt der Abteilung für Radiologie der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich für das zur Verfügung stellen des Softwareprogramms.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Radiologie für die freundschaftliche Unterstützung und für die Hilfe bei der Anfertigung der MRT Aufnahmen bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinem Bruder Brecht Driesen – danke, dass du diese Arbeit mehrfach gelesen hast -, Alan Palladini und meinen Mädels. Ohne eure Unterstützung, Verständnis und aufbauende Motivation wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen: Ich danke euch von Herzen!

Erklärung

Ich erkläre: "Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig 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".

Agnes Driesen

Foto und Umschlaggestaltung: Thorsten Behrend

ISBN 978-3-86345-252-0



Verlag: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft Service GmbH 35392 Gießen · Friedrichstraße 17 · Tel. 0641 / 24466 · Fax: 0641 / 25375 E-Mail: info@dvg.de · Internet: www.dvg.de