

Aus dem Max-Planck-Institut für neurologische Forschung
mit Klaus-Joachim-Zülch Laboratorien der Max-Planck-Gesellschaft
und der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. C. Brüning

Die Topographie der Äste der Arteria cerebri anterior und media bei „Lister
hooded“-Ratten: Bedeutung für das Ausmaß eines Infarktes in diesen
arteriellen Versorgungsgebieten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sasan Darius Adib
aus Ratingen

promoviert am: 29. Oktober 2014

Aus dem Max-Planck-Institut für neurologische Forschung
mit Klaus-Joachim-Zülch Laboratorien der Max-Planck-Gesellschaft
und der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. C. Brüning

Die Topographie der Äste der Arteria cerebri anterior und media bei „Lister
hooded“-Ratten: Bedeutung für das Ausmaß eines Infarktes in diesen
arteriellen Versorgungsgebieten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sasan Darius Adib
aus Ratingen

promoviert am: 29. Oktober 2014

Verlag: Studibind.de
Hudtwalckerstraße 20
22299 Hamburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln, 2014

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Professor Dr. med. K. J. G. Mies

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Frau Privatdozentin Dr. rer. Nat. A. Wevers

Erklärung

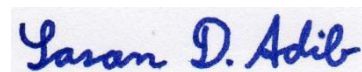
Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, 07.08.2014



Unterschrift

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Dr. Mies von mir selbst ausgeführt worden.

Danksagung:

Zuerst möchte ich zwei Personen danken, die in besonderem Maße an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt haben und ohne deren konstruktive Kritik, Verbesserungsvorschläge und wissenschaftlichen Rat diese Arbeit in dieser Form nicht existieren würde: meiner Doktorarbeitsbetreuerin – Frau Privatdozentin Dr. Heike Endepols - und meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Günter Mies.

Liebe Heike, Du hast bereits Entwürfe dieser Arbeit durchgearbeitet, die noch in ihren „Kinderschuhen“ gesteckt haben und deren „Ecken und Kanten“ erst noch geschliffen werden mussten. Insbesondere hast Du mir gezeigt, welche Teile noch weiter ausgearbeitet bzw. gekürzt werden mussten. Du hast mir außerdem die MRT-Bilder nach Okklusionsversuche der ACA bei Lister hooded-Ratten von Deinen Forschungen zur Verfügung gestellt, anhand derer ich einen Zusammenhang zwischen Infarktlokalisierung und -größe und Anatomie stellen konnte. Deinen fachlichen Rat habe ich immer sehr zu schätzen gewusst.

Lieber Günter, ich konnte in der Zeit am MPI und auch danach durch unseren regelmäßigen schriftlichen Austausch wissenschaftlich viel von Dir lernen. Die Durchführung der Perfusionsexperimente habe ich von Dir gelernt und Du hast mir durch fachliche Expertise immer beigegeben. Deine professionelle Hilfe bei dem Entwurf des Posters und des Abstrakts haben mir geholfen, die verschiedenen Facetten des wissenschaftlichen Arbeitens zu erlernen. Viele Male hast Du diese Arbeit durchgearbeitet und es war für mich immer wieder beeindruckend, wie viele „Nuancen“ Du noch herausarbeiten konntest.

Danke möchte ich auch Professor Graf, dem Leiter der Arbeitsgruppe. Sehr geehrter Professor Graf ihre Unterstützung bei der Themenfindung und bei dem „Feedback“ zu den Vorträgen über meine Zwischenergebnisse habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Dank gilt auch der Arbeitsgruppe Multimodale Bildgebung und der Informatik-Arbeitsgruppe des Max-Planck-Institutes für neurologische Forschung in Köln, sowie Daniel Rotter, der für mich den Polyline-Calculator programmiert hat und David Imperati, der das Programm Sasan GUI programmiert hat.

Euch allen wünsche ich alles Gute für die Zukunft und weiterhin viel Erfolg.

Danken möchte ich auch meinen lieben Eltern, die mir die Grundlagen für meine Ausbildung und diese Arbeit gegeben haben, sowie diese Arbeit auf Fehler gegengelesen haben, sowie Soraya und Djamal für das „Feedback“ zu den einzelnen Teilen. Djamal habe ich die Idee der Fraktalanalyse in Bezug auf die Hirngefäße der Ratte zu verdanken, die ich bei der Durcharbeitung seiner Masterarbeit „Fractonomics: Rethinking the Core of Modern Finance – A Scientific Essay about the True Nature of Financial Markets, the Limits of Econometrics and the View of the Trader“ erlangt habe.

Ich konnte in der Zeit am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln viel lernen und so wird diese Zeit für mich immer als wichtiger Schritt in meinem Leben und in meiner beruflichen und wissenschaftlichen Entwicklung in Erinnerung bleiben.

Diese Arbeit ist meinen lieben Eltern Djamaleddin und Maria-Magdalena gewidmet.

Des Weiteren möchte ich sie meiner lieben Familie widmen, insbesondere Susan, Cyrus, Christine, Simin, Soraya, Djamal, Lisa, Dinah, Luca, Jonah, Kalle, Hilde, Vanessa, Lisa und der lieben Frau Gryczan und dem lieben Herrn Gryczan, die ich immer in meinem Herzen tragen werde.

Inhaltsverzeichnis:

A: Einleitung	01
<u>A.1: Die zerebrovaskulären Erkrankungen</u>	01
<u>A.2: Arterielle Okklusion bei der Ratte: Schlaganfallmodelle</u>	06
<u>A.3: Die Gehirnarterien der Ratte im Überblick</u>	07
<u>A.4: Das Ausmaß eines Infarktes</u>	08
<u>A.5: Anatomische Landmarken, Hirnkarten und Bildfusion</u>	08
<u>A.6: Verhaltensversuche zur Kognition bei Lister hooded-Ratten</u>	11
<u>A.7: Fragestellung</u>	13
 B: Materialien und Methoden	 14
<u>B.1: Materialien</u>	14
<u>B.2: Methode</u>	15
 C: Ergebnisse	 28
<u>C.1: Einteilung</u>	28
<u>C.2: Der Circulus arteriosus sowie die großen Hirnarterien im Überblick</u>	28
<u>C.3: Die A. cerebri anterior</u>	30
<u>C.4: Die A. cerebri media</u>	43
<u>C.5: Die Verzweigungen der Arterien – fraktale Strukturen</u>	58
<u>C.6: Anastomosen</u>	63
<u>C.7: funktionelle Areale</u>	66

D: Diskussion	69
<u>D.1: Diskussion der Methodik</u>	69
<u>D.2: Diskussion der Ergebnisse</u>	73
<u>D.3: Bedeutung dieser Arbeit</u>	104
E: Zusammenfassung	106
F: Literaturverzeichnis	108
G: Lebenslauf	122

Abkürzungsverzeichnis:

4V	4. Ventrikel
ACA	Arteria cerebri anterior
AC-PC-Linie	Verbindungsline zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior
Acer	Arteria cerebri anterior (=ACA)
AChE	Acetylcholinesterase
acom	Arteria communicans anterior
AuI	Primärer auditorischer Kortex
AuD	Sekundärer auditorischer Kortex, dorsaler Anteil
AVM	Arteriovenöse Malformation
AZAC	Arteria cerebri anterior azygos
AZP	Arteria pericallosa azygos
CBF	Zerebraler Blutfluss
Cc	Corpus callosum
CCA	Arteria carotis communis
Cg	Cingulärer Kortex
CI	Arteria carotis interna
CM	Nucleus centromedianus
coamg	Arteria corticoamigdaloidea
CT	Computertomographie
D	Ähnlichkeitsdimension
DM	Nucleus dorsomedialis (Hypothalamus)
DK	Nucleus Darkschewitsch
DMC	Nucleus dorsomedialis (Hypothalamus), kompakter Teil
DMD	Nucleus dorsomedialis (Hypothalamus), dorsaler Teil
DMV	Nucleus dorsomedialis (Hypothalamus), ventraler Teil
DWI	Diffusionsgewichtetes MRT
Ect	Ectorhinaler Kortex
ET-1	Endothelin-1
Fr	Frontaler Kortex
G1-Gx	Zweiggenerationen (in der fraktalen Geometrie)

IAM	Nucleus intermedius anterior (Thalamus)
icdt	Arteria carotis interna (=ICA)
ICA	Arteria carotis interna
ICV	Vena cerebialis inferior
IL	Infralimbischer Kortex
lofr	Arteria orbitofrontalis lateralis
LPtA	Lateraler parietaler Assoziationskortex
M1	Primärer motorischer Kortex
M2	Sekundärer motorischer Kortex
MCA	Arteria cerebri media
Mcer	Arteria cerebri media (=MCA)
MO	Medialer orbitaler Kortex
MPI	Max-Planck-Institut
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Nucleus septalis medialis
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat
Ncl	Nucleus
NVSS	National Vital Report
OCh	Chiasma opticum
Olf. A. (oder olfa)	Arteria olfactoria
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCA	Arteria cerebri posterior
pcer	Arteria cerebri posterior (=PCA)
pcom	Arteria communicans posterior
Pi	Epiphyse
Prh	Perirhinaler Kortex
PRIND	Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit
PrL	Prälimbischer Kortex
PtPC	Parietaler Kortex, posteriorer Bereich, kaudaler Teil
PtPD	Parietaler Kortex, posteriorer Bereich, dorsaler Teil

Pyr	Piriformer Ast der MCA
RSD	Retrosplenialer dysgranulärer Kortex
RSG	Retrosplenialer granulärer Kortex
RSGb	Retrosplenialer granulärer Kortex b
RsGc	Retrosplenialer granulärer Kortex c
S1	Areal des sensorischen Kortex
S1BF	Primärer somatosensorischer Kortex (Barrel-Feld)
S1DZ	Primärer somatosensorischer Kortex, dysgranulärer Teil
S1FL	Primärer somatosensorischer Kortex: Vorderpfoten- bereich
S1HL	Primärer somatosensorischer Kortex: Hinterpfoten- bereich
S1J	Primärer somatosensorischer Kortex: Kieferbereich
S1Tr	Primärer somatosensorischer Kortex: Rumpfbereich
S1ULp	Primärer somatosensorischer Kortex: Schnautzenbereich
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
Scba	Arteria cerebelli superior
SCP	Selektive cerebrale Perfusion
Sg	Pars squamosa (Os temporale)
SHRSP	stroke-prone spontaneously hypertensive
TeA	Temporale Assoziationsareale
TIA	transitorischen ischämischen Attacke
V 1	Primärer Visueller Kortex
V1B	Primärer Visueller Kortex, binocularer Bereich
V1M	Primärer Visueller Kortex, monocularer Bereich
V2	Sekundärer Visueller Kortex
V2L	Sekundärer Visueller Kortex, lateraler Bereich
V2ML	Sekundärer Visueller Kortex, mediolateraler Bereich
V2MM	Sekundärer Visueller Kortex, mediomedialer Bereich
VDB	Kerngebiet des vertikalen diagonalen Bandes
VMHDM	Nucleus ventromedialis, dorsomedialer Teil (Hypothalamus)

VO	Ventraler orbitaler Kortex
WKY	Wistar-Kyoto Ratten

A. Einleitung:

A.1: Die zerebrovaskulären Erkrankungen:

A.1.1: Epidemiologie:

Vaskuläre Erkrankungen (darunter auch der Schlaganfall) gehören heute zu den häufigsten Erkrankungen der industrialisierten Welt. Die zerebrovaskulären Erkrankungen nehmen hierbei einen besonderen Platz ein. Alleine in den USA sterben jährlich etwa 200.000 Menschen an zerebrovaskulären Erkrankungen und sie sind einer der Hauptgründe für Invalidität (Fauci, 2008). In der Statistik für Todesursachen belegen sie den dritten Platz nach Herzerkrankungen und neoplastischen Erkrankungen (National Vital Report 2006, NVSS).

Auch in Deutschland sieht die Datenlage ähnlich aus. Das Statistische Bundesamt Deutschland ermittelte, dass im Jahr 2012, 58.925 Menschen an zerebrovaskulären Erkrankungen gestorben sind (Gesundheitsbericht des Bundes, Sterbefälle, Sterbesziffer je 100000 Einwohner, Jahr 2012). Da im Jahr 2012 die Mortalität in Deutschland bei insgesamt 869.682 Menschen lag, bedeutet dies, dass bei zirka 7 % der Verstorbenen die Todesursache eine zerebrovaskuläre Erkrankung war. „Der Schlaganfall ist bei den Frauen die vierthäufigste, bei den Männern die fünfhäufigste Todesursache“ (Gesundheitsbericht des Bundes, 2006, Kapitel 1.2.2.2: Schlaganfall).

„Seit den sechziger Jahren sinkt die Schlaganfallsterblichkeit in Deutschland allerdings kontinuierlich. [...] Im ersten Monat versterben allerdings je nach Alter und Schwere des Schlaganfalls zwischen 5 % und 25 % der Patienten. Auch die weitere Lebenserwartung von Schlaganfallpatienten ist erheblich reduziert“ (Gesundheitsbericht des Bundes, 1998, Kapitel 5.3: Krankheiten des zerebrovaskulären Systems). 2011 wurden 358.446 Menschen mit zerebrovaskulären Erkrankungen in deutschen Krankenhäusern behandelt, davon sind 27.447 Menschen verstorben (Gesundheitsbericht des Bundes, Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000, Tabelle vom 21.07.2013).

Als Grund für die sinkende Schlaganfallsterblichkeit wird u.a. die Einrichtung von sog. „Stroke Units“ angegeben.

Die Gesamtkosten der Behandlung des Schlaganfalls lagen 2004 bei 7,1 Milliarden Euro (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Alleine im ersten Jahr liegen die Kosten bei

durchschnittlich 18.517 Euro, während die „lifetime cost per case“ bei durchschnittlich 43.129 Euro liegen (Kolominsky-Rabas et al., 2006).

Aufgrund der hohen Behandlungskosten nach einem Schlaganfall (in Stroke Units und durch Rehabilitations-Maßnahmen) ergeben sich gesundheitsökonomische Aspekte, die letztendlich die Versichertengemeinschaft tragen muss. Deshalb ist es notwendig, dass sich die Schlaganfallforschung verstärkt mit der Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und möglichen Therapien des Schlaganfalls auseinandersetzt.

A.1.2: Die zerebrovaskulären Erkrankungen: Einteilung und Begriffsklärung

Die zerebrovaskulären Erkrankungen umfassen drei Gruppen (Fauci, 2008):

1. zerebrale Ischämien: Thromboembolien der Hirngefäße; kardiogene Embolien; zerebrale Mikroangiopathie; Vaskulitiden; Hirnvenen- und Sinusthrombosen;
2. vaskuläre Hirnblutungen: intrazerebrales Hämatom; Subarachnoidalblutung; Subduralblutung; Epiduralblutung;
3. zerebrale Gefäßanomalien: intrakranielle Aneurysmen; arteriovenöse Malformationen (AVM).

Bei dem Begriff Schlaganfall handelt es sich um eine klinische Beschreibung. Laut Definition handelt es sich um einen plötzlich einsetzenden neurologischen Ausfall, welcher meist auf eine umschriebene, fokale Gefäßpathologie zurückgeführt werden kann (Fauci, 2008). In 85 % der Fälle handelt es sich dabei um eine zerebrale Ischämie, während in 15 % der Fälle eine arterielle Hirnblutung vorliegt (Fauci, 2008; Masuhr et Neumann, 2007). Diese Differenzierung ist von Bedeutung, da das therapeutische Vorgehen unterschiedlich ist. Wichtigste diagnostische Maßnahme zur Differenzierung ist die bildgebende Diagnostik, vor allem die Computertomographie.

Es gibt (nach Fauci, 2008) mehrere pathophysiologische Einteilungen für die zerebrale Ischämie:

1. *zeitliche Einteilung*: TIA, PRIND, „progressive stroke“, „complete stroke“;

2. *Einteilung nach Pathogenese:* Mikroangiopathischer und makroangiopathischer Infarkt.

3. *Einteilung nach Infarktmuster:* Lakunärer, territorialer bzw. Grenzzonen-Infarkt;

Ad 1: TIA, PRIND und kompletter Schlaganfall („complete stroke“):

Eine zerebrale Ischämie wird durch einen reduzierten arteriellen Blutfluss verursacht, der innerhalb von fünf bis 15 Minuten wiederhergestellt wird. Das Hirngewebe erholt sich funktionell wie metabolisch relativ schnell und die neurologischen Symptome bilden sich innerhalb von vier Stunden zurück: Man spricht dann von einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) (Fauci, 2008).

Halten die Symptome jedoch einige Wochen an und bilden sich erst dann wieder zurück, so spricht man von einem **P**rolongierten **R**eversiblen **I**schämischen **N**eurologischen **D**efizit (PRIND) (Fauci, 2008).

Persistieren die neurologischen Ausfälle darüber hinaus, dann liegt ein kompletter Schlaganfall vor (Fauci, 2008).

Ad 2: Makroangiopathie und Mikroangiopathie:

Es gibt zwei Gruppen von Ursachen für einen Hirninfarkt, die Makroangiopathien, darunter fallen thromboembolische sowie hämodynamische Hirninfarkte, und die Mikroangiopathien, darunter fallen lakunäre Infarkte und subakute arteriosklerotische Enzephalopathien (Fauci, 2008).

Ad 3: Fokale und generalisierte Ischämien: Lakunäre, territoriale, und Grenzzonen-Infarkte:

Fokale Ischämien entstehen meist durch atherothrombotische Prozesse der Hirngefäße. Diese entstehen, wenn sich thrombotisches Material aus ulzerösen arteriosklerotischen Plaques der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien oder der Aorta ascendens löst. Des Weiteren könne sie durch kardiogene Thromben (etwa 20 % aller ischämischen Insulte), die sich bei anhaltendem Vorhofflimmern oder häufigem Wechsel vom Sinusrhythmus zur absoluten Arrhythmie sowie bei Linksherzhypertrophie bilden können, entstehen. Die Thromboembolien sind die häufigste Ursache eines Territorialinfarktes der Großhirnhemisphäre (Fauci, 2008). „Der Begriff lakunäre Infarkterkrankung bezeichnet einen Infarkt, der aus einem

atherothrombotischen oder lipohyalinotischen Verschluss eines oder mehrerer kleiner perforierender Äste (30-300 µm) resultiert.“ (Fauci, 2008). Insgesamt macht diese etwa 20 % aller Schlaganfälle aus. Mit Lakunen sind die Flüssigkeitsansammlungen gemeint, die man pathologisch nachweisen kann. Ihr Durchmesser beträgt zwischen 3 mm und 2 cm. Hauptrisikofaktoren sind arterielle Hypertonie und höheres Lebensalter. Bei einer generalisierten Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF), zum Beispiel durch systemische Hypotonie (durch Myokardinfarkt, hämorrhagischen Schock oder kardialer Arrhythmie), kommt es normalerweise zu Synkopen (Fauci, 2008). „Hält die Perfusionsminderung länger an, kommt es zu Grenzzoneninfarkten (Endstromgebiet, letzte Wiese) zwischen den Versorgungsterritorien der großen Hirnarterien oder auch zu ausgedehnten ubiquitären Hirngewebsnekrosen. Dieser Vorgang wird als globale zerebrale Ischämie beschrieben. Die Folgen sind häufig ausgeprägte kognitive Einbußen, die unter dem Begriff der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie eingeordnet werden.“ (Fauci, 2008).

A.1.3: Pathophysiologie:

„Bei Lumeneinengung eines Gefäßes ist zunächst noch eine Kompensation durch Kollateralisierung und Autoregulation der arteriellen Hirngefäße möglich. Mit zunehmendem zerebrovaskulären Widerstand nimmt die Hirndurchblutung zunächst ab, dann versagt die Autoregulation der Gefäße, sodass die Perfusion fast vollständig vom systemischen Blutdruck abhängt. Daher sind Blutdruckschwankungen gefährlich. Es entwickelt sich ein Hirnödem.“ (Masuhr et Neumann, 2007).

Aufgrund der Ischämie und der damit verbundenen Reduktion des Energiestoffwechsels (v.a. Sauerstoff und Glukose, woraus ein Mangel an energiereichen Phosphaten resultiert), kommt es zur Laktatazidose (anaerobe Glykolyse) (Hopwood et al., 2005), zur reaktiven Hyperämie und „Luxusperfusion“ (Masuhr et Neumann, 2007). *Penumbra* bezeichnet dabei das Risikogebiet, also das nicht irreversibel infarzierte Ischämieareal (Back, 1998). Ziel der medizinischen Akutversorgung ist, dieses möglichst zu retten (Heiss et Graf, 1994).

„Die neuronale Membran depolarisiert und Ca^{2+} dringt durch die geöffneten Kalziumkanäle in die Zelle ein. Unter ischämischen Bedingungen nimmt die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration bis auf das 1000 fache zu.“ (Masuhr et Neumann,

2007). Der präsynaptische Ca^{2+} -Einstrom steigert die Freisetzung von Glutamat und stimuliert Glutamatrezeptor-gekoppelte Ionenkanäle. Der nachfolgende zusätzliche Ca^{2+} - und Na^{+} -Einstrom depolarisiert die Zellmembran. Über eine Aktivierung der Ca^{2+} -abhängigen Lipasen und Proteasen werden die Membran und das Zytoskelett fortschreitend geschädigt. In der Reoxygenierungsphase nach Reperfusion steigt die Konzentration freier Radikale an, es folgt eine Zerstörung von Zellstrukturen (Masuhr et Neumann, 2007).

„Zum Zelluntergang kommt es (stark vereinfacht) auf zwei verschiedenen Wegen:

1. eine zur Nekrose führende Kaskade, die insbesondere durch Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels verursacht wird und zu einem raschen Zusammenbruch des zellulären Zytoskeletts führt; und
2. eine apoptotische Kaskade, die zum programmierten Zelltod führt.“ (Fauci, 2008)

Parallel dazu werden Stoffwechselveränderungen verursacht. So fällt die Konzentration von Sauerstoff und Glucose, und die Konzentration von Laktat steigt aufgrund anaerober Glykolyse an. Diese veränderte Stoffwechsellage kann z.B. mit dem Verfahren der zerebralen Mikrodialyse (Dohmen et al, 2003, 2007; Berger et al., 2004; Gautschi et al., 2009; Reinstrup et al., 2000; Schulz et al., 2000) auch klinisch untersucht werden.

Je nach Lokalisation des Infarkts kommt es zu unterschiedlichen Ausfallerscheinungen, die bei der neurologischen Untersuchung explizit erfasst werden können. Darunter fallen höhere Hirnfunktionen (Bewusstsein, Orientierung, Aphasie, Agrafie, Apraxie, Inkontinenz), Motorik (Kraft, Reflexe, Atrophien), Sensibilität, Koordination und die Funktionalität der 12 Hirnnerven. Anhand der neurologischen Untersuchungen können bereits Vermutungen über die Lokalisation gemacht werden, die dann durch die bildgebende Diagnostik (CT (Abk. s.o.), MRT (Abk. s.o.), Doppler-Sonografie, Angiografie) erhärtet werden können.

Für den Verlauf und das Ausmaß eines Hirninfarktes ist eine Vielzahl von Faktoren von Bedeutung. Fieber und Hyperglykämie (Glukose > 11,1-16,7 mmol/l bzw. 200-300 mg/dl) z.B. verschlechtern die Folgen einer fokalen Ischämie dramatisch (Fauci, 2008).

Ein weiterer wichtiger Parameter für das Ausmaß eines Hirninfarktes ist ein variabler Verlauf der Hirnarterien. Somit können unterschiedliche Areale betroffen sein und zu unterschiedlichen Symptomen führen. Des Weiteren spielen Anastomosen zwischen den Ästen eine wichtige Rolle, die die arterielle Versorgung zum Teil sicherstellen. Hierzu sind Autoregulationsprozesse von großer Bedeutung.

A.2: Arterielle Okklusion bei der Ratte: Schlaganfallmodelle

Um die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie, bzw. des Infarktes, besser zu verstehen und neue Therapiemethoden entwickeln zu können, werden einzelne Hirngefäße von Versuchstieren mithilfe von verschiedenen Methoden okkludiert. Im Wesentlichen gilt es zwei Gruppen an zerebralen Ischämie-Modellen bei der Ratte bzw. der Maus zu unterscheiden:

- 1) Untersuchung der globalen zerebralen Ischämie (das 2- bzw. 4-Gefäßmodell des Großhirns);
- 2) Untersuchung der fokalen zerebralen Ischämie (Verschluss der mittleren Hirnarterie sowie zerebrale Thrombembolien).

Einige der gängigen Tiermodelle werden in Tabelle 1 dargestellt (Ginsberg et Busto, 1989, modifiziert), des Weiteren gib es eine Vielzahl an Studien die diese untersuchen (Chen et al., 1986; Coyle, 1982, 1984; Longa et al., 1989; Durukan et Tatlisumak, 2009 *a+b*; Shiraishi et al., 1989; Sillesen et al., 1988; Tamura et al., 1981 *a+b*). Eine komplette Übersicht an Ischämie-Modellen in der experimentellen Neurologie ist bei Hossmann (1998) zu finden. Hierbei wird vor allem auf die Speziesunterschiede sowie diverse Möglichkeiten einer arteriellen Okklusion eingegangen.

Die gängigen Schlaganfallmodelle sind am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln etabliert und führten zu international wegweisenden Erkenntnissen der Schlaganfallpathophysiologie (Mies et al., 1986, 1991, 1993, 1994, 1999; Mies, 1993, 1997; Hata et al, 2000; Hara et al., 2000).

Allgemein werden in der experimentellen Neurologie als Versuchstiere überwiegend Ratten sowie Wildtyp- und transgene Mäuse eingesetzt. Verschiedene Inzuchtstämme, wie z.B. Sprague-Dawley, Wistar und Lister hooded, werden verwendet. Da es

zwischen den Rattenstämmen aber auch anatomische Varianten gibt, können die Ergebnisse nach einer fokalen Ischämie unterschiedlich ausfallen, je nachdem, welcher Rattenstamm verwendet wird (Broersen et Uylings, 1999).

Modelle der globalen zerebralen Ischämie bei der Ratte

Zwei-Gefäß-Okklusionsmodelle

Vier-Gefäß-Okklusionsmodelle

Ischämie Modelle, durch Anhebung des cerebrospinalen Liquordruckes

Diverse andere Modelle, die eine globale Ischämie verursachen

-Dekapitation

-Stauung der Halsgefäße

Modelle der fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte

MCA-Okklusionsmodelle

Infarktmodelle bei "spontaneously hypertensive rats"

Photochemisch induzierte fokale Thrombose

Diverse Modelle der zerebralen Embolie und Thrombose

-Blut-Pfropf Embolisation

-Photochemisch induzierte Thrombembolie

-Arachinodate induzierte Thrombose

Tabelle 1: Rattenmodelle der zerebralen Ischämie (Ginsberg et Busto, 1989, modifiziert).

A.3.: Die Gehirnarterien der Ratte im Überblick:

Die Topografie der Gehirnarterien von Ratten wurde in mehreren älteren Veröffentlichungen untersucht. Wie beim Menschen wird das Blut über zwei paarig angelegte Arterien in den Schädel geleitet (Aa. carotides internae und Aa. vertebrales). Die Variabilität des Circulus arteriosus Willisii, bestehend aus ACA (Abk. s.o.), MCA (Abk. s.o.), PCA (Abk. s.o.) und den Rami communicantes, wurde in mehreren Veröffentlichungen hervorgehoben (Greene, 1963; Farris, 1962; Zeman et Innes, 1963; Brown, 1966) sowie die der großen intrazerebralen Hirnarterien (Scremin, 2004; Niirio et al., 1996; Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988).

Ginsberg et Busto (1989) haben in ihrer Arbeit eine Übersicht von MCA-Okklusionsversuchen an verschiedenen Stellen der MCA (distal der rhinalen Fissur, zwischen rhinalem Ast und den Aa. striatae laterales, 2 mm proximal des Tractus olfactorius, 1 mm distal der V. cerebialis inferior etc.) zwischen 1980 und 1989 erstellt. Verglichen wurde auch, welche Region vom Infarkt betroffen war und wie groß das Ausmaß des Infarktes war. Hier zeigten sich sehr unterschiedliche Infarktgrößen und –lokalisationen (Rubino et Young, 1988).

A.4: Das Ausmaß eines Infarktes:

Die Größe und das Ausmaß eines Infarktes hängen, wie bereits erwähnt wurde, von vielen Faktoren ab. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Stress/die Belastung der Ratte (Duverger et McKenzie, 1988 *a + b*), der Blutdruck (Osborne et al., 1987; Cole et al., 1992), die Hirntemperatur (Chen et al., 1992 *a + b*), der Blutzucker (Nedergaard et Diemer, 1987; Wagner et al., 1992), die Unterschiede im individuellen Blutfluss und in der Kollateralisierung (Duverger et MacKenzie, 1988 *a + b*; Fox et al., 1993) und die Seite, auf der die Koagulation vorgenommen wurde (Bederson et al., 1986 *a + b*; Shigeno et al., 1985), von großer Bedeutung sind. Selbst wenn eine bestimmte Arterie an der gleichen Stelle im Tierversuch okkludiert wird, können unterschiedliche Areale von der Ischämie aufgrund der topologischen Variabilität betroffen sein (Ginsberg et Busto, 1989; Rubino et Young, 1988).

A.5: Anatomische Landmarken, Hirnkarten und Bildfusion:

A.5.1: Anatomische Landmarken:

Anatomische Landmarken sind Strukturen, die als Orientierung für neurochirurgische Operationen dienen. Wichtige anatomische Landmarken sind zum Beispiel verschiedene Schnittpunkte der Schädelnähte (Bregma, Lambda, Pterion, Asterion) sowie Knochenvorsprünge oder –vertiefungen (Nasion, Inion, Mastoid, Menton, Gonion). Weitere sind die Verbindungslinien zwischen einzelnen Strukturen (z.B. die Taylor-Haughton-Linien, Frankfurt plane, condylar line, posterior ear line) (Abbildung 1).

Mithilfe dieser anatomischen Landmarken lässt sich unter anderem auch die Lokalisation eloquenter Strukturen feststellen, die bei neurochirurgischen Eingriffen unter keinen Umständen verletzt werden dürfen. Beispielsweise weiß man, dass der Gyrus praecentralis zwischen 4,0 cm und 5,4 cm hinter dem Punkt Bregma zu finden ist (Greenberg, 2010).

Bei der Ratte werden vor allem die Schnittpunkte der Schädelnähte „Bregma“ und „Lambda“ als Orientierungshilfe benutzt. Bregma ist der Schnittpunkt der Sutura sagittalis mit der Sutura coronalis. Lambda ist der Schnittpunkt der Sutura sagittalis mit der Sutura lambdoidea

Auch die Abstände einzelner anatomischer Landmarken sind meist zwischen verschiedenen Individuen ähnlich, so beträgt z.B. beim Menschen die Länge des Bogens zwischen Nasion und Bregma etwa 13 cm, die Länge des Bogens zwischen Lambda und Inion etwa 7 cm und der Abstand zwischen Inion und Opisthion etwa 4,5 cm (Hölper, 2006), während der Abstand zwischen Bregma und Lambda bei der Ratte etwa 9 mm beträgt (Paxinos et Watson, 2007).

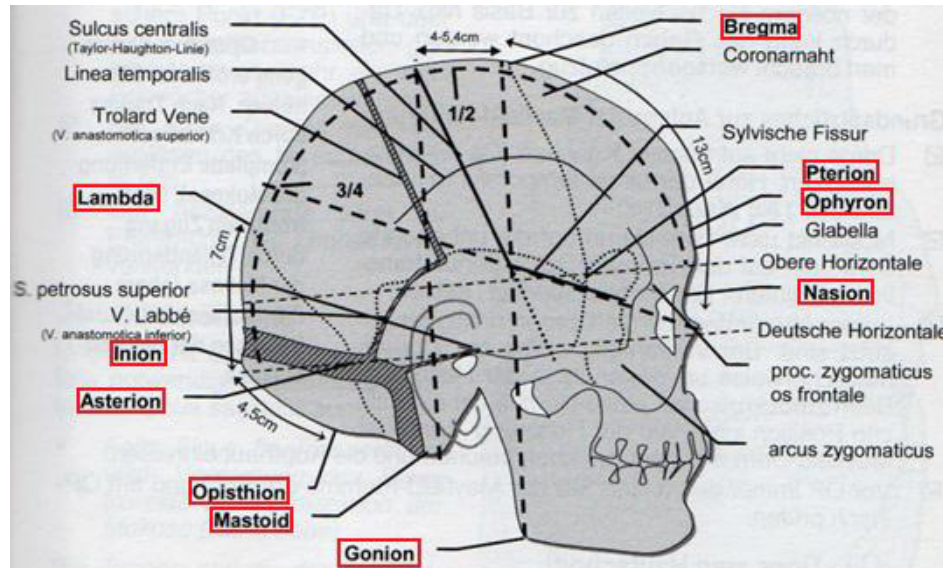


Abbildung 1: Äußere anatomische Landmarker beim Menschen (rote Insets) (Hölper, 2006, modifiziert)

A.5.2: Hirnkarten:

Hirnkarten sind dreidimensionale Koordinatensysteme, in denen die funktionellen Areale eines durchschnittlichen Gehirns eingeordnet werden. Beim Menschen werden

sie u.a. für die Berechnung der Zielkoordinaten bei stereotaktischen Eingriffen im Rahmen der „Tiefen Hirnstimulation“ benutzt (Schaltenbrand et Wahren, 1992). Im Tierversuch werden Hirnkarten zur gezielten Ansteuerung funktioneller Areale genutzt. Zwar sind die Hirnkarten nicht absolut identisch mit dem jeweiligen Rattengehirn, da es Unterschiede zwischen den Stämmen und den Altersgruppen gibt, sie ermöglichen aber eine relativ genaue Orientierung.

Für die Ratte ist ein sehr bekannter und oft verwendeter Hirnatlas der von Paxinos und Watson (2007). Dieser besteht aus einer Bildserie von koronalen 40 µm dicken Schnitten des Gehirns einer 290 g schweren Wistar-Ratte. Jeder dritte Schnitt wurde dargestellt, sodass sich ein Schnittintervall von 120 µm ergibt. Mit histologischen Methoden (AChE-Histochemie, NADPH-Diaphorase etc.) konnten die Funktionsareale grafisch beschrieben werden.

Der Atlas orientiert sich wie die meisten an den beiden Schnittpunkten der Schädelnähte: Bregma und Lambda (Abbildung 2).

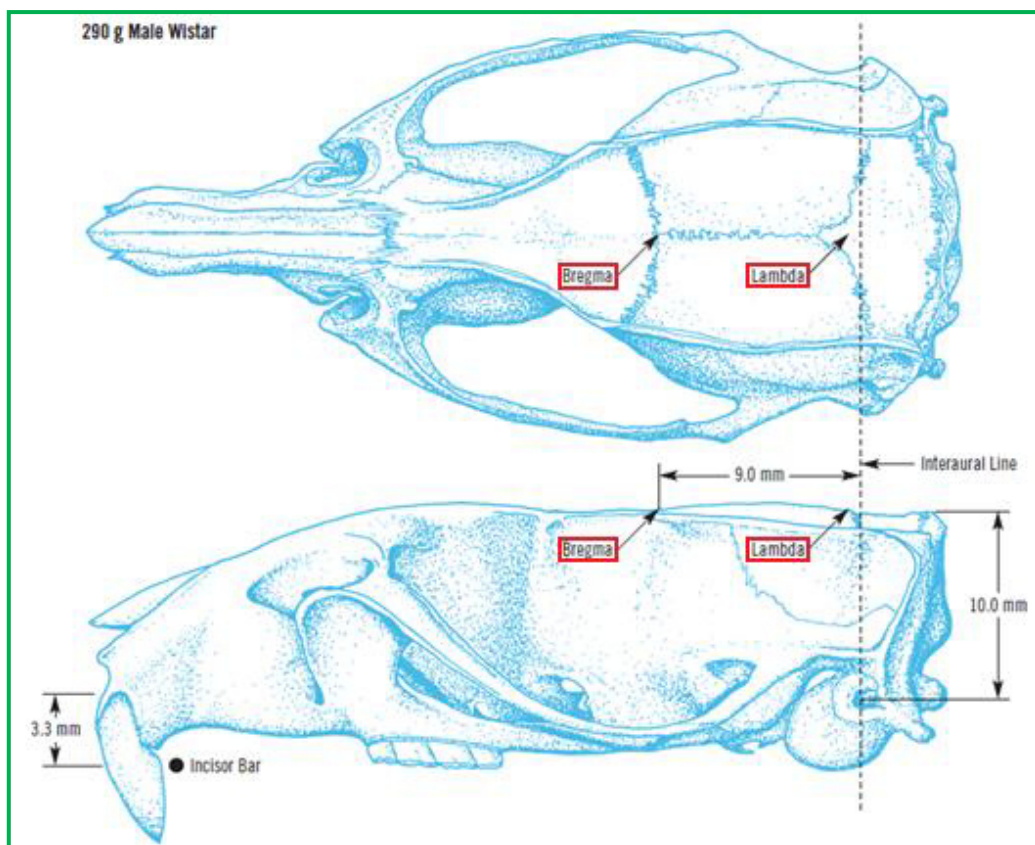


Abbildung 2: Anatomische Landmarken des Schädels der Ratte (rote Insets) (Paxinos et Watson, 2007, modifiziert).

A.5.3: Bildfusion:

Die Fusion von Bildern, die verschiedene Informationen enthalten, ist in der Medizin von großer Bedeutung. Anwendung findet sie zum Beispiel bei stereotaktischen Eingriffen, wobei CT-Bilder mit MRT-Bildern überlagert werden. Um unterschiedliche Bilder miteinander fusionieren zu können, bedarf es Fixpunkten, die in beiden Bildern zu finden sind. Bei der Fusion von CT-Bildern mit MRT-Bildern wird zum Beispiel die Bifurkation der A. carotis interna (in A. cerebri anterior und A. cerebri media) als ein Fixpunkt benutzt. Weitere Fixpunkte sind die Bifurkation der A. basilaris, des Weiteren die Schnittpunkte einzelner Brückenvenen mit dem Sinus sagittalis superior (Krauss et al., 2004). Auch bei der „Tiefen Hirnstimulation“ werden Bilder miteinander fusioniert. Hier werden MRT-Bilder mit Hirnkarten fusioniert, in denen die Basalganglien eingezeichnet sind. Als gemeinsamer Fixpunkt werden die AC-PC-Linie und ihr Mittelpunkt benutzt. In dieser Arbeit werden die Fotos der Hirnarterien mit stereotaktischen Karten fusioniert.

A.6: Verhaltensversuche zur Kognition bei Lister hooded-Ratten:

Während die Verläufe der drei großen Hirnarterien bei Sprague-Dawley Ratten in der Literatur gut dokumentiert sind, wurden die Äste dieser Gefäße nur sehr grob, bzw. bei Lister hooded-Ratten noch gar nicht beschrieben.

Lister hooded-Ratten sind ein Rattenstamm, der sich besonders für Verhaltensversuche zur zerebralen Kognition eignet (Reid et al., 1995). Um Befunde zur zerebralen Kognition nach einer fokalen Hirnischämie besser interpretieren zu können, ist es von großer Bedeutung, inwieweit sich die Topografie der Hirngefäße zwischen den verschiedenen Rattenstämmen unterscheidet. Kürzlich wurde am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln ein neues ACA-Ischämiemodell eingeführt (in Anlehnung an Reid et al., 1995), um die Auswirkungen einer Ischämie auf kognitive Funktionen zu untersuchen. Da die ACA intrazerebral verläuft, kann sie nur durch Hitzekoagulation permanent oder durch einen potenziellen Vasokonstriktor transient verschlossen werden, der eine Ischämie-bedingte Unterversorgung der arteriellen Blutzufuhr induziert. Um ein Minimum an traumatischer Verletzung des Hirngewebes zu gewährleisten, wird der Vasokonstriktor Endothelin-1 (ET-1) verwendet. ET-1 ist ein

21 Aminosäuren langes körpereigenes Peptid, das von den Endothelzellen der Gefäße hergestellt wird und eine starke vasokonstriktorische Wirkung hat (Reid et al., 1995). In ACA-Okklusions-Versuchen wird ET-1 stereotaktisch in den Punkt (1,5 mm/0 mm/4,2 mm) injiziert und führt zu einer transienten fokalen Ischämie (Reid et al., 1995).

A.7: Fragestellung:

Die Fragestellung dieser Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Wie viele Äste haben die ACA und die MCA der Lister hooded-Ratte und welche Areale versorgen diese? Gibt es Unterschiede zu den in früheren Studien untersuchten anderen Rattenstämmen (Sprague-Dawley, Wistar etc.)?
2. Wie teilen sich die Äste der ACA und MCA weiter auf, bevor sie die Anastomosen mit der anderen Hirnarterie eingehen?
3. Wie viele Anastomosen gibt es zwischen ACA und der MCA, sowie MCA und PCA bei Lister hooded-Ratten und wo sind diese lokalisiert?
4. Welche Bedeutung hat die Anatomie der Hirngefäße in Bezug auf die Größe und Lokalisation des Infarktes nach Okklusion der ACA (entsprechend der Experimente, die am MPI durchgeführt worden sind)?

Da die Äste der großen Hirnarterien bei Lister hooded-Ratten bis heute noch nicht beschrieben wurden, und für andere Rattenstämme nur unzureichend untersucht wurden, soll eine neue Klassifikation für die kortikalen Äste der ACA und der MCA erstellt werden, die die Anzahl der Äste und deren Versorgungsgebiet beschreibt. Des Weiteren sollen die Längen der ACA und MCA (sowie der Schnittpunkt der MCA mit der rhinalen Fissur) ermittelt werden.

Diese Arbeit soll eine der Natur gerecht werdende Klassifikation der unterschiedlichen anatomischen Varianten der ACA und MCA und ihrer Äste bei Lister hooded-Ratten erstellen und Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu der ACA und MCA anderer Rattenstämme (Sprague-Dawley, Wistar etc.) herausarbeiten.

Des Weiteren soll der Verlauf der Arterien in die stereotaktischen Karten des Paxinos und Watson eingearbeitet werden, so dass deren genauer Verlauf in Bezug auf die funktionellen Areale zu erkennen ist. Diese „neuen“ Hirnkarten sollen gezielte Okklusionen einzelner Äste in Zukunft möglich machen, so dass deren Auswirkung auf die Größe des Infarktes sowie die daraus resultierenden Funktionsausfälle analysiert werden kann.

B. Materialien und Methoden:

B.1: Materialien:

Geräte:

- Anästhesie-Kammer (Medres, Köln)
- Heizplatte (Medres, Köln)
- Wasserbad (37 °C) (Stortz Köln GmbH, Köln)
- Halothanverdampfer (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck)
- Beatmungsmaske (Eigenbau)
- Perfusionsbrett (Eigenbau)
- Pinzette, Schere, Mikroschere, Zange, Klemmen (Äsculap AG, Tuttlingen)
- Knopfkanüle (ReWa GmbH, Bahlingen)
- Mikroskop (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena)
- Fotokamera (Basler AG, Ahrensburg)
- Bohrer 1mm Durchmesser (Datron AG, Mühlthal)
- Stereotaktischer Rahmen (Bilaney Consultants GmbH, Düsseldorf)

Stoffe und Medikamente:

Für die Anästhesie:

- Halothan (4 %, später 3 %) (Sigma-Aldrich, St. Gallen, Schweiz)
- Sauerstoff 30 %, Lachgas (N₂O) 70 % (Linde AG, Pullach)

Für die Perfusion:

- Ringer-Lösung 50 ml (Braun-Melsungen AG, Melsungen)
- Papaverinhydrochlorid (Linden Arzneimittel Vertrieb GmbH, Heuchelheim)
- Latex 5ml (Chicago Latex: Product No. 563, Spartan Adhesives & Coating Co, Crystal Lake, USA)
- schwarze Zeichentusche (Pelikan Vertriebsgesellschaft mbH & Co. KG, Hannover)

Für die Fixation:

40 g Formaldehyd in 960 ml 0,1 M Phosphatpufferlösung (PBS: 0,137 M NaCl, 0,05 M NaH₂PO₄), pH 7,4

Für die Vasokonstriktion:

- Endothelin-1 (ET-1) (Sigma-Aldrich, St. Gallen, Schweiz)
- Knochenwachs (Netdental GmbH, Hannover)

MRT (4.7-T BioSpec; Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany)

Versuchstiere:

Lister hooded-Ratten (*Rattus norvegicus*, männlich), mittleres Gewicht: 412 ± 80 g (Charles River, Sulzfeld) (Az. der behördlichen Genehmigung: Köln, K33 25/06)

Computerprogramme:

- Streamix (Hardware Properties: Shutter: 445; Gain 459; Brightness 168; White Balance UB 160; White Balance UR 115)
- Adobe Illustrator (Adobe Systems Inc., San Jose Kalifornien, USA)
- Polylinecalculator 2.0 (programmiert von Daniel Rotter, MPI Köln)
- Applet Fraktale (Ostermann et Reisecker, 2006)
- VINCI (MPI Köln)

B.2: Methoden:

B.2.1: Anästhesie und Perfusion:

Einundfünfzig männliche Lister hooded-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 412 g, wurden mit 4 % Halothan (70 % Lachgas und 30 % Sauerstoff) anästhesiert (behördlichen Genehmigung der Bezirksregierung Köln, Az K33 25/06). Nach Fixation der Versuchstiere auf einem Perfusionsbrett wurde der Thorax eröffnet und über das Herz eine Knopfkanüle in die Aorta ascendens eingeführt. Mithilfe einer 50 ml-Spritze wurde die Aorta ascendens mit einer auf 37 °C vorgewärmten Lösung bestehend aus 48 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung und 2 ml Papaverinhydrochlorid perfundiert. Nach Eröffnung des rechten Atriums wurde die Aorta descendens abgeklemmt, um vor allem die Arterien des Kopfes zu erreichen. Anschließend wurde ein Gemisch aus 40 °C warmem Latex (5 ml) und Zeichentusche (50 µl) infundiert. Zur Aushärtung des Latex-Tusche-Gemisches wurde die Ratte für 30 Minuten auf Eis gelegt.

B.2.2: Gehirnentnahme und Fixation:

Dreißig Minuten später wurde die Kopfhaut longitudinal beseitigt und der Schädelknochen freigelegt, um Bregma- und Lambda-Punkte (Abbildung 2) darzustellen. Mit einem Bohrer (1 mm Durchmesser) wurden dann Löcher in die beiden Punkte gebohrt und kleine Stecknadeln darunter im Gehirn platziert. Mit einer Knochenzange wurde eine Kraniotomie durchgeführt und das Gehirn freigelegt (Abbildung 3).

Die Bulbi olfactori, die an der Kaudalseite des Gehirns lokalisierten Hirnnerven und Arterien (Aa. vertebrales und Aa. carotides internae) sowie das Rückenmark wurden mit einer Mikroschere durchtrennt. Das Gehirn wurde nach Entfernung der Dura mater entnommen und in 4 % Formalin in PBS mindestens zwei Tage bei Raumtemperatur nachfixiert. Anschließend wurden die Gehirne unter dem Mikroskop mithilfe des Computerprogramms Streamix fotografiert.



Abbildung 3: Foto nach Kraniotomie; in den Punkten Bregma und Lambda befinden sich verkürzte Endstücke von kleinen Stecknadeln zur Markierung.

B.2.3: Analyse der MCA:

Fotografieren der Gehirne:

Da das Gehirn ein dreidimensionales Objekt ist, Fotos jedoch nur zwei Dimensionen darstellen können, werden Größenverhältnisse in z-Richtung („Tiefe“) falsch reproduziert. Um diese „perspektivische Verzerrung“ zu minimieren, wurden insgesamt acht

Fotos in 45°-Schritten gemacht (Abbildungen 4 und 5), sodass die Gehirnoberfläche und die xy-Ebene des Fotos für den zu analysierenden Bereich ungefähr übereinstimmten.

Jeweils drei Fotos wurden von jeder Seite angefertigt (wobei für diese Arbeit nur die Fotos von der rechten Seite analysiert wurden; da jedoch zum Freilegen der ACA die linke Hemisphäre beschädigt wird, wurde diese mit fotografiert, da man so später auch die MCA auf beiden Seiten miteinander vergleichen könnte) sowie ein Foto in der Dorsalansicht, das die Anastomosen darstellt und ein Foto in der Ventralansicht, das den Circulus arteriosus darstellt. Man kann nun die Länge der einzelnen Abschnitte der MCA auf den Fotos ausmessen und anschließend addieren.

Besonders genau wurde die Perspektive der Dorsalansicht ausgerichtet, da diese später in die Hirnkarten projiziert werden sollte. Um das Gehirn exakt von oben zu fotografieren, wurde bei der Einstellung des Mikroskops darauf geachtet, dass sich die Fissura longitudinalis als Gerade darstellt (wenn man das Gehirn auch nur wenige Grad von der Seite fotografiert, stellt die Fissura longitudinalis einen Bogen dar).

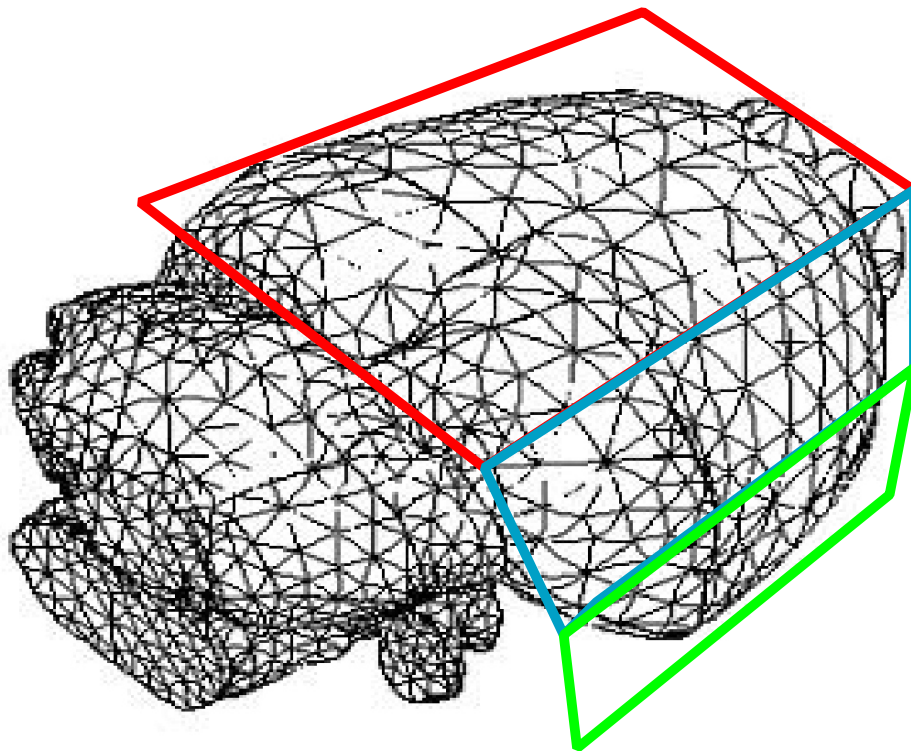


Abbildung 4: Drei verschiedene Perspektiven auf das Gehirn der Ratte.

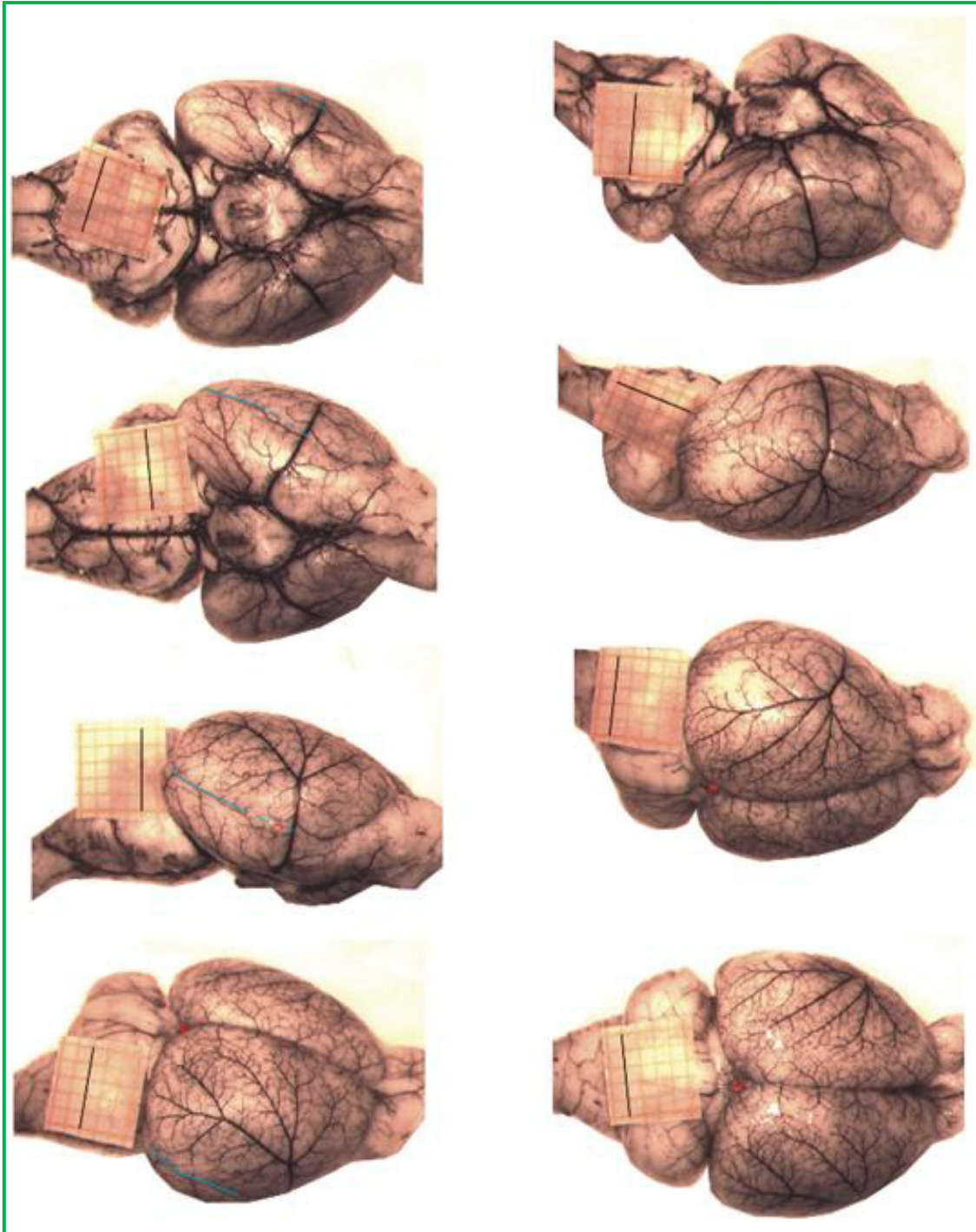


Abbildung 5: Das Gehirn einer Lister hooded-Ratte aus acht Perspektiven. Als Längen-Referenz wurde jeweils ein Stück Millimeterpapier mitfotografiert. Die schwarze Linie entspricht 5 mm. Lambda ist mit einem roten Punkt markiert und die Fissura rhinalis mit einer blauen Linie.

Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die Fissura longitudinalis und der Spalt zwischen Cerebrum und Cerebellum in einem 90°-Winkel zueinander stehen und der Abstand zwischen der Fissura longitudinalis und dem rechten Hemisphärenrand in etwa gleich dem Abstand zwischen der Fissura longitudinalis und dem linken

Hemisphärenrand ist (Abbildung 6). Ist das Gehirn zu einer Seite gekippt, so erscheint die der Fotokamera zugewandte Seite größer.

Zwei Annahmen wurden als gegeben hingenommen: 1. dass das Gehirn gerade im Schädel liegt (und nicht zur linken oder rechten Seite gekippt ist); 2. dass die beiden Hemisphären annähernd gleich groß sind.

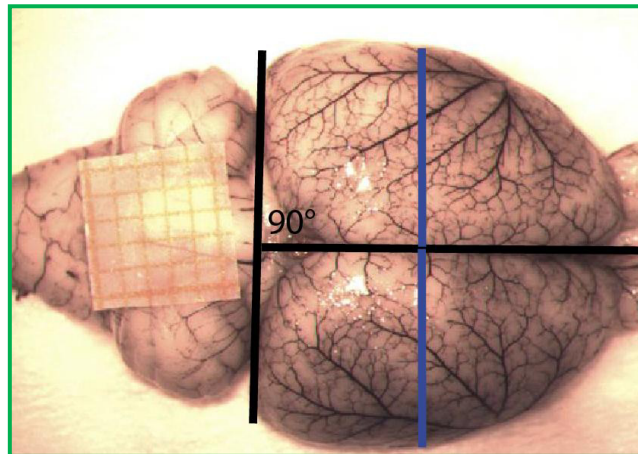


Abbildung 6: Optimale Ausrichtung des Fotos: die Fissura longitudinalis stellt eine Gerade dar; Fissura longitudinalis und der Spalt zwischen Cerebrum und Cerebellum bilden einen 90°-Winkel (schwarze Linien); der Abstand zwischen rechtem Hemisphärenrand und Fissura longitudinalis und der Abstand zwischen linkem Hemisphärenrand und Fissura longitudinalis sind in etwa gleich groß (blaue Linien).

Stereotaktisches Raster:

Als Nächstes wurde für die Fotos ein Raster erstellt, das dem des Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) entspricht: für die Dorsalansicht ein Raster mit 16 x 22 Kästchen (mit einer Seitenlänge von 145 mm). Beschriftet wurden die Unterteilungslinien mit 5 bis -15 (mit Bregma als Nullpunkt) und mit 8 li bzw. 8 re von Bregma. Dieses Raster wurde über das Gehirn projiziert und angepasst, sodass es mit dem Millimeterpapier deckungsgleich war, d.h. ein Kästchen die Maße 1 mm x 1 mm aufwies. Anschließend wurde die Fissura longitudinalis so ausgerichtet, dass sie über der 0 - Linie lag. Dann wurde Bregma (die mit der Stecknadel markierte Stelle) auf den Punkt (0/0) ausgerichtet (Abbildung 7) unter Berücksichtigung der Hirnränder (Vordergrenze, Seiten der Hemisphären, Hintergrenze) sowie des Dreiecks, das zwischen den hinteren medialen Teilen der beiden Hemisphären und dem Cerebellum entsteht.

Da im Atlas von Paxinos et Watson (2007) die Angabe der Koordinaten des dreidimensionalen Systems nicht definiert sind, werden sie in dieser Arbeit wie folgt

angegeben: Bsp.: „AP 1,6 mm, lateral re 2,00 mm; Tiefe 3,00 mm“. Kurz: (1,60/2,00re/3,00) Bregma stellt den Punkt (0/0/0) dar, Lambda den Punkt (-9,00/0/0).

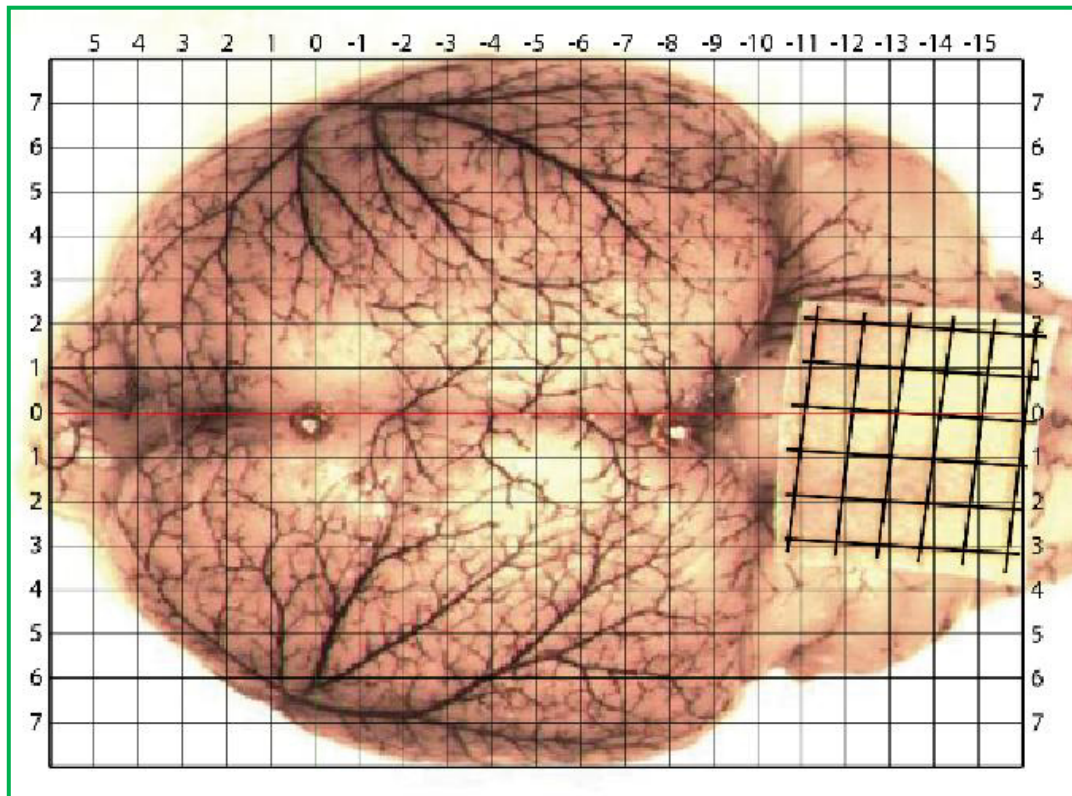


Abbildung 7: Das Gehirn einer Lister hooded-Ratte im Hirnkarten-Raster (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

B.2.4: Analyse der ACA:

Präparation der ACA:

Nach der Fotodokumentation der acht verschiedenen Perspektiven wurden die ACA und PCA freipräpariert. Dazu wurde die linke Hemisphäre entfernt, so dass sich eine Sicht von links auf die ACA ergab (Lateralansicht). Zunächst wurde ein oberflächlicher Longitudinalschnitt etwa 2 mm links lateral von Bregma, parallel zur Fissura longitudinalis geführt und die ACA freipräpariert. Sobald die linke Hemisphäre abgesetzt war, wurde die linke MCA und linke A. corticoamygdaloidea mit einer Mikroschere proximal durchtrennt. Anschließend wurde der obere Teil der linken Hemisphäre vorsichtig entfernt. Dann wurden die zur linken Hemisphäre ziehenden Äste der ACA freigelegt.

Fotografische Erfassung der ACA:

Im Gegensatz zur MCA handelt es sich bei der ACA und ihren Ästen um eine Struktur, die sich hauptsächlich in zwei Raumdimensionen erstreckt, da sie im Interhemisphärenspalt verläuft. Daher reicht hier ein Foto aus einer lateralen Perspektive aus, um diese zu analysieren (Abbildung 8).

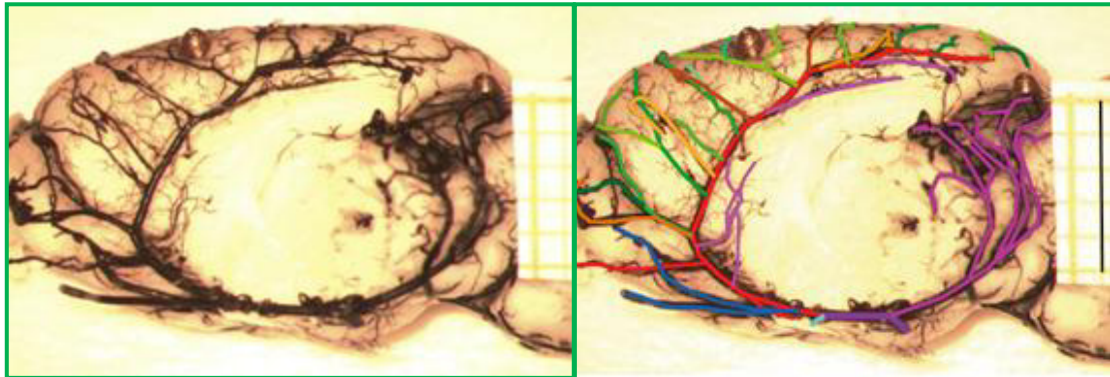


Abbildung 8: links: die ACA und ihre Äste sowie die linke PCA, rechts: Bildbearbeitung des Fotos der ACA (rot) und ihrer Äste sowie der linken PCA (violett); Aa. olfactoriae (blau); Äste, die die rechte Hemisphäre versorgen (grün); Äste, die die linke Hemisphäre versorgen (braun).

Um den Ursprung der ACA besser betrachten zu können, ist eine Ventralansicht (mit Sicht auf den Circulus arteriosus) zu bevorzugen, und für die Anastomosen zwischen der ACA und der MCA die Dorsalansicht auf beide Hemisphären. Auch die freipräparierte ACA wurde zusammen mit Millimeterpapier, wie oben beschrieben, fotografiert, um einen Maßstab zur Korrektur für die Rasterüberlagerung zu erhalten.

Stereotaktisches Raster für die ACA und Bildfusion:

Um herauszufinden, welche funktionellen Areale von welchen Ästen versorgt werden, sind die Fotos mit den nachgezeichneten Arterien und eine der Hirnkarten (Abbildung 9) von Paxinos et Watson (2007; Abbildung 163: lateral 0,18 mm) überlagert worden. Für die Bildfusion wurden die Maßstäbe angeglichen sowie gemeinsame Strukturen übereinander projiziert (z.B. Corpus callosum, Kortexgrenze, Kleinhirn etc.). Dies ist nur mit Fotos aus einer exakten Sagittalansicht möglich (welche nicht nach oben oder unten, bzw. rechts oder links „verkippt“ sind). Ein ähnliches Verfahren wird bei der Fusion von MRT mit CT Bildern in der stereotaktischen Neurochirurgie genutzt. Nach Fusion der Fotos mit den Hirnkarten konnten die Fotos subtrahiert werden, so dass nur noch die nachgezeichneten Arterien mit der Hirnkarte zurückblieben.

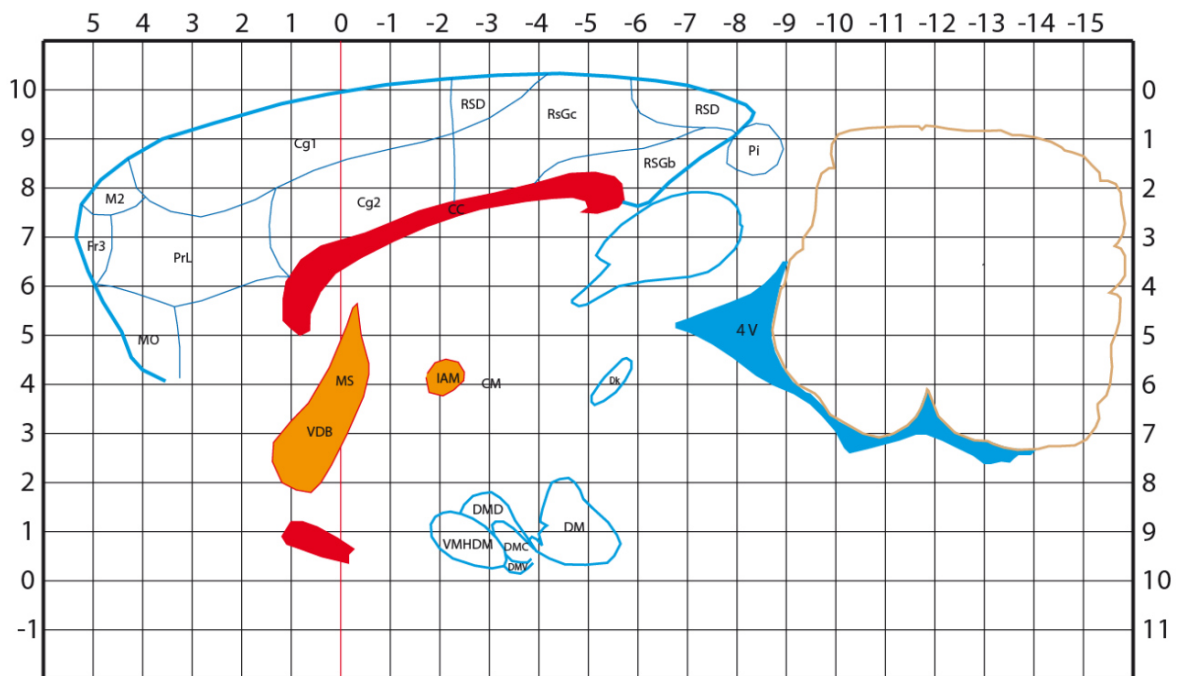


Abbildung 9: Dieses Bild wurde als Vorlage konstruiert, um den Verlauf der ACA und ihrer Äste analysieren zu können (Abbildung 163: lateral 0,18 mm der Hirnkarten von Paxinos und Watson, 2007; x-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach ventral in mm).

B.2.5 Bildbearbeitung und Ausmessung:

Bildbearbeitung und Ausmessung:

Für die Bildbearbeitung wurde das Computerprogramm Adobe Illustrator verwendet. Zur Vermessung wurden 5 mm des Millimeterpapiers nachgezeichnet, das später als Eichlinie diente (Abbildung 5). In den Lateralansichten der MCA wurde am Mikroskop zusätzlich die rhinale Fissur nachgezeichnet, da diese auf dem Foto nicht zu sehen ist. Dann wurden die ACA bzw. die MCA und ihre Äste mit Adobe Illustrator am Mikroskop nachgezeichnet. Die Arterien wurden in Form von vielen kleinen aneinandergereihten Geraden nachgezeichnet. Die Längen der einzelnen Geraden konnten dann mit dem Programm Polylinecalculator, das von Daniel Rotter programmiert wurde (s.o.), addiert und mithilfe der Eichlinie in Millimeter Gesamtlänge umgerechnet werden.

Das Bild in Ventralansicht wurde für die Analyse des Circulus arteriosus Willisii und des Ursprungs der MCA verwendet. Das Bild, das etwa 45° von der ventralen Ansicht nach rechts abweicht, wurde zur Analyse des proximalen Teils der MCA verwendet (also bis zur rhinalen Fissur). Das Bild, das etwa 90° von der Ventralansicht abweicht,

wurde für den ersten Teil des distalen Abschnittes der MCA verwendet (von rhinaler Fissur bis etwa zum frontalen Ast). Das Bild, das etwa 135° von der Ventralansicht abweicht, diente zur Analyse des zweiten Teils der distalen MCA.

Die MCA entspringt am Circulus arteriosus direkt aus der Arteria carotis interna und verläuft zunächst nach rostrolateral. Weiter distal ändert sich die Richtung der MCA nach kaudal. Da sich der Hauptstamm der MCA von starken Seitenästen nicht immer sofort unterscheiden lässt, ist es notwendig, gewisse Kriterien festzulegen, die den MCA-Hauptast eindeutig definieren.

Diese werden nach Priorität sortiert:

1. Durchmesser (der Ast mit dem größten Durchmesser);
2. Abgangswinkel (der Ast mit dem stumpfsten Abgangswinkel);
3. Länge (der längste Ast);
4. Anzahl der Äste (der Ast mit den meisten Seitenästen).

Vergleich der Strukturen und Klassifikation:

Die ACA und MCA sowie deren Äste wurden zunächst mithilfe des Adobe Illustrators nachgezeichnet und mithilfe des Polylinecalculators 2.0 ausgemessen. Die daraus resultierenden Arterienschemata wurden miteinander verglichen (Abbildungen 10 & 11). Um eine topografische Klassifikation der Hirnarterien zu erstellen, wurden Ähnlichkeiten und Unterschiede der Hirnarterien im proximalen und distalen Teil der ACA und MCA ermittelt.

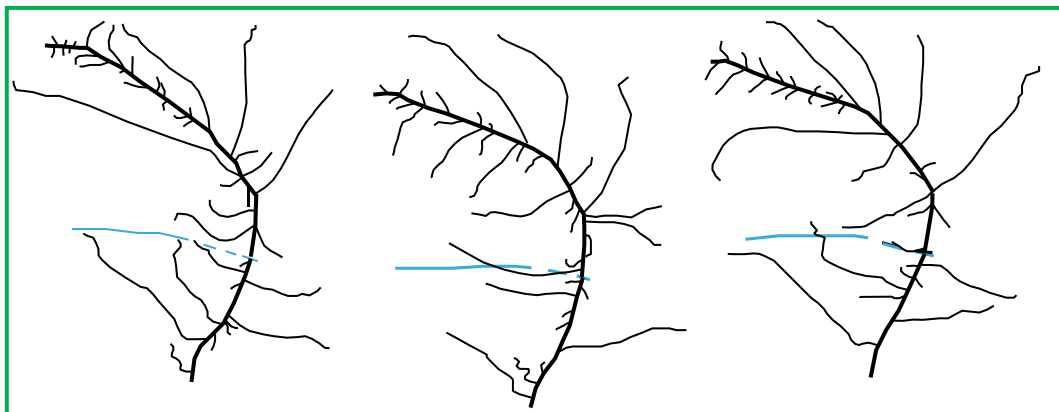


Abbildung 10: Schematische Darstellung der MCA und ihrer Äste in drei verschiedenen Gehirnen von Lister hooded-Ratten; hellblau: Fissura rhinalis.

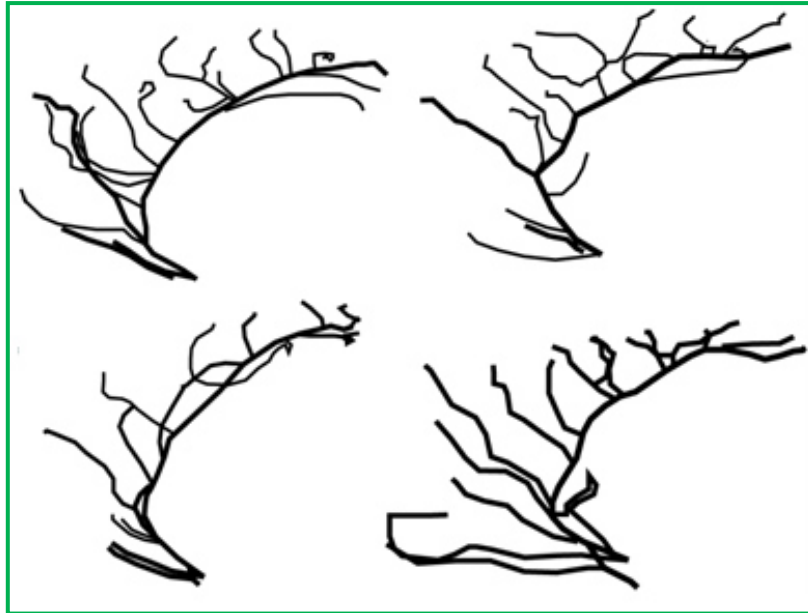


Abbildung 11: Schematische Darstellung der ACA und ihrer Äste in vier verschiedenen Gehirnen von Lister hooded-Ratten.

Zunächst wurden die nachgezeichneten Arterien miteinander morphologisch verglichen. Es wurde die Länge von MCA und ACA sowie die Anzahl der Äste, ermittelt. Dann wurden die großen Äste auf Länge, Orientierung, Verlauf und Abgangsstelle hin untersucht. Um die Anzahl der Äste zu begrenzen, wurden Mindestlängen für Äste definiert. Die in der Einleitung erwähnten Klassifikationen aus dem Buchkapitel von Scremin aus dem Fachbuch „The Rat Nervous System“ von Paxinos (2004) und einige Veröffentlichungen wurden als Grundlage herangezogen, um zu sehen, inwieweit diese auch für Lister hooded-Ratten verwendet werden können. Für den proximalen Teil der MCA wurde die Veröffentlichung von Niirio et al. (1996) und für den distalen Teil der MCA die Veröffentlichungen von Fox et al. (1993) und von Rubino et Young (1988) verwendet.

B.2.6: Analyse der kleinen distalen Äste:

Die kleinen distalen Äste münden in Anastomosen mit den Ästen anderer Hirnarterien. Ihre Variabilität ist sehr hoch, so dass eine Klassifikation nur bedingt möglich ist. Um sie dennoch objektiv beschreiben zu können, ist eine sinnvolle objektive Erfassung die Fraktalanalyse, da die kleinen Äste und deren Verzweigungen mit fraktalen Strukturen beschrieben werden können.

Fraktale lassen sich allgemein mathematisch wie folgt ausdrücken: Besteht ein Fraktal aus einer bestimmten Anzahl von verkleinerten Kopien seiner selbst und ist dieser Verkleinerungsfaktor für alle Kopien derselbe, verwendet man die Ähnlichkeitsdimension D , die in solchen einfachen Fällen der anschaulichen Berechnung der Hausdorff-Dimension entspricht, mit:

$$D = \frac{\log(\text{Anzahl selbstähnlicher Teile})}{\log(\text{Verkleinerungsfaktor})}$$

Nach dieser Formel kann man beispielsweise die Ähnlichkeitsdimension (D) für die Endäste der *A. pericallosa azygos* berechnen. Die Anzahl der selbstähnlichen Teile in diesem begrenzten Bereich beträgt 3. Der Verkleinerungsfaktor beträgt etwa 2. Demnach beträgt die Ähnlichkeitsdimension (D) etwa 1,59.

Zunächst wurden die „Zweig-Generationen“ (G_1 bis G_x) und die Anzahl der Verzweigungen untersucht. Anschließend wurden die selbstähnlichen Strukturen grafisch vorgehoben und die Winkel ermittelt.

Die Grundstruktur der Arterien wurden mit dem Programm Applet von Ostermann et Reisecker (2006) von der Universität Innsbruck (<http://techmath.uibk.ac.at/numbau/alex/applets2006/fraktale/index.html>) nachgestellt. Auf dieser Seite werden auch die einzelnen Parameter näher erläutert (Abbildung 12).

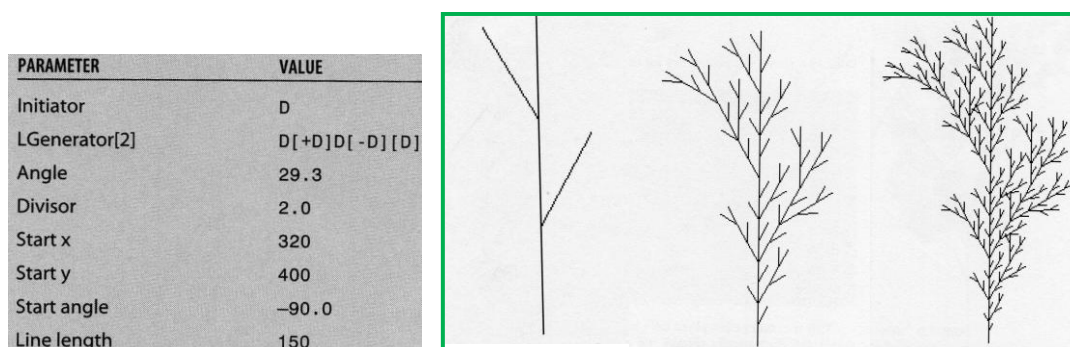


Abbildung 12: Tabelle links: Parameter, die das Fraktal definieren; Abbildung rechts: links: „Tree“ der nach den Parametern aus der Tabelle erstellt wurde; Mitte: gleicher „Tree“ in Level 4; rechts: „tree“ in Level 5 [Abbildung aus dem Buch „Creating Fractals“ übernommen (Stevens, 2005)].

B.2.7: Analyse der Anastomosen:

Anastomosen zwischen ACA und MCA:

Um die Anastomosen zwischen ACA und MCA auf beiden Seiten objektiv untersuchen zu können, wurden die Fotos der Dorsalansicht verwendet, über die die erstellten Hirnkarten-Raster projiziert wurden. Das Bild wurde mithilfe des Programms Adobe Illustrator fallbezogen vergrößert, um die Kontaktstellen zwischen ACA und MCA gut erkennen zu können. Als Anastomosen wurde dann der Teil der Verbindung zwischen ACA und MCA sowie zwischen MCA und PCA markiert, der den kleinsten Durchmesser hatte.

Da alle Gehirne in ein Hirnkartenraster eingeordnet werden, erhält man ein repräsentatives Anastomosenbild. Man kann dann Flächen einzeichnen, die alle Anastomosen umfassen und somit mithilfe des Rasters genau zeigen, in welchem Bereich sich die Anastomosen befinden.

Anastomosen zwischen einzelnen Ästen der MCA:

Aufgrund der Beobachtung, dass nach Verschluss einzelner Äste der MCA (speziell des parietalen Teils der MCA) in früheren Experimenten keine Perfusionsunterschiede zu messen waren, wurden auch die Anastomosen zwischen einzelnen Ästen der MCA analysiert.

B.2.8: Okklusionsexperimente der ACA:

Für die Analyse des Zusammenhanges zwischen Größe und Lokalisation des ACA-Infarktes und Topografie der Äste der ACA wurden neben den gewonnenen Daten dieser Arbeit auch Ergebnisse der Okklusionsexperimente von H. Endepols herangezogen. Für die Okklusionsexperimente wurden acht Lister hooded-Ratten mit Halothan (mit 70 % N₂O und 30 % O₂) anästhesiert und physiologische Parameter konstant gehalten.

Dreißig Minuten später wurde ET-1 (150 pmol in 0,3 µl sterilem PBS) nahe der ACA (bzw. A. pericallosa azygos) in den Punkt (+1,5/0/3,5) injiziert (die Koordinaten wurden jedoch in diesem Experiment ab der Dura mater gemessen und nicht ab dem Punkt Bregma, so dass 0,7 mm Tiefe zur Umrechnung addiert werden müssen; der Punkt von

Bregma aus gemessen befindet sich demnach bei (+1,5/0/4,2). Nach zehn Minuten wurde die Kanüle entfernt und das Bohrloch mittels Knochenwachs verschlossen. Die durch die ET-1 entstandenen Läsionen wurden mittels MRT (4.7-T BioSpec; Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany) untersucht.

Die MRT-Untersuchung wurde 24 Stunden nach ACA Okklusion, 28 Tage und 90 Tage nach Okklusion durchgeführt. Die Infarktareale wurden mithilfe des Programmes VINCI markiert (Abbildung 13).

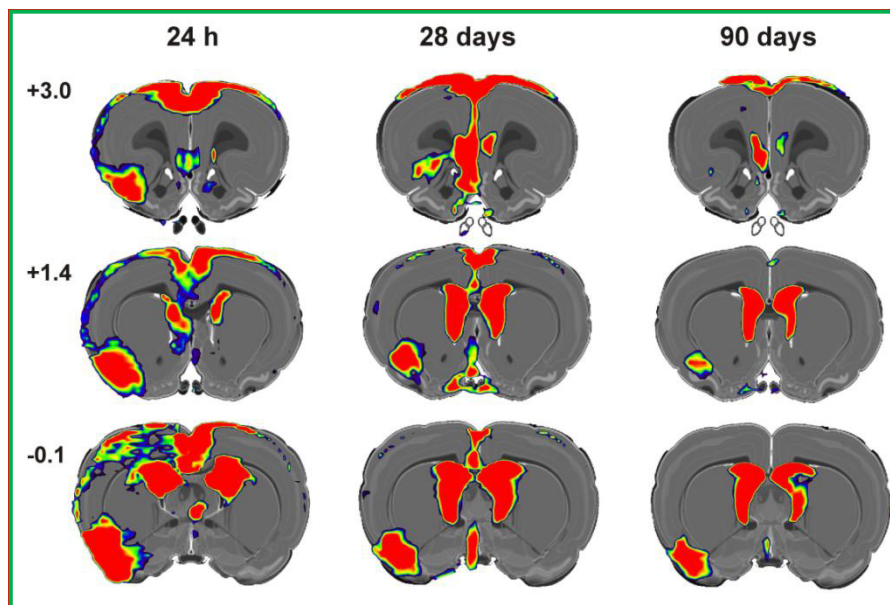


Abbildung 13: Perfusionsänderungen im MRT 24h, 28 Tage und 90 Tage nach stereotaktischer Okklusion der ACA mit ET-1-Injektionim (s.o.) bei einer Lister hooded-Ratte (Forschungsergebnisse von H. Endepols).

Da das Ausmaß des Infarktes 24 h nach ACA-Okklusion mit ET-1 der acht untersuchten Lister hooded-Ratten sehr unterschiedlich war, wurde die Topografie der Äste um den Punkt der stereotaktischen Injektion in den erstellten Hirnkarten ausführlich untersucht. Es wurde ein Vergleich zwischen den Infarktarealen in den MRT-Bildern von den Experimenten von H. Endepols an acht Lister hooded-Ratten zu den in dieser Arbeit erstellten Hirnkarten und der erforschten Gefäßaufteilung gezogen.

Die gewonnenen Daten wurden anschließend statistisch aufgearbeitet. Von den ermittelten Längen der Arterien wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung, gebildet. Es wurden außerdem Grafiken erstellt, in denen die Häufigkeiten der einzelnen Arterienformationen dargestellt wurden (Säulendiagramme, Übersichtsgrafiken).

C. Ergebnisse:

C.1: Einteilung:

Bei den Hirnarterien der Listerhooded-Ratte handelt es sich um komplexe, stark verästelte Strukturen, die in einer einfachen Klassifikation nicht zu erfassen sind. Je kleiner die Äste werden, desto höher ist die Variabilität zwischen verschiedenen Lister hooded-Ratten. Es wurden daher einzelne Bereiche definiert, die die Grundlage der Klassifikation darstellen:

Die Ergebnisse lassen sich in folgende Gruppen gliedern:

1. Der Circulus arteriosus Willisii, sowie allgemeine Beobachtungen: der Circulus arteriosus stellt den Ausgangspunkt der ACA, MCA und PCA, der Rami communicantes sowie der A. corticoamigdaloidea dar (Abbildung 14).
2. Die proximale ACA, die A. cerebri anterior azygos, die A. pericallosa azygos
3. Die Äste der A. pericallosa azygos
4. Die weitere Verästelung der Äste der A. pericallosa azygos
5. Die MCA
6. Die Äste der MCA
7. Die Äste des parietalen Astes der MCA
8. Die Verästelungen der Äste des parietalen Astes der MCA
9. Die Anastomosen: die Lage der Anastomosen zwischen ACA und MCA, MCA und PCA und die Anastomosen zwischen den Ästen des parietalen Astes der MCA

C.2: Der Circulus arteriosus Willisii sowie die großen Hirnarterien im Überblick:

Obwohl der Circulus arteriosus von Lister hooded-Ratten als Gesamtstruktur nicht im Fokus dieser Arbeit steht, wurden einige seiner Charakteristika analysiert. Im Einzelnen ließ sich Folgendes beobachten.

1. Die beiden ACA verschmolzen zur (nicht paarig angelegten) A. cerebri anterior azygos, die dann im weiteren Verlauf zur A. pericallosa azygos wird.
2. Die Äste der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos fanden sich als A. olfactorii (olf A), A. orbitofrontalis lateralis (l ofr) und A. orbitofrontalis medialis (m ofr) wieder.
3. Bei Lister hooded-Ratten wurde kaudal der MCA eine so genannte A. cortico-amigdaloida (coamg) in 37 von 43 Gehirnen gefunden (Abbildung 14).
4. Auf jeder Seite war eine Fissura rhinalis vorhanden, die die MCA in einen proximalen und einen distalen Abschnitt untergliedert.

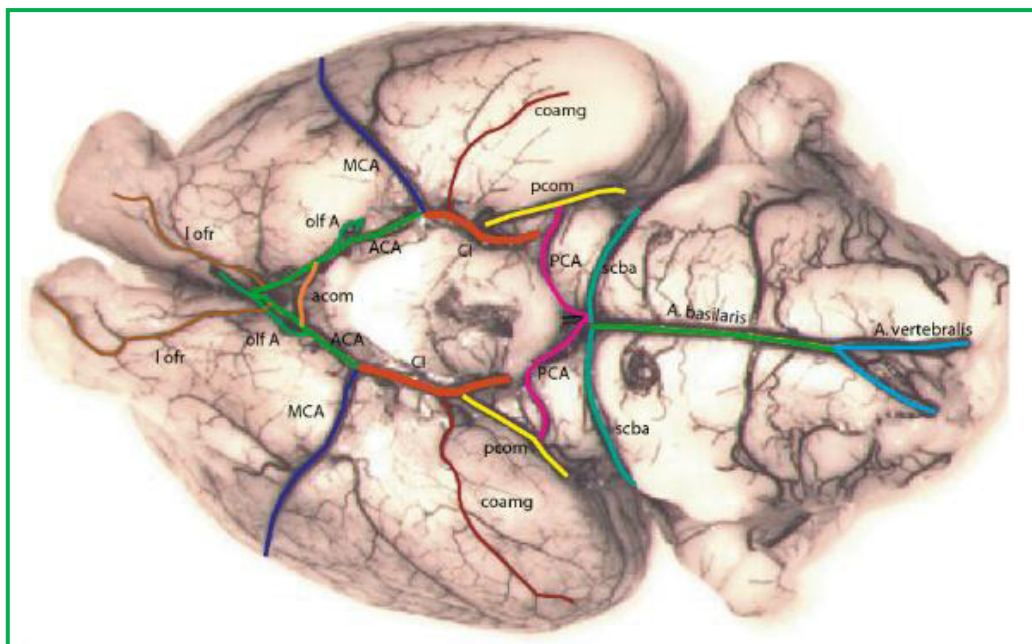


Abbildung 14: Der Circulus arteriosus Willisii der Lister hooded-Ratte im Überblick; in diesem Präparat ist eine A. corticoamigdaloida (coamg) vorhanden; die PCA hat einen asymmetrischen Ursprung, d.h. beide PCA zweigen von der linken A. cerebelli superior (scba) ab.

5. Bei Lister hooded-Ratten wies die MCA eine Y-Aufteilung in einen frontalen und einen parietalen Ast auf.
6. Die Aa. cerebri posteriores entsprangen nur in wenigen Fällen direkt aus der A. basilaris, sondern stattdessen aus den Aa. cerebellares superiores, und zeigten auch oft einen asymmetrischen Ursprung, d.h., dass die beiden Aa. cerebri posteriores ihren Ursprung in der A. cerebelli superior einer Seite hatten; in 19 von 43 untersuchten Gehirnen lag ein asymmetrischer Ursprung vor, in 14 von 43 ein symmetrischer, in neun von 43 entsprangen die Aa. cerebri posteriores aus der A. basilaris; bei einem Gehirn lag eine PCA mit ihrem Ursprung in der

- kontralateralen PCA vor, die einen wesentlich größeren Durchmesser hatte. Acht Gehirne konnten für die Analyse des Ursprunges der PCA nicht benutzt werden.
7. Es gab sogenannte „loops“, eine Art augenförmige Dopplung einzelner Arterien; nahezu jede Arterie konnte davon betroffen sein, aber besonders häufig fanden sie sich in den großen Hirnarterien, vor allem an Teilungsstellen (Abbildung 15).

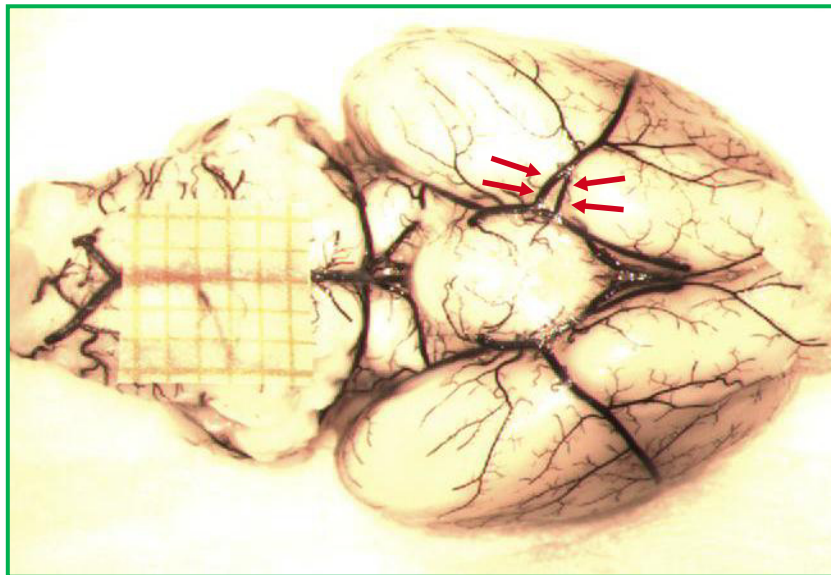


Abbildung 15: Sogenannte „buttonhole“-Formationen oder auch „loops“ genannt (rote Pfeile) am Beginn der MCA.

C.3: Die A. cerebri anterior:

C.3.1: Definition der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos sowie Länge und Verlauf dieser Strukturen:

Von den 51 perfundierten Gehirnen konnten 38 für die Analyse der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos verwendet werden. Die proximale ACA hat ihren Ursprung in der A. carotis interna und wird, nach Fusion mit der kontralateralen proximalen ACA, zur (bei der Lister hooded-Ratte nicht paarig angelegten) A. cerebri anterior azygos (AZAC). Im weiteren Verlauf erfährt die AZAC über dem Genu des Corpus callosum eine charakteristische Abknickung (Abbildung 16) und verläuft von dort als A. pericallosa azygos (AZP) im Interhemisphärenspalt nach kaudal.

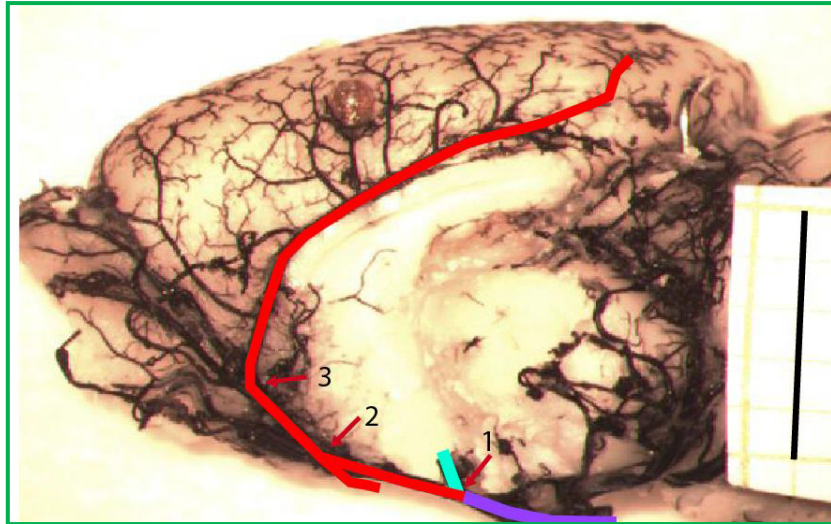


Abbildung 16: Der Verlauf der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos (rot): 1. Ursprung der proximalen ACA; 2. Fusion der beiden proximalen ACA zur A. cerebri anterior azygos; 3. „Knick“, in dem die A. cerebri anterior azygos zur A. pericallosa azygos wird; violett: A. carotis interna; grün: Beginn der A. cerebri media.

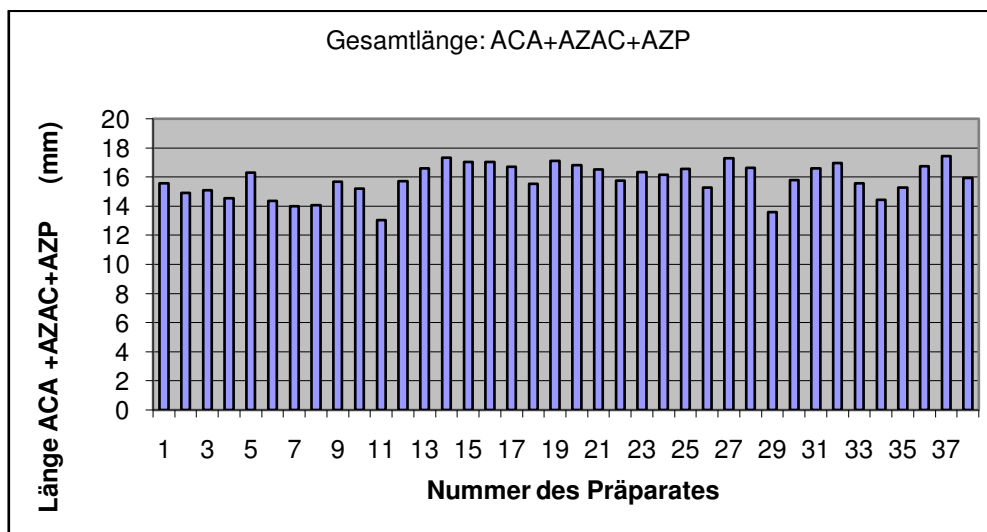


Abbildung 17: Die Gesamtlängen der in Abbildung 16 rot gezeichneten Struktur.

Die durchschnittliche Gesamtlänge der proximalen ACA und der A. cerebri anterior azygos bis zu dem Punkt, ab dem sich die rostrale Orientierung in eine kaudale Orientierung ändert („Knick“, an dem die A. cerebri anterior azygos zur A. pericallosa azygos wird), betrug $4,91 \pm 0,41$ mm (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung).

Die durchschnittliche Gefäßlänge, beginnend am Ursprung der proximalen ACA bis zum Ende der A. pericallosa azygos der 38 untersuchten Gehirne, betrug im Mittel $15,83 \pm 1,24$ mm (Abbildung 17).

C.3.2: Stereotaktische Koordinaten:

Um den Verlauf der proximalen ACA und der A. cerebri anterior azygos sowie der A. pericallosa azygos analysieren und einen Vergleich zu den Koordinaten der ACA im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) ziehen zu können, wurden die Fotos, auf denen die Arterien nachgezeichnet worden waren, in die Hirnkarten von Paxinos et Watson (2007) projiziert.

Wie in Abbildung 18 zu erkennen ist, verliefen die proximale ACA, die A. cerebri anterior azygos und die A. pericallosa azygos in einem Bereich von 1 mm ($\pm 0,5$ mm um eine Durchschnittslinie), weiter distal (ab Bregma -3 mm) in einem Bereich von 2 mm (± 1 mm um eine Durchschnittslinie), insgesamt also in einem relativ gut begrenzbaren Bereich.

Zwei der Raumebenen ließen sich anhand der Sagittalansicht festlegen (dorsoventral und rostrokaudal). Da die A. cerebri anterior azygos und die A. pericallosa azygos größtenteils medial (im Interhemisphärenspalt) verlaufen, beträgt die dritte Raumebene 0 mm lateral.

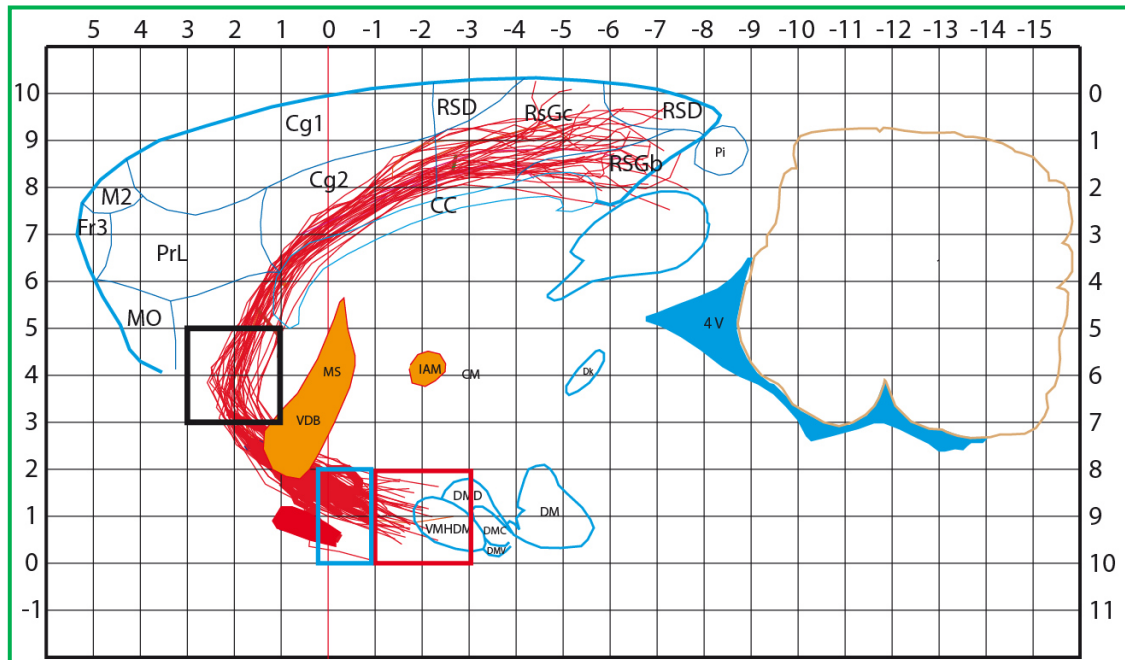


Abbildung 18: Fusion der einzelnen ACA (bis zum Ende der A. pericallosa azygos) der untersuchten Gehirne (n=38) mit einer mediansagittalen Hirnkarte aus Paxinos et Watson (2007); Zusammenhang zwischen Blutversorgung und funktionellen Arealen; x-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach ventral in mm; rotes Inset: Ursprungsstelle der proximalen ACA; blaues Inset: Ursprungsstelle der A. olfactoria; schwarzes Inset: „Knick“.

Der bilateral angelegte proximale Teil der ACA hatte seinen Ursprung lateral der Mittellinie am rostrokaudalen Punkt Bregma und fusionierte medial mit der contralateralen proximalen ACA. Die Ursprungspunkte der proximalen ACA wurden in dem Foto von unten (Ventralansicht) auf den Circulus arteriosus ausgemessen. Gemeinsam mit der MCA entsprang sie etwa 2 mm lateral der Mittellinie aus der A. carotis interna (Abbildung 19). Demzufolge lagen die Ursprünge der ACA von allen untersuchten Gehirnen näherungsweise bei den Punkten (-1,5/2li/8,5) und (-1,5/2re/8,5).

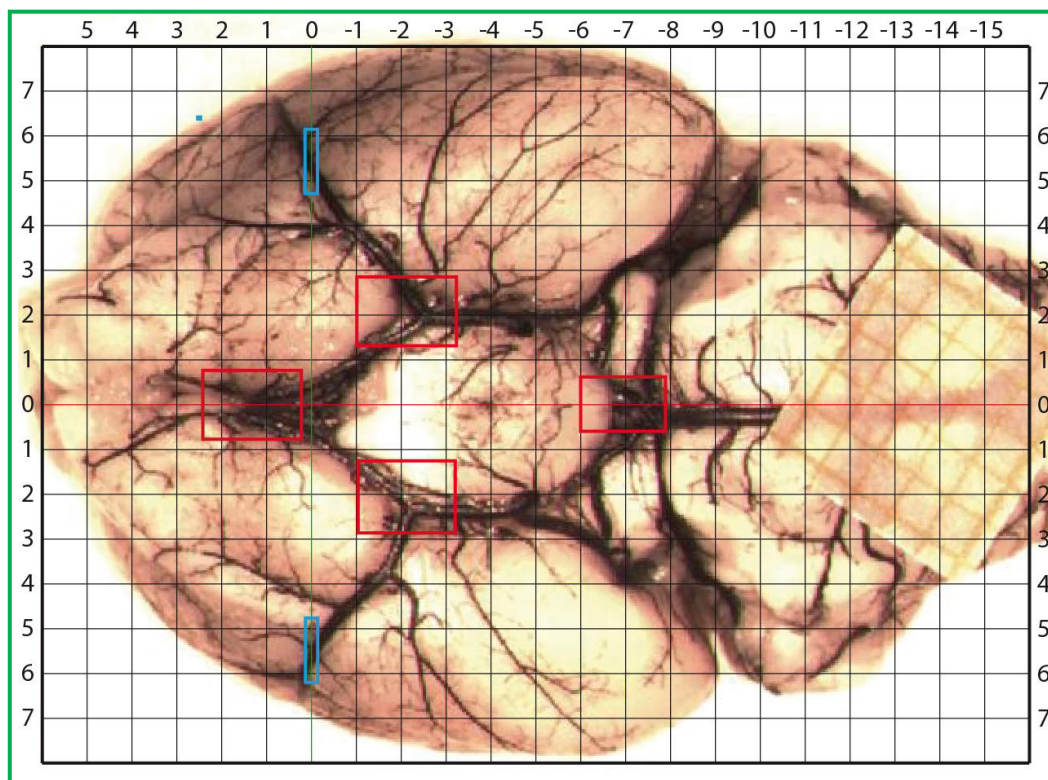


Abbildung 19: Hirnkarte des Circulus arteriosus Willisii: rote Insets = kranial: Zusammenfluss der ACA, Mitte: Ursprung der ACA, kaudal: Ursprung der PCA; hellblaue Insets = Schnittpunkt der MCA mit Bregma 0 mm (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

Die ACA verlief in rostrale Richtung und gab die A. olfactoria ab. Diese Koordinate konnte mit Bregma -0,2 mm bis -0,6 mm geschätzt werden (Abbildung 20: blaue Insets). Extremwerte wichen um $\pm 0,5$ mm ab. Die Tiefe betrug zwischen 8 mm bis 9 mm. Dieser Punkt befindet sich weniger lateral als der Ursprung der ACA zwischen 0,5 und 2 mm (Abbildung 19). Die beiden ACA fusionierten in Höhe von Bregma +1 mm bis +2 mm.

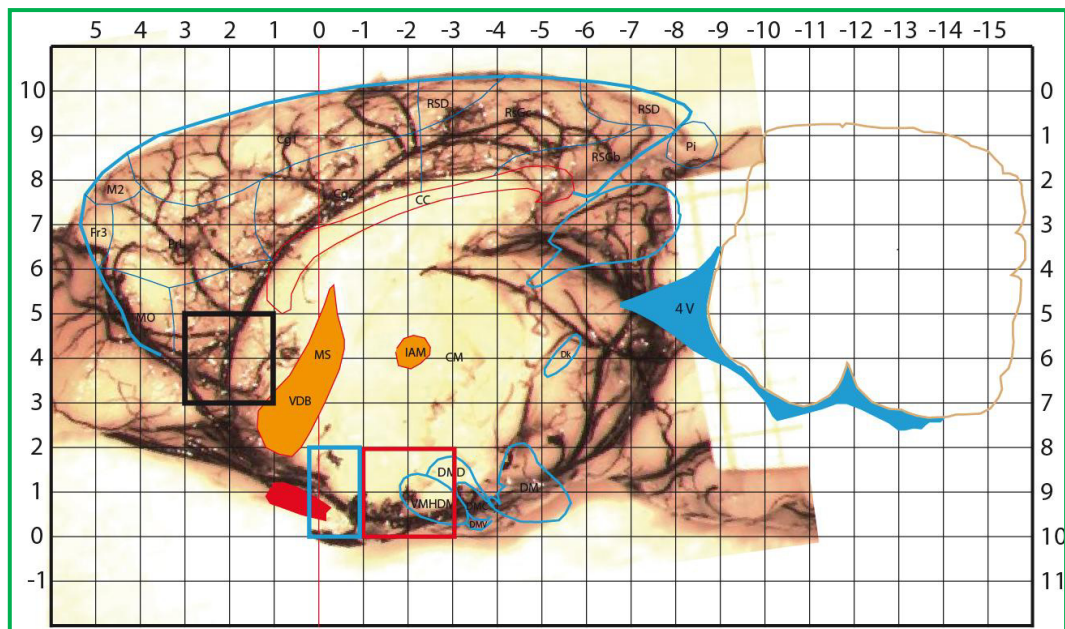


Abbildung 20: Fusion des Fotos der ACA (Sagittalansicht median) mit der Hirnkarte von Paxinos et Watson (2007); rotes Inset: Ursprung der ACA; hellblaues Inset: Ursprung der A. olfactoria; schwarzes Inset: „Knick“.

Ein weiterer Punkt ist die Stelle, an der die A. pericallosa azygos durch Bregma 0 mm verläuft. Diese liegt etwa 2,5 - 3 mm tief, also in dem Punkt (0/0/2,75) (Tabelle 2). Zwischen Bregma 0 und Bregma -1 verläuft die A. pericallosa azygos etwa zwischen 2 mm und 3 mm tief. Zwischen Bregma -1 und Bregma -4 verläuft die A. pericallosa azygos in einem Bereich, der um 2 mm zwischen den untersuchten Gehirnen abweicht (1 mm in beide Richtungen von der gedachten Durchschnittslinie). Ab Bregma -4 mm verläuft die A. pericallosa azygos nicht mehr in einem kleineren abgrenzbaren Bereich.

Ursprungspunkte der ACA	(-1,5/2li/8,5) bzw. (-1,5/2re/8,5)
„Knick“	(1,5 /0/ 5,5) bis (2/0/6,5)
Punkt in den Endothelin injiziert wird	(1,5/0/4,2)
Punkt an dem die A. pericallosa azygos Bregma schneidet	(0/0/2,75)
Punkt an dem die A. pericallosa azygos -1 Bregma schneidet	(-1/0/2,25)

Tabelle 2: Punktkoordinaten der 38 untersuchten Lister hooded-Raten im Überblick.

C.3.3: Äste der ACA:

Die Äste der ACA unterliegen einer hohen Variabilität, wie anhand der Abbildung 21 ersichtlich ist. Um dennoch eine Klassifikation erstellen zu können, wurden die Äste der

ACA wie folgt unterteilt: in Äste, die zur rechten Hemisphäre ziehen (und somit diese auch versorgen), und in Äste, die zur linken Seite ziehen, sowie mittlere Äste, die im Interhemisphärenspalt verlaufen. Es wurden vier Areale definiert:

1. Äste, die den rechten/linken Bulbus olfactorius versorgen;
2. Äste, die die rechte/linke Hemisphäre bis Bregma versorgen (präbregmale Äste);
3. Äste, die die rechte/linke Hemisphäre nach Bregma versorgen (postbregmale Äste);
4. mittlere Äste (Äste, die nicht zu einer Hemisphäre, sondern im Interhemisphärenspalt verlaufen): „vordere mittlere Äste“ und „hintere mittlere Äste“.

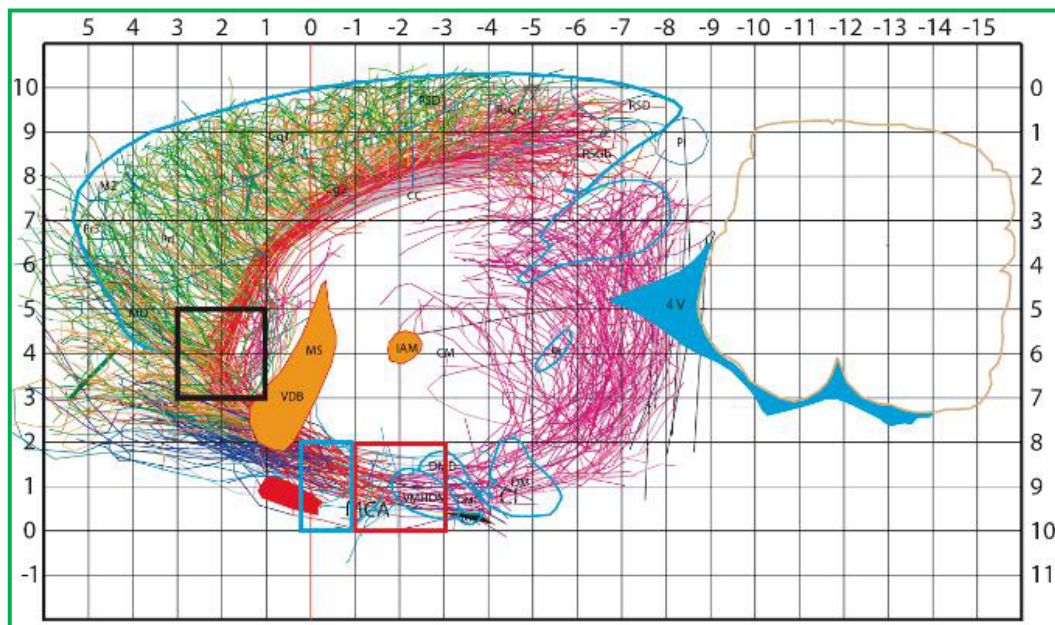


Abbildung 21: Die Äste der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos sowie der A. pericallosa azygos unterliegen einer hohen Variabilität. Rot: proximaler Teil der ACA, A. cerebri anterior azygos, A. pericallosa azygos; grün: Äste der rechten Hemisphäre; orange: Äste der linken Hemisphäre; pink: mittlere Äste sowie Äste der PCA; dunkelblau: Aa. olfactoriae; rotes Inset: Ursprung der ACA; hellblaues Inset: Ursprung der A. olfactoria; schwarzes Inset: „Knick“; x-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach ventral in mm.

Da einige Äste über mehrere Areale verliefen, wurde als Kriterium festgelegt, dass die Äste in diesem Fall dem Areal zugeordnet werden, über dem sie von der ACA abzweigen, das heißt also, über dem sich ihr Ursprung befand.

Die durchschnittliche Anzahl der Äste der ACA betrug $19,1 \pm 2,82$. Durchschnittlich verliefen $8,34 \pm 1,86$ Äste zur rechten Hemisphäre, $6,66 \pm 1,15$ Äste zur linken Hemisphäre. Durchschnittlich waren $1,97 \pm 1,03$ Äste „vordere mittlere Äste“ und $2,08 \pm 0,85$ „hintere mittlere Äste“. Eine paarige A. olfactoria war immer vorhanden (Abbildung 22).

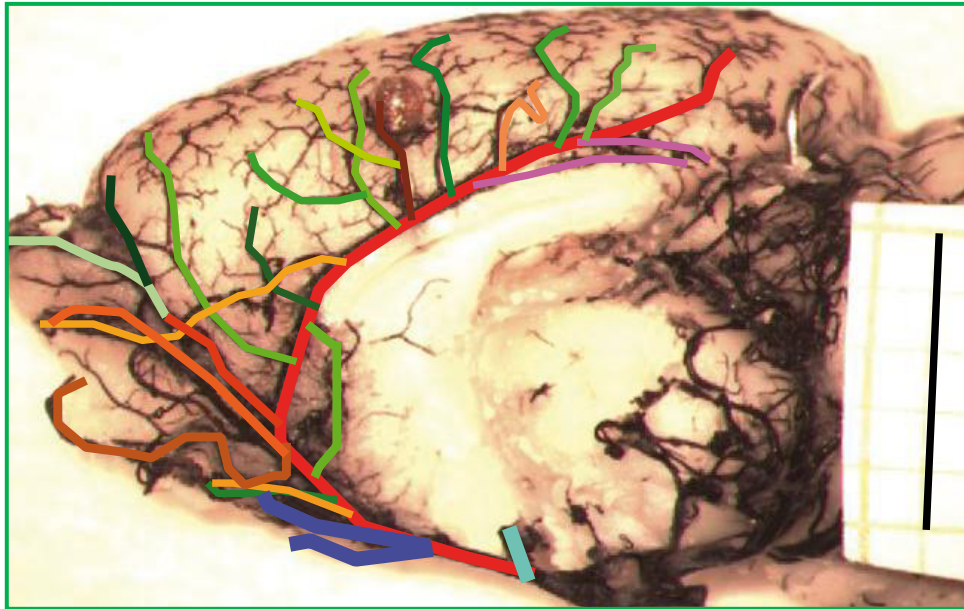


Abbildung 22: Die Äste der ACA. Rot: proximaler Teil der ACA, sowie A. cerebri anterior azygos und A. pericallosa azygos; grün: Äste, die die rechte Hemisphäre versorgen; orange: Äste, die die linke Hemisphäre versorgen; lila: mittlere Äste; dunkelblau: Aa. olfactoriae; hellblau: MCA.

Arterien über dem Bulbus olfactorius:

Es versorgten durchschnittlich 2,71 Äste den rechten Bulbus olfactorius und 2,87 Arterien den linken Bulbus olfactorius (Abbildung 23). Auf beiden Seiten gab es in 100 % der Gehirne eine A. olfactoria. Die anderen Arterien waren jeweils die A. orbitofrontalis lateralis und die A. orbitofrontalis medialis. In einigen Präparaten entsprang die A. orbitofrontalis medialis etwas höher und versorgte den vorderen Teil der Hemisphäre.

Ihren Ursprung hatten die beiden Aa. orbitofrontales mediales in Höhe des Übergangs von der A. cerebri anterior azygos in die A. pericallosa azygos. Die rechte A. orbitofrontalis medialis zog dann in 100 % der Fälle im Spalt zwischen Bulbus und Hemisphäre entlang (die linke Hemisphäre wurde wegpräpariert, daher ließ sich der Verlauf der linken A. orbitofrontalis medialis nicht genau nachvollziehen).

Bei 15 der 38 untersuchten Präparate gab die A. cerebri anterior azygos nur einen Ast ab, der über den rechten Bulbus verlief, in 19 der 38 untersuchten Präparate zwei Äste und in vier der 38 untersuchten Präparate drei (Abbildung 23).

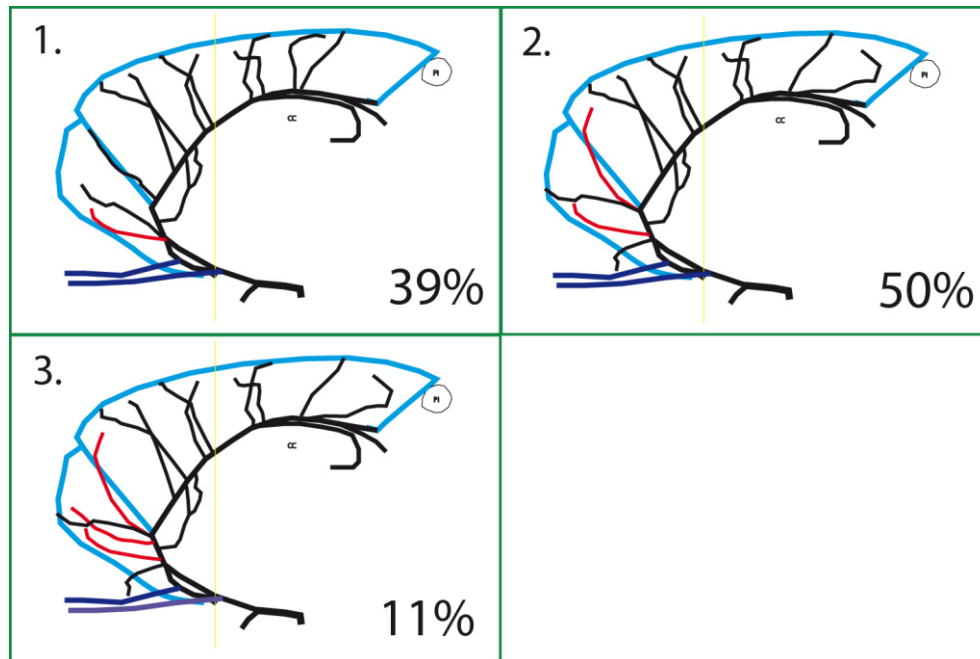


Abbildung 23: Äste der A. cerebri anterior azygos, die über den rechten Bulbus olfactorius verliefen (rot), in 39 % der untersuchten Präparate gab es einen Ast; in 50 % der Fälle zwei und in 11 % der Fälle drei Äste; dunkelblau: paarige A. olfactoria, die in 100 % der Fälle vorhanden war; sie wird nicht zu den Ästen über dem Bulbus gerechnet; gelb: senkrechte Linie durch den Punkt Bregma.

Die präbregmalen Äste:

Mit präbregmalen Ästen sind diejenigen Äste gemeint, die über der Hemisphäre zwischen Bulbus olfactorius und Bregma verlaufen. Die A. pericallosa azygos gab vor dem Punkt Bregma durchschnittlich 2,68 Äste zur rechten Hemisphäre und 1,71 Äste zur linken Hemisphäre ab. Fünf der 38 untersuchten Präparate hatten nur einen rechten präbregmalen Ast, 13 der 38 untersuchten Präparate hatten zwei rechte präbregmale Äste, ebenfalls 13 hatten drei und sieben hatten über drei Äste (Abbildung 24).

Die postbregmalen Äste:

Nach Bregma zogen durchschnittlich 2,94 zur rechten und 2,1 Äste zur linken Hemisphäre. Sieben der 38 untersuchten Präparaten hatten nur einen über die rechte Hemisphäre verlaufenden Ast, sechs von 38 besaßen zwei, 13 drei, sieben vier und über vier Äste besaßen fünf der 38 untersuchten Präparate (Abbildung 25).

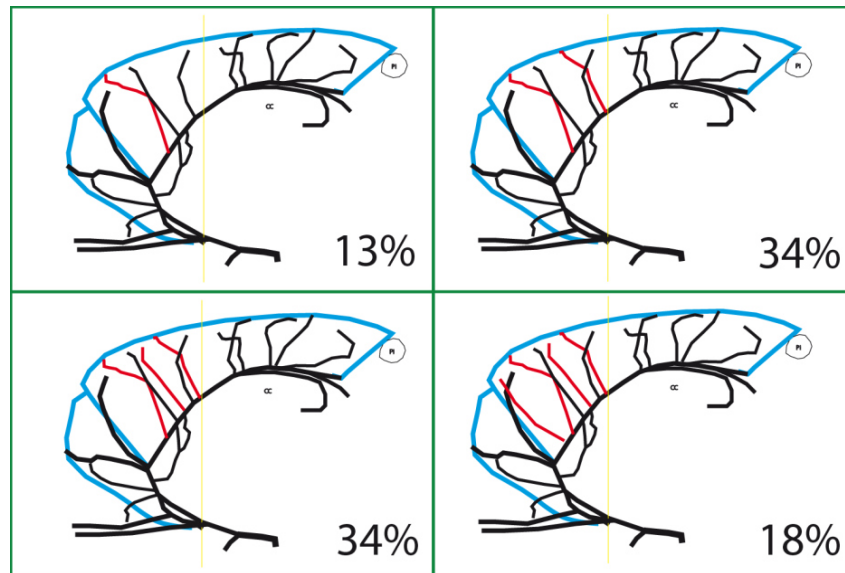


Abbildung 24: Klassifikation der präbregmalen Äste der A. pericallosa azygos auf der rechten Seite (rot): linksoben: ein präbregmaler Ast, rechtsoben: zwei präbregmale Äste, links unten: drei präbregmale Äste, rechts unten: über drei präbregmale Äste (Prozentangabe von 38 untersuchten Gehirnen); gelb: senkrechte Linie durch den Punkt Bregma.

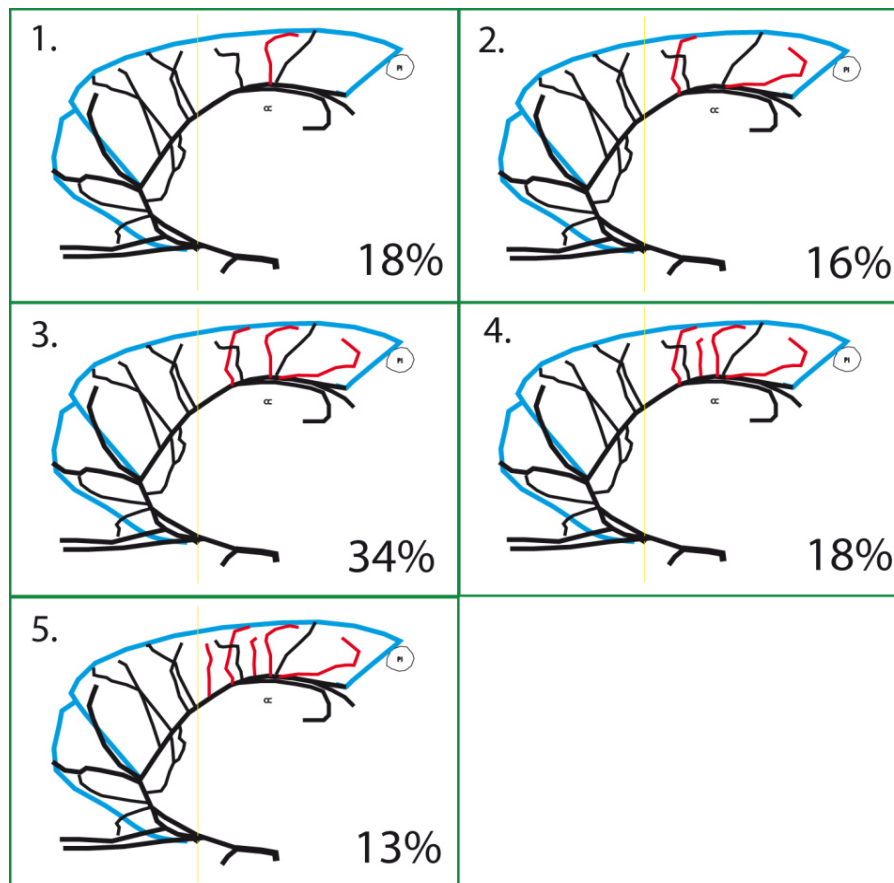


Abbildung 25: Klassifikation der postbregmalen Äste der A. pericallosa azygos, die zur rechten Hemisphäre ziehen (rot) (Prozentangabe von 38 untersuchten Gehirnen); gelb: senkrechte Linie durch den Punkt Bregma.

Die mittleren Arterien:

Mittlere Äste sind die Äste, die im Interhemisphärenspalt verlaufen, also keiner Hemisphäre zuzuordnen sind. Es gibt „vordere mittlere Äste“, hierunter fallen die A. septalis ascendens und die Aa. septales rostrales, die das Septum versorgen, und es gibt „hintere mittlere Äste“ (posteriore Äste): Diese verlaufen ebenfalls im Interhemisphärenspalt und stellen Endäste der A. pericallosa azygos dar. Bei einigen Tieren waren es sogar drei Arterien, die das Septum versorgten. Durchschnittlich gab es 1,97 „vordere mittlere Arterien“. Unter „hintere mittlere Arterien“ fallen die A. retrosplenialis und die subfornikalen Arterien. Durchschnittlich lagen hier 2,08 Arterien vor (Abbildung 26).

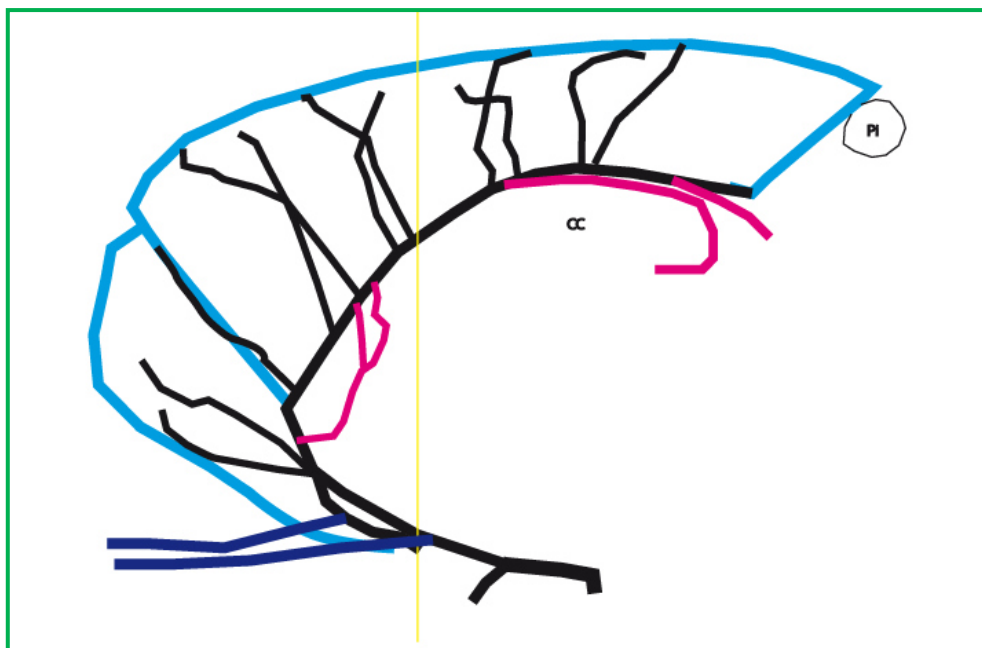


Abbildung 26: Pink: die „mittleren Äste“ (mittlere vordere und mittlere hintere Äste); dunkelblau: Aa. olfactoriae; gelb: senkrechte Linie durch den Punkt Bregma.

Allgemeine Informationen:

Die präbregmalen und postbregmalen Äste der A. pericallosa azygos gehen über weitere Verästelungen mit Ästen des parietalen Astes der MCA Anastomosen ein. In 34 von 38 Fällen gab es einen Ast, der präbregmal entsprang und von dort zur vorderen medialen Kortexspitze (frontodorsal) verlief. Die meisten Präparate (36/38) wiesen einen Ast auf, der um Bregma (von +1 mm bis -1 mm) mit dorsorostraler Richtung entsprang. Alle Äste der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos bis etwa Bregma -2 mm gingen in einem Winkel um 90° ($\pm 20^\circ$) ab. Nur die hinteren Äste hatten einen deutlich stumpferen Abgangswinkel.

Die Ergebnisse werden in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

	rechts	links
A. olfactoria	1 ± 0	1 ± 0
Arterien über Bulbus	1,71 ± 0,65	1,87 ± 0,7
Arterien vor Bregma	2,68 ± 1,21	1,71 ± 0,65
Arterien nach Bregma	2,94 ± 1,33	2,1 ± 1,02
“Vordere mittlere Äste”	1,97 ± 1,03	
“Hintere mittlere Äste”	2,08 ± 0,85	

Tabelle 3: Anzahl der Äste der proximalen ACA, der ACA azygos und der A. pericallosa azygos in den oben definierten Bereichen

Die weitere Verästelung der Äste der A. pericallosa azygos:

Wie oben beschrieben, hat die A. pericallosa azygos durchschnittlich zwei bis drei (2,68) präbregmale Äste und zwei bis drei (2,94) postbregmale Äste abgegeben, die zur rechten Hemisphäre zogen. Diese Äste verzweigten sich in weitere kleinere Äste (rote Insets in Abbildung 27).

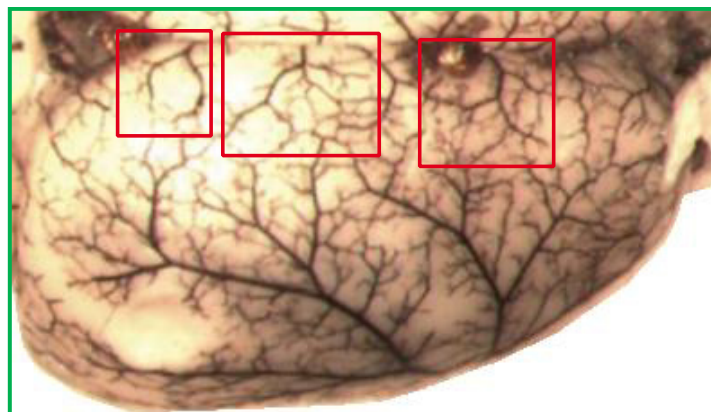


Abbildung 27: Die weiteren Verästelungen der Äste der A. pericallosa azygos (rote Insets).

C.3.4: Bildanalyse der MRT-Aufnahmen nach ACA-Okklusion:

Wie bereits im Methodenteil erwähnt, wurde in ACA-Okklusionsexperimenten nach Endothelin-1-Injektion in den Punkt (1,5/0/4,2) beobachtet, dass die Infarktgröße und – lokalisation stark variieren können. Die MRT-Bilder dieser Experimente wurden daher im Hinblick auf die erstellten Hirnkarten analysiert. Die Ödembildung von acht untersuchten Gehirnen nach transientser ACA-Okklusion (bzw. A. pericallosa azygos-

Okklusion) ist in Abbildung 28 dargestellt. Während in einigen Arealen bei allen untersuchten Ratten ein Ödem nachzuweisen war, waren andere Areale nur vereinzelt betroffen. Zu letzteren Strukturen gehören das Septum, der prälimbische Kortex und der obere Teil des Bulbus olfactorius.

Deshalb wurde der Arterienverlauf an der Koordinate, an der das Endothelin-1 injiziert wurde (1,5/0/4,2), näher untersucht (Abbildungen 29 und 30). Wie zu erkennen ist, ist diese Stelle für den Abgang der oberen septalen Arterie von großer Bedeutung. Bei einigen Ratten verließ die obere septale Arterie die ACA kranial von Bregma +1,5 mm (Abbildung 29 links), während sie bei anderen Ratten kaudal von Bregma +1,5 mm abzweigte (Abbildungen 29 rechts).

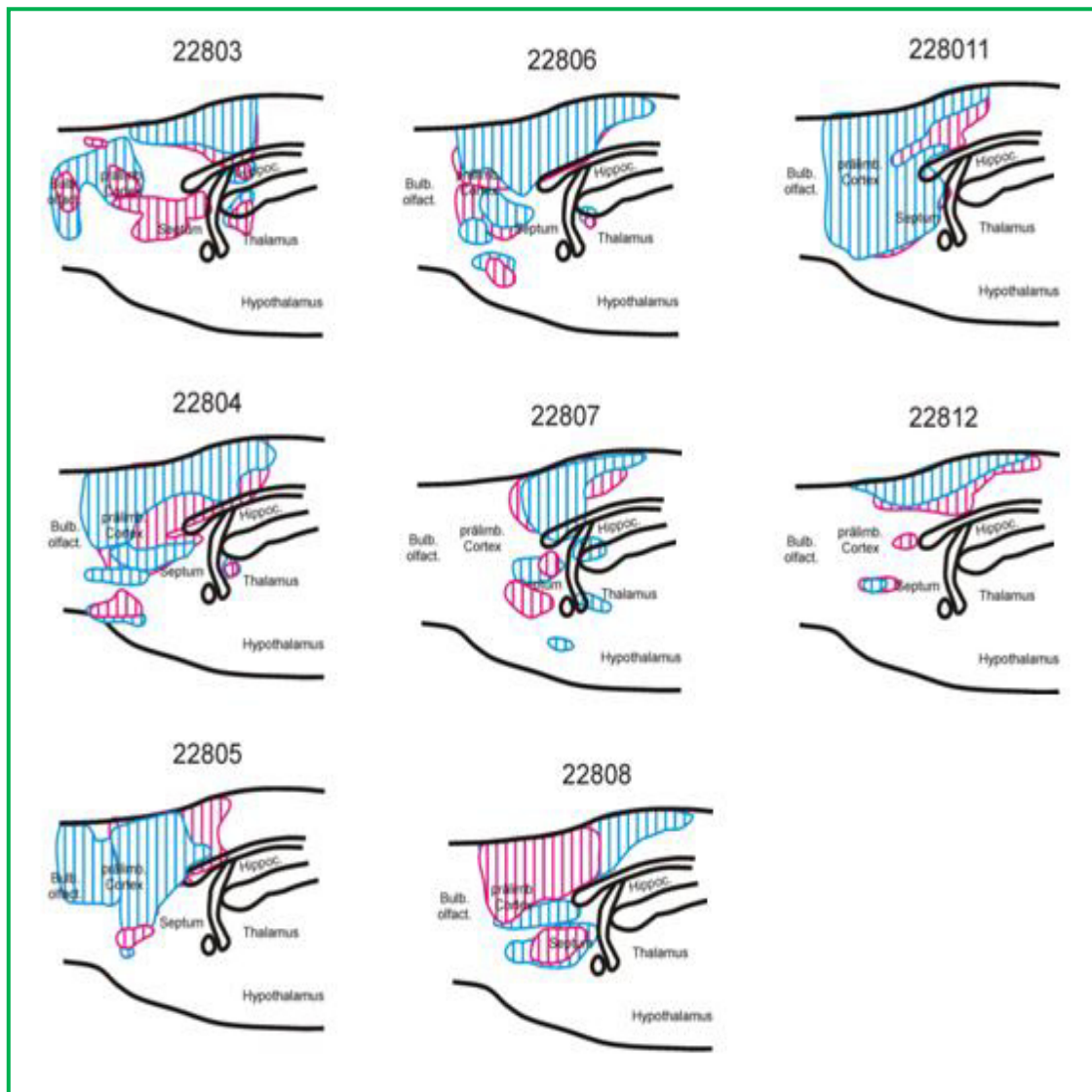


Abbildung 28: Ödembildung nach Okklusion der ACA (bzw. der A. pericallosa azygos) mit Endothelin-1 bei (1,5/0/4,2) (Forschungsergebnisse von H. Endepols); hellblau: Ödem der rechten Hemisphäre; rot: Ödem der linken Hemisphäre.

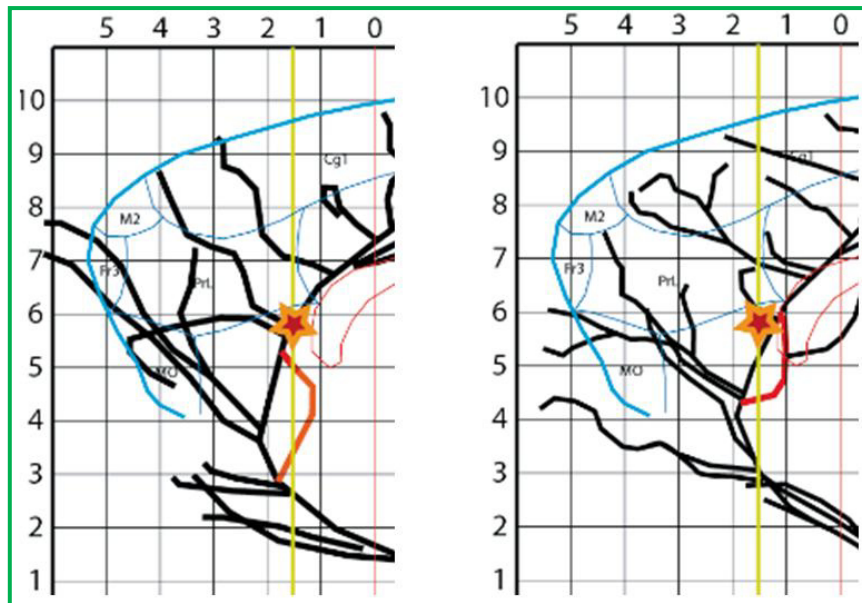


Abbildung 29: Hirnkarten, die den Verlauf der ACA, der A. cerebri azygos, sowie der A. pericallosa azygos bei zwei Lister hoode-Ratten darstellt; rot = septale Arterie, Stern = Stelle, an der die Okklusion durch Endothelin (1,5/0/4,2) erfolgte.

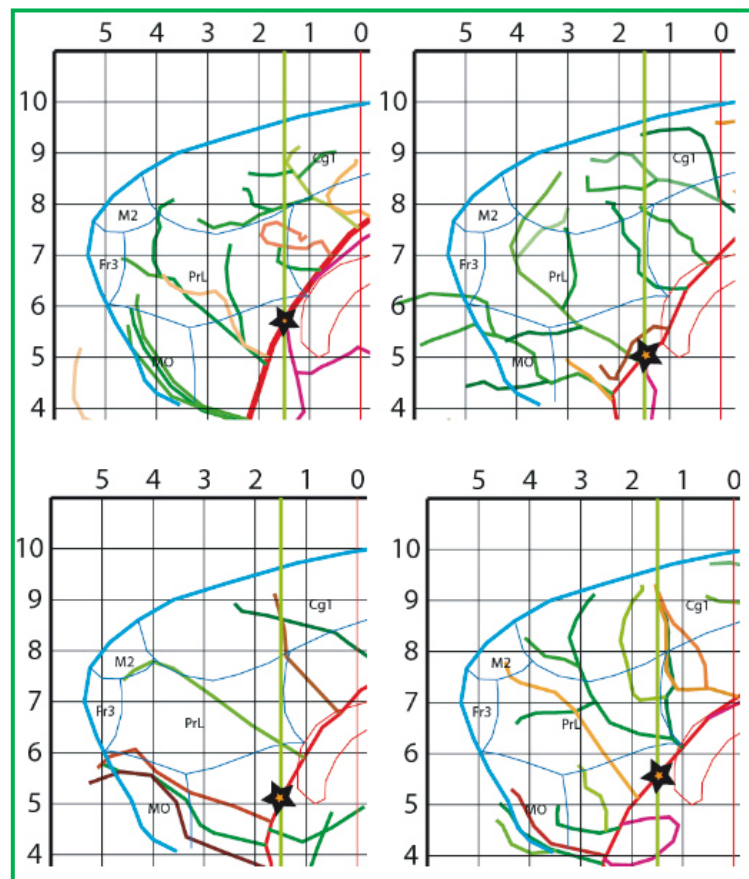


Abbildung 30: Variabler Abgang der Äste bei vier verschiedenen Ratten, die den prälimbischen Kortex versorgen; rot: proximale ACA , ACA azygos, sowie A. pericallosa azygos; grün: Äste, die den rechten Kortex versorgen; pink: mittlere Äste.

Wenn die obere septale Arterie posterior von Bregma +1,5 mm abgeht, also kaudal der Stelle, an der die Okklusion durchgeführt wurde, so kann diese nicht mehr ausreichend (nur über die Anastomosen) mit Blut versorgt werden, so dass im Septum ein Infarkt entsteht. Der Punkt (1,5/0/4,2) ist auch von Relevanz für den Abgang der Äste, die den prälimbischen Kortex versorgen. In Abbildung 30 ist diese Stelle schematisch dargestellt. Im Bild links oben ist zu sehen, dass der prälimbische Kortex bei dieser Ratte größtenteils von Ästen versorgt wird, die kranial von Bregma +1,5 mm entspringen, während im Bild links unten der prälimbische Kortex fast ausschließlich von einem Ast der ACA versorgt wird, der kaudal von Bregma +1,5 mm entspringt und unzureichend durchblutet wird.

C.4: Die A. cerebri media:

C.4.1: Länge und Verlauf:

Die zweite Hirnarterie, die untersucht wurde, ist die rechte A. cerebri media (MCA). Von den 51 perfundierten Gehirnen konnten 43 für die rechte proximale MCA-Analyse und 42 für die Analyse der rechten distalen MCA verwendet werden.

Die MCA ist der zweite Endast der A. carotis interna. Ihr Durchmesser ist etwas kleiner als der der ACA. Die MCA verläuft lateral und rostral über den olfaktorischen Kortex und dann weiter über die laterale Oberfläche der Hemisphäre und teilt sich schließlich in einer sogenannten „Y-Formation“ in einen frontalen und einen parietalen Ast auf.

Die Teilung der MCA in die beiden Äste fand bei den untersuchten Lister hooded-Ratten nach durchschnittlich 8,17 mm statt (siehe unten). Es ließ sich ein proximaler Teil, der sich unterhalb der Fissura rhinalis befand, von einem distalen Teil der MCA, der sich oberhalb der Fissura rhinalis befand, unterscheiden.

Die durchschnittliche Gesamtlänge der rechten MCA, ausgehend vom Ursprung an der A. carotis interna bis zum Ende des parietalen Astes der 43 untersuchten Gehirne, betrug $18,38 \pm 1,14$ mm (Abbildung 31).

Die Anzahl aller Seitenäste der rechten MCA und des parietalen Astes variierte zwischen 26 und 45. Die MCA schnitt die Fissura rhinalis nach durchschnittlich $5,4 \pm 0,5$ mm mit Beginn des distalen Teils der MCA (Abbildung 32, 33, 34).

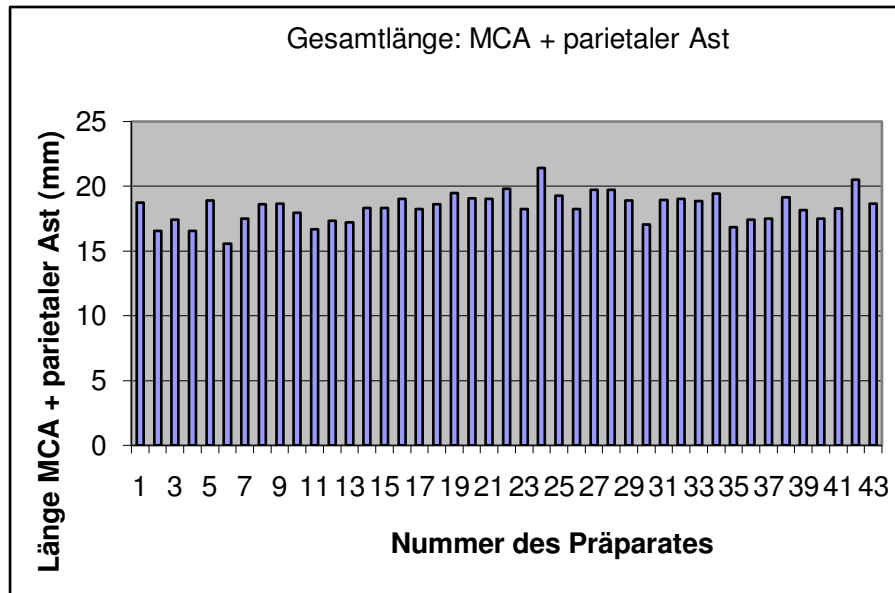


Abbildung 31: Gesamtlänge der rechten MCA und des parietalen Astes in mm.

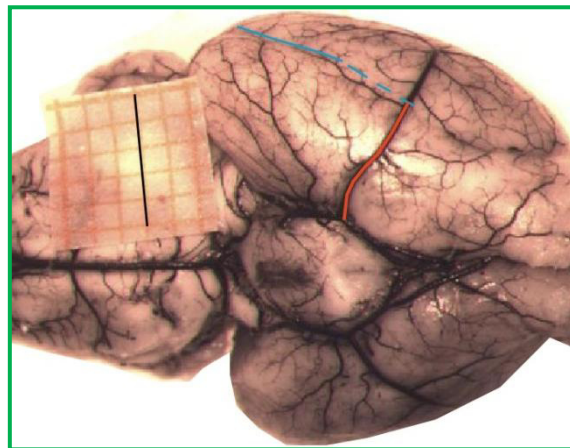


Abbildung 32: Der proximale Teil der rechten MCA (rot); die MCA schneidet die Fissura rhinalis (hellblau) nach durchschnittlich 5,4 mm.

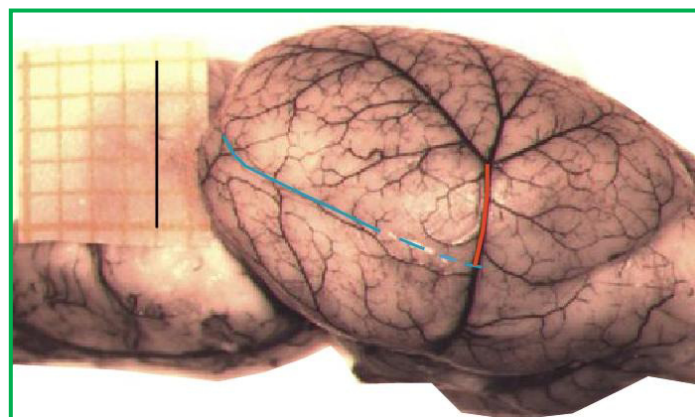


Abbildung 33: Der distale Teil der rechten MCA zwischen Fissura rhinalis und „Y-Formation“ (rot); in diesem Präparat teilt sich die MCA in einen frontalen, einen parietalen und einen weiteren mittleren Ast nach durchschnittlich 8,17 mm; hellblau: Fissura rhinalis.

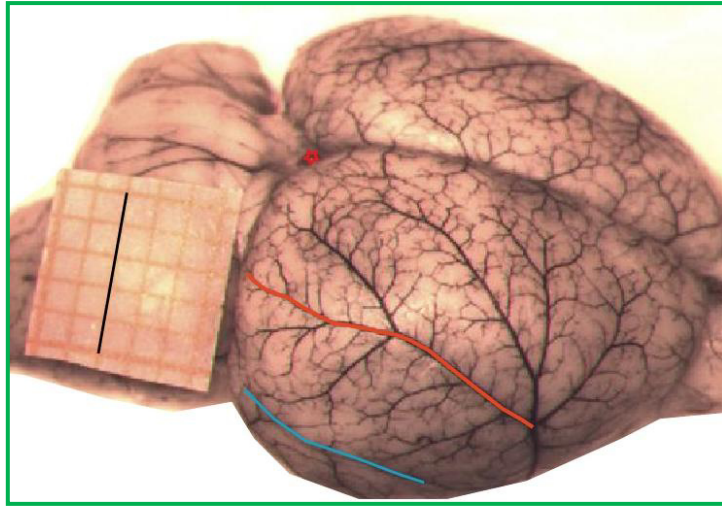


Abbildung 34: Der parietale Ast (rot) der rechten MCA ist durchschnittlich 10,14 mm lang; in diesem Präparat hat der parietale Ast vier große inferiore Äste und einen superioren Ast; ein temporaler Ast liegt nicht vor, daher sind die inferiore Äste stark ausgebildet; hellblau: Fissura rhinalis.

C.4.2: Äste des proximalen Teils der MCA:

Nach kaudal verlaufende Äste:

Legt man als Kriterium für einen kaudalen Ast eine Mindestlänge von 5 mm fest, so besaßen drei von 43 Gehirnen im proximalen Teil der MCA keinen kaudalen Ast, 23 von 43 Gehirnen einen kaudalen Ast (durchschnittliche Länge: 7,16 mm), 15 von 43 Gehirnen zwei kaudale Äste (durchschnittliche Länge des unteren Astes: 7,72 mm; durchschnittliche Länge des oberen Astes: 6,92 mm), und zwei von 43 Gehirnen drei kaudale Äste (durchschnittliche Länge des unteren Astes: 7,16 mm; durchschnittliche Länge des mittleren Astes: 6,29 mm; durchschnittliche Länge des oberen Astes: 5,98 mm). Wurde keine Mindestlänge für die Äste festgelegt, gab es Präparate, die bis zu sieben nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Abschnitt haben (viele der Äste hatten jedoch eine Länge von < 1 mm) und es gab kein Präparat, das weniger als zwei nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Teil der MCA hatte (Abbildung 35). Die Anzahl der nach kaudal verlaufenden Äste war abhängig vom Vorhandensein einer A. corticoamigdaloides (Abbildung 36). Diese war in 37 von 43 Fällen vorhanden. Ihre durchschnittliche Länge betrug $6,9 \text{ mm} \pm 1,25 \text{ mm}$.

Von den Gehirnen, die nur einen nach kaudal verlaufenden Ast im proximalen Teil der MCA aufwiesen, hatten alle eine A. corticoamigdaloides (23/23). Von den Gehirnen, die zwei nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Teil der MCA zeigten, hatten 12

von 15 eine A. corticoamigdaloidea und von den Gehirnen, die drei nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Teil der MCA besaßen, hatten zwei eine A. corticoamigdaloidea. Von den Gehirnen, die keinen nach kaudal verlaufenden Ast im proximalen Teil der MCA aufwiesen, hatten zwei von drei eine A. corticoamigdaloidea. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer A. corticoamigdaloidea und der Anzahl nach kaudal verlaufender Äste im proximalen Teil der MCA.

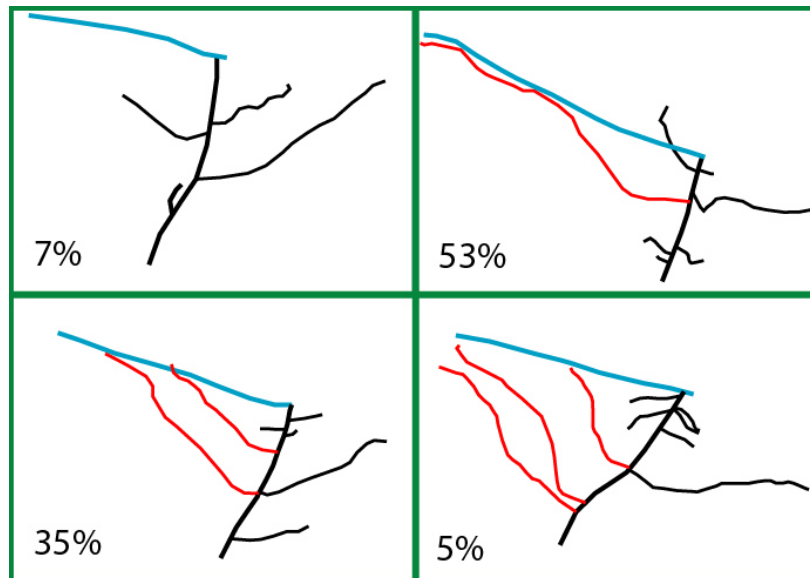


Abbildung 35: Die nach kaudal verlaufenden Äste mit einer Mindestlänge von 5 mm Länge (rot) des proximalen Abschnittes der rechten MCA; (hellblau = Fissura rhinalis): linksoben: keinen nach kaudal verlaufenden Ast über 5 mm im proximalen Abschnitt der MCA hatten drei von 43 Gehirnen; rechts oben: nur ein nach kaudal verlaufender Ast lag in 23 von 43 untersuchten Gehirnen vor; links unten: zwei nach kaudal verlaufende Äste lagen in 15 von 43 untersuchten Gehirnen vor; rechts unten: drei nach kaudal verlaufende Äste lagen in zwei von 43 Gehirnen vor.

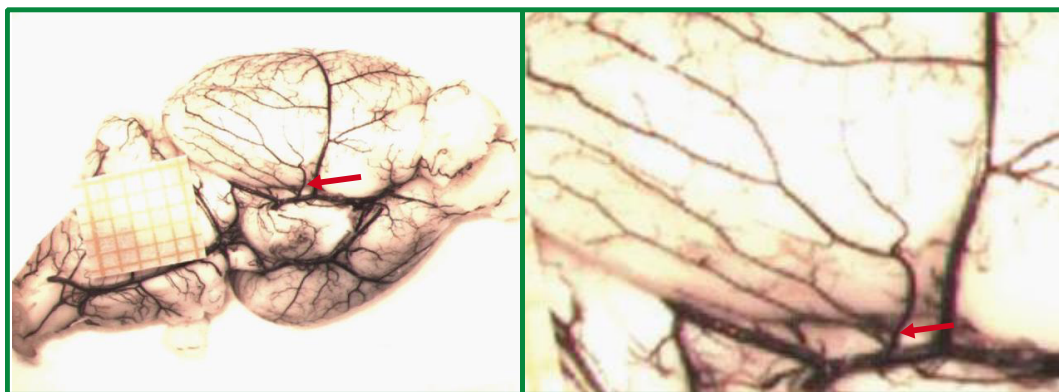


Abbildung 36: Die A. corticoamigdaloidea (roter Pfeil); in diesem Präparat war nur ein kaudaler Ast im proximalen Teil der rechten MCA vorhanden.

Nach kranial/rostral verlaufende Äste:

Die nach kranial verlaufenden Äste waren kürzer als die mit kaudalen Verlauf. Da die proximale MCA tendenziell weiter rostral als kaudal lag, wurde hier als Kriterium für einen Ast eine Mindestlänge von 3 mm festgelegt. Wenn man diese Länge voraussetzt, so gab es in allen untersuchten Gehirnen mindestens einen nach kranial verlaufenden Ast, 29 von 43 Gehirnen hatten genau einen Ast mit einer durchschnittlichen Länge von $4,86 \pm 0,77$ mm, neun von 43 Gehirnen hatten zwei Äste (durchschnittliche Länge des unteren Astes: $5,06 \pm 0,96$ mm; des oberen Astes: $4,43 \pm 0,86$ mm) und fünf von 43 Gehirnen hatten drei Äste (durchschnittliche Länge unterer Ast: $4,59 \pm 0,83$ mm; mittlerer Ast: $5,16 \pm 1,5$ mm; oberer Ast: $4,2 \pm 0,83$ mm) (Abbildung 37).

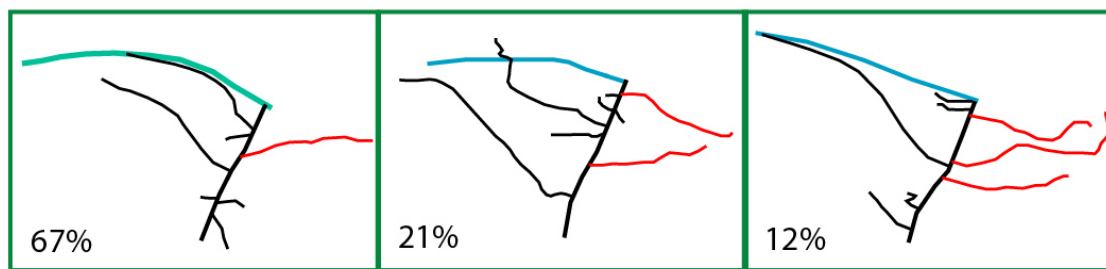


Abbildung 37: Die nach kranial verlaufenden Äste, die eine Mindestlänge von 3 mm (rot) des proximalen Abschnittes der MCA hatten; hellblau: Fissura rhinalis.

C.4.3: Distaler Teil der MCA

Frontaler und parietaler Ast:

Übernimmt man die Kriterien für die Definition des frontalen und des parietalen Astes aus der Arbeit von Rubino et Young (1988), nach denen sich die MCA in zwei großlumige Äste aufspaltet (diese Strukturen sehen wie ein Y aus), unabhängig davon wie und wohin die Äste verlaufen, bzw. welche Areale sie versorgen, so lagen in allen der untersuchten Lister hooded-Rattenhirne beide Äste vor (Abbildung 38). Die Teilung der MCA in die beiden Äste fand nach durchschnittlich 8,17 mm statt (durchschnittlich 2,84 mm dorsal der rhinalen Fissur). Der frontale Ast hatte eine durchschnittliche Länge von $6,64 \pm 1,23$ mm. Der parietale Ast war durchschnittlich $10,14 \pm 1,42$ mm lang.

Die parietalen Äste der rechten MCA von 42 Ratten wurden einzeln, ähnlich wie bei der ACA, in eine Hirnkarte projiziert (Abbildung 39). Es lässt sich für den parietalen Ast ein Areal definieren (nach Subtraktion des Fotos), welches in Abbildung 40 dargestellt ist, in dem dieser stereotaktisch anzutreffen ist.

Beispielsweise befindet sich der parietale Ast bei Bregma -4 mm zwischen 5 mm und 7 mm lateral, während er sich bei Bregma -8 mm zwischen 4 mm und 6,5 mm lateral befindet. Die dritte Dimension lässt sich auch hier mithilfe des Hirnatlas von Watson und Paxinos (2007) ermitteln.

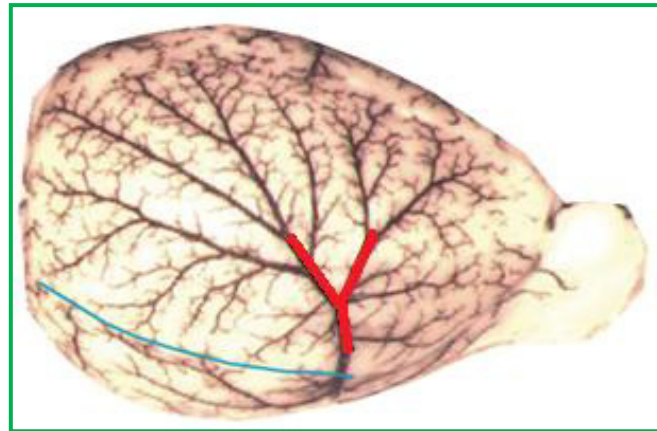


Abbildung 38: Die „Y-Formation“ des distalen Teils der rechten MCA (rot); man kann außerdem zwei piriforme Äste, sowie einen temporalen Ast erkennen, der in diesem Fall im parietalen Ast seinen Ursprung hat und selbst drei große Äste besitzt; der parietale Ast hat hier neben dem temporalen Ast zwei weitere große Äste; blau: Fissura rhinalis.

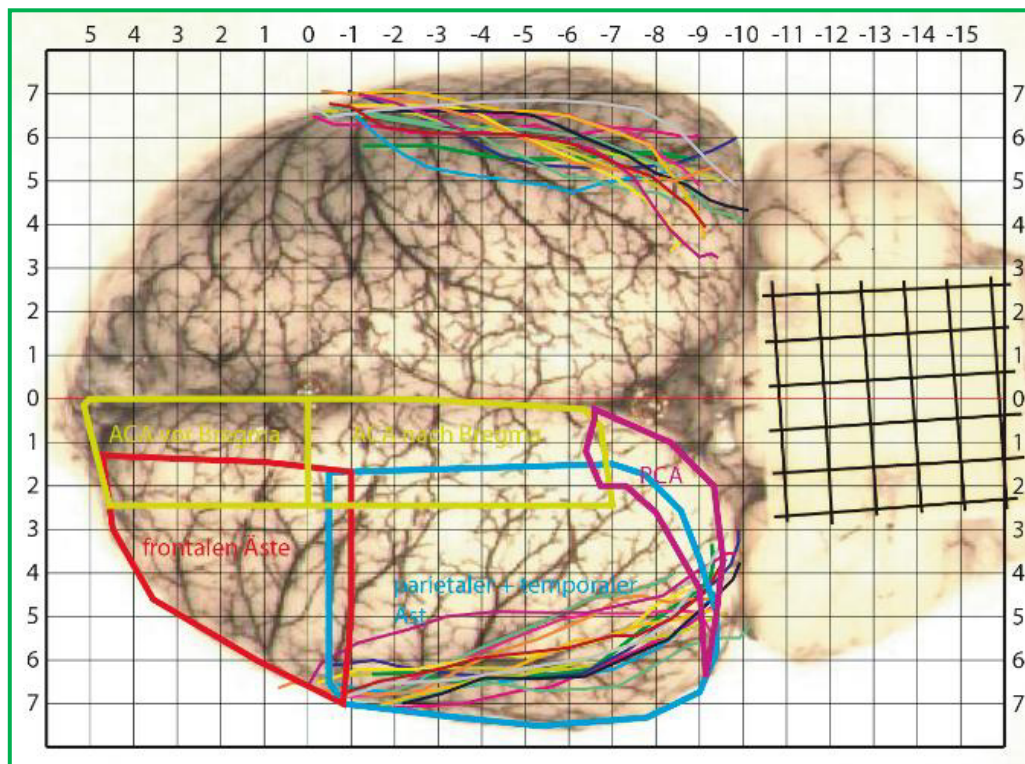


Abbildung 39: Der parietale Ast der MCA (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

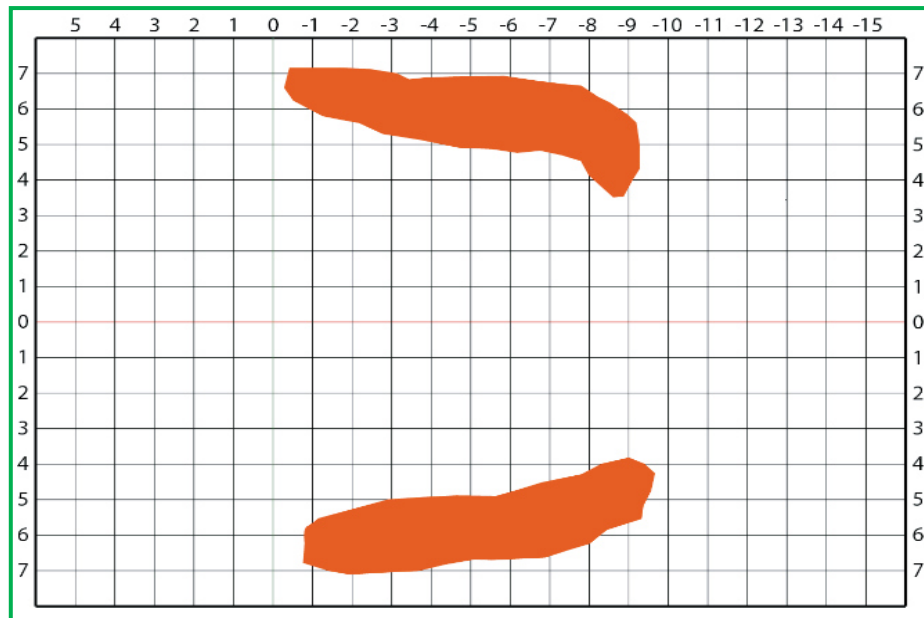


Abbildung 40: Stereotaktische Karte: in dem orangen Areal ist der parietale Ast der MCA in allen untersuchten Gehirnen zu finden (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

Der temporale Ast:

Als temporaler Ast wird der Ast bezeichnet, der unter dem parietalen Ast verläuft und die kaudalen Äste im distalen Teil der MCA deutlich an Länge übertrifft (Abbildung 41). Legt man als Mindestlänge für einen temporalen Ast mit 4 mm fest, so besaßen 17 von 42 Gehirnen einen temporalen Ast. Legt man hingegen eine Mindestlänge von 5 mm für das Vorliegen eines temporalen Astes fest, besaßen zehn von 42 Gehirnen einen temporalen Ast.

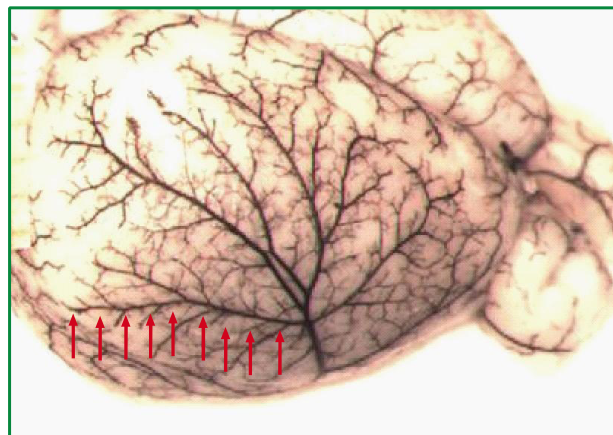


Abbildung 41: Der temporale Ast der rechten MCA; legt man eine Mindestlänge von 5 mm für diesen Ast fest, so besitzen etwa 24 % der 42 untersuchten Präparate einen temporalen Ast.

Der temporale Ast hat eine durchschnittliche Länge von $6,51 \pm 2,13$ mm. Er verläuft meist annähernd parallel zum distalen Teil des parietalen Astes.

Der Ursprung des temporalen Astes kann im distalen Teil der MCA liegen, noch vor der „Y-Formation“, der temporale Ast kann aber auch aus dem gleichen Punkt entspringen wie der frontale und der parietale Ast, oder aber er kann aus dem parietalen Ast entspringen (Abbildung 42).

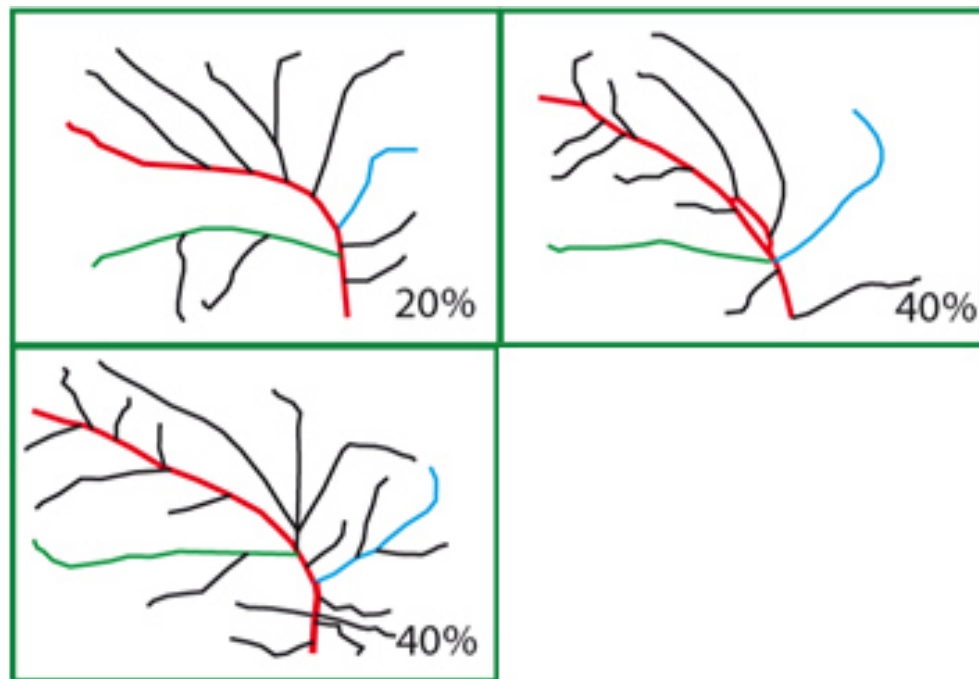


Abbildung 42: Der Ursprung des temporalen Astes (grün); rot: rechte MCA und parietaler Ast; blau: frontaler Ast; linksoben: hier befindet sich der Ursprung des temporalen Astes unter der Y-Formation; rechtsoben: hier befindet sich der Ursprung des temporalen Astes in Höhe der Y-Formation; unten: hier befindet sich der Ursprung des temporalen Astes über der Y-Formation.

Piriforme Äste:

Als piriforme Äste werden die Äste bezeichnet, die aus dem distalen Teil der MCA entspringen und nach rostral verlaufen. Die Anzahl der piriformen Äste lag zwischen 0 und 3 (Abbildung 43).

Vier der untersuchten Präparate besaßen keinen piriformen Ast, 17 einen, 15 zwei und sechs Präparate drei piriforme Äste. Die durchschnittliche Zahl betrug $1,5 \pm 0,86$. Die piriformen Äste entspringen aus der distalen rechten MCA in einem Winkel von etwa 90° .

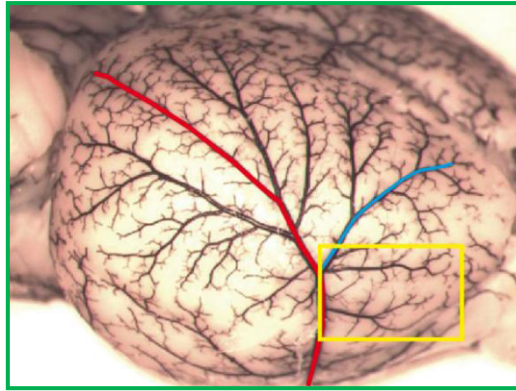


Abbildung 43: In diesem Präparat liegen zwei piriforme Äste (gelbes Rechteck) vor, wobei der obere im frontalen Ast (blau) seinen Ursprung hat, es gibt jedoch auch Präparate, wo beide Äste direkt aus der rechten MCA (hier rot) entspringen.

Kaudale Äste im distalen Abschnitt der MCA:

Mit kaudalen Ästen im distalen Abschnitt der MCA sind Äste des MCA-Abschnittes zwischen Fissura rhinalis und Y-Formation gemeint, die nach kaudal verlaufen (Abbildung 44). Die Äste, die in Höhe der Y-Formation abgehen und nach kaudal verlaufen, wurden auch dazu gerechnet. In drei Präparaten gab es keinen distalen kaudalen Ast, in 16 Präparaten gab es einen nach kaudal verlaufenden distalen Ast, in 19 Präparaten zwei, in drei Präparaten drei und in einem Präparat fünf nach kaudal verlaufende Äste im distalen Abschnitt der MCA (vier gab es in keinem Präparat). Je nachdem, ob der oben beschriebene temporale Ast (Mindestlänge 5 mm) unter oder über der Y-Formation seinen Ursprung hat, zählt er zu den kaudalen Ästen im distalen Abschnitt der MCA oder zu den inferioren Ästen des parietalen Astes der MCA. Die durchschnittliche Anzahl der kaudalen Äste im distalen Abschnitt der MCA betrug 1,69.

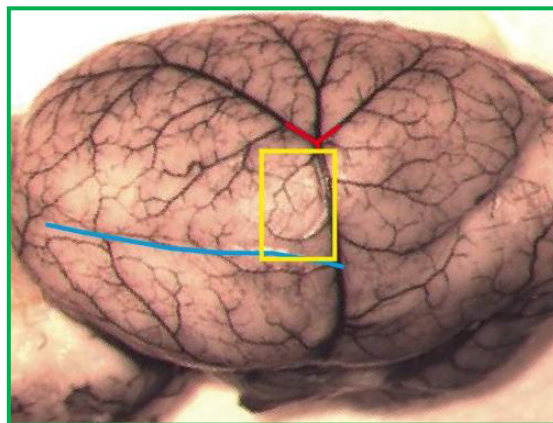


Abbildung 44: Gelbes Rechteck: Kaudale Äste im distalen Abschnitt der MCA (zwischen Fissura rhinalis und Y-Formation); rot: Y-Formation; blau: rhinale Fissur.

Allgemeine Beobachtungen zum distalen Abschnitt der MCA:

Unabhängig davon, welche der oben beschriebenen Formationen vorlag, gab es in den meisten Präparaten drei besonders große Äste, die aus dem frontalen Ast bestehen, sowie zwei piriformen Ästen (Abbildungen 45 rechts oben und unten) oder einem piriformen Ast und dem ersten superioren Ast des parietalen Astes (Abbildungen 45 links oben und unten).

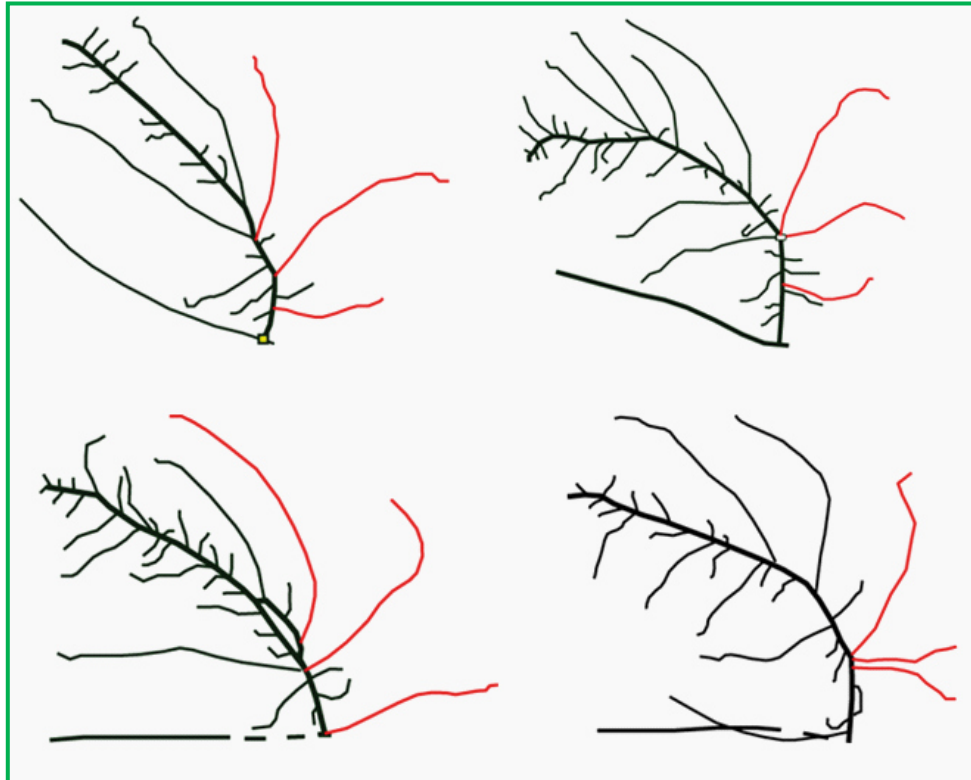


Abbildung 45: Drei frontale Äste (rot), die, vom Lot aus betrachtet, zunächst nach rostral (in der Abbildung nach rechts) verlaufen (piriformer Ast, frontaler Ast, weiterer Ast), bevor einige von ihnen nach kaudal umschlagen.

Die oben erstellten Klassifikationen betrachten nur die Äste, die direkt aus der rechten MCA oder dem parietalen Ast der rechten MCA entsprangen. Oft gab es aber auch relativ große Äste, die aus einem der Äste hervorgingen. In vielen Fällen lag eine „Vierer-Formation“ vor (Abbildung 46). Diese setzte sich aus zwei großen Ästen zusammen, die als frontaler und superiorer Ast die rechte MCA bzw. den parietalen Ast verließen, oder als piriformer und frontaler Ast sich dann kurz danach jeweils in zwei große Äste aufteilten. Es gab auch leichte Abwandlungen dieser Formation mit weiteren Aufteilungen (Abbildung 47).

Die frontalen Äste, gelegentlich auch die piriformen Äste, und der parietale Ast sowie dessen superiore Äste gehen mit den Ästen der ACA azygos und den Ästen der A. pericallosa azygos Anastomosen ein. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

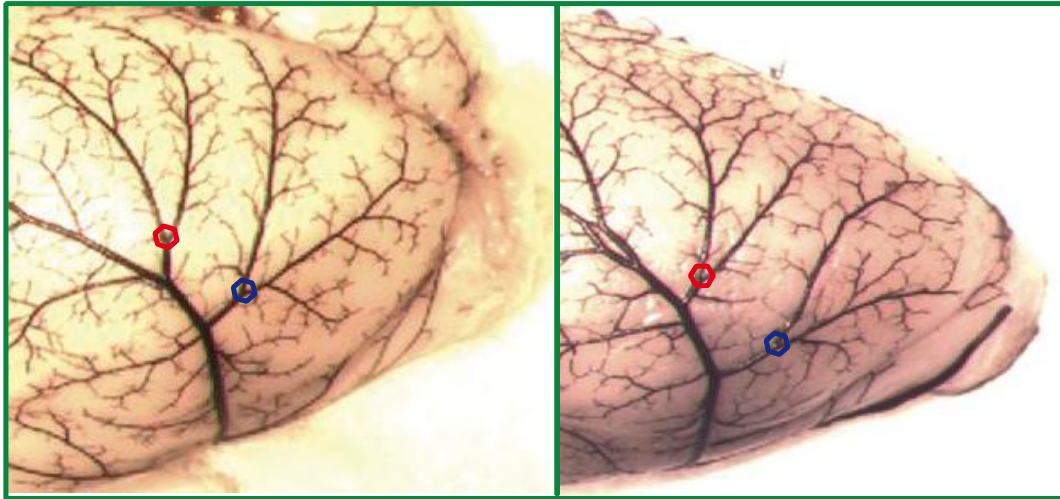


Abbildung 46: Insgesamt wird der vordere Teil des Gehirns meist von vier dominanten Ästen der MCA versorgt; sehr oft spaltet sich der frontale Ast in zwei auf (blau) und der darauffolgende Ast in zwei weitere (rot).

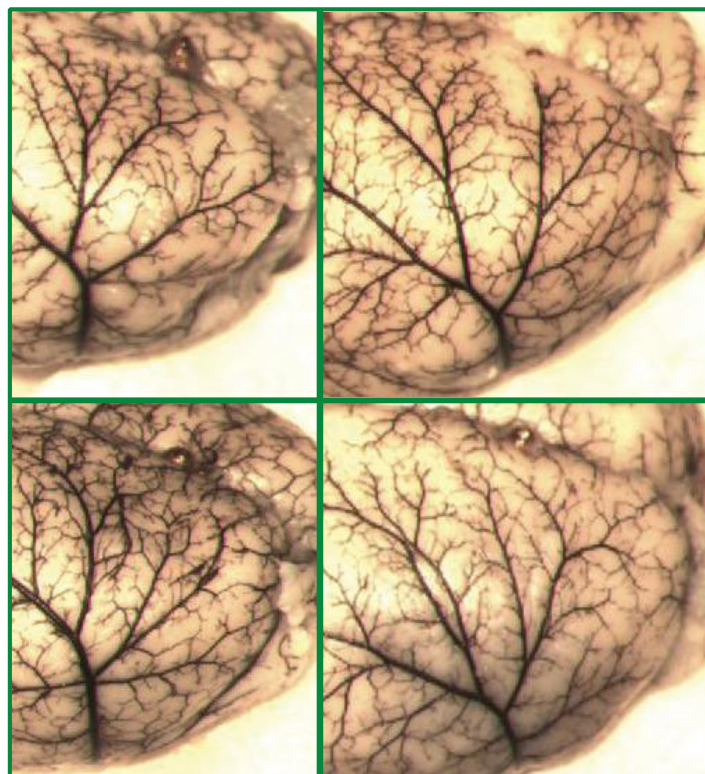


Abbildung 47: Abwandlungen der oben beschriebenen „Vierer Formation“.

Die superioren und inferioren Äste des parietalen Astes:

Der parietale Ast gibt nach seinem Ursprung an der „Y-Formation“ mehrere große Äste ab, die in dieser Arbeit als superiore und inferiore Äste bezeichnet werden. Legt man als Kriterium für einen superioren Ast des parietalen Astes eine Mindestlänge von 3 mm fest, so besitzen zehn Präparate einen superioren Ast, 19 Präparate zwei superiore Äste, acht Präparate drei superiore Äste und vier Präparate vier superiore Äste (Abbildung 48). Diese können sehr variabel verlaufen (siehe Abbildung 49).

In einem Präparat lag eine besondere Konstellation vor (Abbildung 50). Da hier der frontale Ast relativ früh von der rechten MCA abgeht, hatte der parietale Ast in diesem Präparat sechs superiore Äste über 3 mm (drei nach rostral orientiert, drei nach kaudal). Die meisten dieser Äste waren nach kaudal orientiert. Lediglich in sechs der Präparate war der vorderste der superioren Äste nach rostral orientiert. Die durchschnittliche Anzahl der superioren Äste betrug 2,24.

Die superioren Äste des parietalen Astes sind die Äste, die sich weiter verzweigen und letztendlich die Anastomosen mit den Ästen der A. pericallosa azygos (der ACA) eingehen.

Die inferioren Äste gehen Anastomosen mit dem obersten kaudalen Ast der proximalen rechten MCA ein.

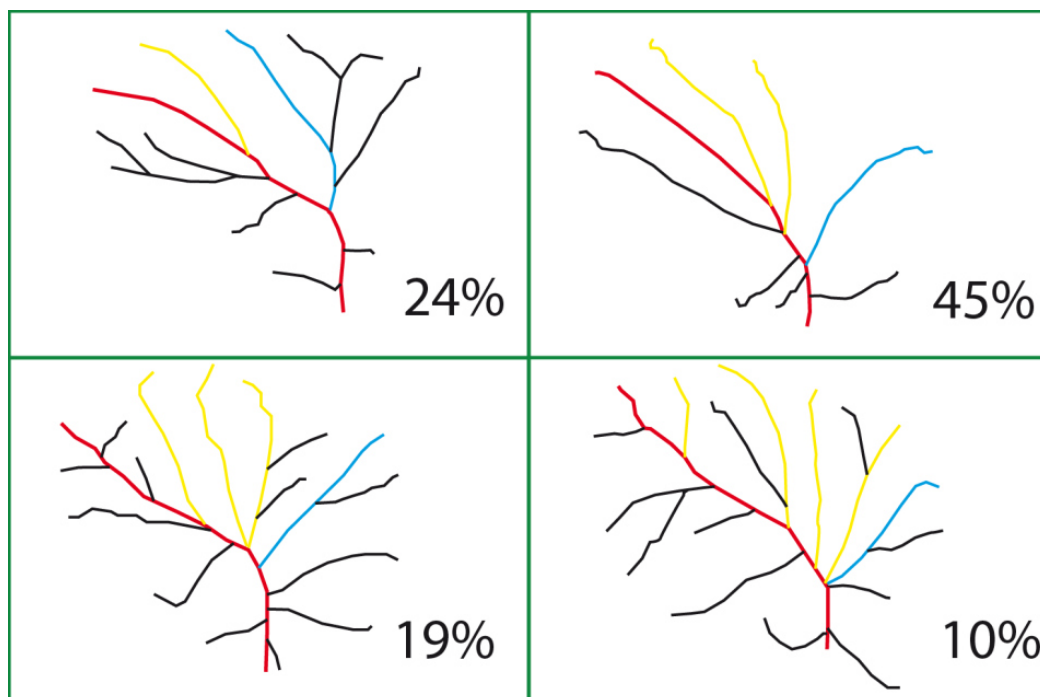


Abbildung 48: Klassifikation der superioren Äste: rot: rechte MCA und parietaler Ast; hellblau: frontaler Ast; gelb: superiore Äste.

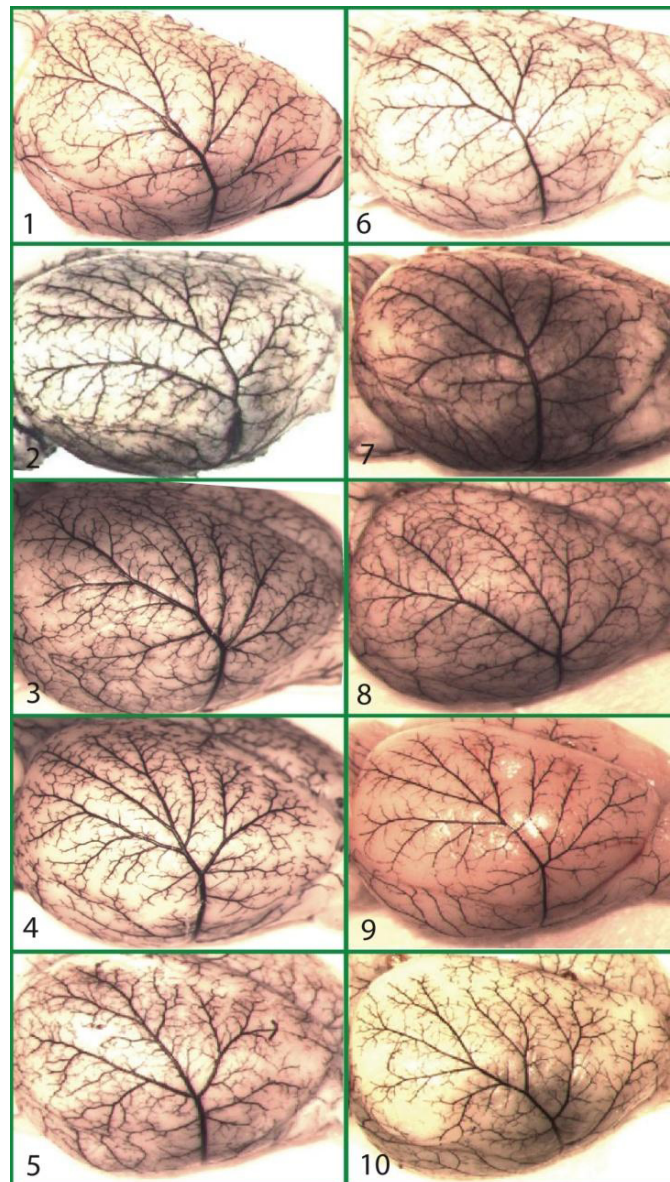


Abbildung 49: Der distale Abschnitt der rechten MCA: eine Auswahl von zehn Gehirnen (aus den 51 Präparaten).



Abbildung 50: Sonderform; hier teilt sich die rechte MCA direkt nach dem Schnittpunkt mit der Fissura rhinalis auf; gelb: superiore Äste; rot: rechte MCA und parietaler Ast; orange: frontaler Ast; hellblau: rhinale Fissur.

Die inferioren Äste:

Als inferiore Äste wurden die Äste des parietalen Astes der rechten MCA bezeichnet, die an der unteren Seite des parietalen Astes entspringen (also nach ventral und kaudal verlaufen).

Die Variabilität der Anzahl der inferioren Äste ist etwas höher (zwischen ein und sieben inferioren Ästen) (Abbildung 51). Zwei Präparate hatten nur einen dominanten inferioren Ast, zehn zwei, sieben drei und 15 vier inferiore Äste. Fünf inferiore Äste hatten vier Präparate, sechs drei Präparate und ein Präparat hatte sogar sieben inferiore Äste.

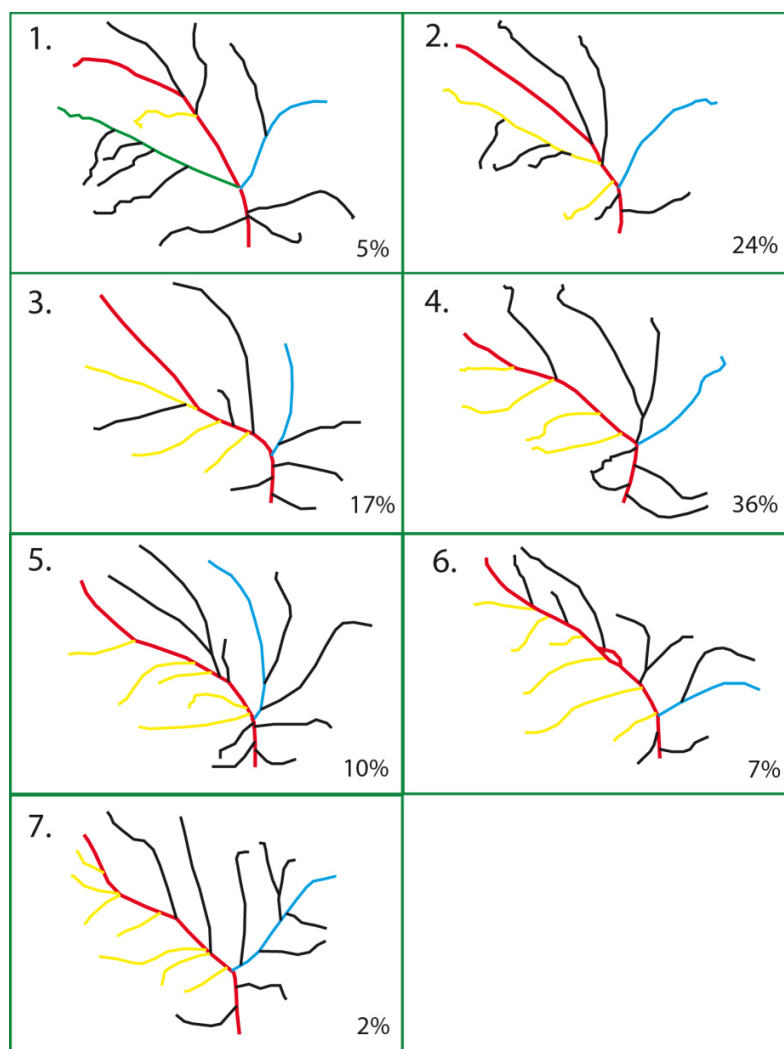


Abbildung 51: Klassifikation der inferioren Äste des parietalen Astes (gelb); rot: rechte MCA und parietaler Ast; hellblau: frontaler Ast in Prozent der untersuchten Präparate.

Der temporale Ast gehört zu den inferioren Ästen, wenn er oberhalb der Y-Formation entspringt (Abbildung 51-2).

Bei den Präparaten, die einen temporalen Ast (>5 mm) hatten, gab es oft nur wenige und kleine inferiore Äste des parietalen Astes, da Äste, die nach unten verlaufen, dann oft direkt aus dem temporalen Ast entspringen (Abbildung 52). Die durchschnittliche Anzahl der inferioren Äste des parietalen Astes betrug 3,52.

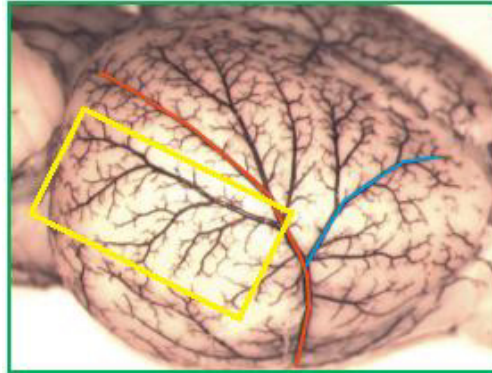


Abbildung 52: Der temporale Ast mit drei inferioren Ästen (gelbes Rechteck); verläuft der temporale Ast relativ nah an dem parietalen Ast der MCA, so entspringen die inferioren Äste nicht aus dem parietalen Ast der MCA, sondern aus dem temporalen Ast (siehe Abbildung); rot: rechte MCA und parietaler Ast; hellblau: frontaler Ast.

C.4.4: Gesamtübersicht:

In einer Gesamtübersicht werden die Befunde zusammengefasst (Abbildung 53).

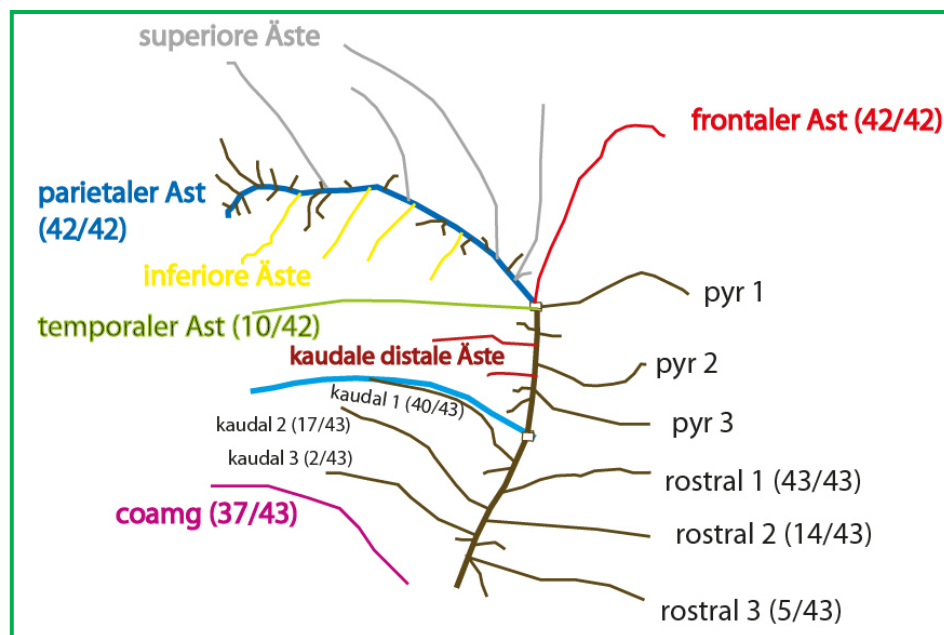


Abbildung 53: Klassifikation für die proximalen und distalen Äste der rechten MCA (proximal von 43 Ratten, distal von 42 Ratten).

C.5: Die Verzweigung der Arterien – fraktale Strukturen:

Die oben erstellten Klassifikationen beschreiben die großen Äste der ACA und MCA. Es gibt aber noch viele kleine Äste, deren große Variation eine Klassifikation nicht möglich macht. Diese Äste haben wiederum kleinere Äste etc. (Abbildung 54).

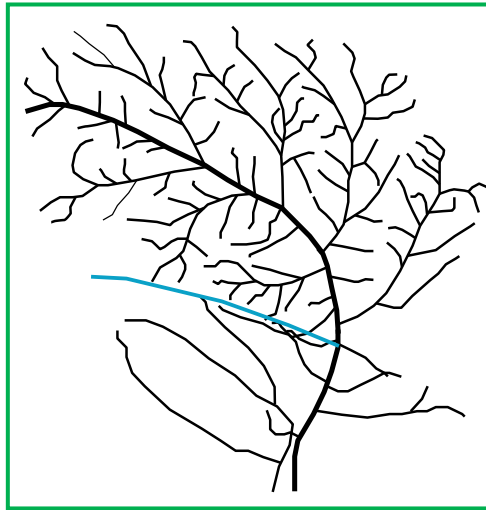


Abbildung 54: Die MCA – eine fraktale Struktur.

Man erkennt eine gewisse Selbstähnlichkeit. Es handelt sich hierbei um eine fraktale Struktur (siehe Mandelbrot, 1982). Fraktale lassen sich mit verschiedenen Parametern beschreiben, unter anderem sind die Anzahl der Verzweigungen und der Winkel wichtig.

C.5.1: Die Verzweigung der Äste des parietalen Astes der MCA:

Die Verzweigungen der Äste des parietalen Astes der MCA (Abbildungen 54 und 55) bilden die Äste, die letztendlich die Anastomosen mit den Verzweigungen der Äste der A. pericallosa azygos eingehen.

Um eine Vorstellung von der Komplexität der Gesamtstruktur zu bekommen, wurde zunächst die Anzahl der Teilungsstellen ermittelt (Abbildungen 56 und 57) und als G1 bis Gx bezeichnet (x = Anzahl der Teilungen). Die Anzahl der Verzweigungsstellen bis zur Anastomose beträgt zwischen drei und sechs (bzw. zwischen vier und sieben, wenn man den parietalen Ast mitzählt und nicht als Teil der MCA wertet).

Um die MCA als Fraktal näher beschreiben zu können, wurden außerdem die Winkel zwischen der MCA und ihren Ästen bzw. dem parietalen Ast und seinen Ästen ermittelt

(Abbildung 58). Während der Abgangswinkel der Äste am proximalen und distalen Teil der MCA zwischen 72° und 135° beträgt, wird er am parietalen Ast spitzer (zwischen 29° und 67°).

Mit dem Programm Applet Fraktale von der Universität Innsbruck wurde die MCA als fraktale Struktur definiert und nachgestellt (Abbildung 59). Die erstellten Fraktale kommen der MCA sehr nahe, wenn man vernachlässigt, dass die MCA durch die Embryologie einen Bogen nach kaudal bildet.

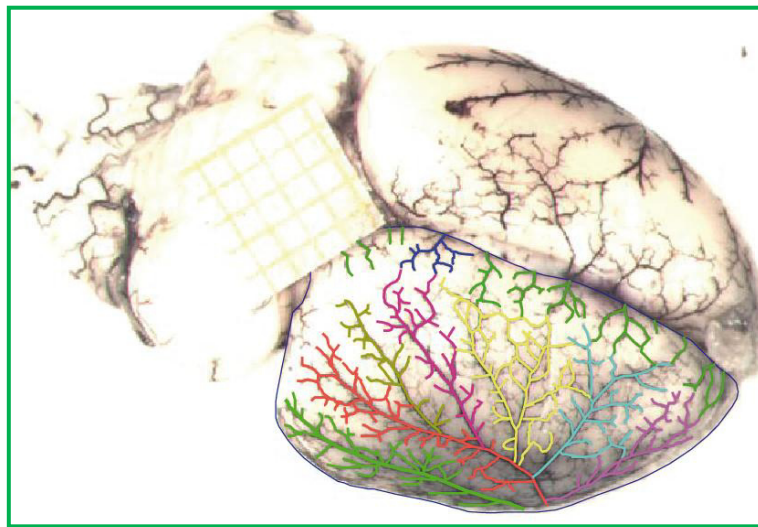


Abbildung 55: Die Äste des parietalen Astes der MCA – fraktale Strukturen; rot: der parietale Ast der rechten MCA; restliche Farben: die Äste des parietalen Astes der rechten MCA sowie die Äste der A. pericallosa azygos.

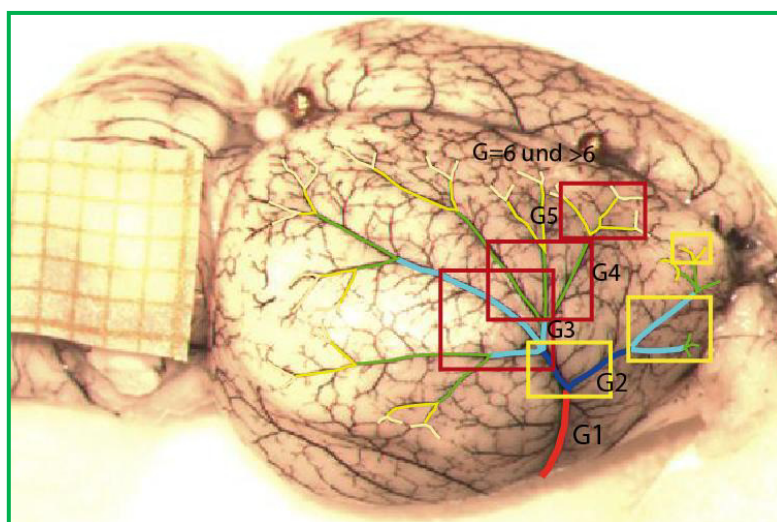


Abbildung 56: Sich im kleinen Bereich widerspiegelnde Strukturen: roter Rahmen: Abzweigungsstelle, an der drei Äste abgehen, gelber Rahmen: Abzweigungsstelle, an der zwei Äste abgehen.

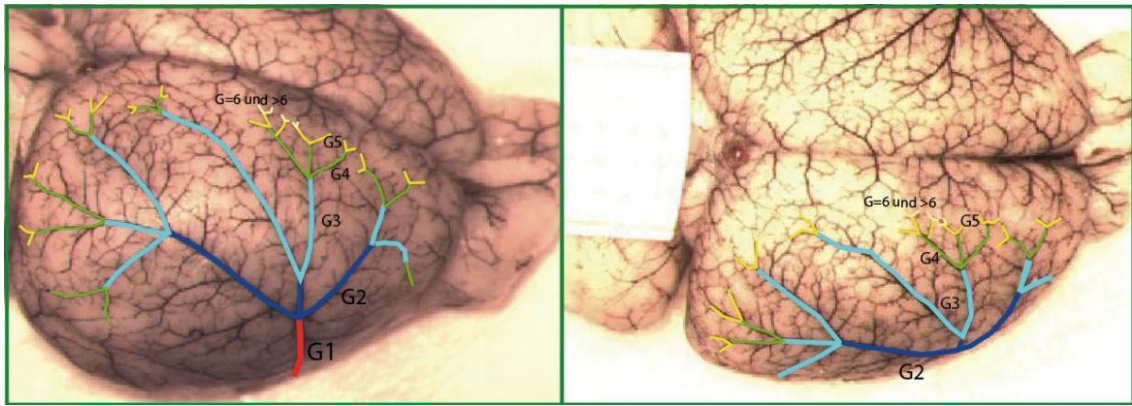


Abbildung 57: Die Aufteilung der MCA – eine fraktale Struktur.

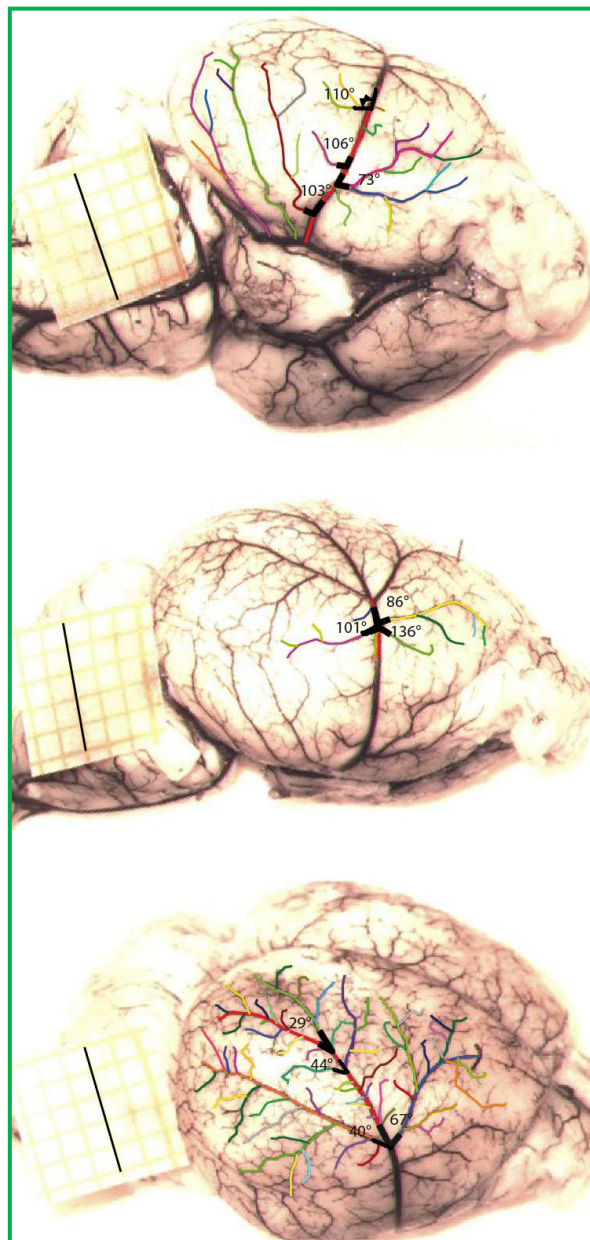


Abbildung 58: Die Winkel zwischen der MCA und ihren Ästen.

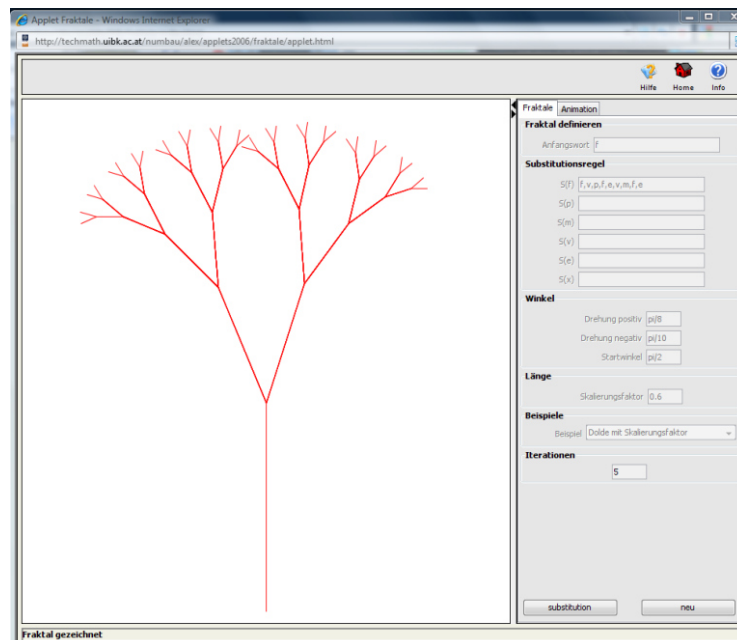


Abbildung 59: Rekonstruierte Verzweigung der rechten MCA mittels Fraktalanalyse.

C.5.2: Die Verzweigung der Äste der ACA:

Die Anzahl der Verzweigungsstellen der Äste der A. pericallosa azygos beträgt zwischen vier und sechs (Abbildung 60). Der Abgangswinkel der Äste der A. pericallosa azygos beträgt zwischen 78° und 118° , der Abgangswinkel der „mittleren hinteren Äste“ wird spitzer (Abbildung 61).

Je weiter man nach distal zu den kleinen Ästen gelangt, die letztendlich die Anastomosen bilden, desto vollkommener wird die fraktale Struktur. In Abbildung 62 sind die Endäste rot umrandet. Es handelt sich hier um eine nahezu vollkommene fraktale Struktur, die mit dem Applet Fraktale definiert werden konnte (Abbildung 63).

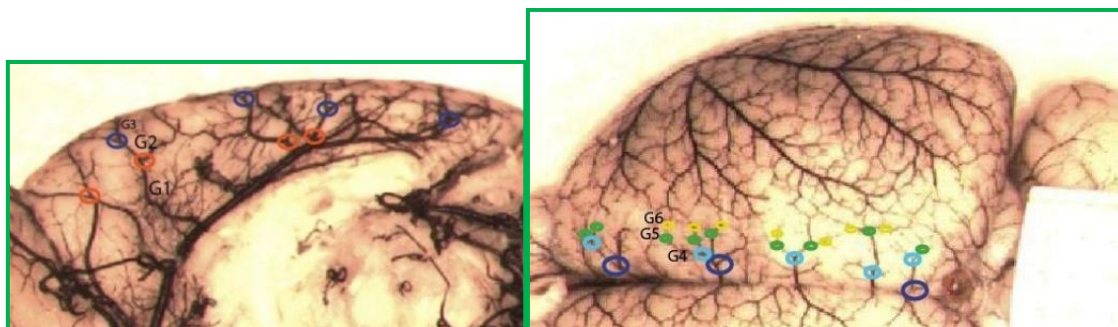


Abbildung 60: Die Verzweigungen der Äste der A. pericallosa azygos (G1 bis G_x; x = Anzahl der Teilungen).

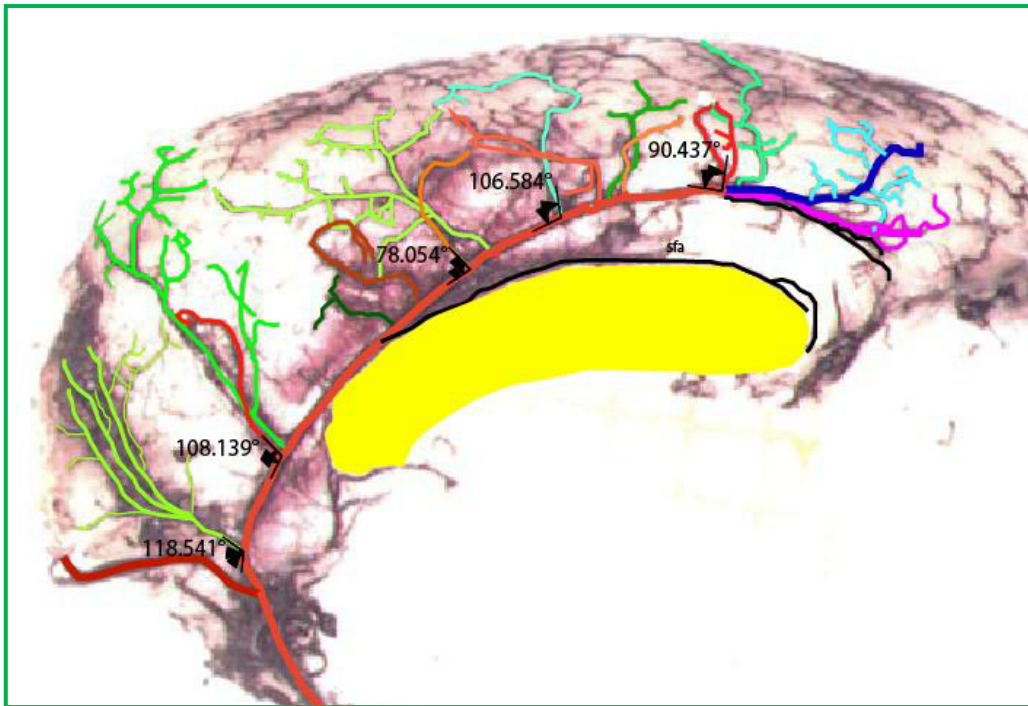


Abbildung 61: Die Abgangswinkel der Äste der A. pericallosa azygos (rot); gelb: Corpus callosum.



Abbildung 62: Die Verästelungen der Endäste der A. pericallosa azygos.

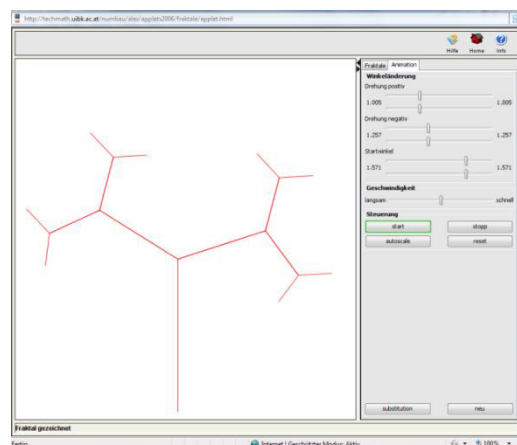


Abbildung 63: Mit dem Programm „Applet Fraktale“ nachgestellte Verzweigung der kleinen Äste der A. pericallosa azygos.

C.6: Anastomosen:

Zwischen der ACA und MCA, aber auch zwischen ACA und PCA sowie MCA und PCA gibt es eine Vielzahl von Anastomosen, deren Bedeutung für das Ausmaß eines Infarktes wichtig ist. Des Weiteren besitzen die Seitenäste der großen Hirnarterien auch untereinander Anastomosen, die jedoch bis heute kaum untersucht worden sind.

C.6.1: Anastomosen zwischen ACA und MCA sowie zwischen MCA und PCA:

Da die Anastomosen bei der Perfusion und Injektion des Latex-Tusche-Gemisches zuletzt gefüllt werden und ferner diese das kleinste Lumen haben, sind nur 14 der Gehirne für diese Analyse nutzbar gewesen. Die anderen Gehirne hatten leider eine unzureichende Füllung der Anastomosen.

Die Anzahl der Anastomosen zwischen der A. pericallosa azygos und der rechten MCA lag um 24 pro Hemisphäre (bei 14 untersuchten Gehirnen). Die Anzahl zwischen rechter MCA und rechter PCA betrug um sieben (Abbildung 64).

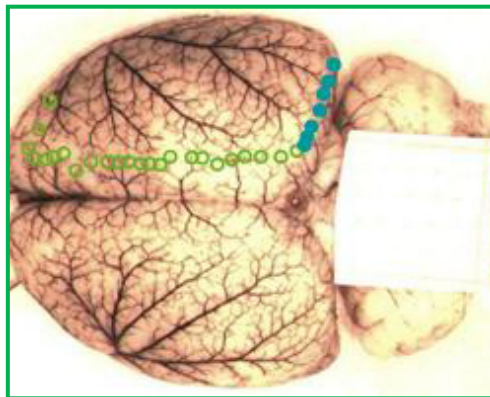


Abbildung 64: Dieses Präparat hat auf der rechten Hemisphäre 24 Anastomosen zwischen der A. pericallosa azygos und der rechten MCA (offene grüne Kreise), die Anzahl der Anastomosen zwischen rechter MCA und rechter PCA beträgt sieben (gefüllte blaue Kreise).

Die Fotos der 14 Gehirne wurden in ein Koordinatensystem einer Hirnkarte projiziert, so dass man die Lokalisation der Anastomosen ermitteln konnte. Eingezeichnet wurden die Anastomosen in beiden Hemisphären, die gut erhalten waren.

Wie in den Abbildungen 65 und 66 zu erkennen ist, befinden sich die Anastomosen im Bereich von Bregma +4 mm bis Bregma -9 mm, lateral etwa bei 2 mm (zwischen 1 mm - 3 mm).

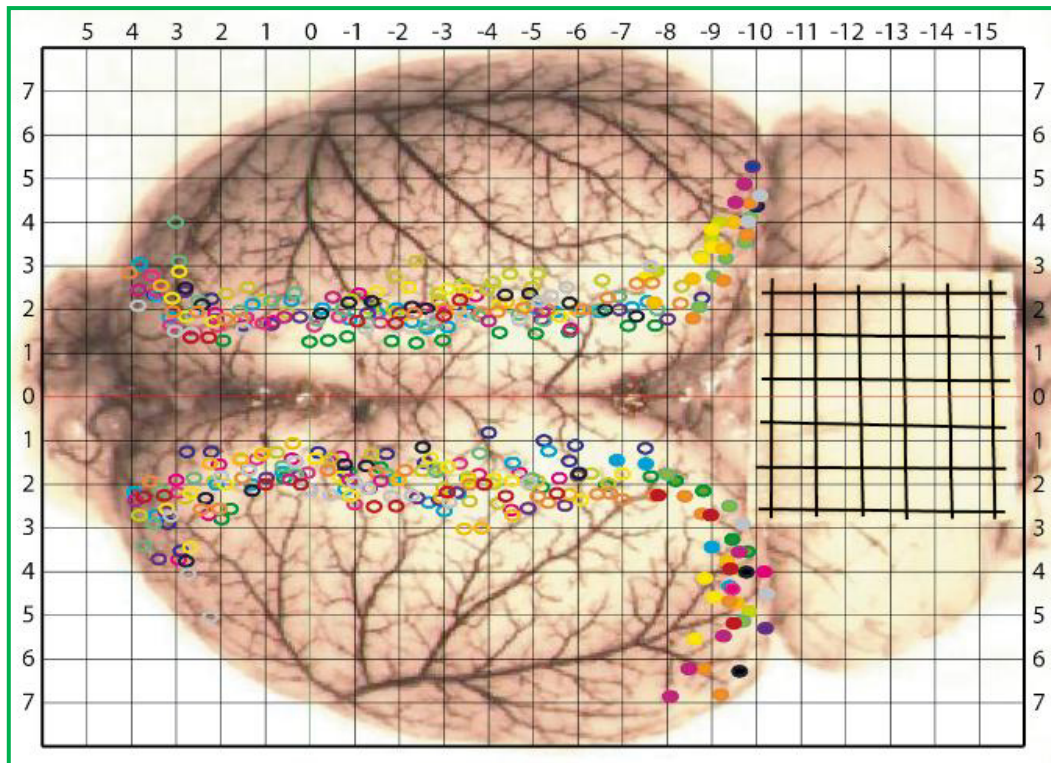


Abbildung 65: Die Anastomosen zwischen A. pericallosa azygos und MCA sowie MCA und PCA (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm); offene Kreise: Anastomosen zwischen der A. pericallosa azygos und der MCA; gefüllte Kreise: Anastomosen zwischen MCA und PCA; die verschiedenen Farben stellen verschiedene Präparate dar (diese Abbildung wurde bereits vorveröffentlicht, siehe Kumagai et al., 2010).

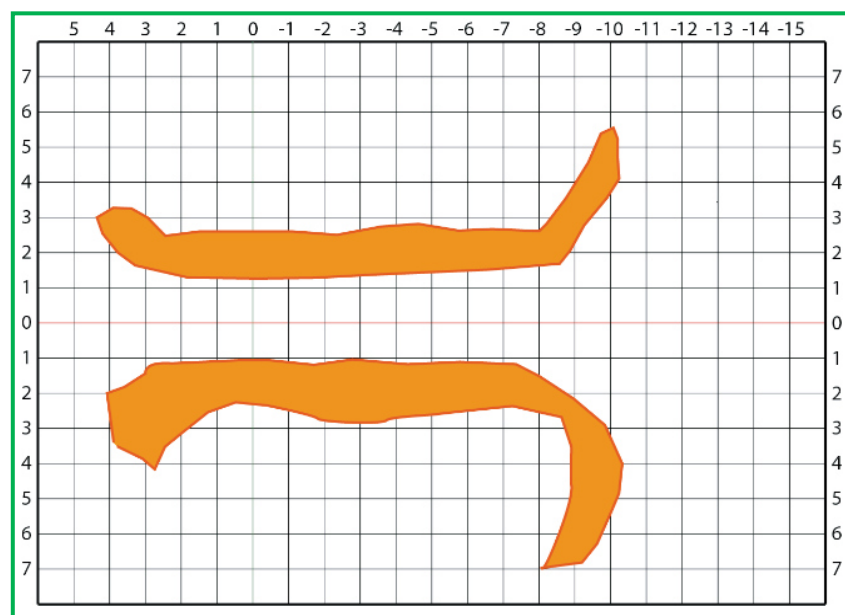


Abbildung 66: Die Lage der Anastomosen zwischen A. pericallosa azygos und MCA sowie MCA und PCA von 14 Gehirnen (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

Die dritte Raumdimension kann man nun mit den Hirnkarten von Watson et Paxinos (2007) ergänzen, wenn man als Voraussetzung annimmt, dass die Arterie sich direkt auf dem Kortex befindet. Somit befinden sich beispielsweise die Anastomosen lateral von dem Punkt Bregma 0 mm auf folgenden zwei Koordinaten: Bregma 0; lateral 1 mm - 3 mm (um 2 mm). In „Figure 33“ der Hirnkarte von Watson et Paxinos (2007) ist zu erkennen, dass bei Bregma 0, lateral 1 mm, die Tiefe bis zum Kortex etwa 0,8 mm beträgt, während die Tiefe bei Bregma 0, lateral 3 mm etwa 0,6 mm beträgt. Somit befinden sich die Anastomosen um Bregma 0 zwischen den Punkten (0/1/0,8) und (0/3/0,6) li.

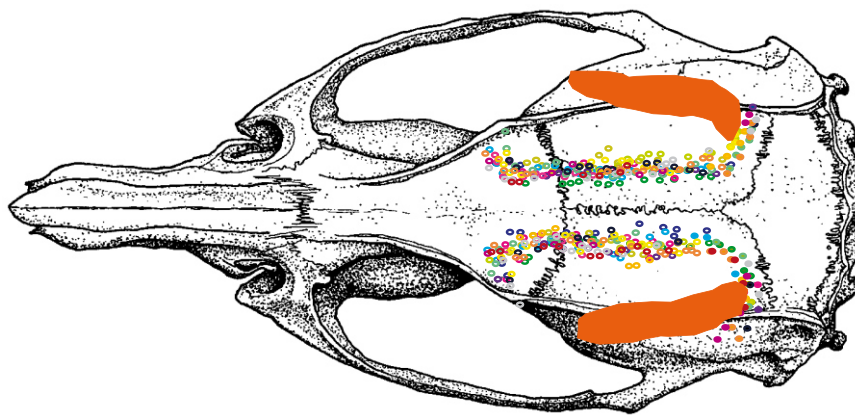


Abbildung 67: Die Anastomosen (Kreise) sowie die Lage der parietalen Äste (orange Fläche, vgl. Abb. 40) in Bezug auf den Schädel und die Schädelnähte, bzw. die Punkte Bregma und Lambda (Paxinos et Watson, 2007, modifiziert).

C.6.2: Anastomosen zwischen einzelnen Ästen der MCA:

Experimente am MPI haben gezeigt, dass eine Koagulation von einzelnen Ästen der MCA (bzw. das Koagulieren von einzelnen Ästen des parietalen Astes der MCA) unter dem Laserspeckle ohne sichtbare Folgen bleibt (keine „spreading depressions“, keine Perfusionsänderungen). Die bestehenden Anastomosen zwischen den Ästen können offenbar die Durchblutung auch nach Verschluss eines Teilastes aufrechterhalten.

Um einen ersten Eindruck zu bekommen, wurden in vier Gehirnen die Anastomosen des hinteren Astes der oben beschriebenen „Vierer-Formation“ (siehe Kapitel: C.4.3: Distaler Teil der MCA) untersucht (Abbildung 68). Es gab zwischen 16 und 29 Anastomosen, und zwar durchschnittlich 6,25 rostrale Anastomosen, 11,5 kaudale Anastomosen und 5 Anastomosen nach medial (letztere sind die Anastomosen mit den Ästen der A. pericallosa azygos).

Des Weiteren können diese Bilder in die oben kreierte Hirnkarten der Anastomosen (Abbildung 70) eingegliedert werden. Man erkennt die Schnittgebiete der ACA und MCA, also die Gebiete, die vor allem von Ästen der ACA und der MCA versorgt werden. Der Funktionsverlust nach Verschluss einzelner Gefäße kann dann in entsprechenden Experimenten überprüfen werden.

C.7.1: Das Versorgungsgebiet der distalen MCA:

In Abbildung 69 wird deutlich, dass der frontale Ast (hier hellblau) und der piriforme Ast (hier rosa) den rostralen Teil des motorischen Kortex versorgen (M1 und M2). Der parietale Ast (hier rot) zieht okzipital bis zum visuellen Kortex (V1, V1b und V2L) und geht dort Anastomosen mit der PCA ein, die in dem Präparat in Abbildung 69 nicht gut erhalten ist.

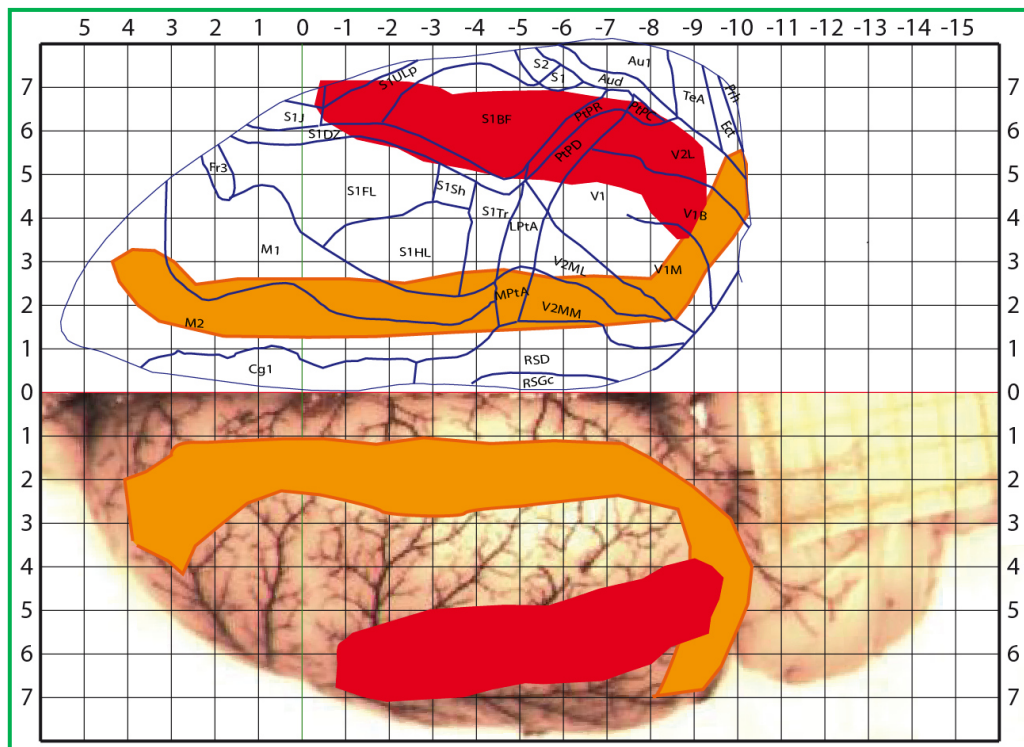


Abbildung 70: Hier wurden die funktionellen Areale (Paxinos et Watson, 2007) mit den oben definierten Arealen für den parietalen Ast der MCA (rot) und die Anastomosen zwischen A. pericallosa azygos und dem parietalen Ast der MCA sowie den Ästen der MCA und PCA (orange) miteinander verbunden und in eine funktionelle Hirnkarte projiziert (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm).

Er gibt während seines Verlaufes drei superiore Äste ab, die den kaudalen Teil des motorischen Kortex (M1 und M2) versorgen, den sensorischen Kortex (S1) und rostrale Teile des visuellen Kortex (V1, V1M, V2ML, V2MM). Da in diesem Präparat ein dominanter temporaler Ast vorliegt (dunkelgrün), der vor allem den sensorischen Kortex (S1, S2, S1BF, S1ULp) und den auditorischen Kortex (Au1, Aud) versorgt, gibt es nur kleine inferiore Äste, die vom parietalen Ast ausgehen, die die Mindestlänge der oben erstellten Klassifikation nicht erfüllen würden. Die Anastomosen befinden sich hier in Höhe des motorischen Kortex M2 und des RSD (retrosplenial dysgranular cortex) sowie des visuellen Kortex (V2MM, V2ML, V1M, V1B). In Abbildung 70 sind die Anastomosen der untersuchten Ratte sowie der parietale Ast der einzelnen Versuchstiere in Bezug zu den funktionellen Arealen dargestellt.

C.7.2: Das Versorgungsgebiet der A. pericallosa azygos und ihrer Äste:

Auch das Versorgungsgebiet der A. pericallosa azygos und ihrer Äste lässt sich mithilfe der Hirnkarten analysieren (Abbildung 18 und Abbildung 70).

Die präbregmale Äste versorgen vor allem den vorderen Teil des Gyrus cinguli (Cg1, Cg2), den prälimbischen Kortex (PrL), das motorische Areal M2 sowie den ventrale Teile des Corpus callosum.

Die postbregmalen Äste versorgen vor allem den „Retrosplenialen granulären Cortex“ (RSGb, RSGc), den „Retrosplenialen dysgranulären Cortex“ (RSD), den dorsalen Teil des Gyrus cinguli (Cg1, Cg2), den dorsalen Teil des Corpus callosum sowie ebenfalls Teile des motorischen Areals M2.

Die vorderen mittleren Äste (also die A. septalis ascendens und die Aa. septales rostrales) versorgen im Wesentlichen das Septum (Abbildung 21).

D. Diskussion:

Das Ziel dieser tierexperimentellen Arbeit war es, eine topografische Klassifikation für die Äste der ACA und MCA bei Lister hooded-Ratten zu erstellen, da dieser Rattenstamm im Rahmen der Ischämie-bedingten kognitiven Forschung bevorzugt eingesetzt wird (z.B. Endepols et al., 2010). So konnte in der Veröffentlichung von Broersen et Uylings (1999) gezeigt werden, dass sie im Vergleich zu Wistar Ratten im sogenannten „visual attention test“ wesentlich besser abschneiden. Auch nach Applikation von Psychopharmaka wie Antidepressiva, Antipsychotika und Anxiolytika zeigten sich Unterschiede im Verhalten zwischen den verschiedenen Stämmen (McDermott et Kelly, 2008).

D.1: Diskussion der Methodik

D.1.1: Methodik der Experimente:

Um den Verlauf der ACA und MCA sowie deren Äste darstellen zu können, wurden die zerebralen Arterien mit einem Tusche-Latex-Gemisch gefüllt (Brown, 1966; Coyle et Jokelainen, 1982). Das Verfahren hat jedoch auch Grenzen, da die Füllung der kleinen Gefäße wie Kollateralarterien bzw. -arteriolen nicht immer gelingt, da bei diesen der Gefäßwiderstand höher ist. So konnten von den ursprünglich 51 Präparaten für die Analyse der proximalen MCA nur 43 für die Analyse der distalen MCA nur 42 Präparate für die Analyse der Äste der ACA 38 und für die Analyse der Anastomosen zwischen MCA und ACA (meist < 120 µm; siehe Coyle et Jokelainen, 1982) nur 14 Präparate verwendet werden.

D.1.2: Methodik der Fotografie der Gehirne:

Eine Herausforderung dieser Dissertation stellte die zweidimensionale Abbildung und die anschließende Auswertung des Arterienverlaufs in einem 3-dimensionalen Raum dar. Um die Fehler, die aus der „perspektivischen Verzerrung“ entstehen, möglichst gering zu halten, wurden Teilbereiche adaptiert und fotografiert (siehe Methodenteil), die in eine dritte, im Foto nicht festzuhaltende Raumebene, projiziert wurden. Dadurch

konnte der 3-dimensionale Verlauf der ACA und MCA nahezu fehlerfrei rekonstruiert werden. Da die A. pericallosa azygos im Interhemisphärenspalt verläuft und somit nach lateral kaum abweicht, waren nur minimale Korrekturen zur 3D-Darstellung notwendig.

D.1.3: Methodik der Auswertung der Arterien:

Um die Gefäßverläufe quantitativ zu erfassen, sind die Gefäße manuell im Programm Adobe Illustrator nachgezeichnet worden. Da nicht immer alle Abgänge und Verläufe eindeutig waren, wurde ein Mikroskop benutzt.

David Imperati hat für mich ein komplexes Computerprogramm geschrieben, welches die quantitative Auswertung übernehmen sollte. Es vergleicht einzelne Bildkontraste miteinander unter mehreren Filtern und kann somit einzelne dunklere Strukturen erkennen und nachzeichnen (Abbildung 71).

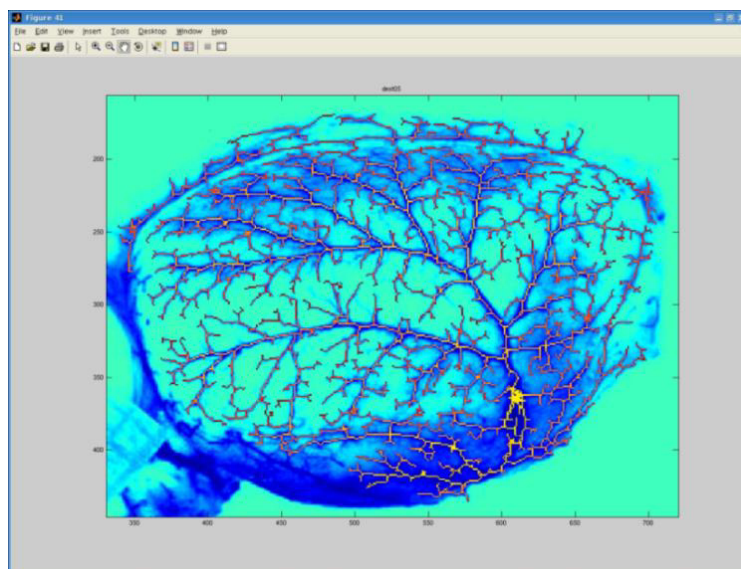


Abbildung 71: Arterienerkennung durch das Computerprogramm von David Imperati

Als Vorbild dienten Programme, die für Retinascanner benutzt werden und selbstständig den Verlauf der Retinagefäße erkennen. Das Programm wurde nach der Veröffentlichung von Bevilacqua et al. (2005) modifiziert. Eine zusätzliche Funktion wurde eingebaut, um die erkannten Strukturen auszumessen. Das Programm von David Imperati hat nicht immer den kürzesten Weg gefunden und häufig auch etwas dunklere Strukturen als Arterien identifiziert. Verläufe, die auf dem Foto nicht genau zu erkennen

waren, konnten deshalb nicht richtig gedeutet werden. Dies führte dazu, dass die Fotos manuell und nicht mit dem Programm ausgewertet wurden. Als grobe Orientierung konnte man das Programm jedoch verwenden. Wenn man die hier gewonnenen Daten nutzen würde, um das Programm weiter zu optimieren, könnte es sicherlich in Zukunft exaktere Ergebnisse liefern.

Das Erkennen von Strukturen ist insgesamt ein sehr komplexer Prozess, der von Computerprogrammen nur schwer zu simulieren ist. Die Gestaltpsychologie (Köhler, 1969) ist eine Richtung in der Psychologie, die das Erleben (vor allem in der Wahrnehmung) als eine Ganzheit betrachtet, die auf einer bestimmten Anordnung der ihr zugrunde liegenden Gegebenheiten beruht, wobei diese Gegebenheiten als Glieder mit dem Ganzen in der Beziehung wechselseitiger Bedingtheit stehen. Es gibt mehrere Gestaltesetze (z.B. das Gesetz der Prägnanz, Gesetz der Nähe, Gesetz der Ähnlichkeit), die festlegen, welche Objekte vom Menschen als zusammengehörig wahrgenommen werden. Ein Programm zu erstellen, das das menschliche Erkennen von Strukturen simuliert, ist bis heute nur bedingt möglich.

D.1.4: Methodik der Klassifikation der Arterien:

Die sicherlich komplexeste Herausforderung stellten die Auswertung und Klassifikation der nachgezeichneten Arterien dar. Alle Äste zu erfassen ist nicht sinnvoll, da die kleinen Äste (beispielsweise $< 1 \text{ mm}$) eine sehr hohe Variabilität aufweisen. Auch erlauben Kriterien, wie „es liegen in x % der Fälle ein besonders großer Ast vor, in y % zwei besonders große Äste etc.“ keine scharfe Trennung. Dies wäre der Fall, wenn es nur besonders große und besonders kleine Äste gäbe. Dem ist aber nicht so, denn es gibt tatsächlich sämtliche Übergangsformen. So mag das Kriterium - es liegen in Typ 2 zwei große Äste vor - dazu führen, dass ein Auswerter ein Präparat, das zwei mittelgroße Äste besitzt, anders auswertet als ein zweiter. Die Objektivität wäre also nicht gewährleistet. Daher wurden Mindestlängen festgelegt, sodass verschiedene Beobachter zum gleichen Ergebnis kommen können.

Die Aufteilung der distalen MCA in einen frontalen und einen parietalen Ast (Y-Formation) wird in verschiedenen Quellen beschrieben (Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988). Diese grobe Einteilung wurde übernommen, jedoch ist selbst diese

einfache Aufgliederung nicht immer eindeutig an jedem Gehirn nachzuvollziehen, wenn man nicht zusätzliche Kriterien definiert.

Daher wurden folgende weitere Kriterien festgelegt:

1. Durchmesser (der Ast mit dem größten Durchmesser);
2. Abgangswinkel (der Ast mit dem stumpfsten Abgangswinkel);
3. Länge (der längste Ast);
4. Anzahl der Äste (der Ast mit den meisten Seitenästen).

Um die Seitenäste genauer analysieren zu können, wurden bei der ACA vier Areale (Äste über Bulbus, präbregmale Äste, postbregmale Äste, mittlere Äste) und bei der MCA sechs Areale (kaudale und rostrale Äste im proximalen Teil, kaudale und piriforme Äste im distalen Teil, superiore und inferiore Äste des parietalen Astes) definiert, die einzeln ausgewertet wurden. Dabei sind in den Bildern Gemeinsamkeiten und Unterschiede erarbeitet worden, um mithilfe der Kriterien letztendlich eine weiterführende Klassifikation einzuführen.

D.1.5: Fraktale Analyse:

Die oben beschriebenen Verfahren eigneten sich, um die großen Hirnarterien und die direkten Äste im 3D-Raum verlässlich zu bestimmen. Für die Analyse der kleinen Äste ist dieses Verfahren jedoch weniger effizient, da diese einer sehr hohen Variabilität unterliegen. Eine Analyse der Hauptäste und der Anastomosen alleine ohne die Analyse der kleinen Äste ist jedoch nicht befriedigend. Deshalb wurde ein Verfahren gesucht, das im stande ist, diese Strukturen objektiv zu analysieren. Nach intensiven Literaturrecherchen wurde das Konzept der Fraktalanalyse gefunden, auf das im Teil „Diskussion der Ergebnisse“ näher eingegangen wird, um einerseits eine adäquate Approximation, andererseits die Verlässlichkeit der Befunde zu erörtern.

D.1.6: Hirnkarten (Brainmaps):

Damit die Nachzeichnungen der Arterien mit den Hirnkartenrastern fusioniert werden konnten, wurden Fotos erstellt, die die Gehirne möglichst exakt von oben bzw. bei der ACA von der Seite abbilden. Im Methodenteil wurde bereits beschrieben, wie dies

gewährleistet werden kann. Da es jedoch kleine Abweichungen zwischen den einzelnen Gehirnen gab, wurden die im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) definierten Grenzen von einigen Gehirnen an manchen Stellen minimal überschritten oder nicht erreicht. Diese Abweichung betrug jedoch nicht mehr als 0,1 mm bis 0,2 mm.

Eine weitere Ungenauigkeit besteht in der Tatsache, dass der Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) sich auf eine einzige Wistar Ratte bezieht, während in dieser Arbeit Lister hooded-Ratten untersucht wurden.

D.2: Diskussion der Ergebnisse

Die bisherigen Veröffentlichungen (Scremin, 2004; Niiro et al., 1996; Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988) ermöglichen nur sehr grobe Einteilungen der Äste der ACA und MCA, die in Rattenstämmen wie Wistar oder Sprague-Dawley Ratten untersucht worden sind. Als Vorlage für diese Dissertation waren deren Einteilungen nur bedingt geeignet, da sie der Komplexität der Hirnarterienverzweigung nicht gerecht wurden.

D.2.1: „Der Circulus Arteriosus Willisii sowie die großen Arterien im Überblick“:

Der Circulus arteriosus Willisii bei der Ratte, bestehend aus ACA, MCA und PCA, und den Rami communicantes wurde in mehreren Veröffentlichungen beschrieben (Greene, 1963; Farris, 1962; Zema et Innes, 1963; Brown, 1966). Es wurden die Gemeinsamkeiten zwischen den untersuchten Lister hooded-Ratten und anderen Rattenstämmen wie z.B. Sprague-Dawley, Albino und Wistar Ratten verglichen, die in verschiedenen Studien (Scremin, 2004; Brown, 1966) verwendet worden sind, um eine ausführliche Kartografie vorzunehmen und zu einer aussagekräftigeren Einteilung zu gelangen.

1. Die beiden proximalen Teile der ACA verschmelzen bei der Listerhooded-Ratte zur (nicht-paarig angelegten) A. cerebri anterior azygos, die dann im „Knick“ zur A. pericallosa azygos wird. Brown (1966) fand heraus, dass das Vorhandensein einer A. communicans anterior bei Albino-Ratten eine Ausnahme darstellt und nur bei wenigen Ratten (Abbildung 72: D) vorkommt. Anstelle dieser fusionierten die beiden Aa. cerebri anteriores zur A. cerebri anterior azygos, wo sich beim Menschen die A. communicans anterior befindet.

Es konnte bestätigt werden, dass es auch bei Lister hooded-Ratten die von Scremin (2004) beschriebenen Äste der proximalen ACA und der A. cerebri anterior azygos (A. olfactoria, A. orbitofrontalis lateralis, A. orbitofrontalis medialis etc.) gibt. Die A. olfactoria war in allen der untersuchten Lister hooded-Ratten auf beiden Seiten zu sehen und aufgrund ihres Durchmessers und des frühen ACA-Abgangs eindeutig zu erkennen (Abbildung 72).

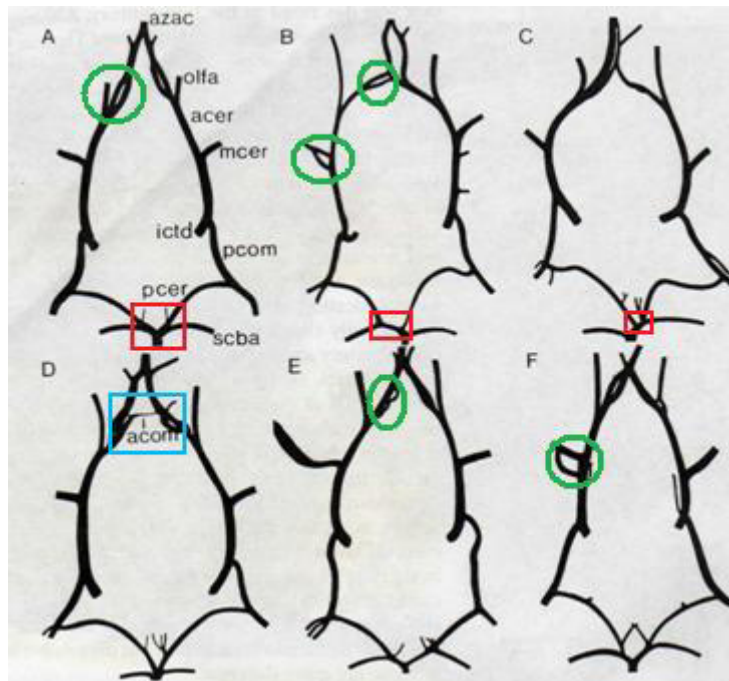


Abbildung 72: Sechs Variationen des Circulus arteriosus Willisii bei Albino-Ratten: A. Symmetrischer Circulus arteriosus Willisii, beide Aa. cerebri posteriores entspringen jeweils der gleichseitigen A. cerebellaris superior (rot); B. und C. beide Aa. cerebri posteriores haben ihren Ursprung auf einer Seite (C. auf der rechten Seite, B. auf der linken Seite) (rot); D. hier wird eine A. communicans anterior dargestellt (hellblau); eine Dopplung einzelner Arterienabschnitte, eine so genannte buttonhole-Formation ist in A, B, E und F (grün), eine Dopplung des Ursprungs der MCA in B und F (grün) zu sehen (Brown, 1966; modifiziert).

Diese Arterie ist für die Entwicklungsgeschichte von Bedeutung. Während sie beim erwachsenen Menschen nicht vorhanden ist (abgesehen von einigen Ausnahmen), stellt sie beim 18 mm großen Embryo noch einen Ast der ACA dar (Padget, 1944). Im älter werdenden Embryo wird sie immer kleiner, bis sie schließlich nur noch ein kleiner Ast ist. Dies entspricht der ursprünglich von von Ernst Haeckel formulierten biogenetischen Grundregel (auch wenn diese in Teilen veraltet ist), die besagt, dass „die Ontogenese eine kurze und schnelle

Rekapitulation der Phylogenese ist“ und stellt somit auch eine embryologische Argumentation für die Evolutionstheorie dar. Ecker (1951) und Berk (1961) haben zu Beispiel Fälle einer persistierenden A. olfactoria beschrieben.

Die Äste der A. pericallosa azygos in Sprague-Dawley Ratten wurden bisher nur als vordere, mittlere und hintere Astgruppe bezeichnet (Scremin, 2004). In dieser Dissertation wurden die Gefäße der Lister hooded-Ratte quantitativ bestimmt und die Areale analysiert, die diese versorgen.

2. Die MCA lässt sich durch die Fissura rhinalis bei Lister hooded-Ratten in einen proximalen und einen distalen Teil gliedern; der distale Teil wiederum teilt sich in einen frontalen und einen parietalen Ast weiter auf (Bifurkation). Auch Niirio et al. (1996) erstellten eine Klassifikation, in der sie die MCA bei Sprague-Dawley Ratten in einen proximalen und einen distalen Teil untergliederten, während Rubino et Young (1988) den distalen Teil der MCA bei Sprague-Dawley Ratten auch in einen frontalen und parietalen differenzierten.

Beim Menschen wurde die Aufteilung der MCA von Anderhuber et al. (1990) untersucht. Diese stellten fest, dass der bevorzugte Verzweigungstyp der menschlichen MCA die Bifurkation ist. Nur in 10 von 100 Präparaten lag eine Trifurkation vor. Eine Quadrofurkation wurde nicht beobachtet. Zu einem anderen Ergebnis kommen Umansky et al. (1984). Der Hauptstamm der MCA konnte (bei 70 untersuchten Hirnhemisphären von 35 Gehirnen) in vier verschiedene Gruppen eingeteilt werden: I) ein Hauptstamm in 6% der Fälle; II) in 64% eine Bifurkation; III) eine Trifurkation in 29%; und IV) eine Quadrofurkation nur in 1 %.

Die Bifurkation der distalen MCA stellt demzufolge sowohl bei Ratten als auch beim Menschen den Haupttypus dar.

3. In 37 von 43 Gehirnen konnte in dieser Dissertation eine A. corticoamigdaloides identifiziert werden. Auf diesen Befund wird später noch eingegangen (siehe unten). Bei Menschen gibt es in einigen Fällen eine Duplikation der MCA (ähnlich wie die A. corticoamigdaloides der Lister hooded-Ratte entspringt diese direkt neben der MCA) oder aber eine A. cerebri media accessoria, welche in der ACA ihren Ursprung hat und das MCA-Gebiet mit Blut versorgt. Komiyama

et al. (1998) haben in einer Fallbeschreibung bei acht Patienten auf eine Duplikation der MCA und eine A. cerebri media accessoria in ihrer Veröffentlichung hingewiesen, während Teal et al. (1973) bei drei von sieben Patienten mit einer MCA Anomalie eine A. cerebri media accessoria beschrieben haben.

4. Die Aa. cerebri posteriores entsprangen bei der Lister hooded-Ratte nur in wenigen Fällen direkt aus der A. basilaris (wie beim Menschen), sondern stattdessen aus den Aa. cerebellares superiores und hatten auch oft einen asymmetrischen Ursprung. In 19 von 43 untersuchten Gehirnen lag ein asymmetrischer Ursprung vor (44 %), in 14 von 43 ein symmetrischer, in 9 von 43 hatten die Aa. cerebri posteriores ihren Ursprung an der A. basilaris, bei einem Gehirn hatte eine PCA ihren Ursprung in der kontralateralen PCA, die einen wesentlich größeren Durchmesser aufwies. Brown (1966) untersuchte den Circulus arteriosus Willisii an den Gehirnen von 29 ausgewachsenen Albino-Ratten. Er fand heraus, dass der Ursprung der beiden Aa. cerebri posteriores in zehn der 29 untersuchten Tiere (dies entspricht 34 %), asymmetrisch war (in acht der analysierten Fälle lag er rechts, in zwei der analysierten Fälle links) (Abbildung 72: B und C). Das bedeutet, dass sie beide aus der A. cerebellaris superior auf einer Seite entsprangen (beim Menschen sind die Aa. cerebri posteriores in der Regel die Endaufzweigung der A. basilaris). In den untersuchten Lister hooded-Ratten gab es folglich, prozentual betrachtet, häufiger einen asymmetrischen Ursprung, als bei den von Brown analysierten Albino-Rattengehirnen.

Der Ursprung der PCA ist auch beim Menschen variabel. In angiographischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die „klassische“ Konfiguration bei nur 54 % der untersuchten Patienten zu finden war (Voljevica et al., 2004), während Papantchev et al. (2007) behaupten, dass in über 50 % der Fälle Variationen des Circulus arteriosus vorliegen (Abbildung 73).

5. Bei den untersuchten Lister hooded-Ratten gab es außerdem sog. Loops oder „buttonhole“-Formationen (Dopplung einzelner Arterienabschnitte). Diese sind bei Albino-Ratten ebenfalls häufig vorhanden und wurden insbesondere in Bezug auf die ACA analysiert (Moffat, 1961; Moffat, 1962; Brown, 1966)

(Abbildung 72: A, B, E und F). Gelegentlich sind diese auch entlang der A. basilaris vorhanden und es wurde bereits früher vermutet (Stopford, 1916 a+b; Stopford, 1917; Congdon, 1922 und Padget, 1944), dass diese aus einer unvollständigen Verbindung mehrerer Gefäße in der Entwicklung stammen. Brown (1966) interpretiert diese Befunde konservativ und schlussfolgert, dass es noch keine eindeutige Erklärung für diese Formationen gäbe.

Die Variationen des Circulus arteriosus Willisii beim Menschen wurde in mehreren Veröffentlichungen kasuistisch beschrieben und erörtert (Alpert et al., 1959; Berry et Alpers, 1959; Riggs et Rupp, 1963; Fisher, 1965; Lazorthes et al., 1971; Lazorthes et Gouaze, 1970; Lazorthes, 1978; el Khamlichi et al., 1985; Hillen et al., 1991; Vasovic et al., 2002). Auch hier gib es eine große Variabilität der Topografie der basalen Hirngefäße, die auch das Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen erklären könnten (Voljevica et al., 2004).

In der Veröffentlichung von Papantchev et al. (2007) konnten postmortal unter anderem sogar Hypoplasien einzelner Äste festgestellt werden. Ein Gefäß wurde als hypoplastisch definiert, wenn der Durchmesser unter 1 mm betrug. Die Ergebnisse sollten genutzt werden, um die Folgen von einseitig selektiver zerebraler Perfusion (SCP), wie man sie zum Beispiel bei Patienten mit Aortendissektion anwenden muss, abschätzen zu können. Dabei erhält das Gehirn nur Blut über die rechte A. carotis communis und die rechte A. vertebralis. Es wurden sechs verschiedene Typen klassifiziert, und die wahrscheinliche Infarktlokalisierung nach SCP beschrieben, die in Abbildung 73 dargestellt sind. Es gibt verschiedene anatomische Varianten des Circulus arteriosus, die postmortal untersucht wurden und mit den Buchstaben A, D, G, J, M und P beschriftet sind. Wodurch diese Varianten gekennzeichnet sind, lässt sich der Beschriftung der Abbildung entnehmen. Diese Varianten exponieren sich dadurch, dass einzelne Äste hypoplastisch sind. Würden nun die Gehirne durch SCP nur über die rechte A. carotis communis und die rechte A. vertebralis mit Blut versorgt, so basiert die Blutversorgung der linken Hemisphäre auf den Verbindungen zwischen rechtem und linkem Stromgebiet. Diese Verbindungen sind vor allem durch die A. communicans anterior und die Aa. communicantes posteriores gegeben. Sind diese hypoplastisch, so kann man annehmen, dass die Blutversorgung der linken Hemisphäre zum Teil nicht mehr adäquat gewährleistet werden kann.

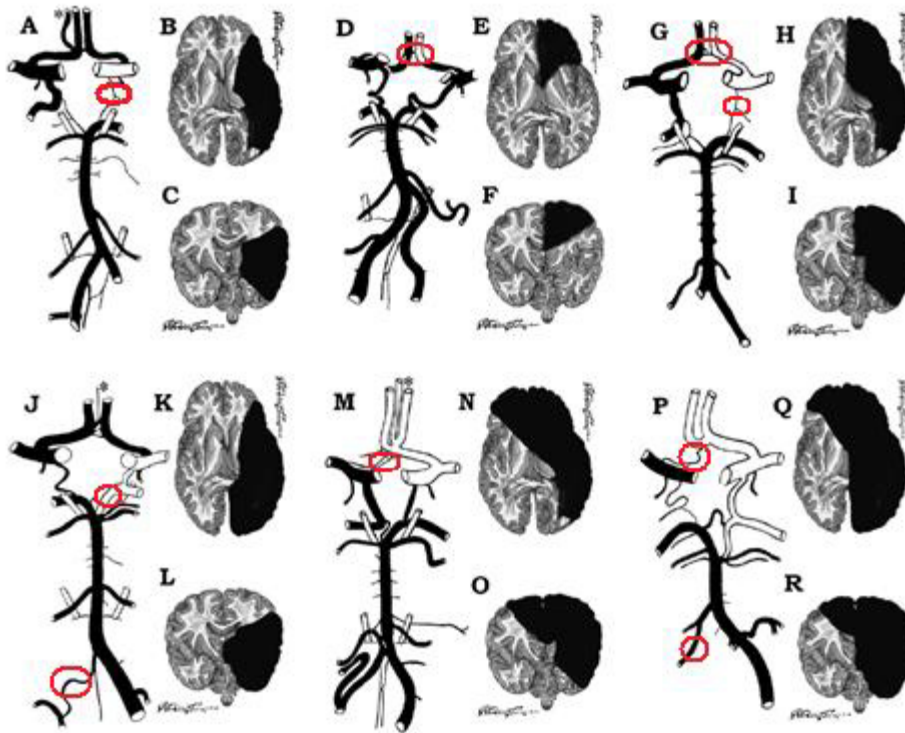


Abbildung 73: Schematische Darstellung der verschiedenen Typen des Circulus arteriosus und die wahrscheinliche Infarktlokalisation nach SCP: A: Typ Ia.) Hypoplasie der linken A. communicans posterior oder beider Aa. communicantes posteriores (rot); D: Typ Ib.) Hypoplasie der A. communicans anterior (rot); G: Typ IIa.) Hypoplastische A. communicans anterior in Kombination mit Hypoplasie der linken A. communicans posterior (rot); J: Typ IIb.) Hypoplasie der rechten A. vertebralis oder des P1-Segments der linken PCA (rot); M: Typ III) Hypoplasie des A1-Segments der rechten ACA (rot); P: Typ IV) Hypoplasie der rechten A. vertebralis und des A1-Segments der rechten ACA (rot); die Buchstaben B, C, E, F, H, I, K, L, N, O, Q und R stellen die jeweils vermuteten Infarktlokalisationen im horizontalen und frontalen Schnittbild dar (Papantchev et al., 2007, modifiziert).

D.2.2: Die Äste der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos:

Die Untersuchungen in dieser Dissertation haben ergeben, dass die proximale ACA, die A. cerebri anterior azygos und die A. pericallosa azygos durchschnittlich 19,1 Äste aufweisen. Hinzu kommt die A. olfactoria, die in jedem Gehirn bilateral vorhanden war, also waren es insgesamt etwa 21 Äste.

Durchschnittlich verliefen $8,34 \pm 1,86$ Äste zur rechten Hemisphäre, $6,66 \pm 1,15$ Äste zur linken Hemisphäre. Durchschnittlich waren $1,97 \pm 1,03$ Äste „vordere mittlere Äste“ und $2,08 \pm 0,85$ „hintere mittlere Äste“.

Wie man erkennen kann, gab es mehr Äste, die die rechte Hemisphäre versorgen als die linke. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die linke Hemisphäre wegpräpariert wurde und diese Äste wahrscheinlich verloren gingen. Es wurden daher in dieser Arbeit nur die rechten Äste weiter ausgewertet.

Die Bereiche der proximalen ACA, ACA azygos und A. pericallosa azygos wurden zunächst aufgeteilt und dann einzeln zugeordnet. Es wurden Klassifikationen für die Äste über dem rechten Bulbus (Abbildung 23), für die Äste über der rechten Hemisphäre, aber vor Bregma (Abbildung 24) und für die Äste über der rechten Hemisphäre, aber nach Bregma (Abbildung 25) sowie für die mittleren Äste erstellt (Abbildung 26). Dies war nur durch die Fusion der Fotos mit den Hirnkarten möglich.

Der genaue Verlauf der proximalen ACA, ACA azygos und A. pericallosa azygos bei Lister hooded Ratten ist in Abbildung 20 dargestellt. Der Ursprungspunkt der rechten ACA lag bei (-1,5/2re/8,5), die ACA gibt nahe der senkrechten Linie vom Punkt Bregma bei etwa -0,2 mm bis -0,6 mm die A. olfactoria ab. Der Durchmesser der rechten proximalen ACA in dieser Arbeit beträgt etwa 0,25 mm (Abbildung 19).

Für Sprague-Dawley Ratten wurde beschrieben, dass die ACA einen Durchmesser von etwa 0,28 mm hat und nahe der senkrechten Linie vom Punkt Bregma bei -0,3 mm die A. olfactoria abgibt (Scremin, 2004). Der Durchmesser der A. olfactoria bei Sprague-Dawley Ratten beträgt 0,2 mm (Scremin, 2004).

Die A. olfactoria verläuft bei Lister hooded-Ratten sowie bei Sprague-Dawley Ratten entlang des Chiasma opticum und dann unterhalb des Bulbus olfactorius. Kurz nach Abgang der A. olfactoria gibt der proximale Teil der ACA bei beiden Rattenstämmen die A. orbitofrontalis lateralis ab, welche vor allem den ventralen Teil des Bulbus olfactorius sowie den rostralen Teil des Nucleus accumbens versorgt (Scremin, 2004).

Die ACA fusioniert dann mit der kontralateralen A. cerebri anterior zur A. cerebri anterior azygos (Durchmesser: 0,25 mm). Diese gibt bei beiden Rattenstämmen jeweils die A. orbitofrontalis medialis zu den beiden Hemisphären ab (Abbildung 20 und Scremin, 2004). Diese teilen sich in zwei terminale Äste: zum einen in den kortikalen Ast, der den medialen und ventralen orbitalen Kortex sowie Gyrus cinguli und den frontalen Kortex versorgt; zum anderen in den olfaktorischen Ast, der den dorsalen Teil des Bulbus olfactorius versorgt (Scremin, 2004). Die A. cerebri anterior azygos gibt außerdem die so genannte A. septalis ascendens sowie mehrere Aa. septales rostrales ab. Gemeinsam versorgen diese bei beiden Rattenstämmen das mediale Septum sowie den rostralen Teil des lateralen Septums (Abbildung 29 und Scremin, 2004).

Die bereits von Scremin (2004) beschriebenen Äste der proximalen ACA und A. cerebri anterior azygos (A. olfactoria, A. orbitofrontalis lateralis, A. orbitofrontalis medialis, A. septalis ascendens, Aa. septales rostrales) konnten ebenfalls bei Lister hooded-Ratten identifiziert werden. In dieser Dissertation wurden neue Details berücksichtigt, dass z.B. die A. orbitofrontalis über dem Bulbus ihren Ursprung hat und manchmal über der rechten Hemisphäre zum Bulbus zieht, oder das Septum nur von einer Arterie mit bis zu drei Ästen versorgt wird.

Die A. retrosplenialis und die subfornikale Arterie wurden in dieser Arbeit zu den „hinteren mittleren Ästen“ zusammengefasst. Scremin (2004) hat die Äste der A. pericallosa azygos als anteriore, mediale und posteriore Astgruppen grob definiert, jedoch keine weiteren Aussagen zu Quantität und Verlauf gemacht. Die Äste der A. pericallosa azygos wurden in dieser Untersuchung als präbregmale, postbregmale und „vordere mittlere“ sowie „hintere mittlere“ Äste unterteilt. Nach diesen Kriterien hatten 13 % einen rechten präbregmalen Ast, 34 % zwei, ebenfalls 34 % drei und 18 % vier rechte präbregmale Äste. Die durchschnittliche Anzahl lag dementsprechend zwischen zwei und drei Ästen. Postbregmale Äste gab es zwischen einem und fünf auf der rechten Seite. Durchschnittlich gab es etwa drei rechte postbregmale Äste, die die rechte Hemisphäre versorgten.

Die Äste der ACA beim Menschen:

Die Äste der ACA beim Menschen sind bei neurochirurgischen Eingriffen von größter Bedeutung, so dass auch auf Variationen und Besonderheiten in einer Vielzahl von Studien (Ahmed et Ahmed, 1967; Dunker et Harris, 1976; Kaplan, 1965; Marinkovic et al., 1986, Moscow et al., 1974; Perlmutter et Rhoton, 1978; Solomon, 2001; Yasargil, 1984, Avci et al., 2003) eingegangen worden ist.

Die Koordinaten der ACA:

Mithilfe der in dieser Arbeit entstandenen neuen Hirnkarten, in die 38 ACA von Listerhooded-Ratten eingezeichnet worden waren, konnte man erkennen, dass die ACA bei verschiedenen Individuen ähnlich verlaufen (Abbildung 18). Es konnten stereotaktische Koordinaten definiert werden, die den durchschnittlichen Verlauf angeben.

Der Verlauf der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos ist im Gegensatz zum parietalen Ast und den Anastomosen auch im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) bei Wistar-Ratten eingezeichnet. Die exakte Position ist

jedoch nur partiell in den Schnitten abgebildet, weil die ACA nur auf einigen Schnitten vorhanden war. Die Koordinaten der 38 in eine Hirnkarte projizieren ACA-Verläufe von Listerhooded-Ratte weichen vom Hirnatlas des Paxinos et Watson (2007) nur minimal ab, was wahrscheinlich an der Verwendung von unterschiedlichen Rattenstämmen liegt.

Ursprung der ACA:

Nach den Ergebnissen aus meinen Untersuchungen liegt der Ursprung der ACA bei Listerhooded-Ratten bei Bregma -1,5 mm und 8,5 mm tief.

Der Ursprung der ACA ist mithilfe der Hirnkarten des Paxinos et Watson (2007) nicht eindeutig festzustellen. Auf dem Schnittbild Bregma -0,48 ist die ACA das letzte Mal als solche markiert. In dem Schnitt Bregma -0,6 mm ist ein Teil der proximalen MCA dargestellt. Dies bedeutet, dass der Ursprung der ACA wahrscheinlich in der Nähe liegen muss.

Abgang der A. olfactoria:

Der Ursprung der A. olfactoria liegt auch bei Lister hooded-Ratten bei Bregma -0,3 mm, ähnlich wie bei Scremin (2004). Die A. olfactoria ist im Hirnatlas des Paxinos et Watson (2007) nicht eingezeichnet, so dass der Ursprung hier nicht zu ermitteln ist. Scremin (2004) macht keine Aussage zu anderen Koordinaten. Nach den erstellten Hirnkarten liegt der Ursprung der A. olfactoria bei Lister hooded-Ratten etwa 8,5 mm tief und etwa 1 mm lateral. Betrachtet man die Höhe der ACA (von der die A. olfactoria abgehen müsste) im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) bei Bregma -0,36 mm, so erkennt man, dass diese 9,5 mm tief liegt (also 1 mm tiefer als bei den Lister hooded-Ratten) und ebenfalls etwa 1 mm lateral. Hier zeigt sich demnach ein Unterschied zwischen Lister hooded-Ratten und dervon Paxionos und Watson (2007) untersuchten Wistar Ratte.

Übergang von A. cerebri anterior zur A. pericallosa azygos:

In der von mir erstellten Hirnkarte liegt der „Knick“ (zwischen A. cerebri anterior azygos und A. pericallosa) zwischen den Punkten Bregma +1,5 mm und +2,7 mm und zirka 6 mm tief. Die dritte Raumebene beträgt 0 mm lateral.

Im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) ist das letzte Schnittbild, auf dem die A. cerebri anterior azygos und die A. pericallosa als separate Arterien zu sehen sind, das

Schnittbild Bregma +3,24 mm. Das bedeutet, dass etwas vor diesem Schnittbild (rostral davon) der „Knick“ liegen muss (in dem Schnittbild Bregma +3,72 mm ist nur noch eine einzelne Arterie zu erkennen, die auch noch in dem Schnittbild +4,2 mm zu sehen ist). Die Tiefe beträgt auch etwa 6 mm. Während sich die Tiefe des „Knicks“ zwischen meiner Hirnkarte und der von Paxinos et Watson (2007) nicht unterscheidet, liegt der Punkt in meinen Hirnkarten etwa 1-2 mm weiter kaudal.

A. pericallosa azygos:

Der weitere Verlauf der A. pericallosa azygos ist auf den Schnittbildern des Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) nur bis Bregma -0,24 mm dokumentiert. Nach diesem Schnittbild ist nur noch vereinzelt eine Arterie aufgezeichnet, die nicht näher bezeichnet wird, aber der A. pericallosa azygos entsprechen könnte (Bregma -1,72 mm).

In Höhe von Bregma 0 mm verläuft die A. pericallosa azygos nach meinen erstellten Hirnkarten zwischen 2,5 mm und 3 mm tief. In den Hirnkarten von Paxinos et Watson (2007) befindet sich die A. pericallosa azygos in Höhe von Bregma 0 mm etwa 3,4 mm tief. Die Koronalschnitte weichen jedoch von den sagittalen Schnitten ab und bei Bregma 0 mm in der Tiefe von etwas mehr als 3 mm erscheint bereits das Corpus callosum. Die verschiedenen Schnittebenen sind offenbar nicht aufeinander abgestimmt.

Der Verlauf der A. pericallosa azygos ist nicht immer genau über dem Corpus callosum, wie in Abbildung 18 evident. Zwischen Bregma -1 und Bregma -4 verläuft die ACA in einem Bereich, der um 2 mm zwischen den untersuchten Gehirnen abweicht. Der distale Teil der A. pericallosa azygos (um Bregma -6 mm) kann also bis zu 3 mm in der Tiefe abweichen (Abbildung 18).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass es Unterschiede in den Koordinaten der proximalen ACA, A. cerebri anterior azygos und A. pericallosa azygos zwischen den von mir untersuchten Lister hooded-Ratten und den Wistar-Ratte im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) gibt. Des Weiteren wurden Bereiche neu definiert, die den Verlauf der Arterien von 38 Lister hooded-Ratten erfassen, der ebenfalls im distalen Bereich der A. pericallosa azygos vorliegt, aber in den Hirnkarten von Paxinos et Watson (2007) nicht mehr aufgeführt ist.

D.2.3: Das Ausmaß eines Infarktes:

Die funktionellen Ausfälle nach Eintritt eines Hirnfarktes fallen experimentell (bei der Ratte) wie auch klinisch (beim Menschen) individuell sehr unterschiedlich aus, wie in verschiedenen Veröffentlichungen beschrieben worden ist (Oliff et al., 1995; Ginsberg et Busto, 1989; Rubino et Young, 1988).

Die Experimente von Endepols et al. (2009) ergaben, dass die Infarktgröße und Lokalisation nach ACA-Okklusion auch bei Lister hooded-Ratten stark variieren kann. Diese Ergebnisse wurden als Vorlage verwendet, um einen Zusammenhang zwischen der Gefäßversorgung und der Infarktlokalisation und Infarktgröße herzustellen. Hierfür wurden die Gefäßabgänge um den Punkt (+1,5/0/4,2) (Position der Endothelininjektion) genauer analysiert. Es konnte festgestellt werden, dass dieser Punkt von Relevanz für die Abzweigung von mehreren Arterien ist, so zum Beispiel der oberen septalen Arterie und der Arterie, die den prälimbischen Kortex versorgt. Bei einigen Ratten zweigt die obere septale Arterie von der ACA vor Bregma +1,5 mm ab, während bei anderen Ratten die obere septale Arterie die ACA nach Bregma +1,5 mm verlässt (Abbildungen 29). Wenn die obere septale Arterie erst nach Bregma +1,5 mm abgeht, also nach der Stelle, an der die Okklusion gesetzt wurde, dann könnte es sein, dass sie durch die Okklusion nicht mehr so stark mit Blut gefüllt wird und sich die Perfusion im Septum ändert. Wie in Abbildung 28 zu erkennen ist, war nach nachtransienter Okklusion der ACA bei Bregma +1,5 mm das Septum unterschiedlich stark betroffen: in einigen Gehirnen wird die Durchblutung des Septums nicht bzw. kaum beeinträchtigt (Gehirne: 22805), in anderen geringgradig (Gehirne: 22806, 22812), bei anderen stark bzw. komplett ischämisch (Gehirne: 22803, 22807, 22811).

Die Stelle Bregma +1,5 mm ist auch von Relevanz für den Abgang der Äste, die den prälimbischen Kortex versorgen. Der prälimbische Kortex wird bei einigen Lister hooded-Ratten zum größten Teil von Ästen versorgt, die vor Bregma +1,5 mm entspringen, während er bei anderen Ratten fast ausschließlich von einem Ast der ACA versorgt wird, der nach Bregma +1,5 mm entspringt (Abbildung 30). Wenn der Ast, der den prälimbischen Kortex versorgt, nach Bregma +1,5 mm entspringt, kann angenommen werden, dass er nach Okklusion der ACA bei Bregma +1,5 mm nur noch unzureichend durchblutet wird. Dies bedeutet, dass auch der prälimbische Kortex, je nachdem, ob er von Ästen vor Bregma +1,5 mm oder von Ästen nach Bregma +1,5 mm versorgt wird, in Okklusionsversuchen unterschiedlich stark betroffen ist. Abbildung 28

zeigt, dass dies tatsächlich der Fall ist: in den Gehirnen 22807 und 22812 scheint der prälimbische Kortex gar nicht bzw. kaum beteiligt zu sein, während er in anderen Gehirnen (22804, 22805, 22806, 22808 und 22811) sehr stark (bzw. nahezu vollständig) von der Minderdurchblutung betroffen ist. Somit ließ sich die unterschiedliche Infarktgröße nach Okklusion mithilfe des von mir erstellten Modells erklären.

Die Grenzen dieser Annahmen liegen darin, dass der Zusammenhang zwischen verschiedenen Experimenten und damit unterschiedlichen Lister hooded-Ratten hergestellt wurde. Ähnlich wie von Papantchev et al. (2007) für den Menschen beschrieben, versuche ich, eine Aussage über die Infarktlokalisierung und das Infarktausmaß zu ermöglichen. Um diese Annahmen zu untermauern, müssten Okklusions- und Perfusions-/Fixationsversuche kombiniert werden. Zum Beispiel sollten erst die Okklusions der ACA erfolgen, um dann, nach Untersuchung der Infarktgröße und -lokalisierung mittels bildgebender Verfahren die einzelnen Gefäßverläufe im Detail darzustellen. Es ist jedoch technisch nicht einfach, eine Arterie zu perfundieren bzw. postmortal sichtbar zu machen, die zuvor okkludiert wurde. Wie bereits von Oliff et al. (1995; 1997) für MCA-Okklusionsexperimente gezeigt worden ist, hängen die Infarktgröße und Infarktlokalisierung nicht nur vom Rattenstamm ab, sondern auch vom Zuchtbetrieb, aus dem diese stammen (so war nach MCA-Okklusion das rostrale MCA-Gebiet bei 12 der 13 Sprague-Dawley Ratten der Simonsen Laboratorien (92 %) vom Infarkt betroffen, während es nur bei zwei von 12 Sprague-Dawley Ratten der Taconic Laboratorien (17 %), und zwei von neun Sprague-Dawley Ratten der Charles River Laboratorien (22 %) betroffen waren).

Es gibt eine Vielzahl von komplexen Zusammenhängen, die die Aufrechterhaltung der arteriellen Versorgung über Anastomosen beeinflussen können, wie die systemischen Reaktionen nach einem Hirninfarkt durch Anpassung des Blutdruckes und Autoregulation, Gefäßstatus der Kollateralarterien zubetroffenen Gebieten etc.. Meine These ist, dass neben obigen Gründen bei den Okklusionsexperimenten von H. Endepols vor allem der Verlauf der oberen septalen Arterie, die den prälimbischen Kortex versorgt, von großer Bedeutung ist. Mithilfe des Gefäßverlaufs kann nur bedingt erklärt werden, warum in zwei der Gehirne (22804 und 22806) der Bulbus olfactorius betroffen ist, obwohl die A. olfactoria in allen von mir untersuchten Gehirnen weit vor dem Punkt Bregma (+1,5/0/4,2) entspringt und somit bei Okklusion eigentlich weiterversorgt werden müsste. Meine stereotaktischen Arterien-Hirnkarten legen deshalb nahe, dass

bereits eine minimale Abweichung einer stereotaktischen Koordinate des Abgangs von arteriellen Ästen für das Ausmaß eines Infarktes entscheidend sein kann.

Kumral et al. (2002) haben das Ausmaß des ACA-Infarktes beim Menschen untersucht. In ihrer Arbeit wurden 48 aufeinanderfolgende Patienten untersucht, welche in der Stroke Unit des Department of Neurology der Ege University (Izmir) über einen Zeitraum von sechs Jahren aufgenommen wurden. An allen Patienten wurde eine MRI-bzw. eine MRA-Messung (magnetic resonance angiography) durchgeführt und an 21 Patienten eine DWI-Bildgebung (diffusion magnetic resonance imaging).

Klinisch-radiologisch konnten drei Haupttypen von Läsionen festgestellt werden:

1. Linksseiten-Infarkt (30 Patienten), welcher durch Mutismus, transkortikale motorische Aphasie und beinbetonter Hemiparese charakterisiert ist;
2. Rechtsseiten-Infarkt (16 Patienten) mit einem akuten Verwirrheitszustand, Heminogelekt und Hemiparese;
3. Beidseitiger Infarkt (zwei Patienten) mit akinetischem Mutismus und Sphinkter-Dysfunktion.

Bei zwei Patienten mit beidseitigem Infarkt war die rechte Seite stärker betroffen als die linke. Weitere Befunde waren: neun Patienten mit einem einseitigen großflächigen Infarkt; 16 Patienten mit einer Läsion vor dem Sulcus centralis; drei Patienten mit einer Läsion hinter dem Sulcus centralis; zwei Patienten mit einem Infarkt in den tieferen Arealen der ACA. Die anderen 16 Patienten hatten einen Infarkt in den intermediären Arealen. Kumral et al. (2002) folgerten aus diesen klinischen Befunden, dass die Symptome eines ACA-Infarktes denen eines MCA-Infarktes sehr ähnlich sein können und die frontale Dysfunktion bzw. das „callosal-syndrom“ zur Differenzialdiagnostik beiträgt. Entsprechende Verhaltensuntersuchungen sind deshalb unerlässlich, um die klinische Relevanz des experimentellen ACA-Okklusionsmodells zu etablieren.

D.2.4: Ergebnisse MCA:

In meiner Arbeit habe ich auch die A. cerebri media analysiert. Diese hat nach Scremin et al. (2004) einen Durchmesser von etwa 0,24 mm (kleiner als der Durchmesser der ACA). Die MCA verläuft lateral und rostral über den olfaktorischen Kortex und gibt

mehrere Äste zum piriformen Kortex ab. In Höhe des lateralen Tractus olfactorius zweigt die A. corticostriata ab, welche den vorderen Anteil des piriformen Kortex und den lateralen Tractus olfactorius versorgt (Scremin, 2004). Diese gibt dann die sog. Aa. striatae anteriores ab, welche am medialen Rand der Capsula externa entlanglaufen, um den lateralen und dorsalen Teil des Striatum (Ncl. caudatus und Putamen) zu versorgen (Scremin, 2004). Mehrere sogenannte Aa. striatae posteriores haben ihren Ursprung in der MCA, in der Nähe der A. corticostriata und versorgen den kaudalen Teil des Striatum (Scremin, 2004). Diese Gefäße sind als Äquivalent zu den Aa. lenticulostriatae (Aa. centrales anterolaterales) des Menschen zu sehen (Scremin, 2004). Die MCA verläuft über die laterale Oberfläche der Hemisphäre.

Der Verlauf der MCA bei den von mir untersuchten Lister hooded-Ratten glich dem Verlauf der MCA bei Sprague-Dawley Ratten in Scremins (2004) Beschreibung.

In meiner Arbeit habe ich Klassifikationen für die Äste einzelner Teile der MCA und ihren parietalen Ast erstellt. Diese Einteilung basiert auf der groben Gliederung in einen proximalen und einen distalen Teil (proximaler Teil = Teil der MCA ventral der Fissura rhinalis; distaler Teil = Teil der MCA dorsal der Fissura rhinalis) in Anlehnung an Niiro et al. (1996) (welcher Sprague-Dawley Ratten untersucht hat) und eine weitere Unterteilung des distalen Teils in einen frontalen, parietalen und eventuell einen piriformen und temporalen Ast in Anlehnung an Rubino et Young (1988) (welche ebenfalls Sprague-Dawley Ratten untersucht haben).

Anschließend wurden die Äste in einzelnen Teilbereichen untersucht. Insgesamt sind die Äste in sechs von mir definierten Arealen analysiert worden: kaudale Äste im proximalen Teil der MCA, rostrale Äste im proximalen Teil der MCA, kaudale Äste im distalen Teil der MCA, piriforme Äste (im distalen Bereich), superiore Äste am parietalen Ast der MCA, inferiore Äste am parietalen Ast der MCA. Es wurden einzelne besondere Äste analysiert, unabhängig von den Arealen, so z. B. die A. corticoamygdaloidea und der temporale Ast.

Zu den groben Einteilungen, die ich aus vorhandenen Veröffentlichungen übernommen habe (Scremin, 2004; Niiro et al., 1996; Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988), wurden weitere objektive Kriterien definiert (siehe Materialien und Methoden).

Der proximale Teil der MCA und die A. corticoamygdaloidea:

Der proximale Abschnitt der MCA ist der Abschnitt vom Ursprung bis zum Schnittpunkt mit der Fissura rhinalis. Durchschnittlich schneidet die MCA die Fissura rhinalis bei Lister hooded-Ratten nach 5,4 mm.

In der von mir erstellten Klassifikation konnte man ein bis drei rostrale Äste beschreiben (mit einer Mindestlänge von 3 mm). Die Notwendigkeit von eindeutigen Kriterien (hier die Mindestlänge) wurde bereits angesprochen. Erst durch die Einführung von Mindestlängen ist aus meiner Sicht eine objektive prozentuale Zuordnung sinnvoll.

In der von Niiro et al. (1996) erstellten Klassifikation für den proximalen Teil der MCA (106 männliche Sprague-Dawley Ratten) wird behauptet, dass es nur einen proximalen Hauptast gibt, der in anteriore Richtung entlang des Tractus olfactorius verläuft. In dieser Veröffentlichung wurde jedoch kein eindeutiges Kriterium festgelegt, welche Äste als Hauptast definiert wurden. Der Unterschied der Anzahl der rostralen Äste im proximalen Teil der MCA könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Arbeit Lister hooded-Ratten verwendet wurden, während Niiro et al. (1996) Sprague-Dawley Ratten untersuchte. Liegt ein Ast vor, so läuft dieser entlang des Tractus olfactorius (Rieke et al., 1981) und versorgt letztendlich neben dem Tractus olfactorius den rostralen Teil des Caudatoputamen. Rieke et al. (1981) beschreiben in ihrer Veröffentlichung, dass das Caudatoputamen und der Globus pallidus insgesamt von bis zu sechs Ästen aus der MCA sowie von Ästen aus der ACA oder von Ästen direkt aus dem Circulus arteriosus Willisii versorgt werden.

Für die kaudalen Äste im proximalen Teil der MCA wurde in dieser Dissertation eine Mindestlänge von 5 mm definiert mit folgendem Ergebnis (Abbildung 74):

- drei von 43 Gehirnen hatten im proximalen Teil der MCA keinen kaudalen Ast (7 %);
- 23 von 43 Gehirnen hatten einen kaudalen Ast (53 %) (durchschnittliche Länge 7,16 mm; 15 von 43 Gehirnen hatten zwei kaudale Äste (35 %) (durchschnittliche Länge des unteren Astes 7,72 mm; durchschnittliche Länge des oberen Astes 6,92 mm);
- zwei von 43 Gehirnen hatten drei kaudale Äste (5 %) (durchschnittliche Länge des unteren Astes 7,16 mm; durchschnittliche Länge des mittleren Astes 6,29 mm; durchschnittliche Länge des oberen Astes 5,98 mm).

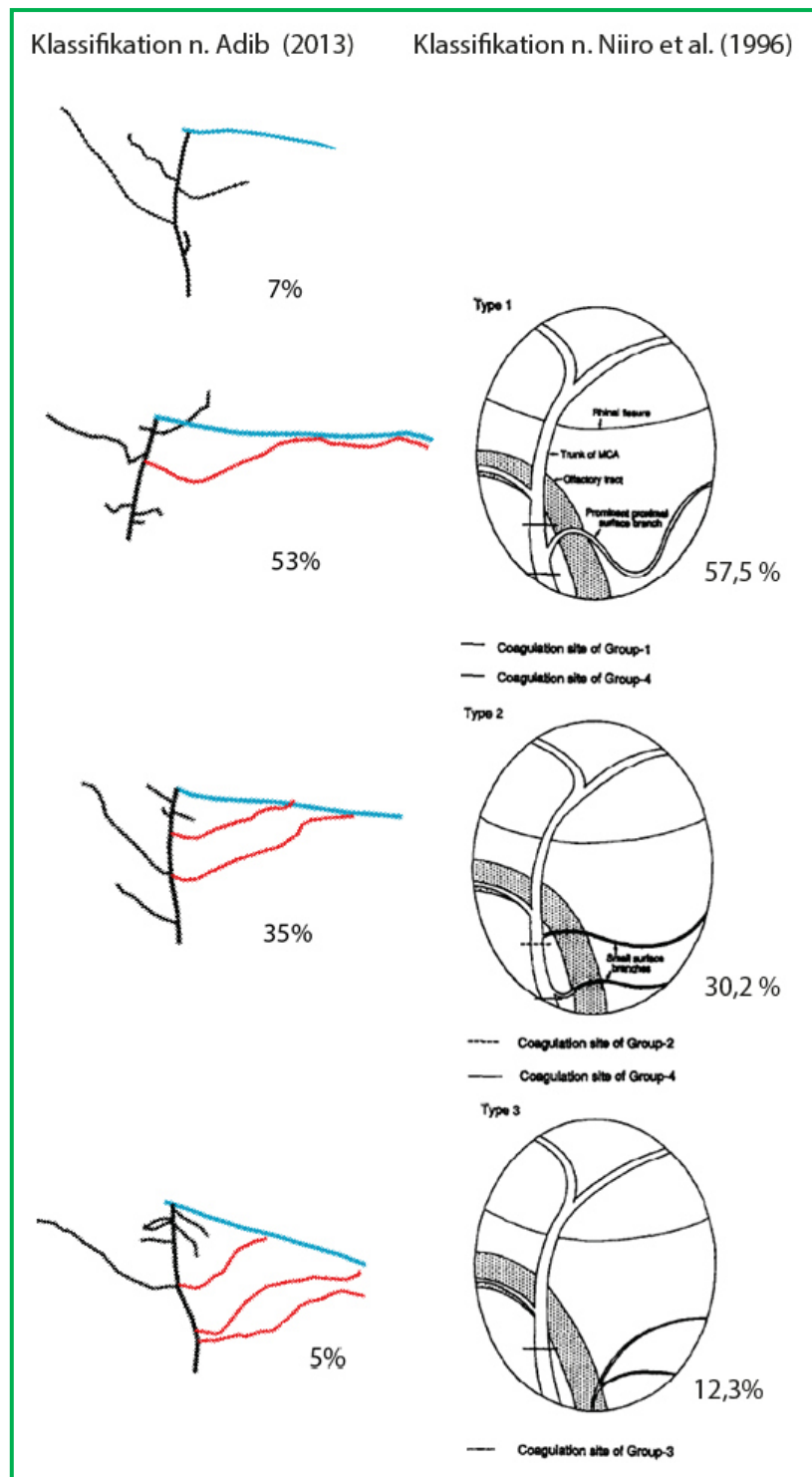


Abbildung 74: Vergleichende schematische Darstellung der nach hinten ziehenden Äste im proximalen Teils der A. cerebri media zwischen Lister hooded-Ratten (links) und Sprague-Dawley Ratten (rechts); blau: rhinale Fissur, rot: nach kaudal verlaufende Äste.

In der Veröffentlichung von Niros et al. (1996) wurde eine variable Anzahl an proximalen Hauptästen, die nicht mittels objektiver Kriterien definiert wurden, in die posteriore Richtung (dies entspricht den von mir definierten kaudalen Ästen im

proximalen Teil der MCA) beschrieben (Abbildung 74). Sie wurden in drei Typen eingeteilt: Typ 1: ein proximaler oberflächlicher Hauptast mit oder ohne kleineren Gefäßen (57,5 %); Typ 2: kein proximaler oberflächlicher Hauptast, aber zwei oder mehrere kleine oberflächliche Äste (30,2 %); Typ 3: kein proximaler oberflächlicher Hauptast, der von der MCA ausgeht, aber oberflächliche Äste, die neben dem Ursprung der MCA entspringen und direkt aus der A. carotis interna kommen (12,3 %).

Typ 1 nach der Niiro-Einteilung entspricht den Lister hooded-Ratten mit einem kaudalen Ast und die Häufigkeit ist sehr ähnlich zwischen den beiden Rattenstämmen (Niiro 57,5 %; meine Klassifikation 53 %). Typ 2 und Typ 3 lassen sich nur bedingt nachvollziehen. Hier lag nach Niiro et al. (1996) kein Hauptast vor. Nach meiner Analyse war nur in drei der analysierten Gehirne (7 %) kein kaudaler Ast über 5 mm nachzuweisen. Diese entsprechen am ehesten Typ 3, da diese eine A. corticoamygdaloidea aufgewiesen haben (Niiro beschrieb anstatt der A. corticoamygdaloidea einen Ast, der neben dem Ursprung der MCA oder aber direkt aus der A. carotis interna entsprang).

Ein großer Unterschied lag in Gehirnen mit zwei und drei kaudalen Ästen über 5 mm vor. Zwei oder drei kaudale Äste über 5 mm konnten in 40 % der von mir untersuchten Gehirne nachgewiesen werden. In der Veröffentlichung von Niiro et al. (1996) ist diese Konstellation bei Sprague-Dawley Ratten nicht erfasst worden, wird aber in dieser Dissertation für Lister hooded-Ratten erstmals neu definiert.

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl der nach kaudal verlaufenden Äste vom Vorhandensein einer corticoamygdaloiden Arterie abhängig ist. Diese ist in 37 von 43 Fällen (86 %) vorhanden. Ihre durchschnittliche Länge beträgt 6,9 mm. Von den Gehirnen, in denen nur ein nach kaudal verlaufender Ast im proximalen Teil der MCA vorhanden war, haben alle (23/23) eine A. corticoamygdaloidea (100 %). Von den Gehirnen, die zwei nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Teil der MCA aufwiesen, haben 12 von 15 (80 %) eine A. corticoamygdaloidea und von den Gehirnen, die drei nach kaudal verlaufende Äste im proximalen Teil der MCA hatten, war in beiden Präparaten keine A. corticoamygdaloidea vorhanden (0 %). Von den Präparaten mit keinem kaudalen Ast im proximalen Teil der MCA lag in zwei Fällen eine A. corticoamygdaloidea (75 %) vor.

Die Anlage einer A. corticoamygdaloidea hat eine große Bedeutung für den Infarkt der MCA (ob auf natürlichem Weg oder experimentell verursacht). Diese Arterie kann nach MCA-Verschluss weiterhin die Areale kaudal des proximalen Teils der MCA mit Blut versorgen, da sie direkt aus der A. carotis interna entspringt und somit vom Infarkt nicht betroffen wäre. Ist sie hingegen nicht vorhanden, so werden diese Areale auch von Ästen der MCA versorgt und sind somit ebenfalls von einem MCA-Infarkt betroffen.

Die Beziehung zwischen der Anlage einer A. corticoamygdaloidea und der Anzahl der Äste nach kaudal lässt vermuten, dass diese Arterien sich bei der Angiogenese gegenseitig bedingen. Man weiß, dass bei der Angiogenese der Sauerstoffgehalt im Gewebe eine wichtige Rolle spielt. Ein niedriger Sauerstoffgehalt führt zur Ausbildung weiterer Gefäße. Somit könnte die A. corticoamygdaloidea dann ausgebildet werden, wenn der Sauerstoffgehalt im Gewebe abnimmt, z.B. infolge nur weniger kaudaler Äste.

Die Äste des distalen Teils der MCA:

Die distale MCA umfasst den Teilbereich von Fissura rhinalis bis zur Aufteilung in einen frontalen und einen parietalen Ast. Sie wurde bisher bei Sprague-Dawley Ratten in zwei Veröffentlichungen von Rubino et Young (1988) sowie von Fox et al. (1993) untersucht.

Diese Aufteilung, die sog. Y-Formation, lag in 100 % der von mir untersuchten Lister hooded-Ratten vor. Bereits hier gibt es einen Unterschied zu der Veröffentlichung von Rubino et Young (1988), in der in 5 % der Fälle kein dominanter frontaler Ast vorlag, sondern nur ein parietaler Ast, und somit keine Y-Formation nachzuweisen war. Des Weiteren lag die Aufteilung in frontalen und parietalen Ast in 2 % der untersuchten Sprague-Dawley Ratten unter der Fissura rhinalis. Auch bei den von mir untersuchten Ratten gab es einen Fall, bei dem die Aufteilung relativ proximal stattfand (Abbildung 50), diese befand sich aber dennoch über der Fissura rhinalis. Der Grund mag auch hier in den unterschiedlichen Rattenstämmen liegen, oder in der geringen Anzahl der untersuchten Lister hooded Ratten, die nicht ausreichte, um diese relativ seltene Formation zu sehen.

In den untersuchten Lister hooded-Ratten teilt sich die MCA nach durchschnittlich 8,17 mm ihres Verlaufs auf und schneidet die Fissura rhinalis nach durchschnittlich 5,4 mm.

Etwa 2,77 mm distal des Schnittpunktes mit der Fissura rhinalis erfolgte die Aufzweigung in einen frontalen Ast mit einer durchschnittlichen Länge von 6,64 mm und einen parietalen Ast mit einer durchschnittlichen Länge von 10,14 mm.

Vor ihrer Aufteilung gibt die MCA mehrere Äste nach kaudal und rostral (piriforme Äste) ab. Nach meinen Untersuchungen gab es zwischen null und drei piriforme Äste und zwischen null und fünf kaudale Äste im distalen Bereich der MCA über 2 mm.

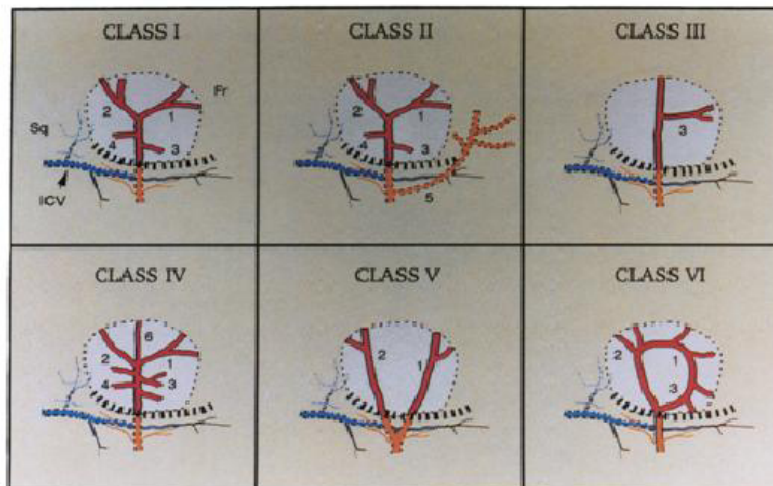
Fox et al. (1993) haben bei 263 ausgewachsenen männlichen Sprague-Dawley Ratten (Charles River, 300-400g) unter Anästhesie ein kraniales Fenster eröffnet, um den mittleren Teil der MCA zu analysieren. Dieses Fenster lag im Os frontale etwa 1-3 mm rostral und 1-3 mm dorsal von der Verbindungsstelle zwischen der Pars squamosa (Os temporale) und Os frontale. Dieser Ausschnitt wurde fotografiert und es wurden Zeichnungen angefertigt, die anschließend analysiert wurden. Es zeigte sich, dass sich die MCA in den meisten Fällen 1-5 mm über der V. cerebialis inferior in zwei Hauptäste teilt: in einen, der den frontalen Kortex und in einen, der den parietalen Kortex versorgt. In der Veröffentlichung wird darauf hingewiesen, dass diese sich in weitere Äste aufteilen, welche jedoch in dieser Studie nicht weiter untersucht wurden.

Fox et al. (1993) definierten sechs verschiedene MCA-Typen (Abbildung 75, oben). In 82,9% (218/263 Ratten) der untersuchten Tiere lag die oben beschriebene Bifurkation vor, die man auch als Y-Formation beschreiben kann.

Dieser als Klasse I beschriebene Typ besitzt bis zu drei Äste, die den frontalen Kortex, die Insel und/oder den temporalen Kortex versorgen. Die piriformen und kaudalen Äste im distalen Teil der MCA wurden demnach zusammengefasst. Insgesamt gab es bis zu vier Äste, wobei der frontale Ast und der parietale Ast ebenfalls als Äste gewertet wurden. Demnach gab es nur zwei weitere Äste, deutlich weniger als in meiner Klassifikation, in der es durchschnittlich etwa fünf Äste gab (wenn man den frontalen und den parietalen Ast hinzurechnet). Fox et al. (1993) haben jedoch nur die Äste in einem begrenzten Knochenfenster untersucht, während in dieser Arbeit der gesamte Verlauf betrachtet wurde.

Der als Klasse II bezeichnete Typ besitzt die gleichen Kriterien mit dem Unterschied, dass die MCA einen deutlichen Hauptast besitzt, welcher in den meisten Fällen zwischen Traktus olfactorius und der V. cerebialis inferior verläuft. Dieser Typ liegt in 2,3 % (6/263 Ratten) der Fälle vor.

Fox et al., 1993



Rubino et Young, 1988

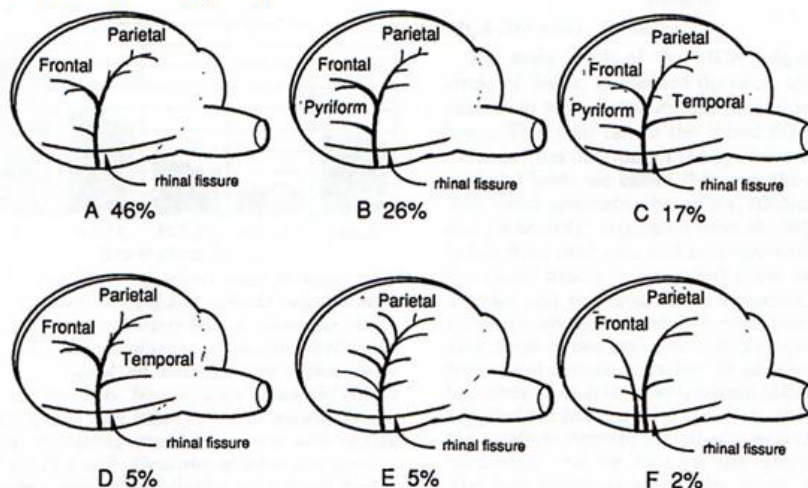


Abbildung 75: oben: Klassifikation nach Fox et al., (1993): Variationen der A. cerebri media in Sprague-Dawley Ratten; Fr: Os frontale, Sq: Pars squamosa (Os temporale), 1: frontaler Ast, 2: parietaler Ast, 3: frontoinsulärer Ast, 4. temporaler Ast, 5. weiterer Ast, der verschiedene Areale versorgen kann;

unten: Klassifikation nach Rubino et Young, (1988): Bei 65 Sprague-Dawley Ratten wurden die Hauptäste der A. cerebri media untersucht. Bei allen untersuchten Ratten, bis auf eine Ausnahme, befand sich die Bifurkation (Schnittpunkt zwischen frontalem und parietalem Ast) über der Fissura rhinalis.

Der dritte Typ (Klasse III) hat nur wenige Äste, die man durch das kraniale Fenster erfassen kann. Dieser besitzt auch die sog. Y-Formation, aber keinen durch das Fenster sichtbaren Ast, der die Insula oder den temporalen Kortex versorgt; oder er besitzt einen Ast, der eines dieser Areale versorgt, aber dafür keine deutliche (im kranialen Fenster

sichtbare) Y-Formation (Bifurkation) (2,7 % der Fälle, 7/263 Ratten). Postmortem wurde festgestellt, dass sich in den meisten dieser Fälle die Bifurkation oberhalb des kraniellen Fensters befand, also durchaus vorhanden, aber im kraniellen Fensterfeld nicht sichtbar war.

Eine tiefe Bifurkation, ähnlich der nach Rubino et Young (1988), wurde als Typ V bezeichnet, welcher bei 3,4 % der Ratten (9/263) vorlag. Teilweise waren beide Äste im kraniellen Fenster zu sehen, teilweise nur einer der beiden, da der andere außerhalb des kraniellen Fensters verlief. Typ III und Typ V beschreiben also Präparate, bei denen die Bifurkation sich besonders distal bzw. besonders proximal befand. Bei den Lister hooded-Ratten variierte ebenfalls die Lage der Bifurkation (durchschnittlich fand die Teilung nach 8,17 mm statt), jedoch befand sich, wie bereits erwähnt, die Bifurkation bei keinem der Präparate unterhalb der Fissura rhinalis.

In der Veröffentlichung von Fox et al. (1993) gab es in 4,9% der Ratten (13/263) innerhalb des kraniellen Fensters mehrere große Äste (Klasse IV). Insgesamt gab es vier oder mehr Äste proximal der Bifurkation, Trifurkation oder sogar Quadrifurkation, die den temporalen Kortex und die Insula versorgen.

Der letzte Typ (Klasse VI) zeichnet sich dadurch aus, dass eine Klasse I-Konfiguration vorlag, bei der jedoch bestimmte Äste miteinander eine Anastomose besitzen, z.B. eine Anastomose zwischen temporalem und parietalem Ast. Die Größe des dabei entstehenden Kreises ist sehr variabel. Diese Variation wurde bei den untersuchten Lister hooded-Ratten nicht beobachtet.

In der zweiten Studie (Rubino et Young, 1988) werden ebenfalls die Topografie des distalen Teils der MCA sowie die Lokalisation der Läsion nach Verschluss der Hauptäste der MCA (Abbildung 75, unten) beschrieben. Hierfür wurden 65 erwachsene Sprague-Dawley Ratten (300-500 g) mit Pentobarbital anästhesiert und die distale MCA okkludiert. Die Infarktgröße wurde mithilfe von Evans Blue sichtbar gemacht, welches durch eine femorale Vene injiziert wurde. Postmortal wurde nach Fixation der Gehirne in Formalin eine Klassifikation der MCA erstellt, die sechs verschiedene Typen (A-F) umfasst:

- Typ A: Bei 30 von 65 der untersuchten Ratten (46,2 %) lag eine klassische Bifurkation zwischen parietalem und frontalem Ast vor;

- Typ B: Bei 17 von 65 der untersuchten Ratten (26,1 %) gab es zusätzlich einen so genannten piriformen Ast, einen Ast der MCA (Typ B), der nach ventral verläuft und noch vor dem frontalen Ast abgegeben wird;
- Typ C: Bei 11 von 65 der untersuchten Ratten (16,9 %) gab es zu den oben beschriebenen drei Ästen noch einen vierten so genannten temporalen Ast (Typ C);
- Typ D: Er lag bei drei von 65 der untersuchten Ratten (4,6 %) vor und zeichnet sich dadurch aus, dass es einen frontalen, parietalen und temporalen Ast, aber keinen piriformen Ast gibt;
- Typ E: Er lag ebenfalls bei drei von 65 der Ratten (4,6 %) vor mit nur einem großen parietalen Ast und mehreren kleinen frontalen und kleinen temporalen Ästen;
- Typ F: Bei einer Ratte (1,5 %) ist festgestellt worden, dass die MCA sich unmittelbar nach Abgang vom Circulus arteriosus Willisii in einen frontalen und einen parietalen Ast aufteilt.

Aus den Befunden dieser Veröffentlichung wird ersichtlich, dass der "anatomische Typ" also die differenzierte Anlage der MCA-Äste von großer Bedeutung für die Infarktgröße und Infarktlokalisierung nach MCA-Okklusion ist.

In meinen Experimenten konnte ich bestätigen, dass sämtliche von mir untersuchten Gehirne die von Rubino et Young (1988) beschriebene Bifurkation besitzen (43/43) und ich daher den „frontalen“ und „parietalen“ Ast für meine Nomenklatur übernommen habe. In einigen der von mir untersuchten Präparate konnte auch ein temporaler Ast mit einer Mindestlänge von 4 mm nachgewiesen werden. Nach diesem Kriterium verfügen 17/42 Gehirne (40 %) über einen temporalen Ast, der nach Rubino et Young (1988) nur in 22 % der Sprague-Dawley Ratten vorgelegen hat.

Da die Klassifikation von Rubino und Young nur drei Äste sowie einen eventuellen piriformen Ast beschreibt, die MCA-Äste der Listerhooded-Ratten jedoch wesentlich komplexer gestaltet sind, habe ich eine eigene Klassifikation eingeführt. Diese umfasst zwischen null und drei piriforme Äste und zwischen null und fünf kaudale Äste im distalen Teil der MCA. Des Weiteren gab es in einigen Gehirnen einen temporalen Ast. Es gibt eine Reihe von Unterschieden zwischen den Befunden früherer Veröffentlichungen (Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988) und denen, die in meiner Untersuchung erhoben wurden. Zum Beispiel wurden unterschiedliche Rattenstämme

benutzt (Sprague-Dawley vs. Lister hooded-Ratten). Fox et al. (1993) klassifizierten außerdem nur die Äste im Knochenfenster, während Rubino et Young (1988) eine sehr einfache Einteilung verwendeten, die nicht über maximal vier Äste hinausgeht. Rubino et Young (1988) beschreiben zwar mehrere Äste, aber fassen diese in groben Gruppen (Gruppe I unter vier Äste, Gruppe IV über vier Äste) zusammen. Es wurde auch nicht erörtert, in wie vielen Fällen eine bestimmte Anzahl an Ästen vorliegt. Obwohl die Veröffentlichungen von Fox et al. (1993) sowie Rubino et Young (1988) den gleichen Rattenstamm verwenden, kommen sie teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen. So werden in der Veröffentlichung von Rubino et Young (1988) keine Präparate mit mehr als insgesamt vier großen Ästen (frontaler und parietaler Ast sind eingeschlossen) beschrieben, während in der Veröffentlichung von Fox et al. (1993) etwa 5 % der Präparate der Gruppe IV zugeordnet wurden (hier gab es vier oder mehr Äste, proximal der Bifurkation, Trifurkation oder sogar Quadrifurkation, die den temporalen Kortex und die Insula versorgen). Statistisch berechnet müssten aber mindestens drei der 65 untersuchten Ratten von Rubino et Young (1988) über vier MCA-Äste aufweisen.

Diese Unterschiede können auf der Tatsache beruhen, dass die Autoren keine eindeutig objektiven Kriterien für das Vorliegen eines großen Astes in deren Klassifikation aufgenommen haben. Obwohl in beiden Studien unterschiedliche Ansätze verfolgt wurden, sind einige der Aussagen durchaus vergleichbar. Die Infarktgröße sowie Infarktlokalisierung wird entscheidend durch die Funktionalität von Kollateralen und die Anastomosenbildung bestimmt und nicht nur von der anatomischen Anlage und topografischen Konstellation der Äste der ACA sowie der MCA.

Eine große Variationsbreite der MCA wird auch in der Veröffentlichung von Vincetelli et al. (1990 a + b) beim Menschen mitgeteilt. Die Autoren berichten, dass die Hauptaufteilung relativ früh stattfindet und in Form einer Bi-, Tri-, oder Quadrifurkation verläuft. Das Wissen um diese Variationen ist von Bedeutung für neurochirurgische Eingriffe, um Komplikationen zu vermeiden. Eine Trifurkation war auch gelegentlich bei den untersuchten Gehirnen von Listerhooded-Ratten zu beobachten (Abbildung 49-5). In einigen Hirnen hatte der temporale Ast (oder aber der erste superiore Ast des parietalen Astes) seinen Ursprung in der Y-Formation.

Der parietale Ast:

Der parietale Ast wurde bisher in keiner der zitierten Studien separat untersucht. Er scheint mir jedoch aus mehreren Gründen von Bedeutung zu sein. Er besitzt mehrere

Äste mit relativ großem Durchmesser (1 bis 7 inferiore Äste, 1 bis 6 superiore Äste). Diese Äste stellen über kleinere Äste die Mehrzahl der Anastomosen zwischen MCA und ACA sowie MCA und PCA dar. Lediglich einige wenige Anastomosen zwischen MCA und ACA werden über die Äste des frontalen Astes gebildet (Abbildung 65).

Der parietale Ast hatte eine durchschnittliche Länge von 10,14 mm. Er besitzt mehrere Äste, die ich als superiore und inferiore Äste bezeichnet habe. Wird eine Mindestlänge von 3 mm zugrunde gelegt, so besitzen 24 % der untersuchten Gehirne einen superioren Ast, 45 % zwei, 19 % drei und 10 % vier superiore Äste. Ein Präparat hatte sogar sechs superiore Äste. Diese Äste teilen sich weiter auf und gehen dann Anastomosen mit den Ästen der A. pericallosa azygos und der PCA ein.

Inferiore Äste gab es einen bis sieben bei einer durchschnittlichen Anzahl von 3,52. Diese Ergebnisse lassen sich leider nicht mit vorhandener Literatur vergleichen, da hierzu keine Studien in „pubmed“ zu finden sind. Auch die Hirnkarten von Paxinos et Watson (2007), die auf die Koordinaten der ACA bei der Wistar-Ratte eingehen, geben keine Auskunft über die Koordinaten der MCA einschließlich des parietalen Astes. Daher wurden die Koordinaten des parietalen Astes mithilfe von Hirnkarten berechnet und Flächen definiert, in denen der parietale Ast auf beiden Seiten zu finden ist (Abbildung 76).

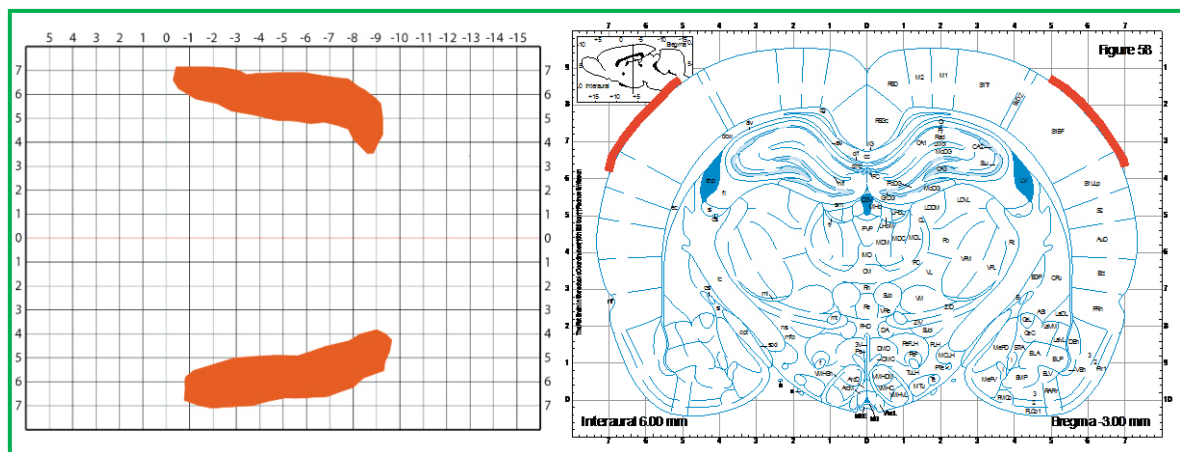


Abbildung 76: Die Koordinaten des parietalen Astes: links: Areal, in dem sich der parietale Ast in den von mir untersuchten Lister hooded-Ratten befindet (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach anterior bzw. posterior in mm; y-Achse: Abstand vom Punkt Bregma nach links lateral bzw. rechts lateral in mm); rechts: Die dritte Raumebene, die Tiefe, wurde im Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007) ermittelt; dementsprechend befindet sich der parietale Ast bei Bregma - 3 mm in dem orangenen Bereich (x-Achse: Abstand von dem Punkt Bregma nach lateral in mm; y-Achse: Tiefe in mm).

Diese erstellten Hirnkarten lassen sich nutzen, um das Versorgungsgebiet des parietalen Astes sowie der superioren und inferioren Äste zu analysieren.

D.2.5: Die kleinen Verästelungen – fraktale Strukturen:

Nach Erstellung meiner neuen Klassifikation der Äste musste ich erkennen, dass die kleineren Endäste, die letztlich die Anastomosen mit den Endästen der jeweils anderen Hirnarterie bilden, einer besonders hohen Variabilität unterliegen. Sie lassen jedoch eine gewisse Selbstähnlichkeit vermuten. Es handelt sich hier um eine fraktale Struktur (Mandelbrot, 1982). In „pubmed“ gibt es mehrere Studien, in denen die Arterien der Retina mittels fraktalen Analysen untersucht werden (Daxer, 1993; Masters, 2004; Macgillivray et al., 2007; Lim et al., 2009; Che Azemin et al., 2010; Cheung et al., 2010; Azemin et al., 2010; Grauslund et al., 2010; Doubal et al., 2010; Avakian et al., 2002; Kwa et Lobez, 2010; Stosic et Stosic, 2006) und die als Vorlage für diese Arbeit genutzt wurden.

Die Anzahl der Verzweigungsstellen der MCA liegt zwischen drei bis sechs. Ich habe diese Verzweigungen insbesondere in Bezug auf die Arterien untersucht, die mit der ACA anastomosieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem die Winkel zwischen den großen Hirnarterien und ihren Ästen ermittelt: eine der Beobachtungen war, dass die Winkel zwischen der MCA und ihren Ästen von proximal nach distal spitzer wurden. Die Winkel zwischen A. pericallosa azygos und ihren Ästen hingegen betrugen etwa $95^\circ (\pm 20^\circ \text{ in beide Richtungen})$.

Fraktale Konzepte sind oft in der Natur zu finden, wobei jedoch die Anzahl der Stufen von selbstähnlichen Strukturen begrenzt ist und häufig nur drei bis fünf beträgt. Beispiele aus der Biologie sind die fraktalen Strukturen bei Blumenkohl und Farnen. In der Geologie sind Küstenabschnitte und Bergketten ein gutes Beispiel für Fraktale, aber auch in dem Verlauf von Aktienkursen in der Wirtschaft spielen diese eine Rolle.

Fraktale Analysen wurden bisher noch nicht auf Hirngefäße angewendet, es gibt jedoch verschiedene Veröffentlichungen für die Analyse der Gefäße der Retina. In der Veröffentlichung von Cheung et al. (2010) wurde untersucht, ob die fraktale Dimension der Retinagefäße (vereinfacht gesagt die Komplexität und die Dichte der Retinagefäße) sich nach einem lakunären Infarkt verändert. Es zeigte sich, dass eine höhere fraktale Dimension mit dem lakunären Infarkt assoziiert ist. Eine Reihe weiterer Veröffentlichungen wendet fraktale Analysen auf die Gefäße der Retina an, um die

Veränderung der Gefäße im Alter (Azemin et al., 2010), die Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 (Grauslund et al., 2010; Avakian et al., 2002) und die Gefäße an sich zu untersuchen.

Ich habe diese Forschungsarbeiten als Vorlage für die Fraktalanalyse der Äste der ACA und MCA benutzt. Es gibt eine Vielzahl von Programmen, mit denen man mittels verschiedener Parameter Fraktale kreieren kann. Die Grundstruktur der Arterien wurde mit dem Programm Applet der Universität Innsbruck nachgestellt. Die großen Arterien lassen sich nur annähernd als Fraktal ausdrücken, da diese durch die Embryologie bogenförmig verlaufen. Die kleinen Arterien stellten an manchen Stellen nahezu ein perfektes Fraktal dar.

Es gibt viele Möglichkeiten, die Fraktalanalysen für die Analyse der Hirngefäße bei Lister hooded-Ratten zu nutzen. Man könnte beispielsweise die Dichte der Gefäße während des Alters untersuchen (angefangen beim Ratten-Embryo) und somit die Entwicklung beschreiben. Man könnte z. B. auch Fraktalanalysen für die Untersuchung von Veränderungen der Gefäße nach zerebrovaskulären Erkrankungen einsetzen, um Gefäßcharakteristika näher zu beschreiben.

D.2.6: Die Anastomosen:

Für die Auswirkungen von Gefäßokklusionen im Tierexperiment bei der Ratte, aber auch für die Auswirkungen des Schlaganfalls beim Menschen, ist es von großer Bedeutung, inwieweit die Blutversorgung durch Anastomosen mit nicht-okkludierten Arterien aufrechterhalten werden kann.

Die Bedeutung der Anastomosen zwischen den großen Hirngefäßen der Ratte konnte in mehreren Veröffentlichungen gezeigt werden (Coyle et Jokelainen, 1982; Coyle, 1984; Coyle, 1985; Coyle et Heistad, 1987; Coyle et Panzenbeck, 1990; Coyle et Heistad, 1991; Coyle, 1986; Coyle, 1987 a + b) und wurde auch beim Menschen untersucht (Vander Eecken et Adams, 1953; Liebeskind, 2003; Gillilan, 1974; Meyer et al., 1957; Meyer et al., 1954; Milisavljevic et al., 1986).

Bei den untersuchten Lister hooded-Ratten betrug die Anzahl der Anastomosen zwischen MCA und ACA zirka 24 pro Seite, die Anzahl der Anastomosen zwischen MCA und PCA lag bei etwa sieben. Die Anastomosen der einzelnen Äste des parietalen

Aste der MCA mit ihrer Umgebung betrugen zwischen 16 und 29 jeweils auf beiden Seiten. Dies erklärt die Tatsache, dass sich die Perfusion, welche mittels Laser-Speckle gemessen wurde, nach Okklusion einzelner Äste nicht veränderte. Durch die Autoregulation und Zunahme des Durchmessers der Anastomosen (Coyle, 1984; untersucht wurden Wistar-Ratten) kann die Durchblutung offensichtlich aufrechterhalten werden.

Die Anzahl der Anastomosen zwischen MCA und ACA sowie MCA und PCA wurde bereits in mehreren Veröffentlichungen bestimmt, so zum Beispiel in der von Coyle et al. (1982), die sechs 36 Tage alte und sechs 56 Tage alte anästhesierte Wistar-Ratten nach Latexfüllung der Hirngefäße ausgewertet haben. Sie stellten fest, dass die Gesamtzahl der Anastomosen zwischen ACA und MCA auf einer Seite über 29 beträgt und keine signifikanten Unterschiede zwischen der linken und rechten Hemisphäre bzw. zwischen den verschiedenen Altersgruppen vorlagen. Der Durchmesser der Anastomosen betrug weniger als 120 μm . In der Veröffentlichung von Coyle (1984) betrug die Anzahl der Anastomosen bei Wistar-Ratten der Kontrollgruppe ebenfalls rechts etwa 28 und links zirka 31, also durchschnittlich 29. Oliff et al. (1997) haben Anzahl und Durchmesser der Anastomosen zwischen ACA und MCA bei verschiedenen Rattenstämmen untersucht mit dem Ergebnis, dass Unterschiede zwischen den Rattenstämmen von verschiedenen Züchtern bestehen. Während die Sprague-Dawley Ratten von Simonsen durchschnittlich $35,5 (\pm 1,84)$ Anastomosen zwischen ACA und MCA hatten (bei $n = 14$) und die Anastomosen einen durchschnittlichen Durchmesser von $50,9 (\pm 4,1) \mu\text{m}$ hatten, hatten die Sprague-Dawley Ratten von Taconic durchschnittlich $40,2 (\pm 2,4)$ Anastomosen zwischen ACA und MCA bei einem durchschnittlichen Durchmesser von $48,0 (\pm 5,0) \mu\text{m}$ (bei $n = 13$), und die Sprague-Dawley Ratten von Charles River $38,5 (\pm 1,7)$ Anastomosen, bei einem durchschnittlichen Durchmesser von $48,3 (\pm 4,7) \mu\text{m}$ (bei $n = 12$).

In meiner Arbeit wurden die Fotos von 14 Lister hooded-Gehirnen in ein stereotaktisches Koordinatensystem projiziert und dort die Anastomosen zwischen MCA und ACA sowie zwischen MCA und PCA markiert. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Anastomosen im Bereich von Bregma 2 mm bis Bregma -9 mm zwischen 1 mm und 3 mm lateral befanden. Vor Bregma +2 mm und nach Bregma -9 mm

weichen sie stärker nach lateral ab (vor Bregma +2 mm um bis zu 5 mm lateral, und nach Bregma -9 mm um bis zu 7 mm lateral).

Die genaue Lokalisation der Anastomosen zwischen MCA und ACA, sowie zwischen MCA und PCA, wurde in den bisherigen Studien nur vage angegeben. In der Veröffentlichung von Coyle et Jokelainen (1982) wurde festgestellt, dass sich die meisten Anastomosen zwischen 2 mm und 3 mm lateral zur Mittellinie befanden. Hierfür wurden insgesamt 12 Wistar-Ratten untersucht. Wie genau die Lage der Anastomosen vermessen wurde, ist nicht näher erläutert.

Bedeutung der Anastomosen:

Die erstellten Hirnkarten der Anastomosen sind für weiterführende Untersuchungen der hämodynamischen Funktionalität von Anastomosen von Bedeutung. Kommt es zu einem Verschluss einer intrakranielle Arterie, so kann die Versorgung teilweise von kollateralen Arterien übernommen werden. Wichtig für die Blutversorgung durch Anastomosen sind der Abstand der Läsion von der Anastomose, die Anzahl der Anastomosen sowie der Durchmesser der Anastomosen, da mit abnehmendem Durchmesser auch der Gefäßwiderstand steigt (Berne et Levy, 2010). Während die Anzahl der ACA-MCA Anastomosen bei Wistar-Ratten um den Faktor 4-5 höher ist als beim Menschen, ist der Durchmesser der Anastomosen beim Menschen größer (200-600 µm versus 120 µm bei der Ratte) (vander Eecken et Adams, 1953). Je weiter man sich von der Anastomose entfernt, desto weniger kann diese die Blutversorgung im Falle einer Okklusion aufrechterhalten. Des Weiteren weiß man vom Menschen, dass der Zeitraum, über den sich der Verschluss bildet, von großer Bedeutung ist. Bei akuten Prozessen durch Thromben kann die Blutversorgung meist nicht ausreichend durch eine andere Arterie über Anastomosen geleistet werden, während sich bei chronischen Gefäßverengungen, z.B. durch Arteriosklerose, häufig das Lumen der Anastomosen mit der Zeit erweitert, so dass diese die Blutversorgung nahezu vollständig übernehmen können.

Inwieweit sich diese Anastomosen bei einer Okklusion der MCA bei Ratten verändern, haben Coyle et Heistad (1991) an zum Schlaganfall neigenden hypertensiven Ratten (SHRSP = stroke-prone spontaneously hypertensive) analysiert. Drei Wochen nach Okklusion der MCA war der Durchmesser des Lumens der einzelnen Anastomosen zur ACA um mehr als 50 % angestiegen. Einen Monat nach MCA-Verschluss lag eine messbar normale Durchblutung des betroffenen Versorgungsgebietes vor. Dies galt

jedoch nur für normotensive Ratten, bei hypertensiven Ratten war der Blutfluss durch die Anastomosen wesentlich geringer.

Ebenfalls untersucht wurde der Effekt von Coyle (1984) bei zehn alten Wistar- Ratten, bei denen der Durchmesser und die Länge der Anastomosen 20 Tage nach MCA-Verschluss untersucht wurden. Festgestellt wurde, dass es signifikant mehr kollaterale Arterien mit einem großen Durchmesser (60-120 μm) auf der okkludierten Seite als auf der nicht-okkludierten Seite gab, dafür aber weniger kollaterale Arterien mit kleinem Durchmesser (0-59 μm). Die Gesamtzahl der kollateralen Arterien war auf beiden Seiten nicht signifikant unterschiedlich. Die kollateralen Arterien auf der okkludierten Seite waren außerdem stärker gewunden, was für eine Längenzunahme von 24-29 % spricht.

Coyle et Heistad (1987) untersuchten an normotensiven Wistar-Kyoto Ratten (WKY) und an zum Schlaganfall neigenden hypertensiven Ratten (SHRSP), ob ein Verschluss der MCA eine andauernde Reduktion des zerebralen Blutflusses verursacht oder ob kollaterale Arterien den zerebralen Blutfluss normalisieren können. Die Ergebnisse zeigten, dass einen Monat nach Verschluss bei den normotensiven Wistar-Kyoto Ratten der zerebrale Blutfluss auf der okkludierten und der kontralateralen Hemisphäre gleich groß war.

In der gleichen Arbeit wurden außerdem die Folgen des MCA-Verschlusses zwischen normalen Wistar-Kyoto-Ratten und den SHRSP miteinander verglichen. Ohne Ausnahme hatten die SHRSP einen großen Infarkt im Versorgungsgebiet der MCA einen Monat nach Verschluss. Die linke Hemisphäre ipsilateral zur okkludierten MCA wog signifikant weniger als die rechte. Von den normalen Wistar-Kyoto-Ratten hatte keine einen sichtbaren Infarkt nach einem Monat. Das Gewicht der linken und rechten Hemisphäre war hier gleich.

Einen deutlichen Unterschied gab es in Bezug auf den Durchmesser der kollateralen Arterien von WKY und SHRSP. Während der Durchmesser der Anastomosen bei den WKY $50 \pm 1 \mu\text{m}$ betrug, erreichte er bei SHRSP lediglich $33 \pm 1 \mu\text{m}$. Zwischen der Anzahl der Anastomosen gab es keinen signifikanten Unterschied ($26 \pm 1 \mu\text{m}$ in WKY, $27 \pm 3 \mu\text{m}$ in SHRSP). Aber man kann hier einen Unterschied zur Arbeit von Coyle et

Jokelainen (1982) erkennen, in der eine Gesamtzahl der ACA-MCA Anastomosen von über 29 bei Wistar-Ratten beschrieben wird.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die arterielle Kollateralversorgung zwischen den intrakraniellen Hauptarterien von der Ausprägung der Anastomosen abhängt, nicht unbedingt nach Verschluss von Teilästen innerhalb eines Versorgungsgebiets.

D.2.7: Hirnkarten und Funktionelle Areale:

Hirnatlanten, vor allem der Hirnatlas von Paxinos et Watson (2007), sind von großer Bedeutung für die experimentelle Hirnforschung. Sie machen gezielte, stereotaktische Operationen möglich und man kann die genaue Lokalisation von funktionellen Arealen ermitteln. Bis heute konnte man jedoch keine Aussagen über die genaue Lokalisation einzelner Arterien bei Lister hooded-Ratten machen.

Ich habe die Lokalisation der ACA, des parietalen Astes der MCA und der Anastomosen zwischen MCA und ACA sowie MCA und PCA eingearbeitet. Diese unterliegen zwar einer hohen Variabilität, aber man kann durchaus eine sinnvolle Arterien-Hirnkarte erstellen, die Bereiche mit hoher Wahrscheinlichkeit definiert.

Die von mir erstellten Hirnkarten lassen sich für folgende Aspekte nutzen:

1. Man hat eine genauere Vorstellung von der arteriellen Topografie;
2. Die Arterien-Hirnkarten machen gezieltere Eingriffe möglich, denn man kann die Arterien nun an bestimmten Stellen stereotaktisch okkludieren;
3. Man hat eine genauere Vorstellung über den Verlauf und die Versorgungsgebiete der Arterien in Bezug auf die funktionellen Areale; somit lassen sich Vermutungen über Ausfälle nach Okklusionsversuchen machen.

Die ACA versorgt die Areale Cg1, Cg2, Cg3, IL, MO, VO, das anteromediale Fr2-Areal (Zilles et al., 1990) sowie das Septum, das mediale Striatum und Broca-Areal (Scremin, 2004). Ward et al. (1998) konnten zeigen, dass ACA-Infarkte bei Ratten zu einer verstärkten Reaktion auf auditive, visuelle und taktile Reize führen, die mit dem Ausmaß des Infarktes im anteromedialen Großhirn in Verbindung stehen. Diese Verhaltensänderung wurde bereits vorher von Brady et Nauta (1953) sowie Goddlett et al. (1982)

als „septal rage“ beschrieben und charakterisiert sich durch verstärkte Emotionalität, verstärkte Aggression und verstärkte Reaktion auf Reize.

Die neurologischen Ausfälle und Verhaltensänderungen nach MCA-Okklusion bei Ratten wurden in mehreren Veröffentlichungen untersucht (Andersen et al., 1991; Garcia et al., 1995; Grabowski et al., 1991, 1993; Markgraf et al., 1992, 1994; Marston et al., 1995; Okada et al., 1995; Ward et al., 1997; Yamamoto et al., 1988). Andersen et al. (1991) konnten herausfinden, dass nach MCA-Infarkt die Feinmotorik der kontralateralen Vorderpfote eingeschränkt ist (getestet wurde, wie viel Zeit die Ratte braucht, ein Stück Klebeband von der Vorderpfote zu entfernen). Okada et al. (1995) untersuchten das Verhalten von Ratten nach rechter MCA-Okklusion im sogenannten „radial arm maze“, in dem das räumliche Denken (bzw. räumliches Gedächtnis) untersucht wird. Es konnte gezeigt werden, dass nach MCA-Infarkt im Vergleich zu Scheinoperation das räumliche Gedächtnis deutlich eingeschränkt war.

Yamamoto et al. zeigten 1988, dass nach MCA-Okklusion folgende Ausfälle vorlagen: 1. deutliche Beeinträchtigung der Koordination, 2. Hemiplegie, 3. abnorme Stellung der Gliedmaßen, 4. deutliche Verschlechterung des Lernverhaltens.

Die häufigste Beeinträchtigung nach einem Schlaganfall beim Menschen ist eine Parese der oberen Extremitäten. Es gibt Modelle, mit denen man versucht hat, diese Ausfälle an Ratten zu simulieren. So wurden z.B. in der Veröffentlichung von Kleim et al. (2007) verschiedene Methoden verglichen. Das Ziel dieser Experimente ist es einerseits, den zugrunde liegenden Mechanismus des Wiedererlangens der verlorenen oder eingeschränkten Funktion zu verstehen, und andererseits Therapiekonzepte analysieren zu können. Man kann die funktionellen Karten mit den eingezeichneten Arterien nutzen, um erste Vermutungen über neurologische Ausfälle nach Okklusionsexperimenten zu machen. Diese können dann im Experiment überprüft werden. Die Diskrepanz zwischen Vermutung und tatsächlichen Ausfällen ist von besonderer Bedeutung, da sie vor allem durch die Anastomosen und Autoregulationsmechanismen hervorgerufen wird.

D.3: Bedeutung dieser Arbeit:

Diese Arbeit ist sicherlich in den Bereich der Grundlagenforschung einzuordnen. In dieser Arbeit wurden verschiedene Aspekte der Anatomie und des Verlaufs der großen und kleinen Arterien im Gehirn der Lister hooded-Ratte beschrieben und klassifiziert und in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet bzw. mit diesem reflektiert. Sie trägt dazu bei, die Anatomie und den Verlauf der Arterien besser zu verstehen, dadurch die Ergebnisse besser interpretieren bzw. die Versuche in Zukunft optimieren zu können.

Es wurden Klassifikationen der Hirngefäße bei Lister hooded-Ratten erstellt, die sich im Wesentlichen wie folgt zusammenfassen lassen:

1. Der Circulus arteriosus Willisii und die großen Hirnarterien: diese Strukturen sind zwischen verschiedenen Individuen relativ ähnlich, es gibt jedoch kleine Variationen;
2. Die Äste der großen Hirnarterien: diese unterliegen einer gewissen Variabilität;
3. Die kleinen Verästelungen: diese unterliegen einer sehr hohen Variabilität und wurden mithilfe fraktaler Analysen näher untersucht;
4. Die Anastomosen: diese haben eine gewisse Variabilität in Quantität und Lage.

Diese Ergebnisse lassen sich dazu nutzen, um beispielsweise Okklusionsversuche besser zu verstehen und zu interpretieren. Die erstellten Hirnkarten können helfen, gezieltere Eingriffe vorzunehmen und Vermutungen über neurologische Ausfälle bereits vor den Experimenten zu machen.

Für das Gesamtverständnis bleibt jedoch noch eine wichtige Frage offen: Wie kommt es zu der Entstehung dieser komplexen Strukturen und wie lassen sie sich erklären? Für den ersten Teil der Frage gibt es Erklärungsansätze, während der zweite Teil der Frage eher philosophischer Natur ist. Sicherlich spielen mehrere Ebenen eine wichtige Rolle. Die Anlage der Hirngefäße ist genetisch determiniert, ansonsten würden sich nicht die großen Hirngefäße und der Circulus arteriosus an sich zwischen den einzelnen Ratten ähneln. Durch Gefäßwachstumsprozesse und die Embryologie bilden sich komplexe Strukturen, die stark verzweigt sind (siehe Altmann, 1995 und Paxinos, 1994).

Während die Hauptäste klassifiziert wurden, ist die Objektivierung der kleinen Äste aufgrund einer sehr hohen Variabilität nur begrenzt möglich. Diese habe ich mithilfe von Fraktalen beschrieben. Die kleinen Äste bilden letztlich die Anastomosen, deren Bedeutung bereits angesprochen wurde.

Warum findet man in der Natur oft Fraktale? Diese Frage ist eher von philosophischer Natur. Fraktale Strukturen finden sich oft in der Natur, so z.B. in den Ästen von Bäumen, den Bronchien der Lunge, bei Farnen, Blumenkohl (siehe Romanesco) und auch in den Gefäßen (Abbildung 77). Ein Grund könnte sein, dass sich mithilfe von Fraktalen komplexe Strukturen anhand eines einfachen Bauplans konstruieren lassen. Spekulativ und stark vereinfacht kann man dazu sagen, dass beispielsweise ein relativ kleiner Genabschnitt ausreichen würde, um das Prinzip der Verästelung festzulegen, da diese Information einfach nur mehrfach wiederholt werden müsste (in der Mathematik bezeichnet man das wiederholte Anwenden des gleichen Rechenwegs als Iteration; Iterationen werden z.B. zur Berechnung von Fraktalen benutzt).

Es lässt sich nicht verleugnen, dass sich hinter dem Konzept der Fraktale in der Natur eine gewisse Ästhetik verbirgt. Und so möchte ich diese Arbeit mit einem Zitat von Albrecht Dürer (1528) beenden: „Denn wahrhaftig steckt die Kunst in der Natur, wer sie heraus kann reißen, der hat sie.“

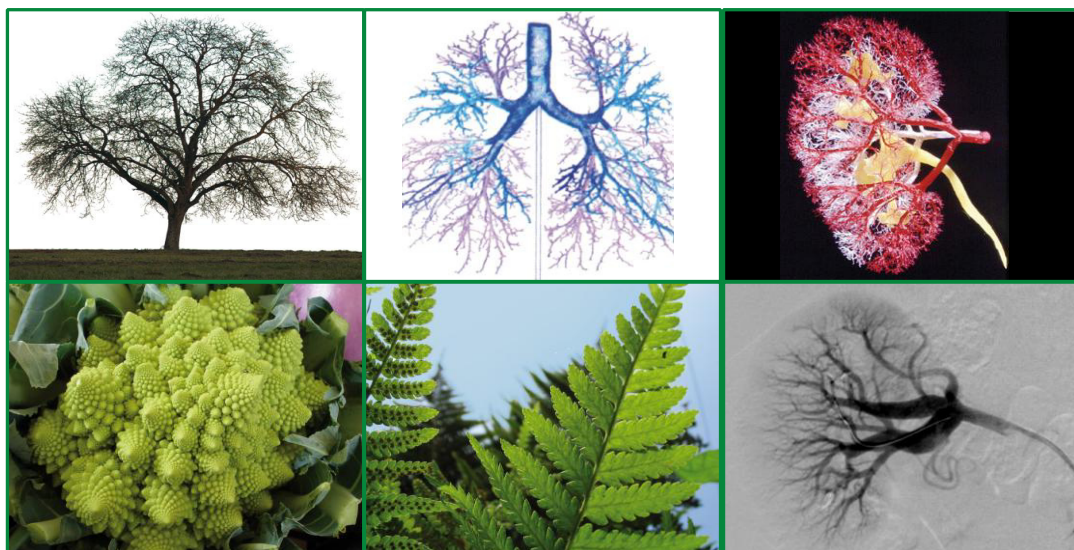


Abbildung 77: Fraktale Natur (Quellen: siehe Literaturverzeichnis).

E. Zusammenfassung:

Die Topographie der Äste der Arteria cerebri anterior und media bei „Lister hooded“-Ratten: Bedeutung für das Ausmaß eines Infarktes in diesen arteriellen Versorgungsgebieten

Einleitung: In der bisher vorhandenen Literatur gab es nur grobe Einteilungen für die Äste der ACA und MCA bei Ratten, welche vor allem an Sprague-Dawley Ratten (Fox et al., 1993; Rubino et Young, 1988; Niirö et al., 1996) vorgenommen wurden. Das Wissen um die Anatomie der Hirngefäße ist jedoch essentiell für die richtige Interpretation von Okklusionsexperimenten. Da Lister hooded-Ratten sich besonders gut für kognitive Experimente eignen, wurde die Anatomie der Hirngefäße dieser näher untersucht und dabei auch ein Zusammenhang zu Okklusionsversuchen der ACA hergestellt.

Methodik: Einundfünfzig männliche Lister hooded-Ratten ($n = 51$) wurden anästhesiert, mit einem Gemisch aus Latex und Zeichentusche (40 °C) perfundiert und deren Gehirn anschließend in Formalin nachfixiert und aus verschiedenen Perspektiven fotografiert. Die Arterien wurden ausgemessen und klassifiziert, des Weiteren mit den Hirnkarten von Paxinos et Watson (2007) fusioniert. Die Lage der Anastomosen wurde ermittelt und die kleinen Äste mit Hilfe von Fraktal-Analysen analysiert.

Ergebnisse:

Die ACA:

Die beiden proximalen ACA verschmolzen bei der Lister hooded-Ratte zur A. cerebri anterior azygos, die dann im „Knick“ zur A. pericallosa azygos wird. Die durchschnittliche Gesamtlänge der proximalen ACA, der A. cerebri anterior azygos und der A. pericallosa azygos betrug $15,83 \pm 1,24$ mm. Der Verlauf dieser Struktur schnitt durchschnittlich folgende Punkte: Bifurkation der A. carotis interna/Ursprung der ACA (-1,5/2li/8,5) bzw. (-1,5/2re/8,5); „Knick“ der ACA (1,5 /0/ 5,5) bis (2/0/6,5); der Punkt an dem die ACA Bregma schneidet (0/0/2,75), der Punkt an dem die ACA -1 Bregma schneidet (-1/0/2,25).

Durchschnittlich versorgten 2,71 ($\pm 0,7$) Äste (einschließlich der A. olfactoria) den rechten Bulbus olfactorius, 2,68 ($\pm 1,1$) die rechte Hemisphäre kaudal des Bulbus olfactorius, aber rostral von Bregma und 2,94 Äste ($\pm 1,33$) die rechte Hemisphäre kaudal von Bregma mit Blut. Des Weiteren wurden die „mittleren Äste“, die weder der rechten noch der linken Hemisphäre eindeutig zuzuordnen waren quantifiziert.

Die MCA:

Die Fissura rhinalis teilte die MCA bei Lister hooded-Ratten in einen proximalen und einen distalen Abschnitt. Der distale Abschnitt teilt sich wiederum in einen frontalen und einen parietalen Ast auf. Die durchschnittliche Gesamtlänge der MCA, einschließlich des parietalen Astes, betrug $18,38 \pm 1,14$ mm. Für die Klassifikation der MCA wurden sechs Areale definiert, in denen die Äste untersucht wurden: insgesamt gab es durchschnittlich 1,37 ($\pm 0,7$) kaudale Äste und 1,44 ($\pm 0,7$) rostrale Äste im proximalen Teil der rechten MCA, 1,62 ($\pm 0,9$) kaudale Äste und 1,55 ($\pm 0,9$) piriforme

Äste im distalen Teil der rechten MCA, sowie 2,24 ($\pm 1,1$) superiore Äste und 3,52 ($\pm 1,4$) inferiore Äste am parietalen Ast der MCA.

Kleine Äste, Anastomosen und funktionelle Areale:

Die kleineren Äste, die einer hohen Variabilität unterliegen wurden mithilfe von Fraktalanalysen analysiert, des Weiteren wurden die Anastomosen zwischen MCA und ACA, und MCA und PCA untersucht. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Anatomie und funktionellen Arealen hergestellt.

Diskussion: Die gewonnen Ergebnisse können für die richtige Interpretation von ACA- und MCA-Okklusionsversuchen und die Optimierung dieser genutzt werden, so konnte beispielsweise gezeigt werden, dass der Punkt (1,5/0/4,2) (Okklusionspunkt in Experimenten von PD Dr. H. Endepols) von Relevanz für den Abgang der Arterien, die den prälimbischen Kortex und das Septum versorgen, ist.

F. Literaturverzeichnis:

1. Ahmed DS, Ahmed RH (1967). The recurrent branch of the anterior cerebral artery. *Anat Rec.* 157(4): 699-700.
2. Alpers BJ (1959). Clinical reflections on the problem of cerebral vascular disease. *Trans Am Neurol Assoc.* 84: 1-10.
3. Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM (1959). Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 81(4): 409-418.
4. Altman J (1995). *Atlas of prenatal rat brain development.* Boca Raton Fla.: CRC Press.
5. Anderhuber F, Weiglein A, Pucher RK (1990). Trifurcations of the middle cerebral arteries. *Acta anatomica.* 137(4): 342–349.
6. Andersen CS, Andersen AB, Finger S (1991). Neurological correlates of unilateral and bilateral „strokes“ of the middle cerebral artery in the rat. *Physiology & behavior.* 50(2): 263–269.
7. Avakian A, Kalina RE, Sage EH, Rambhia AH, Elliott KE, Chuang EL, Clark JI (2002). Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res.* 24(4): 274-280.
8. Avci E, Fossett D, Aslan M, Attar A, Egemen N (2003). Branches of the anterior cerebral artery near the anterior communicating artery complex: an anatomic study and surgical perspective. *Neurol Med Chir.* 43(7): 329-333.
9. Azemin MZC, Kumar DK, Wong TY, Wang JJ, Mitchell P, Kawasaki R, Wu H (2010). Age-related rarefaction in the fractal dimension of retinal vessel. *Neurobiol Aging.* 33(1): 194
10. Back T (1998). Pathophysiology of the ischemic penumbra--revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol.* 18(6): 621-638.
11. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H (1986a). Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke.* 17(3): 472-476.
12. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H (1986b). Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke.* 17(3): 472-476.
13. Berger C, Dohmen C, Maurer MH, Graf R, Schwab S (2004). Cerebral microdialysis in stroke. *Nervenarzt.* 75(2): 113-123.

14. Berk ME (1961). *Brit. J. Radiol.* 34: 221.
15. Berne RM, Levy (2010). *Physiology* (6th ed., updated ed.). Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
16. Berrios-Otero CA, Wadghiri YZ, Nieman BJ, Joyner AL, Turnbull DH (2009). Three-dimensional micro-MRI analysis of cerebral artery development in mouse embryos. *Magn Reson Med.* 62(6): 1431-1439.
17. Berry RG, Alpers BJ (1959). Anatomical studies of the circle of Willis. II. Vascular disorders of the brain. *Trans Am Neurol Assoc.* 84: 12-13.
18. Bevilacqua V, Cambo S, Cariello L, Mastronardi G (2005). A combined method to detect Retinal Fundus Features. Conference on EACDA.
19. Brady JV, Nauta WJ (1953). Subcortical mechanisms in emotional behavior: affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *Journal of comparative and physiological psychology.* 46(5): 339–346.
20. Broersen LM, Uylings HB (1999). Visual attention task performance in Wistar and Lister hooded rats: response inhibition deficits after medial prefrontal cortex lesions. *Neurosci.* 94(1): 47-57.
21. Brown JO (1966). The morphology of circulus arteriosus cerebri in rats. *Anat Rec.* 156(1): 99-106.
22. Che Azemin MZ, Kumar DK, Wong TY, Kawasaki R, Mitchell P, Wang JJ (2010). Robust Methodology for Fractal Analysis of the Retinal Vasculature. *IEEE Trans Med Imaging.* 30(2): 243-50.
23. Chen H, Chopp M, Vande Linde AM, Dereski MO, Garcia JH, Welch KM (1992 a). The effects of post-ischemic hypothermia on the neuronal injury and brain metabolism after forebrain ischemia in the rat. *J Neurol Sci.* 107(2): 191-198.
24. Chen H, Chopp M, Zhang ZG, Garcia JH (1992 b). The effect of hypothermia on transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12(4): 621-628.
25. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H, Balentine JD (1986). A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke.* 17(4): 738-743.
26. Cheung N, Liew G, Lindley RI, Liu EY, Wang JJ, Hand P, Baker M, Mitchell P, Wong TY (2010). Retinal fractals and acute lacunar stroke. *Ann Neurol.* 68(1): 107-111.

27. Cole DJ, Matsumura JS, Drummond JC, Schell RM (1992). Focal cerebral ischemia in rats: effects of induced hypertension, during reperfusion, on CBF. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12(1): 64-69.
28. Congdon ED (1922). Transformations of the aortic arch system during the development of the human embryo. *Contr. Embry. Varnegie Inst. Wash.* 14: 47-110
29. Coyle P (1982). Middle cerebral artery occlusion in the young rat. *Stroke.* 13(6): 855-859.
30. Coyle P (1984). Diameter and length changes in cerebral collaterals after middle cerebral artery occlusion in the young rat. *Anat Rec.* 210(2): 357-364.
31. Coyle P (1985). Interruption of the middle cerebral artery in 10-day-old rat alters normal development of distal collaterals. *Anat Rec.* 212(2): 179-182.
32. Coyle P (1986). Cerebral collateral patterns in normal Wistar rats. *Acta Physiol Scand Suppl.* 552: 5-8.
33. Coyle P (1987a). Dorsal cerebral collaterals of stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar Kyoto rats (WKY). *Anat Rec.* 218(1): 40-44.
34. Coyle P (1987b). Spatial relations of dorsal anastomoses and lesion border after middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 18(6): 1133-1140.
35. Coyle P, Heistad DD (1987). Blood flow through cerebral collateral vessels one month after middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 18(2): 407-411.
36. Coyle P, Heistad DD (1991). Development of collaterals in the cerebral circulation. *Blood Vessels.* 28(1-3): 183-189.
37. Coyle P, Jokelainen PT (1982). Dorsal cerebral arterial collaterals of the rat. *Anat Rec.* 203(3): 397-404.
38. Coyle P, Jokelainen PT (1983). Differential outcome to middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHRSP) and Wistar Kyoto (WKY) rats. *Stroke.* 14(4): 605-611.
39. Coyle P, Odenheimer DJ, Sing CF (1984). Cerebral infarction after middle cerebral artery occlusion in progenies of spontaneously stroke-prone and normal rats. *Stroke.* 15(4): 711-716.
40. Coyle P, Panzenbeck MJ (1990). Collateral development after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. *Stroke.* 21(2): 316-321.

41. Daxer A (1993). The fractal geometry of proliferative diabetic retinopathy: implications for the diagnosis and the process of retinal vasculogenesis. *Curr Eye Res.* 12(12): 1103-1109.
42. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Reithmeier T, Ernestus R, Brinker G, Sobesky J, Heiss WD (2007). Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 38(1): 56-61.
43. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Staub F, Kracht L, Sobesky J, Neveling M, Brinker G, Heiss WD (2003). Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke.* 34(9): 2152-2158.
44. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM (2010). Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology.* 74(14): 1102-1107.
45. Dunker RO, Harris AB (1976). Surgical anatomy of the proximal anterior cerebral artery. *J Neurosurg.* 44(3): 359-367.
46. Durukan A, Tatlisumak T (2009a). Ischemic stroke in mice and rats. *Methods Mol Biol.* 573: 95-114.
47. Durukan A, Tatlisumak T (2009b). Ischemic stroke in mice and rats. *Methods Mol Biol.* 573: 95-114.
48. Duverger D, MacKenzie ET (1988a). The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J Cereb Blood Flow Metab.* 8(4): 449-461.
49. Duverger D, MacKenzie ET (1988b). The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J Cereb Blood Flow Metab.* 8(4): 449-461.
50. Ecker A (1951). *The normal cerebral arteriogram.* Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.
51. Endepols H, Backes H, Mies G, Graf R (2009). Anterior cerebral artery occlusion in rats: 1-year follow-up of structural and metabolic alterations using MRI and PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 29: 246 (Conference: 24th International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism/9th International Conference on Quantification of Brain Function with PET Location: Chicago, IL Date: JUN 29-JUL 03, 2009).

52. Endepols H, Sommer S, Backes H, Wiedermann D, Graf R, Hauber W (2010). Effort-based decision making in the rat: an (18F) fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography study. *J Neurosci.* 30(29): 9708-9714.
53. Farris EJ (1962). *The rat in laboratory investigation.* New York: Hafner.
54. Fauci A (2008). *Harrison's principles of internal medicine* editors, Anthony S. Fauci [et al.]. 17. Aufl. New York: McGraw-Hill Medical.
55. Fisher CM (1965). Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology.* 15: 774-784.
56. Fox G, Gallacher D, Shevde S, Loftus J, Swayne G (1993). Anatomic variation of the middle cerebral artery in the Sprague-Dawley rat. *Stroke.* 24(12): 2087-2092.
57. Fredriksson K, Auer RN, Kalimo H, Nordborg C, Olsson Y, Johansson BB (1985). Cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Neuropathol.* 68(4): 284-294.
58. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ (1995). Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke.* 26(4): 627-634.
59. Gautschi OP, Seule M, Cadosch D, Land M, Fournier J, Hildebrandt G (2009). Cerebral microdialysis: Options and limits. *AINS.* 44(4): 268-274.
60. Gillilan LA (1974). Potential collateral circulation to the human cerebral cortex. *Neurology.* 24(10): 941-948.
61. Ginsberg MD, Busto R (1989). Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke.* 20(12): 1627-1642.
62. Goodlett CR, Engellenner WJ, Burright RG, Donovick PJ (1982). Influence of environmental rearing history and postsurgical environmental change on the septal rage syndrome in mice. *Physiology & behavior.* 28(6): 1077-1081.
63. Grabowski M, Brundin P, Johansson BB (1993). Paw-reaching, sensorimotor, and rotational behavior after brain infarction in rats. *Stroke.* 24(6): 889-895.
64. Grabowski M, Nordborg C, Johansson BB (1991). Sensorimotor performance and rotation correlate to lesion size in right but not left hemisphere brain infarcts in the spontaneously hypertensive rat. *Brain research.* 547(2): 249-257.
65. Grauslund J, Green A, Kawasaki R, Hodgson L, Sjølie AK, Wong TY (2010). Retinal vascular fractals and microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 117(7): 1400-1405.
66. Green EC (1963). *Anatomy of the Rat.* New York: Hafner.

67. Greenberg M (2010). Handbook of neurosurgery. 7. Aufl. Tampa Fla: New York Thieme Medical Publishers.
68. Hara T, Mies G, Hossmann KA (2000). Effect of thrombolysis on the dynamics of infarct evolution after clot embolism of middle cerebral artery in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 20(10): 1483-1491.
69. Hata R, Maeda K, Hermann D, Mies G, Hossmann KA (2000). Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 20(6): 937-946.
70. Heiss WD, Graf R (1994). The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol.* 7(1): 11-19.
71. Hillen B, Hoogstraten HW, Van Overbeeke JJ, Van der Zwan A (1991). Functional anatomy of the circulus arteriosus cerebri (WillisII). *Bull Assoc Anat.* 75(229): 123-126.
72. Hölper B (2006). Kompendium Neurochirurgie. 1. Aufl. Rosenheim: pro INN-Verl
73. Hopwood SE, Parkin MC, Bezzina EL, Boutelle MG, Strong AJ (2005). Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 25(3): 391-401.
74. Hossmann KA (1998). Experimental models for the investigation of brain ischemia. *Cardiovasc Res.* 39(1): 106-120.
75. Kaplan HA (1965). The lateral perforating branches of the anterior and middle cerebral arteries. *J Neurosurg.* 23(3): 305-310.
76. el Khamlichi A, Azouzi M, Bellakhdar F, Ouhcein A, Lahlaïdi A (1985). Anatomic configuration of the circle of Willis in the adult studied by injection technics. Apropos of 100 brains. *Neurochirurgie.* 31(4): 287-293.
77. Kleim JA, Boychuk JA, Adkins DL (2007). Rat models of upper extremity impairment in stroke. *ILAR J.* 48(4): 374-384.
78. Köhler W (1969). The task of Gestalt psychology. Princeton, N.J.: Princeton University Press.
79. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, Schöffski O (2006). Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke.* 37(5): 1179-1183.
80. Komiyama M, Nakajima H, Nishikawa M, Yasui T (1998). Middle cerebral artery variations: duplicated and accessory arteries. *AJNR.* 19(1): 45-49.

81. Krauss JK, Mundinger F, Volkmann J (2004). Tiefe Hirnstimulation: mit 53 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff.
82. Kumagai T, Walberer M, Nakamura H, Endepols H, Sué M, Vollmar S, Adib S, Mies G, Yoshimine T, Schroeter M, Graf R (2010). Distinct spatiotemporal patterns of spreading depolarizations during early infarct evolution: evidence from real-time imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 31(2): 580-592.
83. Kumral E, Bayulkem G, Evyapan D, Yuntun N (2002). Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: clinical and MRI findings. *Eur J Neurol.* 9(6): 615-624.
84. Kwa VIH, Lopez OL (2010). Fractal analysis of retinal vessels: peeping at the tree of life? *Neurology.* 74(14): 1088-1089.
85. Lazorthes G (1978). Cerebral vascularization and circulation: anatomic and physiologic peculiarities. *Physiopathology. Maroc Med.* 1(1): 11-17.
86. Lazorthes G, Gouazé A (1970). Functional concept of the circle of Willis. *C R Assoc Anat.* 149: 826-836.
87. Lazorthes G, Gouazé A, Santini JJ, Lazorthes Y, Laffont J (1971). The modelling of the circle of Willis. Role of compressions of the afferent arterial tracts in the movements of the cervical spine and the cephalic extremity. *Neurochirurgie.* 17(5): 361-378.
88. Liebeskind DS (2003). Collateral circulation. *Stroke.* 34(9): 2279-2284.
89. Lim SW, Cheung N, Wang JJ, Donaghue KC, Liew G, Islam FMA, Jenkins AJ, Wong TY (2009). Retinal vascular fractal dimension and risk of early diabetic retinopathy: A prospective study of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 32(11): 2081-2083.
90. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R (1989). Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 20(1): 84-91.
91. Macgillivray TJ, Patton N, Doubal FN, Graham C, Wardlaw JM (2007). Fractal analysis of the retinal vascular network in fundus images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (2007). 6456-6459.
92. Mandelbrot B (1982). Die fraktale Geometrie der Natur. Basel [u.a.]. Birkhäuser
93. Marinković S, Milisavljević M, Kovacević M (1986). Anatomical bases for surgical approach to the initial segment of the anterior cerebral artery. Microanatomy of Heubner's artery and perforating branches of the anterior cerebral artery. *Surg Radiol Anat.* 8(1): 7-18.

94. Markgraf CG, Green EJ, Hurwitz BE, Morikawa E, Dietrich WD, McCabe PM, Schneiderman N (1992). Sensorimotor and cognitive consequences of middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain research*. 575(2): 238–246.
95. Markgraf CG, Green EJ, Watson B, McCabe PM, Schneiderman N, Dietrich WD, Ginsberg MD (1994). Recovery of sensorimotor function after distal middle cerebral artery photothrombotic occlusion in rats. *Stroke*. 25(1): 153–159.
96. Marston HM, Faber ES, Crawford JH, Butcher SP, Sharkey J (1995). Behavioural assessment of endothelin-1 induced middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neuroreport*. 6(7): 1067–1071.
97. Masters BR (2004). Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 6: 427-452.
98. Masuhr K, Neumann M (2007). *Neurologie* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme
99. Mato M, Ookawara S, Namiki T (1989). Studies on the vasculogenesis in rat cerebral cortex. *Anat Rec*. 224(3): 355-364.
100. McDermott C, Kelly JP (2008). Comparison of the behavioural pharmacology of the Lister-Hooded with 2 commonly utilised albino rat strains. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32(8): 1816-1823.
101. Meyer JS, Denny-Brown D (1957). The cerebral collateral circulation. I. Factors influencing collateral blood flow. *Neurology*. 7(7): 447-458.
102. Meyer JS, Fang HC, Denny-Brown D (1954). Polarographic study of cerebral collateral circulation. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 72(3): 296-312.
103. Mies G (1993). Autoradiographic and biochemical imaging in cerebral ischemia. *Adv Exp Med Biol*. 333: 273-285.
104. Mies G (1997). Blood flow dependent duration of cortical depolarizations in the periphery of focal ischemia of rat brain. *Neurosci Lett*. 221(2-3): 165-168.
105. Mies G, Bodsch W, Paschen W, Hossmann KA (1986). Triple-tracer autoradiography of cerebral blood flow, glucose utilization, and protein synthesis in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 6(1): 59-70.
106. Mies G, Hermann D, Ganten U, Hossmann KA (1999). Hemodynamics and metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats before manifestation of brain infarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*. 19(11): 1238-1246.
107. Mies G, Iijima T, Hossmann KA (1993). Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport*. 4(6): 709-711.

108. Mies G, Ishimaru S, Xie Y, Seo K, Hossmann KA (1991). Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 11(5): 753-761.
109. Mies G, Kohno K, Hossmann KA (1994). Prevention of periinfarct direct current shifts with glutamate antagonist NBQX following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 14(5): 802-807.
110. Milisavljević M, Marinković S, Lolić-Draganić V, Djordjević L (1986). Anastomoses in the territory of the posterior cerebral arteries. *Acta Anat.* 127(3): 221-225.
111. Moffat DB (1961). The development of the posterior cerebral artery. *J Anat.* 95: 485-494.
112. Moffat DB (1962). The embryology of the arteries of the brain. *Ann R Coll Surg Engl.* 30: 368-382.
113. Moscow N, Michotey P, Slamon G (1974). Anatomy of the cortical branches of the anterior cerebral artery. In: Newton TH, Potts DG. *Radiology of the skull and brain*, vol 3. St Louis, CV Mosby. p. 1411-1420.
114. Nedergaard M, Diemer NH (1987). Focal ischemia of the rat brain, with special reference to the influence of plasma glucose concentration. *Acta Neuropathol.* 73(2): 131-137.
115. Niiro M, Simon RP, Kadota K, Asakura T (1996). Proximal branching patterns of middle cerebral artery (MCA) in rats and their influence on the infarct size produced by MCA occlusion. *J Neurosci Methods.* 64(1): 19-23.
116. Okada M, Tamura A, Urae A, Nakagomi T, Kirino T, Mine K, Fujiwara M (1995). Long-term spatial cognitive impairment following middle cerebral artery occlusion in rats. A behavioral study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism.* 15(3): 505-512.
117. Oliff HS, Coyle P, Weber E (1997). Rat strain and vendor differences in collateral anastomoses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 17(5): 571-576.
118. Oliff HS, Weber E, Miyazaki B, Marek P (1995). Infarct volume varies with rat strain and vendor in focal cerebral ischemia induced by transcranial middle cerebral artery occlusion. *Brain research.* 699(2): 329-331.
119. Olsen TS (1986). Regional cerebral blood flow after occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neurol Scand.* 73(4): 321-337.

120. Osborne KA, Shigeno T, Balarsky AM, Ford I, McCulloch J, Teasdale GM., Graham DI (1987). Quantitative assessment of early brain damage in a rat model of focal cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 50(4): 402-410.
121. Padget DH (1944). *The circle of Willis – its embryology and anatomy*. Ithaca: Comstock Publishing Co.
122. Papantchev V, Hristov S, Todorova D, Naydenov E, Paloff A, Nikolov D, Tschirkov A, Ovtcharoff W (2007). Some variations of the circle of Willis, important for cerebral protection in aortic surgery--a study in Eastern Europeans. *Eur J Cardiothorac Surg*. 31(6): 982-989.
123. Paxinos G (1994). *Atlas of the developing rat nervous system*. 2. Aufl. San Diego: Academic Press.
124. Paxinos G (2004). *The rat nervous system*. 3. Aufl. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press
125. Paxinos G, Watson C (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Amsterdam; Boston: Elsevier.
126. Payan HM, Levine S, Strebel R (1965). Effects of cerebral ischemia in various strains of rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 120(1): 208-209.
127. Perlmutter D, Rhoton AL (1978). Microsurgical anatomy of the distal anterior cerebral artery. *J Neurosurg.* 49(2): 204-228.
128. Popp A, Jaenisch N, Witte OW, Frahm C (2009). Identification of ischemic regions in a rat model of stroke. *PloS One*. 4(3): e4764.
129. Reid JL, Dawson D, Macrae IM (1995). Endothelin, cerebral ischaemia and infarction. *Clin Exp Hypertens*. 17(1-2): 399-407.
130. Reinstrup P, Ståhl N, Møllergård P, Uski T, Ungerstedt U, Nordström CH (2000). Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery*. 47(3): 701-709.
131. Rieke GK, Bowers DE, Penn P (1981). Vascular supply pattern to rat caudatoputamen and globus pallidus: scanning electronmicroscopic study of vascular endocasts of stroke-prone vessels. *Stroke*. 12(6): 840-847.
132. Riggs HE, Rupp C (1963). Variation in form of circle of Willis. The relation of the variations to collateral circulation: anatomic analysis. *Arch Neurol*. 8: 8-14.
133. Rubino GJ, Young W (1988). Ischemic cortical lesions after permanent occlusion of individual middle cerebral artery branches in rats. *Stroke*. 19(7): 870-877.

134. Schaltenbrand G und Wahren W (1992). Atlas for Stereotaxy of the human brain. Stuttgart: Thieme Verlag.
135. Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P (2000). Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 93(5): 808-814.
136. Scremin OU (2004). Cerebral Vascular System. In: Paxinos G (2004). The rat nervous system. 3. Aufl. Amsterdam, Boston: Elsevier Academic Press, p. 1167-1202.
137. Shigeno T, Teasdale GM, McCulloch J, Graham DI (1985). Recirculation model following MCA occlusion in rats. Cerebral blood flow, cerebrovascular permeability, and brain edema. *J Neurosurg.* 63(2): 272-277.
138. Shiraishi K, Simon RP (1989). A model of proximal middle cerebral artery occlusion in rat. *J Neurosci Methods.* 30(2): 169-174.
139. Sillesen H, Nedergaard M, Schroeder T, Buchardt Hansen HJ (1988). Middle cerebral artery occlusion in presence of low perfusion pressure increases infarct size in rats. *Neurol Res.* 10(1): 61-63.
140. Stevens RT (2005). Creating fractals. Hingham, MA: Charles River Media.
141. Stopford JS (1916a). The Arteries of the Pons and Medulla Oblongata. *J Anat Physiol.* 50(2): 131-164.
142. Stopford JS (1916b). The Arteries of the Pons and Medulla Oblongata: Part II. *J Anat Physiol.* 50(Pt 3): 255-280.
143. Stopford JS (1917). The Arteries of the Pons and Medulla Oblongata: Part III. *J Anat.* 51(Pt 3): 250-277.
144. Stosić T, Stosić BD (2006). Multifractal analysis of human retinal vessels. *IEEE Trans Med Imaging.* 25(8): 1101-1107.
145. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM (1981a). Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1(1): 53-60.
146. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM (1981b). Focal cerebral ischaemia in the rat: 2. Regional cerebral blood flow determined by [¹⁴C]iodoantipyrine autoradiography following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1(1): 61-69.

147. Teal JS, Rumbaugh CL, Bergeron RT, Segall HD (1973). Anomalies of the middle cerebral artery: accessory artery, duplication, and early bifurcation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 118(3): 567-575.
148. Trepel M (2006). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion mit 27 Tabellen.* 3. Aufl. München [u.a.]: Elsevier Urban & Fischer.
149. Umansky F, Juarez SM, Dujovny M, Ausman JI, Diaz FG, Gomes F, Ray WJ (1984). Microsurgical anatomy of the proximal segments of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery.* 61(3): 458–467.
150. Vander Eecken HM, Adams RD (1953). The anatomy and functional significance of the meningeal arterial anastomoses of the human brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 12(2): 132-157.
151. Vasović L, Milenković Z, Pavlović S (2002). Comparative morphological variations and abnormalities of circles of Willis: a minireview including two personal cases. *Neurosurg Rev.* 25(4): 247-251.
152. Vincentelli F, Caruso G, Andriamamonji C, Rabehanta P, Graziani N, Grisoli F (1990a). Modalities of origin of the middle cerebral artery. Incidence on the arrangement of the perforating branches. *J Neurosurg Sci.* 34(1): 7-11.
153. Vincentelli F, Caruso G, Andriamamonjy C, Rabehanta P, Graziani N, Grisoli F, Gouaze A, Vigouroux RP (1990b). Micro-anatomy of collateral perforating branches of the middle cerebral artery. *Neurochirurgie.* 36(1): 3-14.
154. Voljevic A, Kulenovic A, Kapur E, Talovic E, Vuckovic I, Luinovic A (2004). Presentation of variations in the anterior part of the circle of Willis as a result of MRI-angiography method. *Med Arh.* 58(6): 327-330.
155. Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE (1992). Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J Cereb Blood Flow Metab.* 12(2): 213-222.
156. Ward N M, Sharkey J, Brown VJ (1997). Assessment of sensorimotor neglect after occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *Behavioral neuroscience.* 111(5): 1133–1145.
157. Ward NM, Sharkey J, Marston HM, Brown VJ (1998). Simple and choice reaction-time performance following occlusion of the anterior cerebral arteries in the rat. *Exp Brain Res.* 123(3): 269-281.
158. Watts JW (1934). A Comparative Study of the Anterior Cerebral Artery and the Circle of Willis in Primates. *J Anat.* 68(Pt 4): 534-550.

159. Windle BC (1888). The Arteries Forming the Circle of Willis. J Anat Physiol. 22(Pt 2): 289-293.
160. Yamamoto M, Tamura A, Kirino T, Shimizu M, Sano K (1988). Behavioral changes after focal cerebral ischemia by left middle cerebral artery occlusion in rats. Brain research. 452(1-2): 323–328.
161. Yasargil M (1984). Microneurosurgery: in 4 vol. New York: Georg Thieme Verlag.
162. Zema W, Innes JRM (1963). Craigie's Neuroanatomy of the Rat. New York: Academic Press.
163. Zilles K, Zur Nieden K, Schleicher A, Traber J (1990). A new method for quenching correction leads to revisions of data in receptor autoradiography. Histochemistry. 94(6): 569–578.

Internetseiten:

1. Abbildung 87: Arterien der Niere
<http://www.bioengineering.canterbury.ac.nz/groups/kidney.shtml>
 (Zuletzt abgerufen 15.12.2011)
2. National Vital Report 2006, NVSS
http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_07.pdf
 (Zuletzt abgerufen 19.06.2014)
3. Abbildung 87: Romanesco
<http://www.ecoyards.com/seattle-gardening-blog/page/2/>
 (Zuletzt abgerufen 19.06.2014)
4. Gesundheitsbericht des Bundes 1998
http://www.gbebund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=200&tk2=260&p_uid=gast&p_aid=&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=260
 (Zuletzt abgerufen 19.06.2014)
5. Gesundheitsbericht des Bundes: OECD Health Data 2006
<http://www.gbe-bund.de/>
 (Zuletzt abgerufen 19.06.2014)
 Gesundheitsbericht des Bundes: Tabelle vom 21.07.2013
http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PRO?_XWD_202/4/xs_sortdim/D.000/a/F.IND550/_XVD_228

- (Zuletzt abgerufen 25.08.2013)
6. <http://www.gelifesciences.com/aptrix/upp01077.nsf/content/Products?OpenDocument&parentid=692202&moduleid=166083>
(Zuletzt abgerufen 15.12.2011)
 7. <http://www.grc.nasa.gov/WWW/RT/RT2002/6000/6712parsons.html>
(Zuletzt abgerufen 15.12.2011)
 8. Abbildung 87: Baum
<http://www.munsch-consult.ch/index.php?nav=methode>
(Zuletzt abgerufen 15.12.2011)
 9. Abbildung 87: Angiographie der Nierenarterien
http://www.nierenbuch.de/2_untersuchung/bilder/na-stenose-nach-aufdehnung.jpg
(Zuletzt abgerufen 19.06.2014)
 10. Abbildung 87: Farne
<http://www.sanibad-held.ch/17801/6464.html>
(Zuletzt abgerufen 10.06.2012)
 11. Abbildung 87: Bronchialbaum
<http://www.uniklinikum-giessen.de/all/print.php?page=15&site=107>
(Zuletzt abgerufen 15.12.2011)
 12. Programm Applet Fraktale (von Ostermann und Reisecker)
<http://techmath.uibk.ac.at/numbau/alex/applets2006/fraktale/index.html>
(Zuletzt abgerufen 10.06.2011)

G. Lebenslauf:



PERSÖNLICHE DATEN

Nationalität: deutsch
Geburtsort: Ratingen

Geburtsdatum: 07.11.1983
Familienstand: ledig

AUSBILDUNG

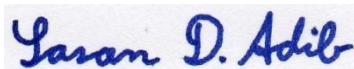
10/2013-heute	Assistenzarzt in der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen	Deutschland
10/2011-09/2013	Assistenzarzt in der Abteilung für Neurochirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München	Deutschland
10/2010-09/2011	Assistenzarzt in der Abteilung für stereotaktischen Neurochirurgie am Universitätsklinikum Freiburg	Deutschland
04/2010-06/2010	Medizinisches Staatsexamen Universität zu Köln	Deutschland
10/2009-01/2010	Unterassistent in der Abteilung für Neurochirurgie am Kantonspital St. Gallen im Rahmen des praktischen Jahres Universität St. Gallen	Schweiz
08/2009-10/2009	PJ in der Abteilung für Innere Medizin am Hospital Clinico San Carlos Universidad Complutense de Madrid	Spanien
06/2009-08/2009	PJ in der Abteilung für Innere Medizin am Tygerberg Academic Hospital University Hospital of the University of Stellenbosch	Südafrika
04/2009-06/2009	PJ in der Abteilung für Chirurgie am Imam Khomeini Hospital University of Medical Sciences of Teheran	Iran
02/2009-04/2009	Unterassistent in der Abteilung für Chirurgie am Spital Zimmerberg in Horgen im Rahmen des praktischen Jahres Lehrkrankenhaus der Universität Zürich	Schweiz
2004-2009	Medizinstudium an der Universität zu Köln Februar 2006: Physikum	Deutschland
2003-2004	Zivildienst bei der Johanniter-Unfallhilfe und Ausbildung zum Rettungshelfer	Deutschland
1994-2003	Theodor-Fließner Gymnasium Düsseldorf	Deutschland

FAMULATUREN

- 03/2008-04/2008 Famulatur in der Klinik für Psychiatrie der Universität zu Köln
- 07/2007-09/2007 Famulatur bei Dr. Rasseki (Allgemeinmedizin)
- 09/2006-10/2006 Famulatur am international-neuroscience-institute Hannover bei Professor Samii (Neurochirurgie)

AKTIVITÄTEN UND AUSZEICHNUNGEN

- WS 2011/2012 + SS 2012 Lehrpreis 2012: Wahl unter die besten 10 Dozentinnen und Dozenten in der Unterrichtsform „Unterricht am Krankenbett“ an der LMU München
- WS 2011/2012 Ärztlicher Dozent im Blockpraktikum Neurologie und Neurochirurgie 1 und 2 an der LMU München
- WS 2010/2011 Ärztlicher Dozent im praktischen Teil des Basis-Untersuchungskurses an der Universität Freiburg
- 10/2010 International Prof. Yalda Award for Excellence in Medical Sciences
- 08/2010 Koautor der Veröffentlichung: “Distinct spatiotemporal patterns of spreading depolarizations during early infarct evolution: evidence from real-time imaging. (Journal of cerebral blood flow and metabolism)”
- 06/2007 Präsentation eines Posters auf dem 2nd Interdisciplinary Max-Planck PhDnet Workshop (Thema: On the Topography of the Middle Cerebral Artery in Lister hooded-Rats: Relevance for Work with Focal Cerebral Ischemia Models)
- 08/2005-10/2005 Forschungsprojekt am Institut für Neurophysiologie bei Professor Heschler: Die Wachstumskinetik von embryonalen Stammzellen der Maus



Köln, 07.08.2014