

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Untersuchungen zu Veränderungen der Durchblutung des  
Gehirns bei unterschiedlichem Atmungsverhalten**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Zerweck, Leonie Katharina**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose  
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 04.09.2020

Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	8
1 Einleitung.....	11
1.1 Hintergrund und Motivation .....	11
1.2 Zerebrovaskuläres System.....	12
1.2.1 Anatomischer Überblick.....	12
1.2.2 Zerebraler Blutfluss.....	14
1.2.3 Zerebrovaskuläre Reaktivität .....	17
1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie .....	21
1.3.1 Grundlagen des BOLD-Effektes .....	21
1.3.1 Simultaneous Multi Slice Imaging .....	23
1.4 Moyamoya-Erkrankung .....	24
1.4.1 Epidemiologie .....	25
1.4.2 Ätiologie.....	25
1.4.3 Pathogenese und Symptomatik.....	25
1.4.4 Therapie und Prognose .....	26
1.4.5 Diagnostik.....	27
1.5 Wissenschaftliche Zielsetzung .....	28
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Probanden.....	29
2.2 Untersuchungsablauf .....	30
2.3 Experimentelles Design.....	30
2.3.1 Atmungsparadigma 1 (Variation der Dauer der Atempausen) .....	31
2.3.2 Atmungsparadigma 2 (Verlängerung der Dauer der Atmungs- Phasen) .....	32
2.3.3 Atmungsparadigma 3 (Variation der Atmungsinstruktionen).....	33
2.3.4 Atmungsparadigma 4 (Hyperventilation).....	35
2.4 Datenakquisition.....	37
2.5 Datenvorverarbeitung.....	38
2.5.1 Zeitliche Korrektur (Slice-Timing Correction) .....	39

2.5.2	Bewegungskorrektur (Realignment) .....	39
2.5.3	Räumliche Normalisierung (Spatial Normalization) und Segmentierung (Segmentation) .....	40
2.5.4	Räumliches Glätten (Spatial Smoothing) .....	41
2.6	Datenverarbeitung.....	41
2.6.1	Auswertung der BOLD-Signalverläufe .....	41
2.6.2	Visualisierung aktivierter Hirnregionen .....	43
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Exemplarische Darstellung der Datenanalyse einer einzelnen Messung 45	
3.2	Auswertung Atmungsparadigma 1 (Variation der Dauer der Atempausen).....	47
3.2.1	Auswertung der Atmungsaufzeichnung .....	47
3.2.2	Auswertung der BOLD-Signalverläufe .....	48
3.2.3	Überprüfung der Messergebnisse auf Reproduzierbarkeit .....	50
3.2.4	Auswertung des Signalverlaufs mit höherer zeitlicher Auflösung .	52
3.3	Auswertung Atmungsparadigma 2 (Verlängerung der Dauer der Atmungs-Phasen) .....	56
3.3.1	Auswertung der Atmungsaufzeichnungen .....	56
3.3.2	Auswertung der BOLD-Signalverläufe .....	56
3.4	Auswertung Atmungsparadigma 3 (Variation der Atmungsinstruktionen) 57	
3.4.1	Auswertung Atmungsparadigma 3a.....	58
3.4.2	Auswertung Atmungsparadigma 3b.....	61
3.5	Auswertung Atmungsparadigma 4 (Hyperventilation) .....	62
3.6	Retrospektive Signalbewertung anhand der Auswertungen der Atmungsbewegungen .....	64
3.7	Visualisierung aktivierter Hirnregionen .....	67
3.7.1	Vergleich der Aktivierungskarten in Abhängigkeit der Dauer der Atempausen.....	67
3.7.2	Vergleich der Aktivierungskarten eines gesunden Probanden und eines Moyamoya-Patienten .....	69
4	Diskussion .....	73

4.1	Einfluss der Dauer der Atempause .....	73
4.2	Beobachtungszeitraum des Signalanstiegs.....	77
4.3	Messung mit höherer zeitlicher Auflösung.....	77
4.4	Initialer Signalanstieg .....	78
4.5	Limitationen der Arbeit .....	84
4.6	Schlussfolgerungen.....	86
5	Zusammenfassung .....	88
	Abbildungsverzeichnis.....	91
	Tabellenverzeichnis.....	94
	Literaturverzeichnis .....	95
	Erklärung zum Eigenanteil.....	108
	Veröffentlichungen .....	109
	Danksagung .....	111

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Arteria basilaris
ACI	Arteria carotis interna
ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
ACT	Acetazolamid
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
ASL	Arterielle Spinmarkierung (Arterial Spin Labeling)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATS	Arteria temporalis superficialis
AV	Arteria vertebralis
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBF	Zerebraler Blutfluss
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
CVR <sub>R</sub>	Zerebraler Gefäßwiderstand
CVR	Zerebrovaskuläre Reaktivität
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine



DCE-MRI	Dynamische kontrastmittelbasierte Perfusions-MR (Dynamic Contrast-enhanced MRI)
DF	Distance Factor
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
DSC-MRI	Dynamische suszeptibilitätsgewichtete MR (Dynamic Susceptibility Contrast MRI)
EAS	Encephalo-Arterio-Synangiose
EDS	Encephalo-Duro-Synangiose
EEG	Elektroenzephalographie
EMS	Encephalo-Myo-Synangiose
EPI	Echo-Planar-Imaging
FA	Auslenkungswinkel (Flip Angle)
Fe	Eisen
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
FWHM	Full width at half maximum
Hb	Hämoglobin
ICP	Intrakranieller Druck
MAP	Mittlerer Aortendruck
MMD	Moyamoya Disease
MNI	Montreal Neurological Institute
MS	Multiple Sklerose
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRP	MR-Perfusion

MRT	Magnetresonanztomographie
NifTi	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck
PACO <sub>2</sub>	Alveolärer CO <sub>2</sub> Partialdruck
PaO <sub>2</sub>	Arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie (Positron Emission Tomography)
P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub>	Endtidaler CO <sub>2</sub> -Partialdruck
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
r	Gefäßdurchmesser
R	Gefäßwiderstand
SD	Schichtdicke
SMS	Simultaneous Multi Slice
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography)
SZ	Schichtanzahl
TA	Akquisitionszeit
TE	Echozeit
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TR	Repetitionszeit
TTP	Time to Peak
VOI	Volume of Interest

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Motivation

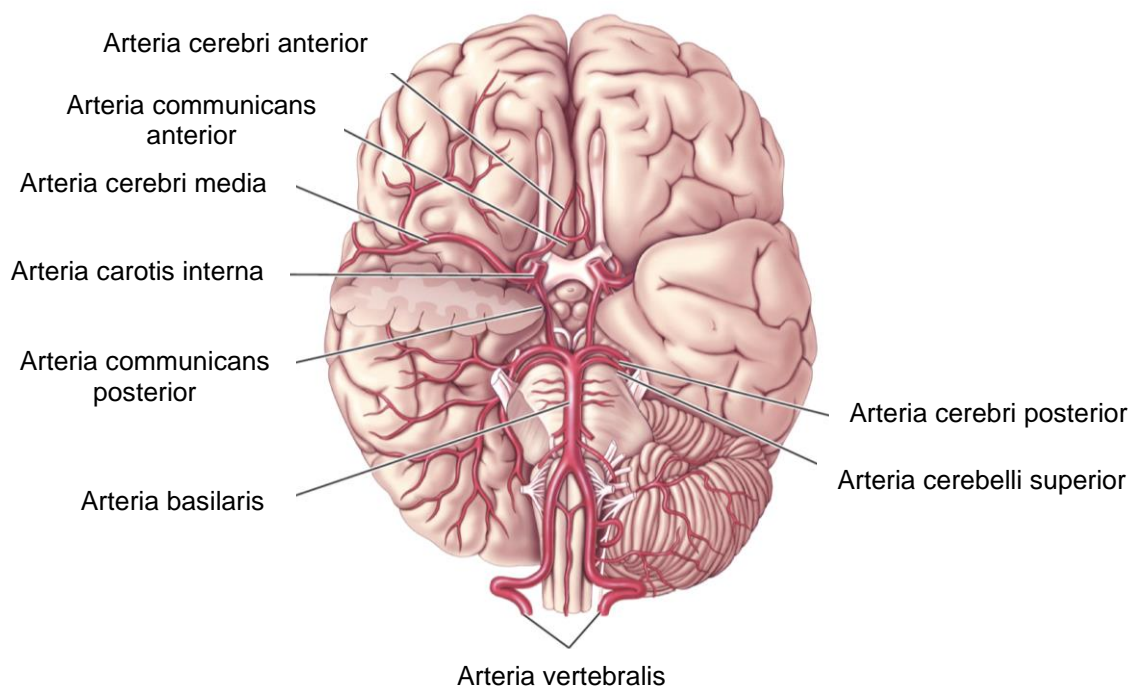
Moyamoya ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung, die mit einer fortschreitenden Stenosierung von Gehirnarterien einhergeht. Dies kann auf Grund mangelhafter zerebraler Perfusion zu vielseitiger klinischer Symptomatik bis hin zu transienten ischämischen Attacken und Schlaganfällen führen. Bei Moyamoya-Patienten ist für die prognostische Abschätzung des Schlaganfallrisikos und die Indikationsstellung therapeutischer neurochirurgischer Revaskularisationsmaßnahmen die Bewertung der zerebrovaskulären Reaktivität unter Einsatz funktioneller Bildgebungsmethoden erforderlich [1, 2]. Für die Untersuchung der zerebrovaskulären Reaktivität werden meist aufwändige und teure nuklearmedizinische Messverfahren eingesetzt, die nur gering verfügbar sind [3]. Eine alternative Methode stellt Hyperkapnie-getriggerte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dar [3]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass die Beurteilung der zerebrovaskulären Reaktivität von Moyamoya-Patienten mittels fMRT unter Verwendung kurzer Atempausen zur hyperkapnischen Stimulation vergleichbare Ergebnisse wie der diagnostische Goldstandard  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  Positronen-Emissions-Tomographie (PET) liefert [4].

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Gehirndurchblutung gesunder Probanden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei unterschiedlichem Atmungsverhalten. Es wurde beabsichtigt, die bestmöglichen Untersuchungsbedingungen für den klinischen Einsatz Atempause-getriggelter fMRT zur Darstellung der zerebrovaskulären Reaktivität bei Moyamoya-Patienten zu analysieren.

## 1.2 Zerebrovaskuläres System

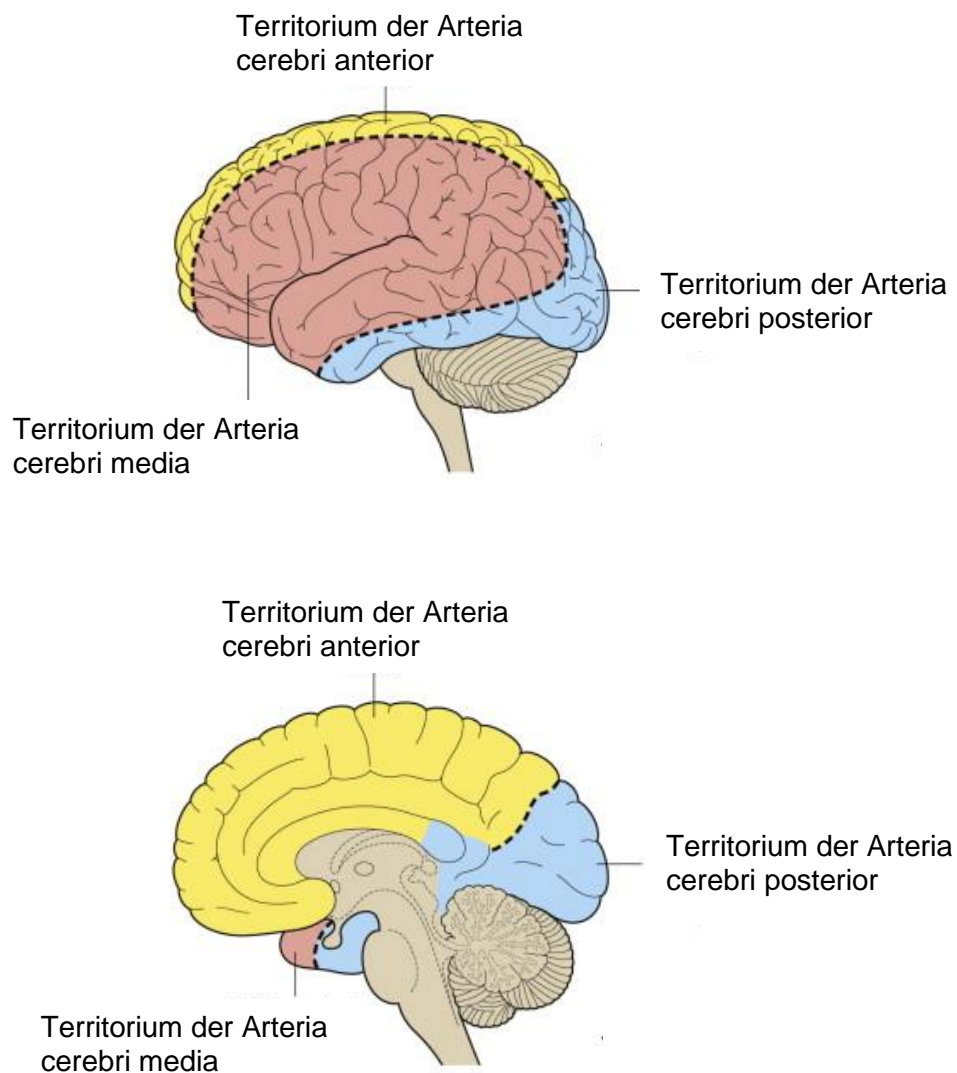
### 1.2.1 Anatomischer Überblick

Bei der Blutversorgung des Gehirns wird zwischen einem vorderen und einem hinteren Stromgebiet unterschieden. Das vordere Stromgebiet wird durch die paarigen Arteriae carotides internae (ACI) gebildet, die den Arteriae carotides communes am Trigonum caroticum entspringen. Es gewährleistet 75 % der Gehirndurchblutung [5, 6]. Die restlichen 25 % der Durchblutung werden von den beiden Arteriae vertebrales (AV) aufgebracht [5, 6], welche sich auf Höhe des Hirnstamms zur Arteria basilaris (AB) vereinigen. Aus den Arteriae carotides internae entspringen die Arteriae cerebri anteriores (ACA) und mediae (ACM) (Abb.1). Die Arteriae cerebri posteriores (ACP) entstammen der A. basilaris. Der circulus arteriosus Willisii stellt ein Anastomosennetz der beiden Stromgebiete dar.



**Abb. 1:** Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns [7]

Das Großhirn lässt sich in die vaskulären Versorgungsgebiete der ACA, der ACM und der ACP untergliedern (Abb. 2). Die Blutversorgung des Kleinhirns erfolgt durch die Arteriae cerebelli inferiores posteriores (PICA), die den Arteriae vertebrales entstammen, sowie die Arteriae cerebelli inferiores anteriores (AICA) und die Arteriae cerebelli superiores (SCA), welche Abgänge der Arteria basilaris darstellen.



**Abb. 2:** Vaskuläre Territorien der Arteria cerebri anterior, media und posterior [8]

Die Arterien verzweigen sich über Arteriolen (Durchmesser 10-30  $\mu\text{m}$ ) zu einem Kapillarbett (Durchmesser ca. 7  $\mu\text{m}$ ), in dem der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe erfolgt. Das Blut fließt dann weiter über Venolen (Durchmesser 30-50  $\mu\text{m}$ ) und Venen [9]. Diese entleeren sich in venöse Sinus, die zum größten Teil in die paarigen Vv. jugulares internae und zum kleineren Teil in vertebrale und spinale Abflüsse münden. Alle Gefäße mit Ausnahme der Kapillaren verfügen über glatte Muskelzellen, die den Durchmesser des Gefäßlumen regulieren können [10].

### 1.2.2 Zerebraler Blutfluss

Eine wichtige Größe der Beschreibung der Hirndurchblutung stellt der zerebrale Blutfluss (CBF) dar. Er gibt an, welches Blutvolumen pro Zeiteinheit durch eine bestimmte Masse an Hirngewebe fließt. Unter physiologischen Bedingungen beansprucht das Gehirn 15 % des Herzzeitvolumens, was bei einem 1500 g schweren Hirn einem zerebralen Blutfluss von 700-900 ml/min entspricht [11]. Bei der Durchblutung sind regionale Unterschiede feststellbar. Während die weiße Substanz mit ca. 23 ml/min/100g Gewebe relativ konstant durchblutet wird, variiert die Durchblutung der stoffwechselaktiveren grauen Substanz zwischen 80-140 ml/min/100g Gewebe [12].

Der zerebrale Blutfluss (CBF) wird maßgeblich durch den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und den zerebralen Gefäßwiderstandes ( $\text{CVR}_R$ ) bestimmt [13]:

$$\text{CBF} = \frac{\text{CPP}}{\text{CVR}_R}$$

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) berechnet sich wiederum aus der Differenz des mittleren Aortendrucks (MAP) und des intrakraniellen Drucks (ICP) [14]:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Der zerebrale Gefäßwiderstand wird primär durch den Gefäßdurchmesser der Arteriolen reguliert [15-17]. In Anlehnung an das Gesetz von Hagen-Poiseuille verhält sich der Gefäßwiderstand R näherungsweise proportional zum Kehrwert der vierten Potenz des Gefäßradius r [18]:

$$R \sim \frac{1}{r^4}$$

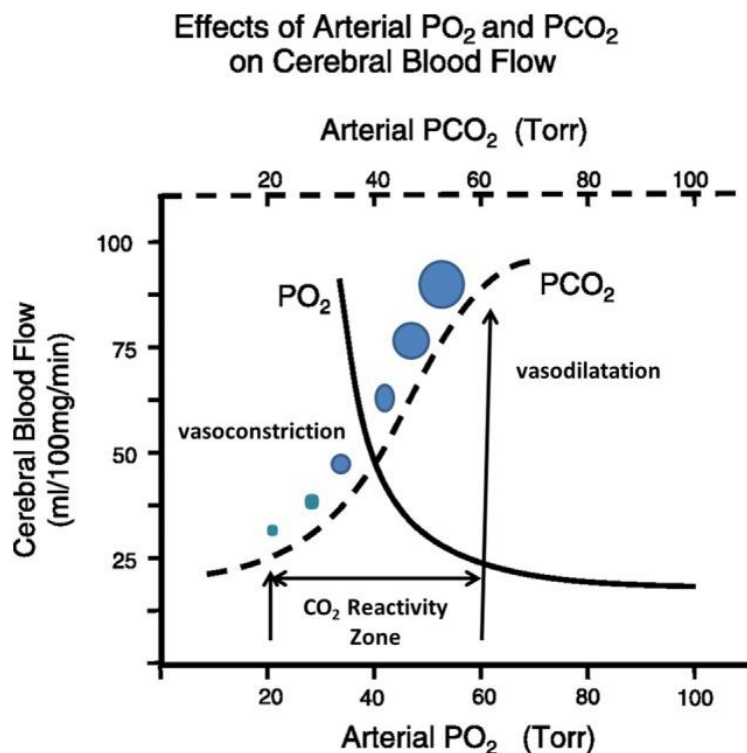
Die globale Regulation des Gefäßdurchmessers und somit der Gehirndurchblutung erfolgt im Wesentlichen adaptiv an den systemischen Blutdruck, sowie als Reaktion auf Änderungen des arteriellen Blutgasdrucks [19]. Nur geringfügige Bedeutung wird neurogenen Einflüssen des Sympathikus bzw. Parasympathikus zugeschrieben [12, 16, 20].

Die Autoregulation des Gefäßdurchmessers an den Blutdruck gewährleistet bei einem mittleren arteriellen Druck (MAP) zwischen 60 und 160 mmHg eine relativ konstante zerebrale Durchblutung. Unter- und oberhalb dieses Bereichs fällt, bzw. steigt der CBF annähernd linear [19]. Innerhalb des Autoregulationsbereichs reagieren die Gefäße auf Dehnung in Folge von Blutdruckerhöhung mit Vasokonstriktion und somit Erhöhung des Gefäßwiderstandes [21]. Dieser als Bayliss-Effekt bekannte Mechanismus bewirkt eine Verringerung der Perfusion [22]. Analog führt verminderter systemischer Blutdruck zu Vasodilatation und Steigung des zerebralen Blutflusses.

Die Regulation des Gefäßwiderstandes über den Blutgasdruck wird hauptsächlich durch den CO<sub>2</sub>-Partialdruck im arteriellen Blut (PaCO<sub>2</sub>) beeinflusst [23]. Dieser ist abhängig von der CO<sub>2</sub>-Produktionsrate im Gewebe und der CO<sub>2</sub>-Elimination über die Lungen [24]. Der Referenzbereich des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks liegt bei 35-45 mmHg [25]. Von Hyperkapnie wird ab einem arteriellen CO<sub>2</sub>-Partaildruck > 45 mmHg gesprochen. Die CO<sub>2</sub>-basierte Regulation erfolgt unabhängig vom MAP, solange dieser 50 mmHg nicht unterschreitet [12]. Hyperkapnie führt zu Dilatation der Hirngefäße und somit zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses. Analog bewirkt eine Abnahme des

CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (Hypokapnie) Vasokonstriktion und Verminderung des zerebralen Blutflusses. Die Änderung des CBF erfolgt global und proportional zur Vaskularisation des Gewebes. Zwischen der Änderung des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks im Blut (PaCO<sub>2</sub>) und der Änderung des zerebralen Blutflusses in gesundem Gewebe besteht eine sigmoidale Beziehung [26-35] (Abb. 3). Im Bereich des physiologischen arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks erfolgt die Änderung des CBF annähernd linear zur Änderung des PaCO<sub>2</sub>. Die maximale Reagibilität ist bei einem PaCO<sub>2</sub> von 40 mmHg zu erwarten [36]. Bei deutlich größeren oder kleineren CO<sub>2</sub>-Partialdrücken ist die Blutflussreagibilität geringer.

Der Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) im arteriellen Blut spielt bei der Regulation des zerebralen Gefäßwiderstandes nur eine untergeordnete Rolle [37]. Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im physiologischen Bereich zwischen 60-150 mmHg haben nur geringen Einfluss auf den globalen CBF [38] (Abb. 3). Erst das deutliche Unterschreiten des physiologischen PaO<sub>2</sub> führt zu einer Steigerung des globalen zerebralen Blutflusses [20].



**Abb. 3:** Änderung des Zerebralen Blutflusses in Abhängigkeit des arteriellen CO<sub>2</sub>- (PaCO<sub>2</sub>) und O<sub>2</sub>- (PaO<sub>2</sub>) -Partialdrucks (1 Torr = 1 mmHg) [39]



### 1.2.3 Zerebrovaskuläre Reaktivität

Die zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) beschreibt die Adaption des zerebralen Blutflusses an vasoaktive Stimulation [24, 40-42]. Die potentielle Durchblutungssteigerung des Gehirns, ausgehend von Ruheperfusion, wird als zerebrovaskuläre Reservekapazität bezeichnet [43].

Wie bereits beschrieben, führt vasodilatative Stimulation zu einer Steigerung der zerebralen Perfusion. Wenn die zerebrovaskuläre Reservekapazität in bestimmten Hirnregionen überschritten und die Durchblutung nicht mehr adaptiv gesteigert wird, kann sich dies als Steal-Phänomen äußern: Während globaler vasodilatatorischer Stimulation wird der Blutfluss einiger Gefäße, die eine größere vasodilatatorische Reserve aufweisen, auf Kosten der Perfusion vaskulärer Territorien mit verminderter zerebrovaskulärer Reservekapazität gesteigert [16, 22, 40, 44]. In den Gebieten mit verminderter zerebrovaskulärer Reservekapazität nimmt der zerebrale Blutfluss folglich paradoxerweise trotz vasodilatatorischer Stimulation ab [45]. Die zerebrovaskuläre Reaktivität ist in diesem Fall negativ [40, 46]. Diese Blutumverteilung zwischen benachbarten vaskulären Territorien ist neben der sigmoidalen Beziehung zwischen hyperkapnischem Stimulus und Blutflussänderung ein Grund, warum die zerebrovaskuläre Reaktivität nicht linear von der Stärke des vasoaktiven Stimulus abhängig ist [30].

Verminderte zerebrovaskuläre Reaktivität kann zur Einschätzung des Schweregrades zerebrovaskulärer Erkrankungen herangezogen werden und gilt als bedeutender Risikofaktor ischämischer Schlaganfälle [40, 47-54]. Die Beurteilung der CVR kann der Indikationsstellung neurochirurgischer Revaskularisationsmaßnahmen [1, 4, 36, 45, 55-58], sowie der Beurteilung des klinischen Outcomes nach zerebrovaskulären Interventionen dienen [45, 56-63]. Von zentraler Bedeutung ist die Ermittlung der CVR in der Diagnostik von Moyamoya-Patienten [1, 4]. Des Weiteren kann die Abschätzung der CVR bei Patienten mit Carotisstenose [3, 50, 64-66] oder zerebraler Mikroangiopathie [66, 67] Anwendung finden. Ferner wird verminderter CVR ein prognostisches Risiko

für die Erkrankung an Demenz zugesprochen [68, 69]. Potentielle Anwendungsgebiete der Bestimmung der CVR stellt auch die Diagnostik von Glioblastomen [70-73] sowie Multipler Sklerose (MS) [74, 75] dar.

### **1.2.3.1 Messung der zerebrovaskulären Reaktivität mittels vasoaktiver Stimulation**

Die zerebrovaskuläre Reaktivität lässt sich durch Ermittlung der zerebralen Perfusion vor und nach vasodilatativer Stimulation bestimmen [24, 59].

Goldstandard der zerebralen Perfusionsmessung im Rahmen der Untersuchung der CVR sind hierbei nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [3, 43, 59, 76-78] und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) [43, 77-79]. Weiterhin ist die Abschätzung der zerebralen Durchblutung mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) [35, 43, 52, 77, 78, 80, 81], Xenon-CT [43, 45, 48, 78, 82], CT- und MR-Perfusionsbildgebung [2, 59, 78, 81-83], sowie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) [2, 45, 77, 81, 84] möglich.

Nuklearmedizinischen Methoden wie PET und SPECT ermöglichen die Untersuchung der Perfusion des gesamten Gehirnvolumens und die Quantifizierung des Blutflusses [37, 78]. Nachteilig sind neben der Strahlenexposition die geringe Verfügbarkeit der Geräte bzw. Tracer, sowie die damit verbundenen hohen Kosten [3, 43, 59, 77, 85]. Transkranielle Dopplersonographie ist eine sehr gut verfügbare und günstige Methode [59, 77, 78]. Allerdings können nur große Arterien mit geringer räumlicher Auflösung dargestellt werden [3, 59, 77] und die Qualität der Messung ist abhängig vom Untersucher [59]. Bei der Xenon-CT ist die Strahlenexposition [78, 86], sowie das aufwändige, zeitintensive und mit Nebenwirkungen behaftete Inhalationsverfahren, das nicht von allen Patienten gut toleriert wird [59, 78], von Nachteil. CT-Perfusion zeichnet sich durch gute Verfügbarkeit und kurze Messzeiten aus, geht aber mit Strahlenexposition einher [59]. Ein Vorteil

magnetresonanzbasierter Perfusionsmessverfahren wie der dynamischen kontrastmittelbasierten Perfusions-MR (Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE-MRI)), der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten MR (Dynamic Susceptibility Contrast (DSC-MRI) und der arteriellen Spinmarkierung (Arterial Spin Labeling (ASL)) ist die fehlende Strahlenbelastung [2]. Während bei DCE und DSC gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verabreicht werden muss, kommt die ASL auch ohne den Einsatz körperfremden Kontrastmittels aus [59]. Mit diesem Verfahren kann jedoch die Abschätzung der Perfusion bei zerebrovaskulären Krankheiten mit ausgeprägten Kollateralkreisläufen erschwert sein [59, 78]. Funktionelle MRT ist ein sicheres, nichtinvasives und gut verfügbares Messverfahren, das die Ermittlung der CVR des gesamten Gehirns ermöglicht und sich durch relativ hohe zeitliche und räumliche Auflösung auszeichnet [77]. Ein Nachteil aller MR-basierten Verfahren ist, dass keine Patienten untersucht werden können, die allgemeine Kontraindikationen einer MR-Untersuchung aufweisen, wie beispielsweise Herzschrittmacher oder ferromagnetische Implantate [59].

Im Rahmen der Messung der CVR werden verschiedene vasodilatative Stimuli unterschieden [24, 77]:

- Injektion des exogenen Vasodilatans Acetazolamid (ACZ) [2, 24, 76, 78, 81, 87, 88]: ACZ wirkt als Inhibitor des Enzyms Carboanhydrase. Die gehemmte Umwandlung von  $H^+$ -Ionen und Hydrogencarbonat ( $HCO_3^-$ ) in  $CO_2$  und Wasser führt zu Azidose, was einen vasodilatativen Einfluss auf die zerebralen Arteriolen hat [43, 81].
- Senkung des MAP [24]: Die systemische Blutdruckreduktion führt, wie bereits beschrieben, im Gehirn zu reaktiver Vasodilatation um autoregativ ausreichende Durchblutung sicherzustellen [24, 89].
- Hyperkapnische Stimulation [2, 24]: Wie bereits erklärt, fungiert  $CO_2$  als sehr potenter Vasodilatator [23, 42, 90]. Hyperkapnische Zustände können durch die Inhalation  $CO_2$ -angereicherter Gase, durch Atempausen oder durch Rückatmung zuvor ausgeatmeter Luft induziert werden [24]. Während der Aussetzung der Atmung akkumuliert das im Körper produzierte  $CO_2$  im Blut, da kein Gasaustausch über die Lungen

stattfindet. Rückatmung führt zu vergleichbaren Effekten, da das mehrfach rückgeatmete Gas nicht mehr am Gasaustausch teilnimmt [24].

Jede der Methoden der vasodilatativen Stimulation weist verschiedene Vor- und Nachteile auf. Die Verabreichung von Acetazolamid zeichnet sich durch nur gering notwendige Mitarbeit der Patienten und die Möglichkeit präziser Dosierung aus [88]. Allerdings resultiert die Injektion gleicher Wirkstoffkonzentrationen Acetazolamid aufgrund unterschiedlicher Metabolisierungs- und Eliminationsraten in variablen Serumkonzentrationen und führt zu unterschiedlichen zerebrovaskulären Antworten [24]. Nachteilig sind des Weiteren die Invasivität des Verfahrens, sowie mögliche Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Nebenwirkungen [77, 91-96]. Auch die Verwendung von systemischen Blutdrucksenkern geht insbesondere für Patienten mit Vorerkrankungen mit Risiken und Nebenwirkungen einher [24]. Es führen ebenfalls gleiche Wirkstoffkonzentrationen zu Hypotonie variablen Ausmaßes [23]. Hinzu kommt die Schwierigkeit, die beobachteten Effekte des reaktiven Gefäßverhaltens von Effekten, die durch die Verabreichung des Blutdrucksenkers selbst verursacht wurden, zu trennen [97]. Die Inhalation CO<sub>2</sub>-angereicherter Gase mittels Atemmasken kann für die Patienten unangenehm sein und bedarf eines aufwändigen und gering verfügbaren Inhalationssystems, sowie eines Monitorings der Patienten während der CO<sub>2</sub>-Applikation [88]. Problematisch ist auch, dass inhalierte Gasgemische gleicher Konzentration nicht zu identischen Änderungen des PaCO<sub>2</sub> führen [77, 98]. Auch bei der Durchführung von Atempausen und Rückatmungstechniken ist die interindividuelle Variabilität der gemessenen CVR bei gleicher Dauer der Atempause bzw. Rückatmung nachteilig. Hierfür sind patientenspezifische Faktoren, wie unterschiedliche Metabolisierungsraten, variierende Lungengrößen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und pulmonalen Erkrankungen, sowie das Atmungsverhalten unmittelbar vor Aussetzung der Atmung verantwortlich [24]. Ein weiterer Nachteil der Verwendung von Atempausen ist die notwendige Kooperationsbereitschaft der Patienten. Da jedoch mittels Durchführung von Atempausen zur Ermittlung der CVR auch bei Kindern zuverlässige Messergebnisse erzielt werden konnten [99], scheint das

Verfahren bei einer großen Anzahl von Patienten durchführbar zu sein. Atempausen stellen das am einfachsten zu implementierende [36, 77, 100] und gleichzeitig ein sehr sicheres [77] und von Patienten gut toleriertes [101-103] Stimulationsverfahren dar, bei dem ohne zusätzliche Gerätschaften vergleichbare Ergebnisse wie mit aufwändigerer CO<sub>2</sub>-Inhalation erzielt werden können [100, 104].

#### **1.2.3.1.1 Einsatz von Atempausen zur Hyperkapnie-Stimulation**

Beim Einsatz von Atempausen wird zwischen Atempausen nach Expiration und Atempausen nach Inspiration unterschieden. Von Nachteil ist bei endinspiratorischen Atempausen die Abhängigkeit der Messergebnisse von der Inspirationstiefe, die sehr variabel sein kann [105, 106]. Feedbackmethoden, die der Vereinheitlichung der Inspirationstiefe dienen, sollen zu besser reproduzierbaren Ergebnissen führen, sind aber technisch aufwändig [106]. Bei endexpiratorischen Atempausen sind Lunge und Zwerchfell in einem Gleichgewichtszustand, der bessere Reproduzierbarkeit ermöglicht [107]. Im Vergleich zu endinspiratorischen Atempausen gleicher Dauer ist bei endexpiratorischen Atempausen zudem mit einer größeren hämodynamischen Antwort zu rechnen [108].

### **1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

#### **1.3.1 Grundlagen des BOLD-Effektes**

Wie dem Namen „Blood-oxygen-level-dependent“ zu entnehmen ist, beruht der BOLD-Kontrast auf Variationen in der Sauerstoffsättigung des Blutes. Mittels BOLD-Effekts können indirekt Durchblutungsänderungen ohne den Einsatz körperfremder Kontrastmittel dargestellt werden [109]. Die hierbei induzierten Signaländerungen sind relativ klein (bis zu 3 %), verglichen mit denen bei Einsatz exogener Kontrastmittel, die 10-30 % betragen können [110].

Im menschlichen Blut befinden sich rote Blutkörperchen (Erythrozyten), welche das Protein Hämoglobin (Hb) aufweisen. Hämoglobin beinhaltet ein zweifach positiv geladenes Eisen-(Fe)-Molekül, das der Bindung von Sauerstoff dient. Je nach Zustand der Sauerstoffbindung unterscheidet man zwischen sauerstoffbindendem (oxygeniertem) und nicht sauerstoffbindendem (desoxygeniertem) Hämoglobin. In oxygeniertem Hämoglobin ist O<sub>2</sub> koordinativ an Eisen gebunden, was dazu führt, dass die negativen und positiven Ladungen der Elektronen und Protonen sich ausgleichen und das Molekül ungeladen und diamagnetisch ist. In desoxygeniertem Hämoglobin überwiegen die beiden positiven Ladungen des Eisenmoleküls in der Häm-Gruppe, wodurch paramagnetische Eigenschaften resultieren.

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie können Signaländerungen gemessen werden, wenn sich das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin ändert. Der magnetische Suszeptibilitätsunterschied zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut beträgt 20 % [31]. Paramagnetisches desoxygeniertes Hämoglobin führt in der Umgebung des hauptsächlich diamagnetischen Hirngewebes zu Inhomogenitäten des Magnetfelds. Die hierdurch beschleunigte T<sub>2</sub>\*-Relaxation des Nettomagnetisierungsvektors führt zu einer Abschwächung der gemessenen Signalintensität. Ein Abfall des desoxygenierten Hämoglobins bewirkt hingegen einen BOLD-Signalanstieg.

Zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins, bzw. Abfall des desoxygenierten Hämoglobins kommt es, wenn die Sauerstoffbereitstellung (zerebraler Blutfluss) überproportional zur Sauerstoffausschöpfung (Gewebemetabolismus) zunimmt.

Dies kann lokal in Folge neuronaler Prozesse erfolgen, wenn die Durchblutung in der aktivierten Hirnregion relativ zum Sauerstoffumsatz überkompensatorisch gesteigert wird. Aktive und passive Stimuli können gezielt eingesetzt werden um Durchblutungssteigerungen in den stimulierten Gehirnregionen herbeizuführen [111]. Funktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht durch Messung des

BOLD-Signals vor und nach Applikation dieser Stimuli indirekt die Darstellung neuronaler Aktivität und stellt heutzutage die Diagnostik der Wahl zur Visualisierung von Gehirnfunktionen wie Sprache, Motorik und Kognition dar [112].

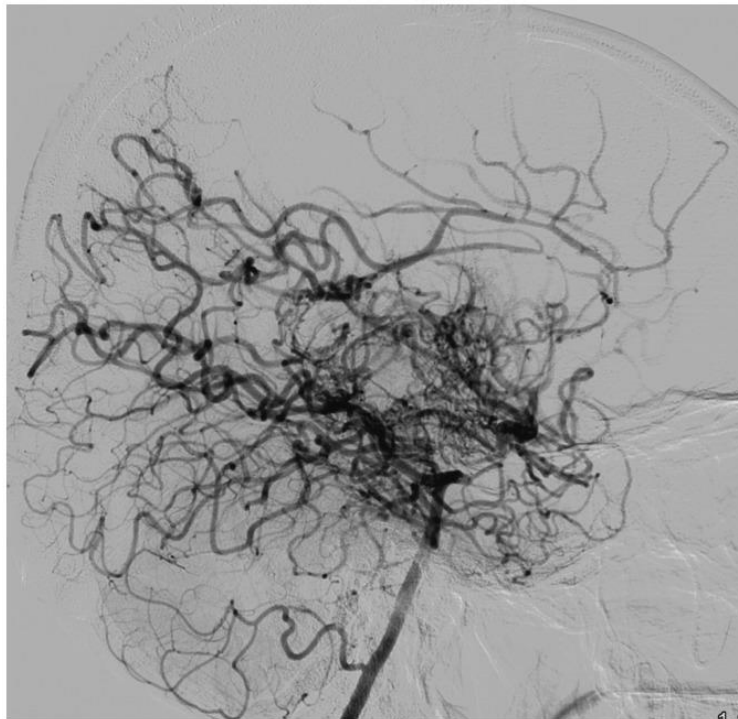
Der BOLD-Effekt kann auch ausgenutzt werden, um die Auswirkungen globaler vasodilatativer Stimulation, wie unter 1.2.3.1. beschrieben, auf den zerebralen Blutfluss zu untersuchen und somit die zerebrovaskuläre Reaktivität zu bewerten [24, 84]. Hierbei steht nicht die Visualisierung lokaler BOLD-Signaländerungen in Folge neuronaler Aktivierung einzelner Gehirnareale, sondern die Untersuchung der Durchblutungsänderungen des gesamten Gehirns bei globaler Stimulation im Vordergrund.

### **1.3.1 Simultaneous Multi Slice Imaging**

Die Verwendung simultaner Mehrschicht-Bildgebungssequenzen (Simultaneous Multi Slice (SMS) Imaging) ermöglicht eine Beschleunigung der Datenakquisition durch die gleichzeitige Anregung und Auslesung mehrerer Schichten. Bei einem Beschleunigungsfaktor  $a$  werden  $a$  Schichten gleichzeitig gemessen. Daher können die Signale einer bestimmten Schichtanzahl mittels SMS-Sequenzen während kürzerer Akquisitionszeit erfasst werden und die Repetitionszeit (Zeit bis zur wiederholten Anregung einer Schicht) um den Faktor  $1/a$  reduziert werden. Alternativ kann bei unveränderter Akquisitionszeit eine größere Schichtanzahl gemessen werden, was zu einer höheren räumlichen Auflösung führt [113]. Voraussetzung für den Einsatz simultaner Bildgebung stellen Empfangsspulen aus mehreren Segmenten dar, deren einzelne Segmente der Signaluordnung zu einzelnen Schichten und somit der Bildrekonstruktion dienen [114].

## 1.4 Moyamoya-Erkrankung

Moyamoya (*Moyamoya Disease (MMD)*) ist eine chronische zerebrovaskuläre Erkrankung, die zu einer fortschreitenden fibrotischen Stenosierung bzw. zur Okklusion von Gehirnarterien führt [115]. Reaktiv bilden sich Kollateralgefäße, welche der Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses dienen. In der angiographischen Darstellung imponiert das Gefäßnetz dieser Umgehungskreisläufe als Rauchschwaden („*like a puff of cigarette smoke drifting in the air*“) (Abb. 4), weswegen der Krankheit 1965 von Jiro Suzuki der Name Moyamoya (*jap.: „Nebel“*) verliehen wurde [115-117]. Offiziell trägt die Krankheit den weniger gebräuchlichen Begriff „*Spontaneous occlusion of the circle of Willis*“ [118].



**Abb. 4:** Angiographische Darstellung Moyamoya-typischer Kollateralgefäße [119]



### **1.4.1 Epidemiologie**

Mit einer Prävalenz von circa 6/100 000 tritt die Moyamoya-Erkrankung am häufigsten in Japan auf, lässt sich aber in allen Ethnien finden [120]. Die Inzidenz wird in Japan auf etwa 1/100 000 und außerhalb des asiatischen Raums auf 0,1/100 000 geschätzt [121]. In den letzten Jahren ist eine Zunahme der Moyamoya-Erkrankten festzustellen, die hauptsächlich auf die Verbesserung der diagnostischen Methoden zurückzuführen ist [118]. Frauen sind etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen [118, 120-123]. Hinsichtlich der Altersverteilung finden sich zwei Häufigkeitsgipfel zwischen 5-9 Jahren und zwischen 45-49 Jahren [124].

### **1.4.2 Ätiologie**

Die Ursachen der Krankheit sind weitestgehend unklar [123]. Aufgrund familiärer Häufungen, dem vermehrten Auftreten im asiatischen Raum und einer Koinzidenz mit anderen genetischen Erkrankungen wie beispielsweise Trisomie 21 [45, 125] und Neurofibromatose [45, 126, 127] wird von der Beteiligung vererbbarer, genetischer Faktoren ausgegangen [116, 125]. Es wurden Assoziationen mit Mutationen und genetischen Polymorphismen auf unterschiedlichen Chromosomen festgestellt [116, 118, 123, 128-130].

### **1.4.3 Pathogenese und Symptomatik**

Die vielseitigen und meist unspezifischen Symptome der Krankheit lassen sich auf primäre und sekundäre Gefäßveränderungen zurückführen [131].

Als primäre Veränderungen werden die fibrotischen Stenosierungsprozesse bezeichnet, welche in den distalen Anteilen der ACI beginnen und sich auf proximale Anteile der ACA und der ACM ausweiten [116, 122, 123]. Die einhergehende Minderdurchblutung kann transiente ischämische Attacken

(TIAs) bis hin zu ischämischen Schlaganfällen zur Folge haben [116]. Da von der Stenosierung hauptsächlich die ACA und die ACM betroffen sind, kommt es meist zur Minderperfusion des Frontal-, Temporal- und Parietallappens. Okzipitale Gehirnareale, sowie das Kleinhirn sind auf Grund der Blutversorgung aus dem Stromgebiet der Aa. vertebrales in der Regel nicht betroffen. In Abhängigkeit der minder perfundierten Hirnregionen resultieren sensomotorische Defizite, Seh- und Sprachstörungen, Synkopen, epileptische Anfälle und Persönlichkeitsveränderungen. Weiterhin kann es zu kognitiven Entwicklungsverzögerungen und neuropsychologischen Beeinträchtigungen kommen [116, 132, 133].

Sekundäre Gefäßveränderungen stellen die zur Aufrechterhaltung der Perfusion reaktiv gebildeten Kollateralgefäße dar [131]. Dieses Gefäßnetz besteht aus dilatierten, leptomeningealen und neu gebildeten Gefäßen, welche pathologische Gefäßwandveränderungen aufweisen [123]. Häufig werden Aneurysmen beobachtet, die leicht rupturieren und zu Hämorrhagien führen [123]. Durch die dilatierten, transduralen Gefäße werden mitunter Kopfschmerzen bedingt [123].

#### **1.4.4 Therapie und Prognose**

Eine kausale Therapieoption der Krankheit besteht nicht. Die Behandlung erfolgt lediglich symptomatisch [134]. Medikamentös wird der Ansatz verfolgt, durch Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) Mikrothromben an Gefäßstenosen zu vermeiden [45, 123, 135]. Bei stark eingeschränkter zerebrovaskulärer Reaktivität und daher hohem Schlaganfallrisiko sind neurochirurgische Revaskularisationsmaßnahmen indiziert [55, 136, 137]. Hierbei werden direkte und indirekte Maßnahmen unterschieden [123]. Gemeinsames Ziel ist es, die in bestimmten Hirnarealen verminderte Durchblutung mittels Zuflüssen des Einflussgebietes der ACE zu verbessern. Der direkte Ansatz besteht beispielsweise aus Bypässen zwischen einem Ast der ACE, wie der Arteria temporalis superficialis (ATS), und einem peripheren Ast der ACA oder der ACM [45, 55, 123, 135]. Bei der indirekten

Vorgehensweise wird die ATS (Encephalo-Arterio-Synangiose, EAS), bzw. gut durchblutetes Gewebe, beispielsweise der Musculus temporalis (Encephalo-Myo-Synangiose, EMS) oder die Dura mater (Encephalo-Duro-Synangiose, EDS) direkt mit Hirngewebe in Kontakt gebracht [123, 135]. Dies stimuliert das Einwachsen, bzw. die Bildung neuer Blutgefäße in hypoperfundierte Areale [45, 123, 126, 127, 135].

Unbehandelt verläuft die Krankheit progredient [123]. Das Ein-Jahres-Risiko eines Schlaganfalls kann bei Moyamoya-Patienten bis zu 10 % betragen [138], wobei Patienten nach chirurgischer Revaskularisation die beste Prognose zugeschrieben wird [123, 132].

#### **1.4.5 Diagnostik**

In der Diagnostik macht man sich direkte und indirekte morphologische [127, 139], sowie funktionelle Bildgebung zu Nutze [1].

Die Klassifizierung der Krankheit in sechs Stadien nach den Kriterien von Suzuki et al. (1969) basieren hauptsächlich auf direkten morphologischen angiographischen Bildgebungsmethoden [2, 45, 83, 120, 123, 126, 140-142]. Als direktes morphologisches Diagnoseverfahren bringt die intraarterielle Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA), welche in der Moyamoya-Diagnostik als Goldstandard gilt, mit hoher räumlicher Auflösung stenosierte Gefäße sowie sekundär gebildeten Kollateralgefäße zur Darstellung [120, 126]. Alternativ zur DSA können die intrakraniellen Stenosen auch mit Magnetresonanztomographie (MRA) und computertomographischer Angiographie (CTA) dargestellt werden [2, 120, 123].

Als indirekte, unspezifische Methode können schnittbildgebende, nichtinvasive Verfahren herangezogen werden. Die Computer-Tomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) eignen sich zur Darstellung ischämischer und hämorrhagischer Läsionen des Hirnparenchyms [45, 123, 127].

Bei Kindern kann auch Elektroenzephalographie (EEG) Anwendung finden [143].

Für die Indikationsstellung einer operativen Revaskularisationsmaßnahme ist weniger der Stenosegrad der betroffenen Gefäße, sondern vielmehr der Nachweis reduzierter zerebrovaskulärer Reaktivität im Versorgungsgebiet des Gefäßes entscheidend [2]. Die zerebrovaskuläre Reaktivität ermöglicht die Abschätzung, inwieweit die reaktiv gebildeten Kollateralgefäße die zerebrale Perfusion aufrechterhalten können. Daher wird bei Moyamoya-Patienten neben morphologischer Diagnostik die Verwendung funktioneller Bildgebung für die Indikationsstellung neurochirurgischer Intervention benötigt [1]. Wie bereits unter 1.2.3.1. beschrieben, eignen sich prinzipiell PET, SPECT, Xenon-CT, CT Perfusion (CTP), MR Perfusion (MRP) und funktionelle MRT [1, 4, 37, 44, 45, 55, 59, 76, 81, 82, 123] um die Perfusion vor und nach vasodilatativer Stimulation abzuschätzen.

## **1.5 Wissenschaftliche Zielsetzung**

In dieser Arbeit wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die Gehirndurchblutung gesunder Probanden bei unterschiedlichem Atmungsverhalten analysiert. Ziel dieser prospektiven Untersuchung war hierbei die Ermittlung der optimalen Bedingungen für den klinischen Einsatz Atempause-getriggter fMRT zur Darstellung der zerebrovaskulären Reaktivität bei Moyamoya-Patienten. Hierbei wurden folgende Aspekte untersucht:

- die notwendige Dauer der Atempausen
- die notwendige Dauer der Atmungs-Phasen zwischen den Atempausen
- der Einfluss unterschiedlichen Atmungsverhaltes zwischen den Atempausen
- der Einsatz beschleunigter Bildgebungssequenzen zur Erfassung der BOLD-Signaländerungen
- die Auswirkungen forcierter Ventilation auf das BOLD-Signal

## **2 Material und Methoden**

Die Durchführung der Studie fand im Zeitraum September 2018 bis September 2019 in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen statt. Vor Studienbeginn lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen (Projektnummer 519/2018) vor.

Im Folgenden sollen die Erhebung und Verarbeitung der Daten beschrieben werden.

### **2.1 Probanden**

An der Studie nahmen 14 Probandinnen und Probanden (10w, 4m) im Alter von 21 bis 40 Jahren (durchschnittliches Alter: 25 Jahre) teil. Diese wurden über öffentliche Aushänge am Universitätsklinikum Tübingen rekrutiert. Einschlusskriterium war ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren, sowie die Fähigkeit zur Befolgung der Atmungsanweisungen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen allgemeiner Kontraindikationen einer MR-Untersuchung, wie nicht entfernbare Metallteile (Herzschrittmacher, Implantate aus ferromagnetischem Metall, Metallprothesen, Spiralen, Tätowierungen, ...), Klaustrophobie, Kreislauferkrankungen, Gehörerkrankungen, eingeschränktes Temperaturempfinden oder Schwangerschaft. Bekannte Allergien oder Kontrastmittelunverträglichkeiten stellten kein Ausschlusskriterium dar, da kein Kontrastmittel verabreicht wurde. Alle Studienteilnehmer waren Nichtraucher. Vor Studienbeginn mussten die Probanden schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären. Die erhobenen Daten der Probanden wurden pseudonymisiert ausgewertet.

Für die Auswertung dieser Arbeit wurden außerdem die Daten eines Moyamoya-Patienten herangezogen. Diese Daten wurden während einer klinischen Routineuntersuchung zur Abschätzung der CVR vor einer Bypass-Operation

erhoben. Der Moyamoya-Patient wurde am Universitätsklinikum Tübingen vorgestellt, nachdem sich im Rahmen einer diagnostischen Abklärung rezidivierender Hypästhesien im linken Arm multiple kleine Ischämien in der rechten Hemisphäre darstellen ließen. Eine Einverständniserklärung des Patienten zur Auswertung und pseudonymisierten Veröffentlichung der erhobenen Daten wurde eingeholt.

## **2.2 Untersuchungsablauf**

Vor Beginn der Messung erfolgte eine Aufklärung und Einweisung in die auszuführenden Atmungsparadigmen, sodass eine Untersuchung insgesamt circa 1,5 Stunden in Anspruch nahm. Bei allen Probanden wurden mehrere (4-8) Messungen mit jeweils unterschiedlichen Atmungsparadigmen und variierenden Sequenzparametern durchgeführt. Während einer Messung, die circa 6-7 Minuten dauerte, wurden akustische Atmungsinstruktionen erteilt. Die Probanden befanden sich während der Untersuchung in Rückenlage. Als Gehörschutz und zur Befolgung der Atmungsinstruktionen trugen sie Kopfhörer. Während der Messung hatten sie die Möglichkeit mithilfe einer Klingel Kontakt zu den Untersuchern aufzunehmen und somit die Untersuchung zu unterbrechen. Zeitgleich zu den MR-Messungen wurden mithilfe eines abdominal angebrachten Atmungsgurtes die Respirationsbewegungen der Probanden aufgezeichnet. Dies ermöglichte die Überwachung der Befolgung der Atmungsinstruktionen.

## **2.3 Experimentelles Design**

Alle Atmungsparadigmen sahen fünf repetitive Zyklen mit einer Dauer von jeweils 69 Sekunden vor, in denen jeweils identische Atmungsinstruktionen erteilt wurden (bei Atmungsparadigma 2 betrug die Dauer eines Zyklus' 129 Sekunden). Da die gemessene BOLD-Signaländerungen mit zeitlicher Verzögerung erst während des Verlaufs des folgenden Zyklus' zur Darstellung

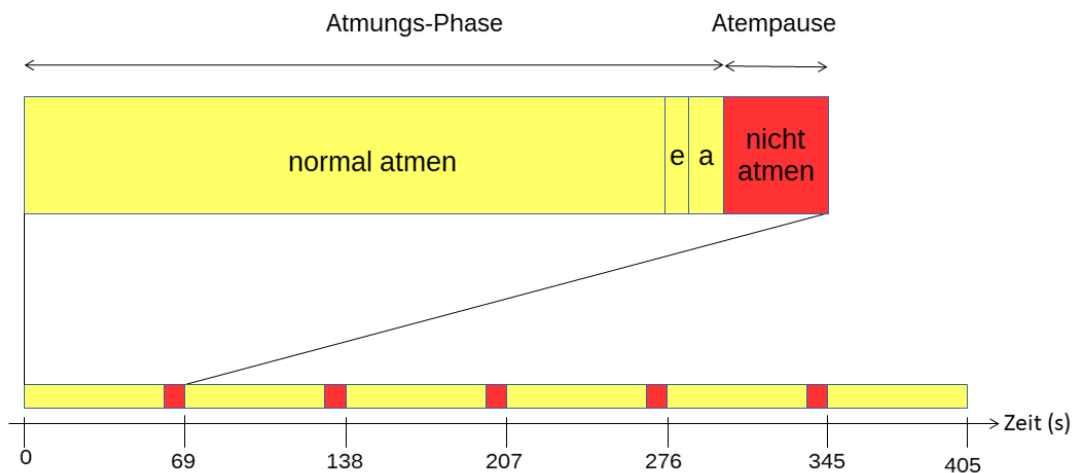
kamen, schloss sich an den letzten Zyklus eine weitere Messphase mit einer Dauer von 60 Sekunden an.

Im Folgenden werden die verschiedenen Atmungsparadigmen beschrieben.

### **2.3.1 Atmungsparadigma 1 (Variation der Dauer der Atempausen)**

Atmungsparadigma 1 wurde durchgeführt, um den Einfluss der Dauer der Atempause auf den BOLD-Signalverlauf zu untersuchen. Die fünf Zyklen einer Messung bestanden jeweils aus zwei Phasen: der „Atmungs-Phase“ und der „Atempause-Phase“, wobei jeder Zyklus mit einer Atempause endete (Abb. 5).

Während der Atempause mussten die Probanden in Abhängigkeit des durchgeführten Paradigmas (1a, 1b, 1c, 1d) für eine variable Zeitspanne (12, 9, 6, 3 Sekunden) die Luft anhalten. Die Dauer der Atmungs-Phase entsprach der Zyklusdauer von 69 Sekunden minus der Dauer der Atempause. Die Probanden sollten während der Atmungs-Phase in ihrer natürlichen Atemfrequenz atmen. Unmittelbar vor Beginn der Atempause wurde den Probanden die Kommandos „*einatmen*“ (2 Sekunden) und „*ausatmen*“ (3 Sekunden) erteilt. Durch das Kommando „*ausatmen*“ wurde sichergestellt, dass die Atempause in Endexpiration durchgeführt wurde. Das vorausgehende Kommando „*einatmen*“ gewährleistete, dass die Dauer der Atempause genau der vorgesehenen Zeit entsprach. Vorgebeugt wurden Verlängerungen der Atempause, die entstehen würden, wenn das Kommando „*ausatmen*“ in ein Zeitintervall fallen würde, in dem die Probanden auf Grund ihres natürlichen Atmungsrythmus‘ gerade erst ausgeatmet hätten. Die Probanden wurden gezielt instruiert, die Ein- bzw. Ausatmung in normaler Atemtiefe und nicht besonders tief auszuführen.

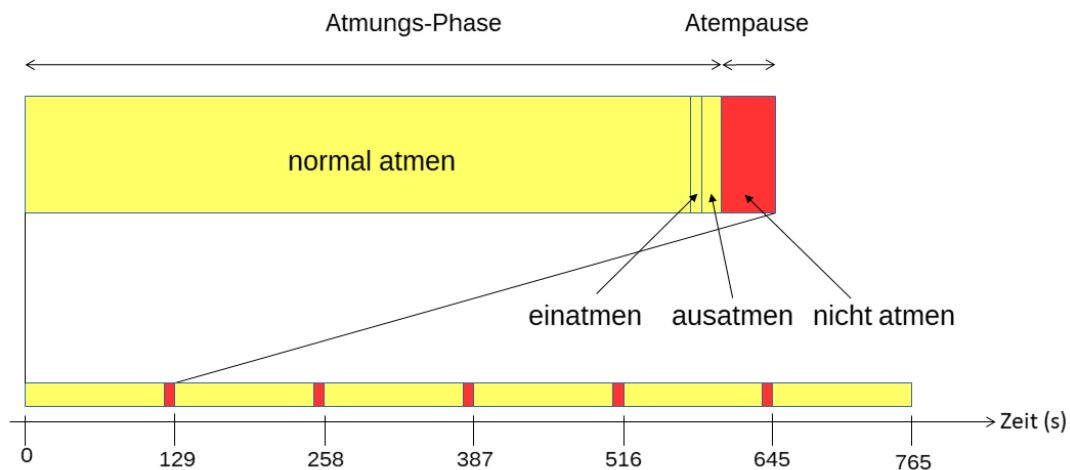


**Abb. 5:** Aufbau Atmungsparadigma 1. unten: Übersicht über die fünf Zyklen mit jeweils einer Atemungs-Phase (gelb) und einer Atempause-Phase (rot), an die sich eine weitere Atemungs-Phase anschloss. oben: Detaillierte Darstellung eines Zyklus, bestehend aus den Instruktionen „normal atmen“, „einatmen“ (e), „ausatmen“ (a) und „nicht atmen“ [144, 145]

### 2.3.2 Atmungsparadigma 2 (Verlängerung der Dauer der Atemungs-Phasen)

In Atmungsparadigma 2 wurde der BOLD-Signalverlauf unter Verwendung längerer Atemungs-Phasen zwischen den Atempausen untersucht. Hierbei war das Atmungsparadigma 2 analog zu Atmungsparadigma 1b aufgebaut (Abb. 6). Jeder Zyklus sah eine Atempause von 9 Sekunden vor. Der Unterschied bestand darin, dass die Atemungs-Phase von 60 auf 120 Sekunden verlängert wurde, was entsprechend mit einer Erhöhung der Akquisitionszeit verbunden war. Die Zyklusdauer betrug folglich 129 Sekunden.





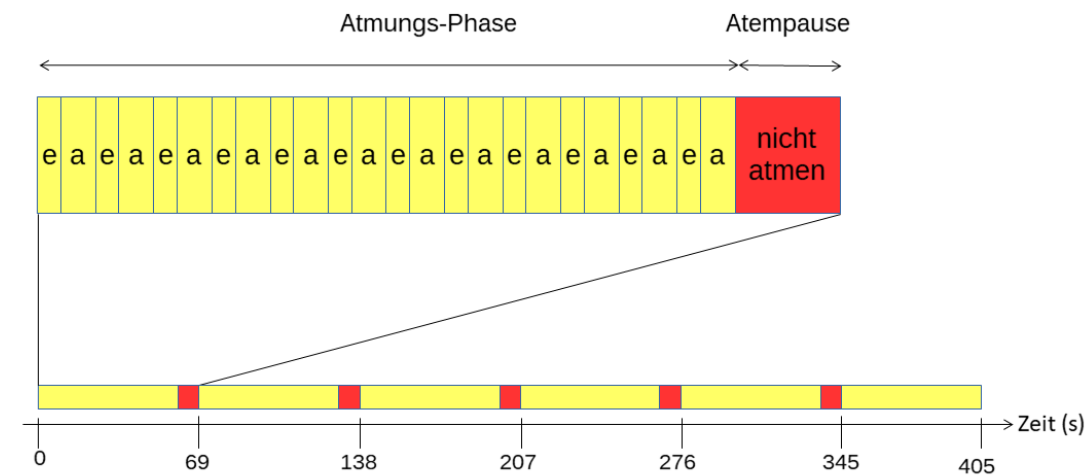
**Abb. 6:** Aufbau Atmungsparadigma 2. unten: Übersicht über die fünf Zyklen mit jeweils einer Atmungs-Phase (gelb) und einer Atempause-Phase (rot), an die sich eine weitere Atmungs-Phase anschloss. oben: Detaillierte Darstellung eines Zyklus, bestehend aus den Instruktionen „normal atmen“, „einatmen“, „ausatmen“ und „nicht atmen“

### 2.3.3 Atmungsparadigma 3 (Variation der Atmungsinstruktionen)

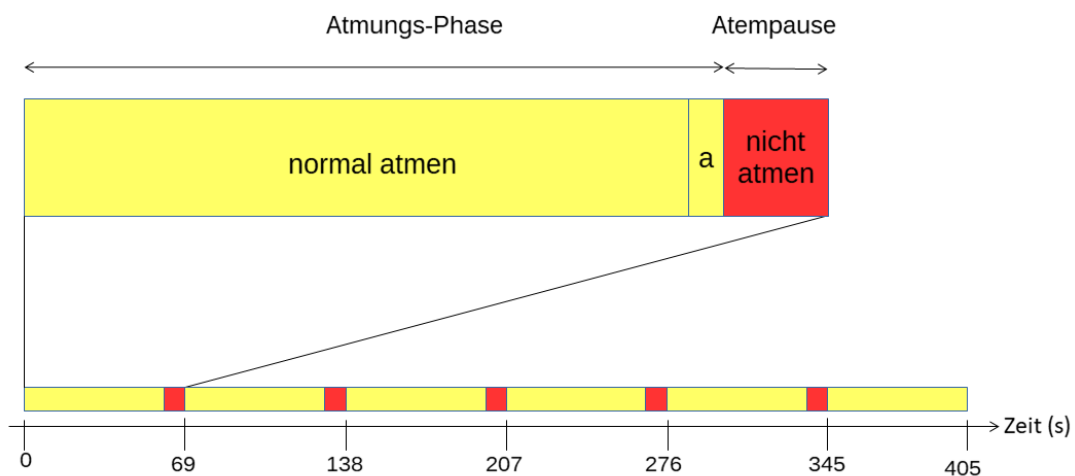
Atmungsparadigma 3 diente der Untersuchung veränderter Atmungskommandos auf den Signalverlauf. Der Aufbau dieses Atmungsparadigmas entsprach weitestgehend dem des Atmungsparadigmas 1b, bei dem jeder Zyklus aus einer Atmungs-Phase einer Dauer von 60 Sekunden und einer Atempause über einen Zeitraum von 9 Sekunden bestand. Änderungen wurden bei den Instruktionen während der Atmungs-Phase vorgenommen.

Bei Atmungsparadigma 3a sollten die Probanden während der Atmungs-Phase nicht in ihrem natürlichen Atmungsrythmus atmen, sondern wurden instruiert, nur bei den Anweisungen „*ein*“ und „*aus*“ ein- bzw. auszuatmen (Abb. 7a). Die Anweisung „*ein*“ erfolgte 2 Sekunden nach der Anweisung „*aus*“ und diese 3 Sekunden nach der die Anweisung „*ein*“, sodass die vorgegebene Atmungsfrequenz 12 Atemzüge/Minute betrug.

Bei Atmungsparadigma 3b wurde im Vergleich zu Atmungsparadigma 1b auf die Instruktion „*einatmen*“ verzichtet und stattdessen die Zeitspanne der Atmung ohne vorgegebenen Rhythmus um 2 Sekunden verlängert, um die Dauer des Zyklus unverändert beizubehalten (Abb. 7b). Während der Atmungs-Phase (60 Sekunden) wurden nur die Instruktionen „*normal atmen*“ (57 Sekunden) und „*ausatmen*“ (3 Sekunden) erteilt.



a)



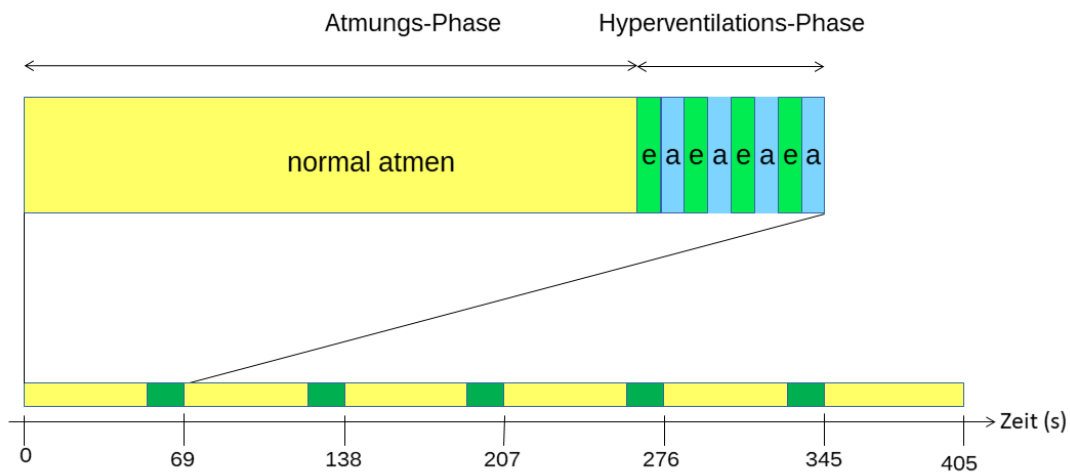
b)

**Abb. 7:** Aufbau der Atmungsparadigmen 3a (a) und 3b (b). unten: Übersicht über die fünf Zyklen mit jeweils einer Atmungs-Phase (gelb) und einer Atempause-Phase (rot), an die sich eine weitere Atmungs-Phase anschloss. oben: Detaillierte Darstellung eines Zyklus. Während Atmungsparadigma 3a wurde durch die kontinuierlich alternierenden Instruktionen „*ein*“ (e) und „*aus*“ (a) während der Atmungs-Phase ein kontrollierter Atmungsrythmus gewährleistet. Bei Atmungsparadigma 3b wurden die Instruktionen „*normal atmen*“, „*ausatmen*“ (a) und „*nicht atmen*“ erteilt

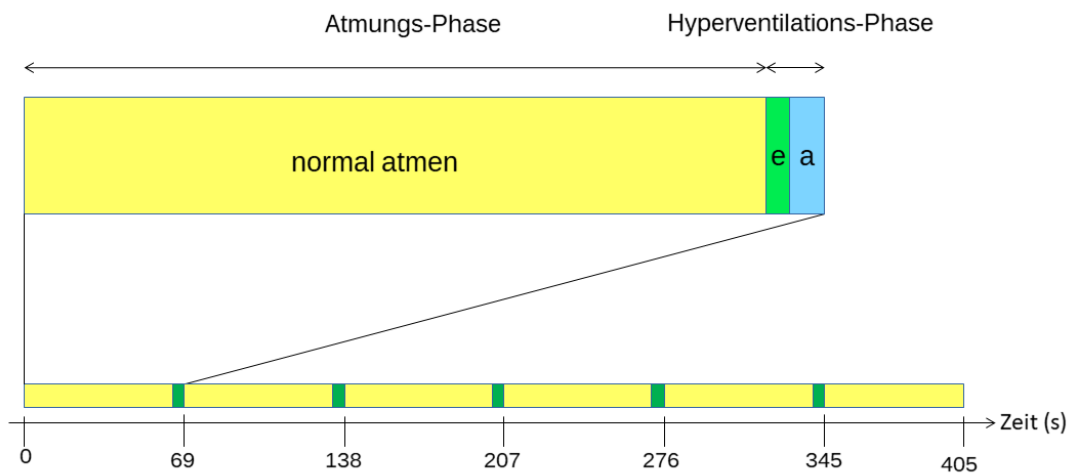
#### **2.3.4 Atmungsparadigma 4 (Hyperventilation)**

Im Gegensatz zu den Atmungsparadigmen 1-3, bei denen die Auswirkungen von Atempausen auf den BOLD-Signalverlauf analysiert wurden, wurde mit Atmungsparadigma 4 beabsichtigt, den Einfluss forcierter Ventilation auf den BOLD-Signalverlauf zu untersuchen. In diesem Versuchsaufbau waren die fünf Zyklen in jeweils eine Atmungs-Phase und eine „Hyperventilations-Phase“ gegliedert. Mit „Hyperventilation“ wurde eine über einen kurzen Zeitraum forciert durchgeführte Ventilation bezeichnet. Diese wurde erzielt, indem die Probanden bei den Aufforderungen „*ein*“ und „*aus*“ besonders tief ein- bzw. ausatmen sollten. Im Gegensatz zur sonstigen Aufforderung, die Atmungskommandos in möglichst natürlicher Atemtiefe auszuführen, wurden die Probanden in diesem Fall instruiert, absichtlich tief zu ventilieren (Abb. 8).

Die Hyperventilations-Phase umfasste während Atmungsparadigma 4a vier Atmungszyklen, bestehend aus Inspiration und Expiration von jeweils einer Dauer von 2 Sekunden. Die Hyperventilations-Phase dauerte daher 16 Sekunden, während die Dauer der Atmungs-Phase 53 Sekunden betrug. In Atmungsparadigma 4b war nur ein einziger vertieft durchgeführter Atmungszyklus während der Hyperventilations-Phase vorgesehen. Analog der Instruktionen in Atmungsparadigma 1 betrug die Dauer der Inspiration und Expiration 2 bzw. 3 Sekunden.



a)



b)

**Abb. 8b:** Aufbau der Atmungsparadigmen 4a (a) und 4b (b). unten: Übersicht über die fünf Zyklen bestehend jeweils aus einer Atmungs-Phase (gelb) und einer Hyperventilations-Phase (grün), an die sich eine weitere Atmungs-Phase anschloss. oben: Detaillierte Darstellung eines Zyklus, bestehend aus den Instruktionen „normal atmen“, „einatmen“ (e) und „ausatmen“ (a). Bei Atmungsparadigma 4a bestand die Hyperventilationsphase aus vier Atemzügen, während bei Atmungsparadigma 4b nur ein tiefer Atemzug durchgeführt wurde

Eine zusammenfassende Übersicht über die einzelnen Atmungsparadigmen und die Anzahl der jeweils durchgeführten Messungen ist in Tab. 1 dargestellt. Es wurden nicht alle Atmungsparadigmen bei allen Probanden durchgeführt, da die Messzeit limitiert war und die Untersuchungsdauer jedes einzelnen Probanden nicht zu lang werden sollte. Mit Ausnahme von Atmungsparadigma 1b wurden alle Atmungsparadigmen von jedem Probanden maximal ein Mal durchgeführt.

Um die intrapersonelle Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zu überprüfen, wurde Atmungsparadigma 1b bei einem Probanden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten insgesamt sechs Mal (eine Messung am ersten Termin, fünf Messungen am zweiten Termin (8 Monate später)) wiederholt mit identischen Sequenzparametern durchgeführt. Atmungsparadigma 1b wurde außerdem von mehreren Probanden bei unterschiedlichen Repetitionszeiten (TR= 3 Sekunden und TR= 0,5 Sekunden) absolviert, um den Einfluss der Repetitionszeit auf den BOLD-Signalverlauf zu untersuchen.

**Tab. 1:** Übersicht der verschiedenen Atmungsparadigmen

<b>Atmungsparadigma</b>	<b>Anzahl an Durchführungen</b>
1a (Atempause = 12 s)	9
1b (Atempause = 9 s)	35
1c (Atempause = 6 s)	10
1d (Atempause = 3 s)	10
2 (120 s Atmungsphase)	2
3a (vorgegebener „getakteter“ Atmungsrythmus)	8
3b (ohne Instruktion „ <i>einatmen</i> “)	3
4a (16 s Hyperventilation)	3
4b (5 s Hyperventilation)	2

## 2.4 Datenakquisition

Die Messungen wurden mit einem 3 Tesla Ganzkörper-MR-Scanner (*Siemens MAGNETOM Trio Tim syngo MR B17, Erlangen, Germany*) unter Verwendung einer 20-Kanal Kopfspule durchgeführt.

Bei allen Probanden wurden zunächst eine sagittale Übersichtsmessung mit geringer räumlicher Auflösung (Lokализer-Messung) für die

Untersuchungsplanung der weiteren Messungen, sowie eine räumlich hoch aufgelöste anatomische T1-gewichtete Aufnahme (MPRAGE-Sequenz) erstellt. Anschließend wurden funktionelle Messungen mittels verschiedener T2\*-gewichteter Echo-Planar-Imaging- (EPI) Sequenzen durchgeführt. Alle Atmungsparadigmen wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 3 Sekunden (TR= 3 Sekunden) gemessen. Atmungsparadigma 1b wurde zusätzlich mit einer zeitlichen Auflösung von 0,5 Sekunden (TR= 0,5 Sekunden) unter Verwendung von Simultaneous Multi Slice -Sequenzen dargestellt. Die Sequenzparameter Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Distance Factor, (DF) Field of View (FoV), Schichtdicke (SD), Akquisitionszeit TA, Auslenkungswinkel (FA), Voxelgröße, Schichtanzahl (SZ) und Anzahl der Messungen sind Tab. 2 zu entnehmen.

**Tab. 2:** Sequenzparameter der verschiedenen MRT-Messungen

Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	DF [%]	FoV [mm <sup>2</sup> ]	SD [mm]	TA [min]	FA [deg]	Voxel- größe [mm <sup>3</sup> ]	SZ	Messungen
<b>Lokalizier</b>	8,6	4	20	26	7	0:13	20	0,5*0,5* 7,0	1	3
<b>MPRAGE</b>	2300	2,21	50	240	1,1	3:54	8	1,1*1,1* 1,1	1	144
<b>EPI</b>	3000	36	25	245	3	6:53 <sub>a</sub>	90	2,6*2,6* 3,0	34	135 <sub>b</sub>
<b>SMS</b>	500	30-45	25 <sub>c</sub>	192	3-4	6:51	50	3,0*3,0* 4,0	18	810

a Paradigma 2: 12:53 min

b Paradigma 2: 255

c 2 Messungen 100%, 1 Messung 70%, 2 Messungen 0%

## 2.5 Datenvorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der Daten wurde mit dem Softwareprogramm Statistical Parametric Mapping (SPM12) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), welches auf MATLAB aufbaut (verwendete Version R2018b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA; <http://www.mathworks.com>), durchgeführt. Nach

Konvertierung der erhobenen DICOM-Dateien (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das Analyseformat NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), erfolgten die folgenden Vorverarbeitungsschritte: Zeitliche Korrektur (Slice-Timing Correction), Bewegungskorrektur (Realignment), Räumliche Normalisierung (Spatial Normalization), Segmentierung (Segmentation) und Räumliches Glätten (Spatial Smoothing).

### **2.5.1 Zeitliche Korrektur (Slice-Timing Correction)**

Die Messung des MR-Signals erfolgte schichtweise und daher geringfügig zeitlich versetzt. Wenn daher zwei benachbarte Voxel  $V_1$  und  $V_2$  in unterschiedlichen Schichten lagen, wurden ihre Signale mit zeitlicher Verzögerung detektiert. Während der Zeitspanne, die zwischen den beiden Datenakquisitionen verging, war die hämodynamischen Antwort des erst gemessenen Voxels  $V_1$  bereits fortgeschritten gegenüber der des zweit gemessenen Voxels  $V_2$ . Daher wurden fälschlicherweise unterschiedliche Signalintensitäten erfasst, obwohl sich die beiden Voxel funktionell nicht unterscheiden. Um diese Zeitverzögerungen bei der schichtweisen Signalmessung auszugleichen, wurden mittels Slice-Timing Correction alle Schichtaufnahmen auf den Zeitpunkt der Datenakquisition einer Referenzschicht interpoliert.

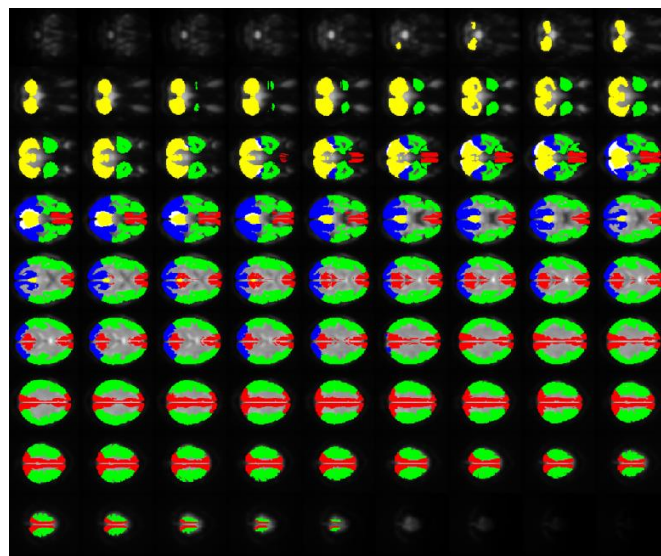
### **2.5.2 Bewegungskorrektur (Realignment)**

Minimale Kopfbewegungen der Untersuchten während der MR-Messung können bewirken, dass eine gemessene Schicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliches Gewebe beinhaltet bzw. Gewebe eines Voxels zu den Signalen mehrerer Voxel beiträgt. Mithilfe linearer Transformation in allen sechs Freiheitsgraden wurden alle gemessenen Bilder mit einem Referenzbild zur

Deckung gebracht. Dies erfolgte mittels Translationen in x-, y- und z-Richtung sowie Rotationen um die x-, y- und z-Achse.

### 2.5.3 Räumliche Normalisierung (Spatial Normalization) und Segmentierung (Segmentation)

Um die Daten trotz anatomischer Unterschiede der Gehirne der Probanden vergleichen zu können, wurden alle gemessenen Aufnahmen im Rahmen der Normalisierung auf ein Referenzgehirn konvertiert. Hierbei wurden die Bilder schrittweise durch lineare und nicht-lineare Annäherungen einem Template im standardisierten MNI-Raum (MNI = Montreal Neurological Institute) angepasst. Es wurden standardisierte Masken verwendet (Abb. 9) um in den normalisierten Datensätzen bei allen Probanden einheitliche Gehirnvolumina (Volumes of Interest (VOIs)) zu definieren, deren BOLD-Signal analysiert wurde. Die verwendeten Masken basierten auf den kortikalen vaskulären Versorgungsgebieten der ACA, der ACM und der ACP, sowie dem Cerebellum [146].



**Abb. 9:** Verwendete Masken basierend auf den Territorien der Arteria cerebri anterior (rot), der Arteria cerebri media (grün), der Arteria cerebri posterior (blau) und dem Cerebellum (gelb)



#### **2.5.4 Räumliches Glätten (Spatial Smoothing)**

Um das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal to Noise Ratio (SNR)) zu erhöhen, wurde eine räumliche Glättung vorgenommen, mit dem Ziel lokale Intensitätsspitzen nicht-physiologischen Ursprungs zu vermeiden. Die Signalintensität jedes einzelnen Voxels wurde so auf umliegende Voxel verteilt, dass das Integral über alle Signalanteile gleich blieb. Dabei wurden entsprechend einer Gauß-Verteilung näher benachbarten Voxeln höhere Intensitätswerte zugeteilt als entfernter lokalisierten Voxeln. Der geglättete Datensatz ergab sich dann durch Mittelung über sämtliche Voxel des ursprünglichen Datensatzes. In dieser Arbeit wurde für die erwähnte Signalverteilung eine Gaußfunktion mit einem Kernel der Breite von 8 mm (Full width at half maximum (FWHM)) in allen drei Raumrichtungen verwendet. Die Durchführung von räumlicher Glättung ist neben dem Vorteil eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses mit dem Nachteil verminderter räumlicher Auflösung verbunden.

### **2.6 Datenverarbeitung**

Die weitere Auswertung erfolgte mithilfe von MATLAB.

#### **2.6.1 Auswertung der BOLD-Signalverläufe**

Da bei den gesunden Probanden ohne zerebrovaskulären Vorerkrankungen keine relevanten regionalen Unterschiede der zerebralen Perfusion innerhalb der kortikalen grauen Substanz zu erwarten waren, wurden die einzelnen BOLD-Signalverläufe der verwendeten Masken (kortikale vaskuläre Territorien der ACA, ACM, ACP und Cerebellum) gemittelt und die Auswirkungen des Atmungsverhaltens auf diesen globalen BOLD-Signalverlauf analysiert. Der BOLD-Signalverlauf wurde über fünf Perioden mit einer Dauer von jeweils 69 Sekunden (bei Atmungsparadigma 2: 129 Sekunden) gemittelt. Die fünf Perioden entsprachen nicht den im vorherigen Teil beschriebenen fünf Zyklen der

Atmungsinstruktionen, sondern waren um 60 Sekunden zeitverzögert, da die Signaländerungen infolge der Atmungsmanöver am Ende eines Zyklus erst mit zeitlicher Verzögerung während des folgenden Zyklus zu beobachten waren. Das BOLD-Signal wurde dargestellt als prozentuale Signaländerung relativ zum Baseline-Niveau, das im Zeitintervall 42-60 Sekunden nach Beginn der Atempause, bzw. der Hyperventilations-Phase erwartet wurde.

Die Ergebnisse aller Probanden, die dasselbe Atmungsparadigma durchführten, wurden gemittelt, um die durchschnittlichen Signaländerungen, sowie die Zeitspanne vom Beginn des Atmungsmanövers bis zum Auftreten der maximalen Signaländerung (Time to Peak (TTP)) zu bestimmen. Die Signaländerungen der einzelnen Messungen eines Atmungsparadigmas wurden mittels eines Einstichproben t-Tests (*single sample t test*) auf Signifikanz getestet. Hierbei wurden die Signalwerte der einzelnen Messungen zu den aus den gemittelten Ergebnissen zu erwartenden Zeitpunkten der maximalen Signaländerungen ausgewertet.

Um die Unterschiede der BOLD-Signaländerungen nach Atempausen unterschiedlicher Dauer (Atmungsparadigma 1a-d) auf Signifikanz zu untersuchen wurde ein Paardifferenztest (*paired sample t test*) durchgeführt. Es wurden die Ergebnisse aller Probanden, die jedes Paradigma 1a-d durchführten, verglichen. Auch für den Vergleich der Signaländerungen in Abhängigkeit der Atmungsinstruktionen vor Beginn der Atempausen (Atmungsparadigma 1 und 3) wurde ein Paardifferenztest angewandt.

Um den Einfluss des auferlegten „getakteten“ Atmungsrythmus‘ während Atmungsparadigma 3b auf die Signalvariabilität innerhalb einer einzelnen Messung zu untersuchen, wurden die Variationskoeffizienten (Standardabweichung/Mittelwert) zwischen den fünf Signalanstiegen aller einzelnen Messungen der Atmungsparadigma 1b und 3b berechnet und mittels Paardifferenztests verglichen. Der Signalanstieg wurde definiert als Differenz des Signalminimums nach Beginn der Atempause und des folgenden Signalmaximums.

Der Vergleich von Signalwerten zwischen zwei verschiedenen, bzw. unterschiedlich großen Probandengruppen (Vergleich der Signalwerte bei TR= 3 Sekunden und TR = 0,5 Sekunden) erfolgte mittels Zweistichprobentest (*two sample t test*).

Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde als Signifikanzniveau eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  festgelegt.

## **2.6.2 Visualisierung aktivierter Hirnregionen**

### **2.6.2.1 Vergleich der Aktivierungskarten in Abhängigkeit der Dauer der Atempausen**

Zur Visualisierung der BOLD-Signaländerung in Abhängigkeit der Dauer der Atempausen und Darstellung der räumlichen Verteilung aktivierter Gehirnregionen wurden Aktivierungskarten während der Atmungsparadigmen 1a-d berechnet. Für jedes Voxel der normalisierten Datensätze wurde das Integral des Signalverlaufs über das Zeitfenster des erwarteten Signalanstiegs (TTP- 6 Sekunden bis TTP+ 6 Sekunden) berechnet und nach Subtraktion des Integralwertes während einem Zeitraum erwarteten Baseline-Signals (27 bis 39 Sekunden nach Ende der Atempause) dargestellt. Im Gegensatz zur sonstigen Auswertung wurde keine räumliche Filterung (Spatial Smoothing) angewandt, um die räumliche Verteilung der Aktivierung mit hoher räumlicher Auflösung darzustellen. Dem damit einhergehenden geringeren Signal-Rausch-Verhältnis wurde entgegengewirkt, indem für jedes Atmungsparadigma 1a-d die berechneten Aktivierungskarten der einzelnen Probanden gemittelt dargestellt wurden. Um die Vergleichbarkeit der Aktivierungskarten ohne Unterschiede im Signal-Rausch-Verhältnis in Folge einer uneinheitlichen Anzahl gemittelter Datensätze zu gewährleisten, wurden nur die Ergebnisse von acht Probanden, bei denen alle vier Atmungsparadigmen 1a-d durchgeführt wurden, gemittelt.

### **2.6.2.2 Vergleich der Aktivierungskarten eines gesunden Probanden und eines Moyamoya-Patienten**

Um die Eignung des Verfahrens zur Differenzierung von Gewebe unterschiedlicher CVR zu überprüfen, wurden exemplarisch Aktivierungskarten eines einzelnen Probanden und eines Moyamoya-Patienten nach Atempausen von 9 Sekunden analysiert. Wie bereits beschrieben, wurde für jedes Voxel das Integral des Signalverlaufs über das Zeitfenster des erwarteten Signalanstiegs (TTP- 6 Sekunden bis TTP+ 6 Sekunden) kalkuliert und die Integralwerte während des Zeitfensters des erwarteten Baseline-Signals (27 bis 39 Sekunden nach Ende der Atempause) subtrahiert. Im Gegensatz zur unter 2.6.2.1 beschriebenen direkten Darstellung der Integralwerte, wurden die berechneten Werte bei dieser Analyse voxelweise relativ zu den ermittelten Werten des Kleinhirns farbkodiert dargestellt. Diese Darstellung der BOLD-Signaländerungen im Verhältnis zu einer Referenzregion ermöglichte die interpersonelle Vergleichbarkeit aktivierter Hirnregionen. Die Wahl des Kleinhirns als Referenzregion war dadurch begründet, dass das Kleinhirn arteriell von Gefäßen aus dem vertebrobasilären Stromgebiet versorgt wird, das normalerweise nicht von Moyamoya-typischen Gefäßveränderungen betroffen ist. Das Kleinhirn stellte somit sowohl bei den Probanden als auch bei dem Moyamoya-Patienten eine Referenzregion dar, in der physiologische BOLD-Signalverläufe erwartet werden konnten.

## 3 Ergebnisse

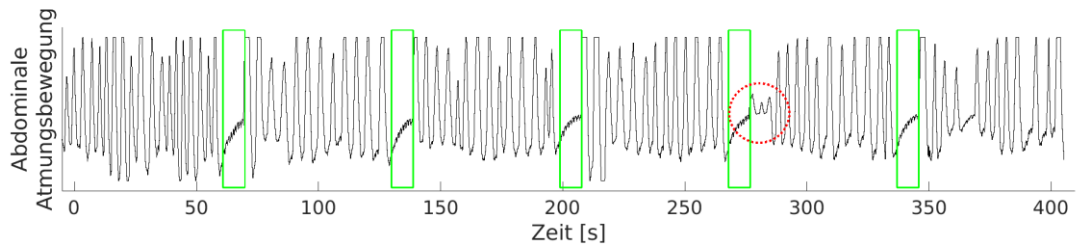
### 3.1 Exemplarische Darstellung der Datenanalyse einer einzelnen Messung

Zur Demonstration der im Folgenden durchgeführten Datenanalyse ist in Abb. 10 exemplarisch der Atmungsverlauf, sowie der BOLD-Signalverlauf einer einzelnen Probandenmessung bei Durchführung des Atmungsparadigmas 1b (Atempausen von 9 Sekunden) dargestellt. Dies soll dem Verständnis des Auswertungsverfahrens dienen.

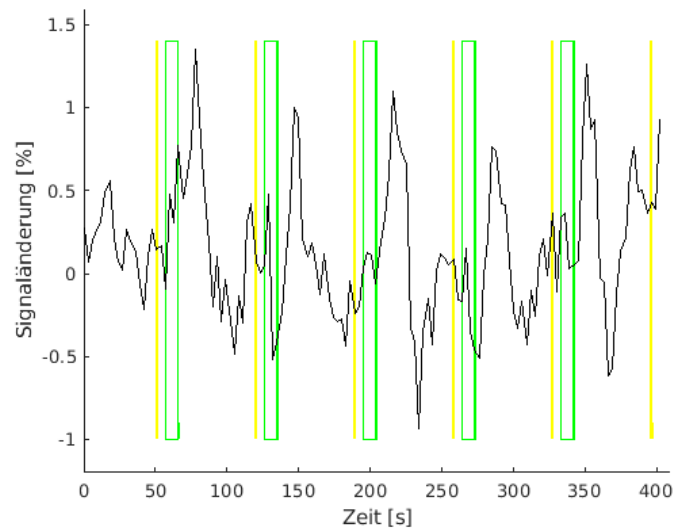
Die Aufzeichnung der Atmungsbewegungen ließ Rückschlüsse auf die Befolgung der Atmungsinstruktionen der Probanden zu. Folgende Aspekte wurden bei der Auswertung der Atmungsbewegungen während der Atmungsparadigmen 1-3 berücksichtigt:

- Durchführung der Atempause über den gesamten vorgegebenen Zeitraum
- Durchführung der Atempause in Endexpiration
- Befolgung der Instruktionen „*einatmen*“ und „*ausatmen*“ in normaler Atemtiefe

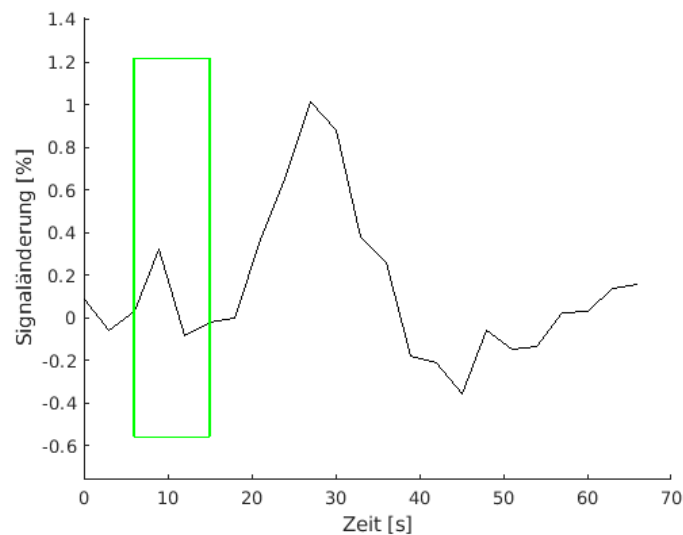
Die Bewertung der Atmung unmittelbar nach der Atempause war nicht immer möglich, da sich die Kalibrierung der y-Achse nach Phasen ohne Atmungsbewegungen teilweise adaptierte, was dazu führte, dass die unmittelbar folgenden Atmungsbewegungen nur mit minimaler Amplitude dargestellt wurden (exemplarisch nach der vierten Atempause in Abb. 10a). Es galt auch zu beachten, dass auf Grund der abdominalen Anbringung des Atemgurtes vornehmlich die Bauchatmung und nicht die Brustatmung der Probanden erfasst wurde. Die Aufzeichnung der Atmungsbewegungen fand wegen technischen Schwierigkeiten bei 11 der 16 untersuchten Probanden statt.



a)



b)



c)

**Abb. 10:** Atmungsaufzeichnung (a) und zugehöriger BOLD-Signalverlauf während des gesamten Zeitraums der Datenakquisition (b) und gemittelt über fünf Perioden (c) einer exemplarischen Probandenmessung des Atmungsparadigmas 1b. Die fünf Perioden, über die das BOLD-Signal gemittelt wurden, sind in (b) durch vertikale gelbe Linien dargestellt. Die grünen Rechtecke symbolisieren die Phasen der Atempausen. Der rote Kreis in (a) kennzeichnet Atmungsbewegungen, die auf Grund der adaptiven y-Achsen-Kalibrierung des Atmungsmessgerätes nur mit minimaler Amplitude dargestellt sind [145]

In Abb. 10 wurde der BOLD-Signalverlauf eines einzelnen Probanden über den gesamten Zeitraum der Datenakquisition (Abb. 10b) und nach Mittelung über die fünf Perioden, die durch gelbe vertikale Linien markiert sind, (Abb. 10c) dargestellt. Im folgenden Teil der Arbeit wurden die erhobenen BOLD-Signalverläufe nach Mittelung über die fünf Perioden analysiert. Bewertet wurde die Größe der maximalen Signaländerungen sowie die TTP. Bei der exemplarischen Probandenmessung waren mit zeitlicher Verzögerung zu den Atempausen signifikante Signalanstiege ( $p < 0,01$ ) einer Größe von durchschnittlich 1,0 % messbar [145]. Die TTP betrug durchschnittlich 21 Sekunden [145].

### **3.2 Auswertung Atmungsparadigma 1 (Variation der Dauer der Atempausen)**

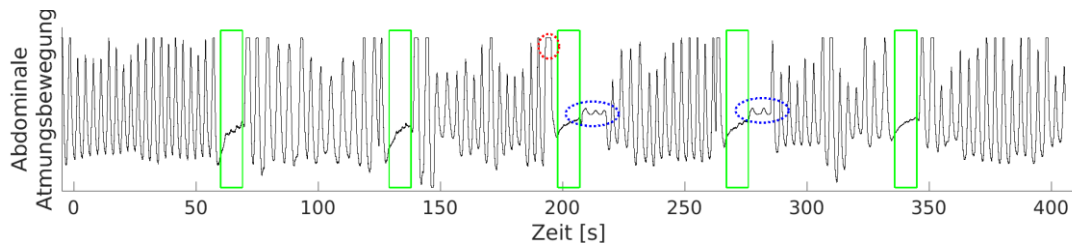
#### **3.2.1 Auswertung der Atmungsaufzeichnung**

Von keinem der Probanden wurde die Dauer der Atempausen von bis zu 12 Sekunden als zu lang beschrieben. Mit Ausnahme der Messungen eines Probanden konnten während der restlichen Messungen, bei denen eine Aufzeichnung der Atmungsbewegungen vorlag, in 118 der ausgewerteten 120 Perioden (98 %) korrekte Durchführungen der Atempausen beobachtet werden. Die BOLD-Signalverläufe dieses Probanden wurden wegen fehlerhafter Befolgung der Atmungsinstruktionen und Unregelmäßigkeiten im Atmungsverhalten nicht in die Auswertung eingeschlossen [145].

Von den 120 ausgewerteten Perioden des Atmungsparadigmas 1 wurde die Atempause in 115 Fällen (96 %) korrekt in Endexpiration ausgeführt.

Insgesamt wurde bei 46/120 Perioden des Atmungsparadigmas 1 (38 %) die der Atempause vorausgehende Inspiration erkennbar vertieft ausgeführt (exemplarisch Abb. 11). Zu beachten ist, dass auf Grund der gedeckelten Darstellung der Atmungsaufzeichnung in y-Richtung deutlich vertiefte Inhalation

nicht anhand der erhöhten Werte, sondern anhand der Breite des Atmungspeaks zu erkennen war.



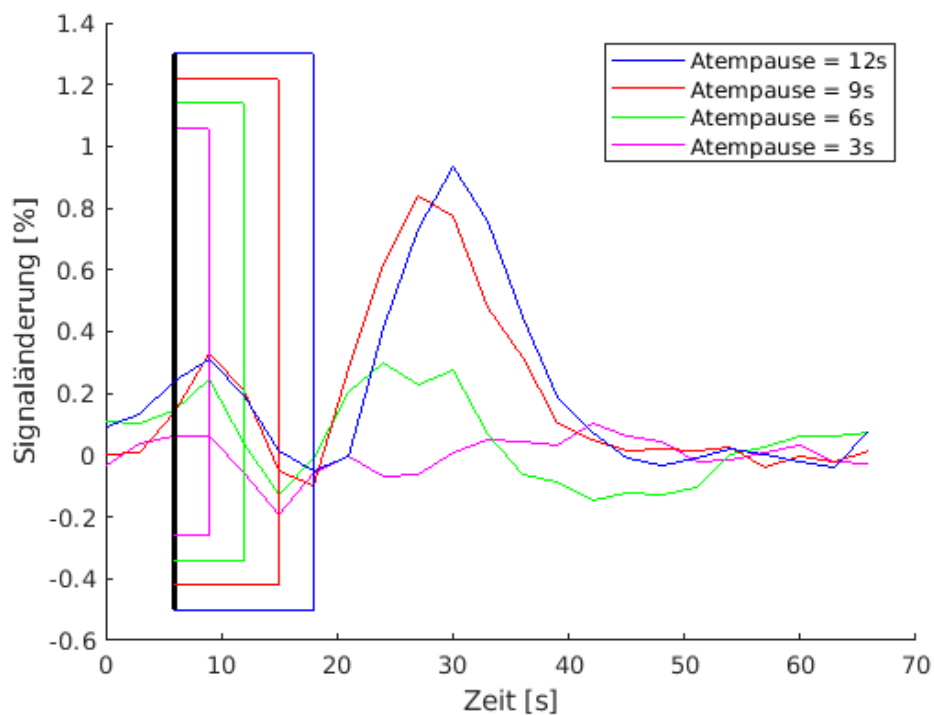
**Abb. 11:** Exemplarische Atmungsaufzeichnung mit auffällig tiefer Inspiration vor Beginn der dritten Atempause, erkennbar anhand der Breite der Peakspitze (markiert durch roten Kreis). Die blauen Ellipsen markieren Atmungsbewegungen, die auf Grund der adaptiven y-Achsen-Kalibrierung des Atmungsmessgerätes nur mit minimaler Amplitude dargestellt sind

### 3.2.2 Auswertung der BOLD-Signalverläufe

Nach Atempausen von 6, 9 und 12 Sekunden waren ähnliche BOLD-Signalverläufe zu beobachten (Abb. 12) [145]. Es zeigten sich deutliche BOLD-Signalanstiege, wobei die Verlängerung der Dauer der Atempause mit einer Zunahme der maximalen Signaländerungen und deren zeitlichen Auftreten (TTP) einher ging (Tab. 3) [145]. Nach Atempausen von 3 Sekunden waren keine vergleichbaren Signalanstiege zu erkennen [145]. Zum Zeitpunkt der aus den gemittelten Ergebnissen erwarteten TTP zeigten sich in den einzelnen Messungen der Atmungsparadigmen nach Atempausen von 6 Sekunden ( $p < 10^{-3}$ ), 9 Sekunden ( $p < 10^{-8}$ ) und 12 Sekunden ( $p < 10^{-4}$ ) signifikante BOLD-Signalanstiege [145]. Nach Atempausen von 3 Sekunden wurden zu dem Zeitpunkt der maximalen Signaländerung, die aus den Ergebnissen längerer Atempausen zu erwarten gewesen wäre (12 Sekunden nach Ende der Atempause) keine signifikanten Signalanstiege gemessen. Es zeigte sich, dass die maximale Signaländerungen nach Atempausen von 9 Sekunden (durchschnittlich 0,8 %) signifikant ( $p < 10^{-2}$ ) größer waren als nach Atempausen von 6 Sekunden (durchschnittlich 0,3 %) [145]. Die Signaländerungen nach Atempausen von 12 Sekunden (durchschnittlich 0,9 %) waren nicht signifikant größer als die Signaländerung nach Atempausen von 9 Sekunden [145].



Vor Beginn der maximalen Signaländerungen zeigten sich initial kleinere Signalanstiege, die 3 Sekunden nach Beginn der Atempause ihre größten Werte (0,2-0,3 %) annahmen, wobei der Beginn der Signalanstiege schon vor Beginn der Atempause festzustellen war [145]. Bei Atmungsparadigma 1a ( $p < 0,05$ ), 1b ( $p < 10^{-5}$ ) und 1c ( $p < 0,05$ ) waren die BOLD-Signalmaxima im Zeitraum 3 +/- 3 Sekunden nach Beginn der Atempause signifikant größer als Null.



**Abb. 12:** Signalverlauf der Atmungsparadigmen 1a-d über alle Probanden und alle fünf Perioden gemittelt. Die schwarze vertikale Linie stellt den Beginn der Atempause in allen Messungen dar. Die vier Rechtecke symbolisieren die Atempausen variabler Länge und entsprechen farblich den Signalverläufen [144, 145, 147]

**Tab. 3:** Übersicht der Messergebnisse der Atmungsp Paradigmen 1a-d [145]

Atempause	12s	9s	6s	3s
Maximale Signaländerung [%]	0,9*	0,8*	0,3*	- <sup>a</sup>
Standardabweichung [%]	0,3	0,1	0,2	- <sup>a</sup>
TTP (Time to Peak) [s]	24	21	18	- <sup>a</sup>
Anzahl der Messungen	8	13	9	9

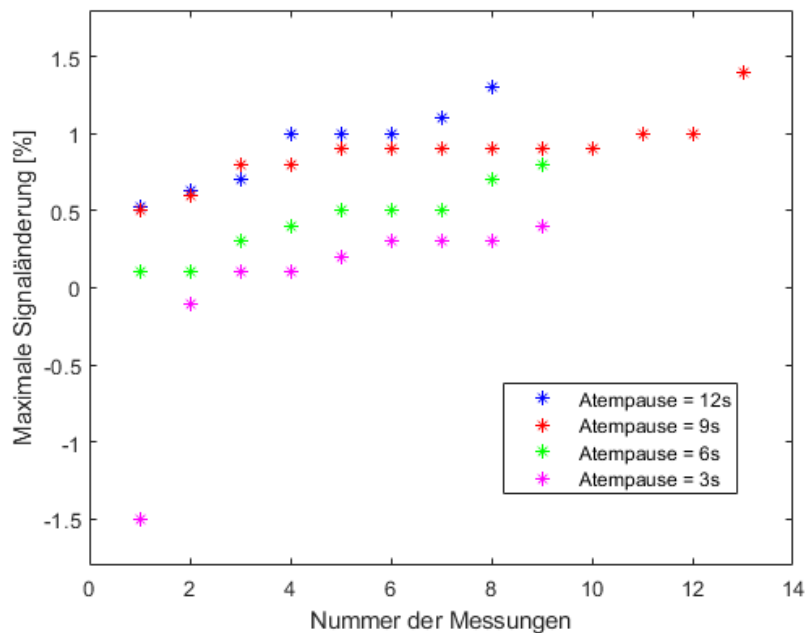
\* Signifikante Signaländerungen ( $p < 0,05$ )

a Wert nicht verfügbar, da kein BOLD-Signalmaximum beobachtet wurde

### 3.2.3 Überprüfung der Messergebnisse auf Reproduzierbarkeit

#### 3.2.3.1 Interpersonelle Reproduzierbarkeit

Während der Atmungsp Paradigmen 1a (12 Sekunden Atempause) und 1b (9 Sekunden Atempausen) waren in dem aus den gemittelten Ergebnissen erwarteten Zeitfenster (TTP (siehe Tab. 3) +/- 3 Sekunden) in allen einzelnen Messungen deutliche BOLD-Signalanstiege zu verzeichnen (Abb. 13) [145]. Bei Atmungsp Paradigma 1c (6 Sekunden Atempause) und 1d (3 Sekunden Atempause) ließen sich die erwarteten Signalanstiege nicht zuverlässig in allen Messungen beobachten [145]. Teilweise waren nur minimale oder negative Signaländerungen festzustellen.

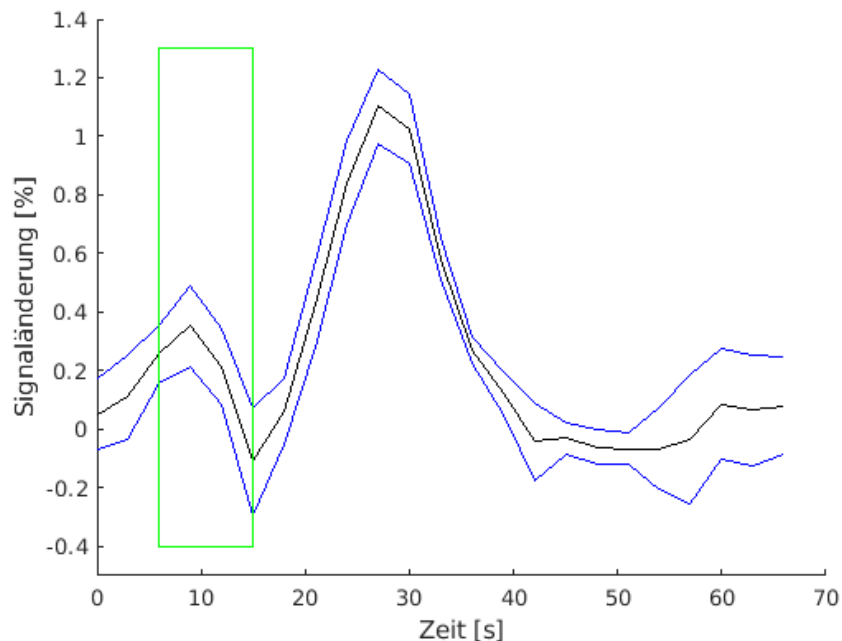


**Abb. 13:** Darstellung der maximalen Signaländerungen jeder Messung der vier Atmungsparadigmen 1a-d im Zeitraum des erwarteten Signalanstiegs (TTP +/-3 s). Die Signalwerte wurden der Größe nach sortiert. Als erwarteter Zeitpunkt der maximalen Signaländerung wurde der Mittelwert aller Probandenmessungen des jeweiligen Atmungsparadigmas festgelegt. Weil nach Atempausen von 3 Sekunden kein eindeutiger Signalanstieg festzustellen war, wurde analog der Ergebnisse längerer Atempausen (TTP= Dauer Atempause + 12 Sekunden) 15 Sekunden als erwartete TTP definiert [145]

### 3.2.3.2 Intrapersonelle Reproduzierbarkeit

Bei den zur Überprüfung der intrapersonellen Reproduzierbarkeit der BOLD-Signalverläufe von einem Probanden wiederholt durchgeführten Messungen mit Atempausen von 9 Sekunden zeigten sich signifikante Signalanstiege ( $p < 10^{-3}$ ) von durchschnittlich 1,1 % [145]. Die Standardabweichung zum Zeitpunkt der maximalen Signaländerung betrug 0,1 %, wodurch sich ein Variationskoeffizient von 0,09 ergab [145]. Die durchschnittliche TTP betrug 21,5 Sekunden bei einer Standardabweichung von 1,2 Sekunden [145]. Es ergab sich ein Variationskoeffizient von 0,06 [145]. In Abb. 14 ist der über alle sechs Messungen und alle fünf Perioden gemittelte Signalverlauf, sowie der Signalverlauf abzüglich

und zuzüglich der Standardabweichung zum entsprechenden Zeitpunkt dargestellt [145].

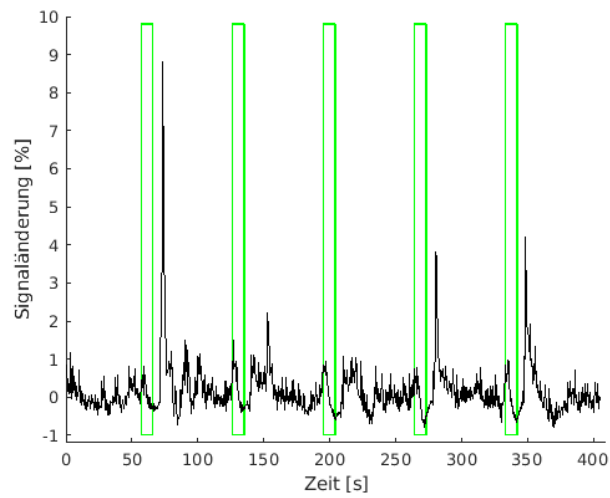


**Abb. 14:** Gemittelter Signalverlauf eines einzelnen Probanden bei sechsmaliger Durchführung von Atmungsparadigma 1b (schwarzer Graph). Die blauen Graphen stellen die gemittelten Signaländerungen  $\pm$  Standardabweichung zum entsprechenden Zeitpunkt dar. Das grüne Rechteck symbolisiert die Phase der Atempause [145]

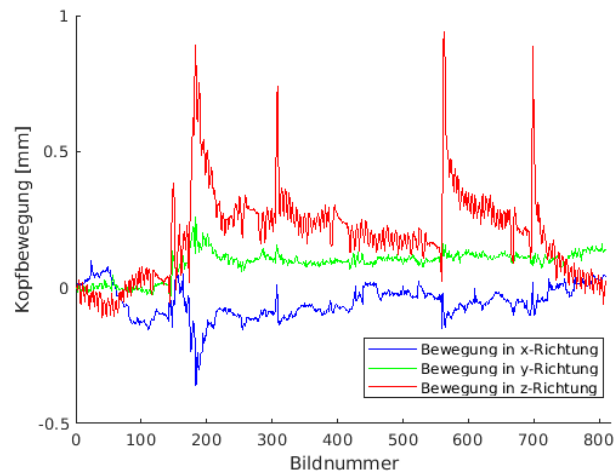
### 3.2.4 Auswertung des Signalverlaufs mit höherer zeitlicher Auflösung

Von den 16 durchgeführten Messungen mit Repetitionszeit von 3 Sekunden wurden zwei Messungen wegen fehlerhafter Befolgung der Atmungsanweisungen und drei Messungen aufgrund zahlreicher Artefakte von der Mittelung ausgeschlossen. In den erwähnten artefaktreichen Messungen waren Signalspitzen mit deutlich höheren Signalwerten (BOLD-Signaländerungen bis zu 9 %) als die der restlichen Signalmaxima (BOLD-Signaländerungen circa 1 %) zu erkennen (Abb. 15a). Diese Signalspitzen konnten mit zeitgleichen Kopfbewegungen und -drehungen der Probanden

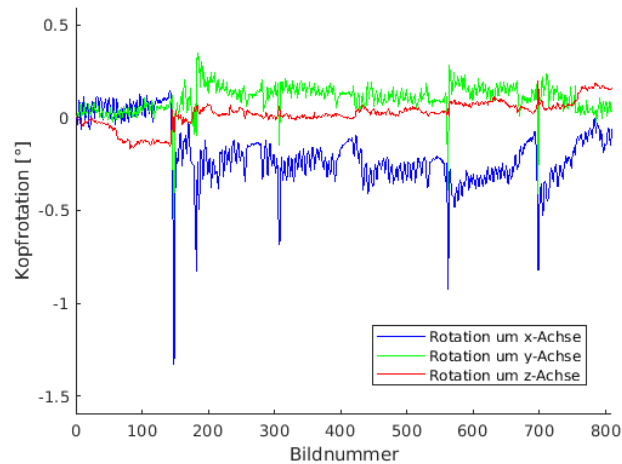
korreliert werden (Abb. 15b, c). Aussagen über die Kopfbewegungen der Probanden konnten anhand der im Rahmen der in der Vorverarbeitung durchgeführten Bewegungskorrektur (Realignment) berechneten Abweichungen der Kopfposition zwischen den einzelnen Bildern gemacht werden.



a)



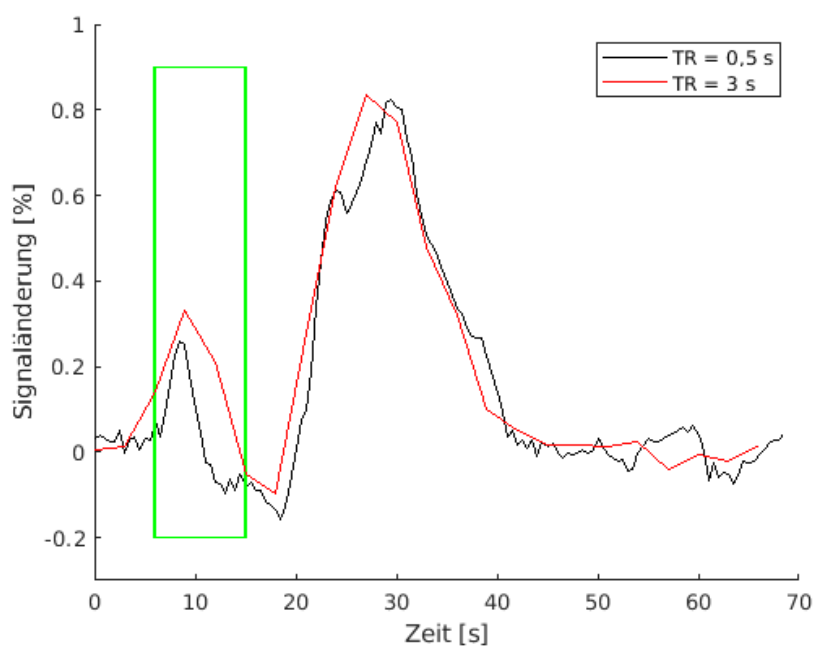
b)



c)

**Abb. 17:** Exemplarischer Signalverlauf eines einzelnen Probanden mit zahlreichen Artefakten während der Datenakquisition mit einer Repetitionszeit von 0,5 s (a) und Darstellung der korrespondierenden Kopfbewegungen (b) und -rotationen (c) des Probanden

Bei den Messungen mit zeitlicher Auflösung von 0,5 bzw. 3 Sekunden zeigten sich ähnliche Signalverläufe (Abb. 18). Signifikante Unterschiede der maximalen BOLD-Signaländerung aller einzelnen Messungen mit TR=3 Sekunden und TR=0,5 Sekunden waren nicht festzustellen. Unabhängig von der Repetitionszeit betragen die durchschnittlichen maximalen BOLD-Signaländerungen 0,8 %. Wie auch bei TR= 3 Sekunden konnte mit höherer zeitlicher Auflösung ein initialer Signalanstieg gemessen werden. Zusätzliche Signaländerungen relevanter Größenordnung ließen sich nicht beobachten.



**Abb. 18:** Gemittelte Signalverläufe des Atmungsparadigmas 1b (9 s Atempause) mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung. Das grüne Rechteck symbolisiert die Phase der Atempause

### **3.3 Auswertung Atmungsparadigma 2 (Verlängerung der Dauer der Atmungs-Phasen)**

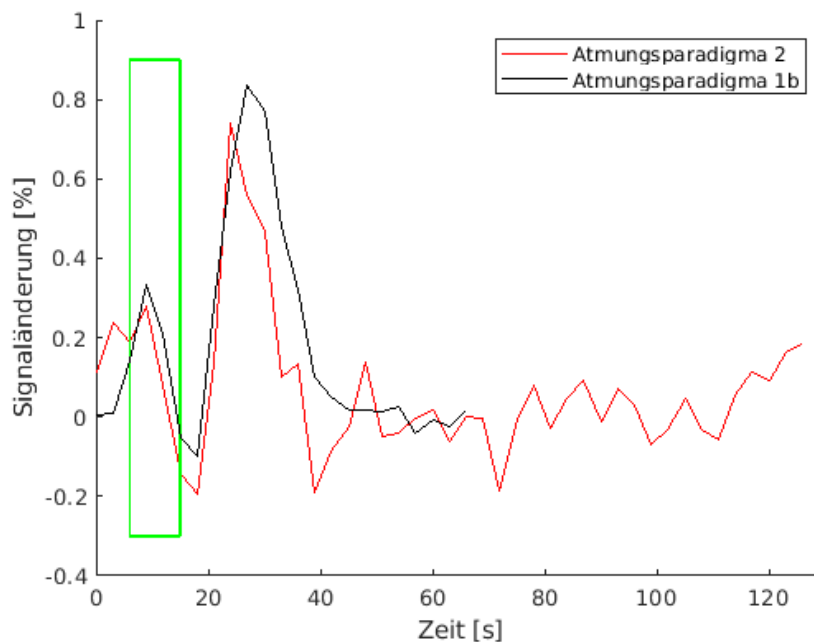
#### **3.3.1 Auswertung der Atmungsaufzeichnungen**

In allen zehn ausgewerteten Atmungszyklen wurden die Atempausen korrekt über den vorgegebenen Zeitraum von 9 Sekunden und nach Expiration absolviert. In drei Perioden wurden die, den Atempausen vorausgehenden Inspirationen vertieft durchgeführt.

#### **3.3.2 Auswertung der BOLD-Signalverläufe**

Bei Verlängerung der Atmungs-Phase von 60 auf 120 Sekunden, zeigten sich keine weiteren relevanten Signaländerungen, die erst mit zeitlicher Verzögerung auftraten, und daher bei einer Periodenlänge von 69 Sekunden nicht zu beobachten wären (Abb. 19). Sowohl in Atmungsparadigma 1b als auch 2 war eine Stabilisierung des BOLD-Signals auf Baseline-Niveau circa 45 Sekunden nach Beginn der Atempause von 9 Sekunden zu beobachten.





**Abb. 19:** Gemittelte Signalverläufe bei Atempausen von 9 s und Atmungs-Phasen von 1 min (Atmungsparadigma 1) bzw. 2 min (Atmungsparadigma 2). Das grüne Rechteck stellt die Phase der Atempause dar

### 3.4 Auswertung Atmungsparadigma 3 (Variation der Atmungsinstruktionen)

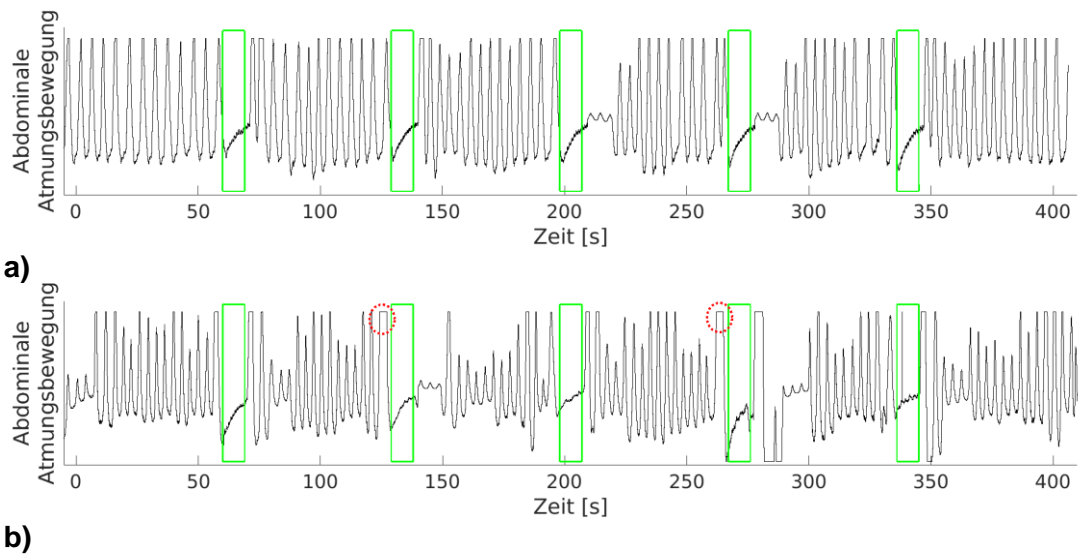
Um die Auswirkungen der den Atempausen vorausgehenden Atmungsinstruktionen auf den BOLD-Signalverlauf zu untersuchen, wurden im Folgenden die BOLD-Signalverläufe der Atmungsparadigmen 1b, 3a und 3b (jeweils 9 Sekunden Atempause) verglichen. Während Atmungsparadigma 1b von 16 Probanden durchgeführt wurde, wurden die Atmungsparadigmen 3a und 3b nur von acht bzw. drei Probanden absolviert. Daher bestand die Möglichkeit, dass Unterschiede zwischen den Signalverläufen der drei Atmungsparadigmen nicht nur durch die verschiedenen Atmungsinstruktionen begründet waren, sondern auf die zufällige Auswahl der Probanden zurückzuführen waren, die aufgrund der geringen Anzahl an Messungen stark ins Gewicht fiel. Um probandenspezifische Einflussfaktoren auf den Signalverlauf zu minimieren, wurden im Folgenden die Signalverläufe der Atmungsparadigmen 3a und 3b mit

dem gemittelten Signalverlauf des Atmungsparadigmas 1b derselben Probanden, die auch das veränderte Atmungsparadigma durchführten, verglichen.

### **3.4.1 Auswertung Atmungsparadigma 3a**

#### **3.4.1.1 Auswertung der Atmungsaufzeichnung**

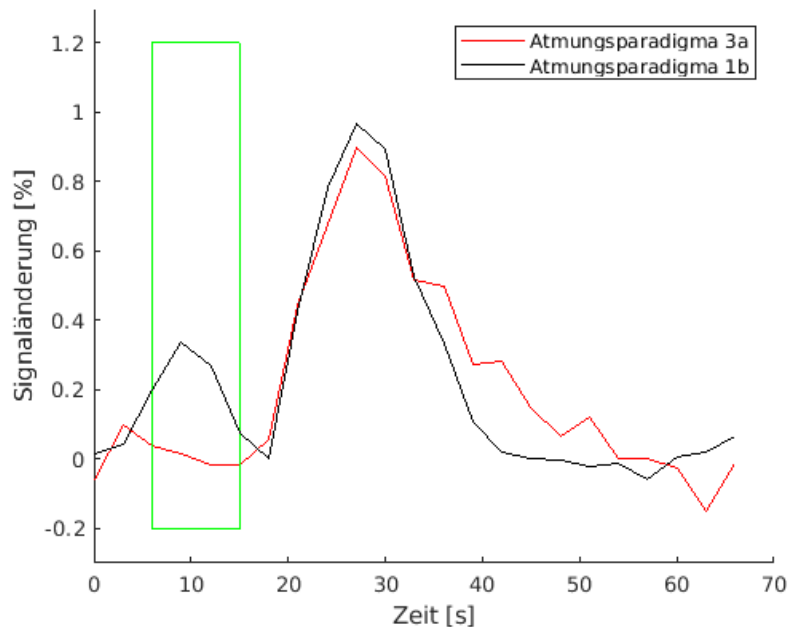
Bei Durchführung der vorgegebenen, „getakteten“ Atmungsanweisungen (Atmungsparadigma 3a) zeigte sich gute Compliance bei der Befolgung der Anweisungen zur Inspiration und Expiration sowie der Atempausen. Unmittelbar vor den Atempausen waren keine tieferen Inspirationen zu beobachten als während der restlichen Atmungs-Phasen. Der aufgezwungene Atmungsrythmus konnte unabhängig von der natürlichen Atmungsfrequenz der Probanden (durchschnittlich 12 Atemzüge/Minute, max.18 Atemzüge/Minute, min.6 Atemzüge/Minute) eingehalten werden. Verglichen mit den Messungen in freiem Atmungsrythmus zeigten sich weniger Unregelmäßigkeiten in Frequenz und Atmungstiefe (Abb. 20).



**Abb. 20:** Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen während getaktetem (a) und freiem Atmungsrythmus (b) zwischen den Atempausen. Die Phasen der Atempause sind durch grüne Rechtecke markiert. Bei Atmung in freiem Atmungsrythmus zeigten sich stärkere Unregelmäßigkeiten in der Atmungstiefe als während Erteilung getakteter Atmungsinstruktionen. Vor der zweiten und der vierten Atempause erfolgten deutlich vertieft durchgeführte Inspirationen (erkennbar anhand der Breite der Peakspitze, markiert durch rote Kreise). Die deutlich verminderten Amplituden unmittelbar nach der dritten und vierten Atempause während getakteter Atmung und nach der zweiten und vierten Atempause während freier Atmung entsprechen nicht den tatsächlichen Atmungsauslenkungen der Probanden, sondern sind auf Grund der adaptiven y-Achsen-Kalibrierung des Atmungsmessgerätes nur minimiert dargestellt

### 3.4.1.2 Auswertung der BOLD-Signalverläufe

Bei Atmungsparadigmas 3a waren keine signifikanten initialen Signalanstiege im Zeitfenster 0-6 Sekunden nach Beginn der Atempause zu beobachten, wohingegen in diesem Zeitfenster bei denselben Probanden während Atmungsparadigmas 1b signifikante Signalanstiege ( $p < 0,01$ ) von durchschnittlich 0,3% gemessen wurden (Abb. 21). Hinsichtlich der Größe der maximalen Signaländerungen der einzelnen Messungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Atmungsparadigma 1b: durchschnittlich 0,8 % versus Atmungsparadigma 3a: durchschnittlich 0,9 %). Der Zeitraum bis das Signal wieder Baseline- Niveau erreichte, war bei Atmungsparadigma 3a circa 15 Sekunden größer als bei Atmungsparadigma 1b.



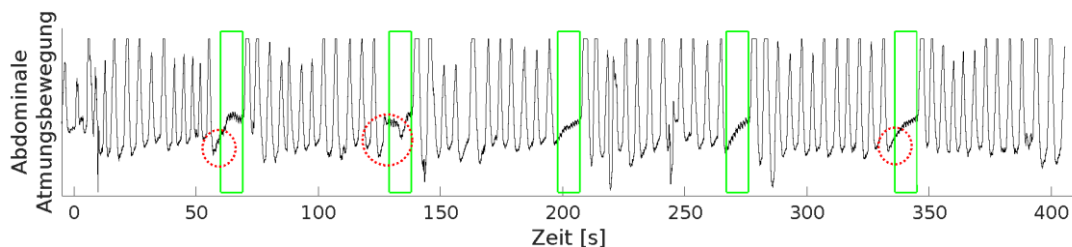
**Abb. 21:** Signalverlauf bei Atmungsparadigma 1b (freier Atmungsrythmus während der Atmungs-Phase) und 3a (getaktete Atmung während der Atmungs-Phase) gemittelt über dieselben acht Probanden, die beide Atmungsparadigmen durchführten. Das grüne Rechteck symbolisiert die Phase der Atmungspause [145]

Um die Signalvariabilität innerhalb einzelner Messungen in Abhängigkeit des Atmungsverhaltens während der Atmungs-Phasen zu untersuchen, wurden für alle einzelnen Messungen der Atmungsparadigmen 1b und 3a die Variabilität der Größe der fünf Signalanstiege innerhalb einer Messung analysiert [145]. Hierfür wurden die Variationskoeffizienten der fünf Signalanstiege jeder Messung berechnet. Die Variationskoeffizienten bei Durchführung getakteter Atmung zwischen den Atempausen (Atmungsparadigma 3a) (durchschnittlich 0,24) unterschieden sich nicht signifikant von den Variationskoeffizienten der Messungen mit freiem Atmungsrythmus (Atmungsparadigma 1b) (durchschnittlich 0,23) [145].

### 3.4.2 Auswertung Atmungsparadigma 3b

#### 3.4.2.1 Auswertung der Atmungsaufzeichnung

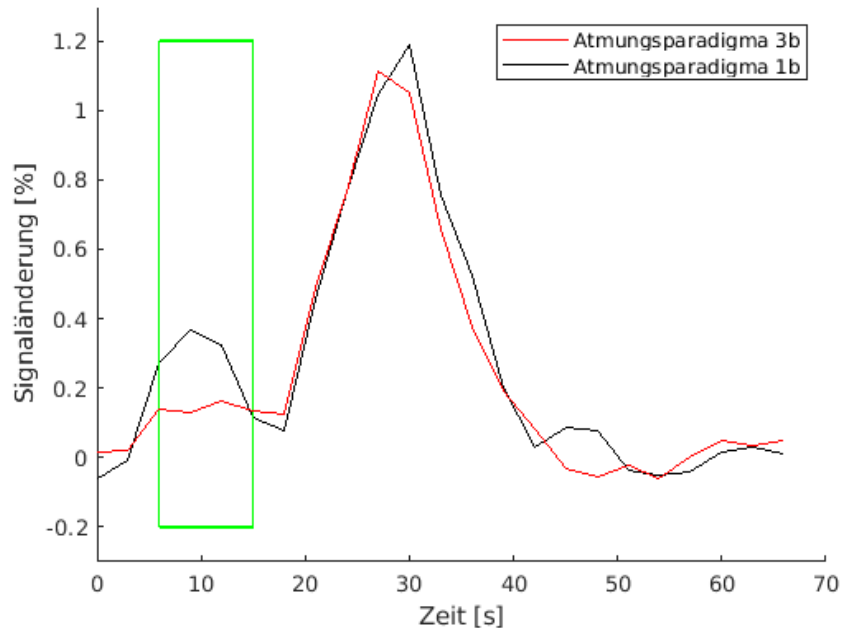
Bei Atmungsparadigma 3b (Atmung in eigenem Atmungsrythmus und nur Atmungsinstruktion „ausatmen“ vor Beginn der Atempause) konnte bei keiner ausgewerteten Periode vertiefte Inspiration vor der Atempause beobachtet werden. Die Atempausen wurden korrekt eingehalten und mit einer Ausnahme (Abb. 22) nach Expiration durchgeführt. In drei Perioden wurde ein um bis zu 3 Sekunden zu früher Beginn der Atempause beobachtet.



**Abb. 22:** Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen während Atmungsparadigma 3b. Die grünen Rechtecke symbolisieren die Phasen der Atempausen. Die roten Kreise heben Zyklen hervor, in denen Atempause geringfügig früher als beabsichtigt begonnen wurde. Die zweite Atempause wurde nicht vollständig in Expiration durchgeführt

#### 3.4.2.2 Auswertung der BOLD-Signalverläufe

In den zu Atmungsparadigma 3b gehörigen Signalverläufen waren im Vergleich zu den Signalverläufen des Atmungsparadigmas 1b signifikant geringere initiale Signalanstiege ( $p < 0,05$ ) (durchschnittlich 0,2 % versus 0,4 %) festzustellen (Abb. 23). Während sich in den Messungen der 3 Probanden bei Atmungsparadigma 1b signifikante initiale Signalanstiege im Zeitraum 3 +/- 3 Sekunden nach Beginn der Atempause zeigten ( $p < 0,01$ ), ließen sich bei den Messungen des Atmungsparadigmas 3b der gleichen Probanden keine signifikanten Signalanstiege messen. Die Hauptmaxima der einzelnen Messungen beider Atmungsparadigmen unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Größe (durchschnittlich 1,1 % versus 1,2 %).



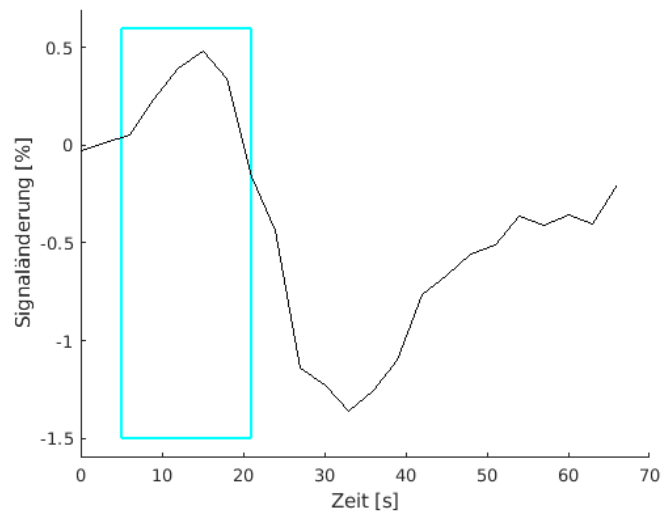
**Abb. 23:** Signalverlauf bei Atmungsparadigma 1b (Atmungsinstruktionen vor der Atempause: „*einatmen*“, „*ausatmen*“) und 3b (Atmungsinstruktionen vor der Atempause: „*ausatmen*“) gemittelt über dieselben drei Probanden, die beide Atmungsparadigmen durchführten. Das grüne Rechteck symbolisiert die Phase der Atempause

### 3.5 Auswertung Atmungsparadigma 4 (Hyperventilation)

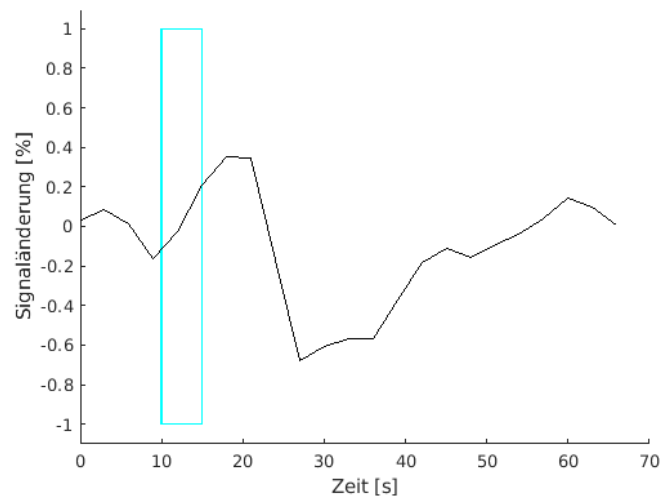
Nach viermaliger (Atmungsparadigma 4a) und einmaliger (Atmungsparadigma 4b) forcierter Ventilation zeigten sich ähnliche Signalverläufe (Abb. 24).

Nach viermaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4a) stieg das BOLD-Signal mit Beginn der Hyperventilationsphase an. Signifikante Signalmaxima ( $p < 0,05$ ) von durchschnittlich 0,5 % waren 10 Sekunden nach Beginn der Hyperventilation zu beobachten. Nach weiteren 17 Sekunden waren signifikante ( $p < 0,05$ ) Signalminima von durchschnittlich -1,4 % messbar, bevor ein Anstieg des BOLD-Signals zu verzeichnen war. Das Baseline-Niveau wurde während der Zeitspanne von 53 Sekunden zwischen zwei Hyperventilations-Phasen nicht wieder erreicht.

Auch nach einmaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4b) stieg das BOLD-Signal initial an und erreichte 8 Sekunden nach Beginn der forcierter Ventilation das Signalmaximum von durchschnittlich 0,3 %. Anschließend fiel das Signal ab. Das Signalminimum von durchschnittlich -0,7 % war 14 Sekunden nach Beginn der forcierter Inhalation zu beobachten. In Folge stieg das Signal wieder an und stabilisierte sich während den Atmungs-Phasen zwischen Phasen forcierter Ventilation auf Baseline-Niveau.



a)



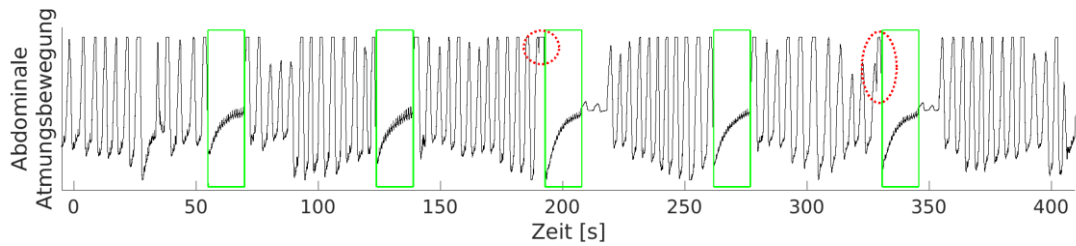
b)

**Abb. 24:** Gemittelte Signalverläufe nach viermaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4a) **(a)** und einmaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4b) **(b)**. Das hellblaue Rechteck stellt die Zeitspanne der forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4a: 16s, Atmungsparadigma 4b: 5s) dar

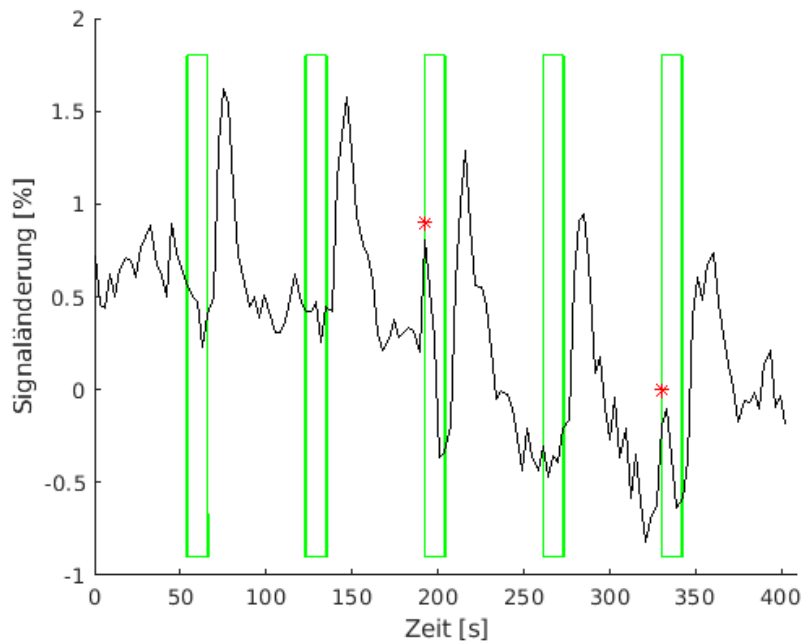
### **3.6 Retrospektive Signalbewertung anhand der Auswertungen der Atmungsbewegungen**

Wie bereits beschreiben, wurde bei 46 der 120 ausgewerteten Perioden des Atmungsparadigmas 1 (38 %) die der Atempause vorausgehende Inspiration erkennbar vertieft ausgeführt. In Abb. 25 ist exemplarisch eine Atmungsaufzeichnung mit gesteigerter Inspirationstiefe unmittelbar vor der dritten und fünften Atempause und der zugehörige BOLD-Signalverlauf dargestellt. Die Aufzeichnung der Atmungsbewegung unmittelbar vor der fünften Atempause deutete darauf hin, dass das Kommando „*einatmen*“ in ein Zeitintervall fiel, in dem der Proband gerade einatmete und auf Grund der Unterbrechung seines natürlichen Atmungsrythmus‘ die begonnene Expiration nicht vollenden konnte. Im BOLD-Signalverlauf sind in der dritten und fünften Periode im Vergleich zu den anderen drei Perioden deutliche initiale Signalanstiege vor den maximalen Signalanstiegen zu verzeichnen.





a)

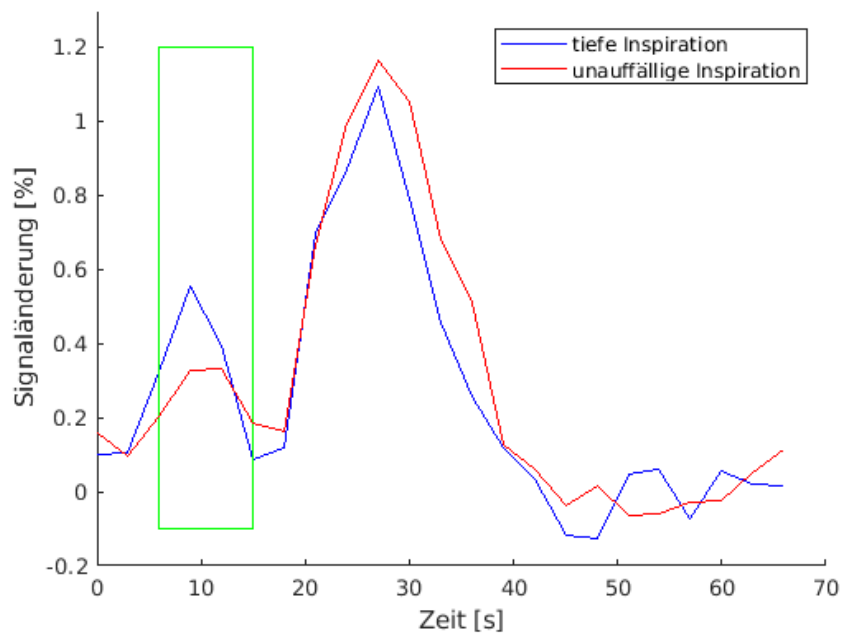


b)

**Abb. 25:** Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen (a) und zugehöriger BOLD-Signalverlauf (b) eines einzelnen Probanden während Atmungsparadigma 1a. Die roten Ellipsen markieren die tiefe Inspiration vor der dritten und fünften Atempause. Die beobachteten initialen Signalanstiege im BOLD-Signalverlauf sind durch rote Asteriske markiert

Anhand der Auswertung der Atemtiefe unmittelbar vor der Atempause wurden die einzelnen Perioden der einzelnen Messungen des Atmungsparadigmas 1b retrospektiv in die beiden Untersuchungskollektive „tiefe Inspiration“ und „unauffällige Inspiration“ eingeteilt. In das Kollektiv „tiefe Inspiration“ wurden Signalverläufe einzelner Perioden eingeteilt, in denen die Atempause deutlich sichtbar zu tief ausgeführt wurde. Da die Inhalationstiefe wie bereits beschrieben wegen gedeckelter Darstellung der Atmungsaufzeichnung in y-Richtung nicht anhand der Höhe des Atmungspeaks gemessen werden konnte, wurde als

Einschlusskriterium für Kollektiv „*tiefe Inspiration*“ das Vorliegen einer rechteckigen statt dreieckigen Peakspitze unmittelbar vor der Atempause definiert. Als Kriterium für die Einteilung des Signalverlaufs einer Periode in das Kollektiv „*unauffällige Inspiration*“ war ein Atmungspeak unmittelbar vor Beginn der Atempause, der sich optisch nicht erkennbar von den sonstigen Atmungspeaks der vorausgehenden Atmungs-Phase unterschied. Die ausgewählten Signalverläufe der beiden Kollektive wurden jeweils gemittelt und gegenübergestellt (Abb. 26). Hierbei zeigte sich bei den Signalverläufen der Perioden, in denen vor der Atempause deutlich vertieft eingeatmet wurde, ein höherer initialer Signalanstieg (0,5 % vs. 0,3 %) im Vergleich zu den Signalverläufen mit optisch nicht deutlich erkennbar vertiefter Inspiration vor der Atempause.



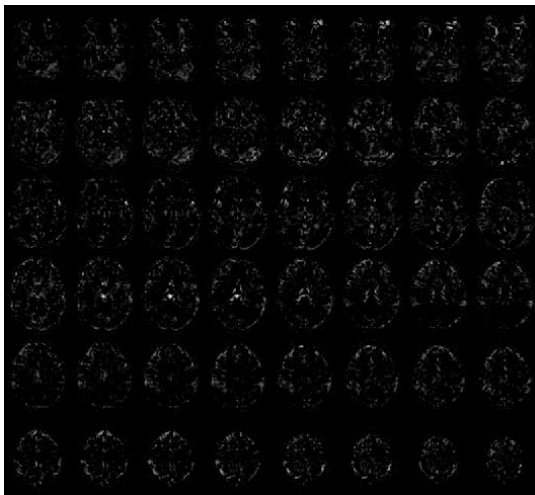
**Abb. 26:** Vergleich der gemittelten Signalverläufe während identischem Atmungsparadigma (9s Atempause) bei unterschiedlicher Inspirationstiefe unmittelbar vor Beginn der Atempause. Das grüne Rechteck stellt die Phase der Atempause dar

### **3.7 Visualisierung aktivierter Hirnregionen**

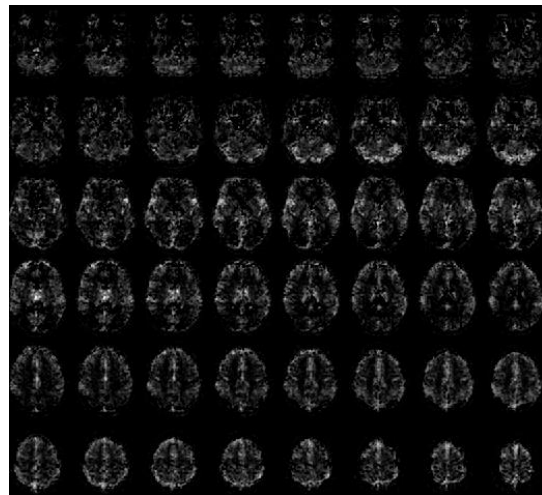
#### **3.7.1 Vergleich der Aktivierungskarten in Abhängigkeit der Dauer der Atempausen**

Um die gemessenen BOLD-Signaländerungen in Abhängigkeit der Dauer der Atempausen darzustellen, wurden Aktivierungskarten während der Atmungsparadigmen 1a-d berechnet. Die über die gleichen 8 Probanden gemittelten Integralwerte des Signalverlaufs über das Zeitfenster des erwarteten Signalanstiegs (TTP- 6 Sekunden bis TTP+ 6 Sekunden) abzüglich der Integralwerte während einem Zeitraum erwarteten Baseline-Signals (27 bis 39 Sekunden nach Ende der Atempause) wurden voxelweise dargestellt.

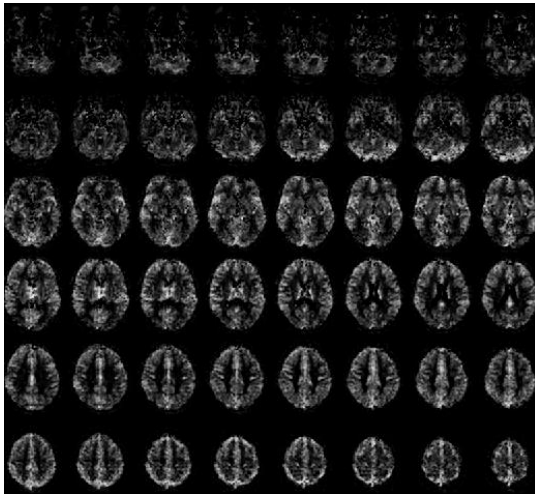
Die Wahl längerer Atempausen führte in Gehirnarealen grauer Substanz zu einer Zunahme aktivierter Voxel und höheren Signalintensitäten (Abb. 27). Hierbei zeigte sich eine deutlichere Zunahme aktivierten Gehirnregionen bei Verlängerung der Atempause von 3 auf 6 Sekunden und von 6 auf 9 Sekunden, als bei Verlängerung der Atempause von 9 auf 12 Sekunden.



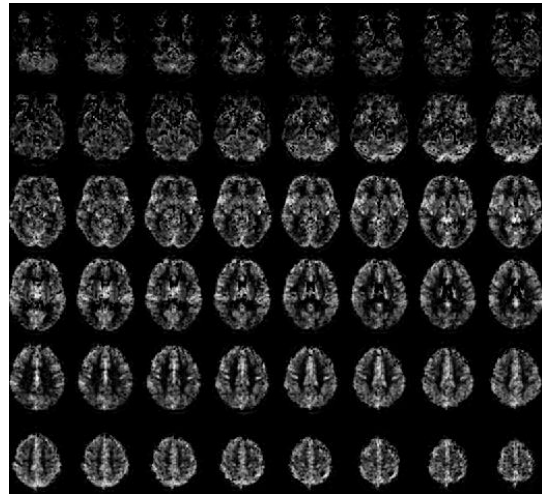
a)



b)



c)

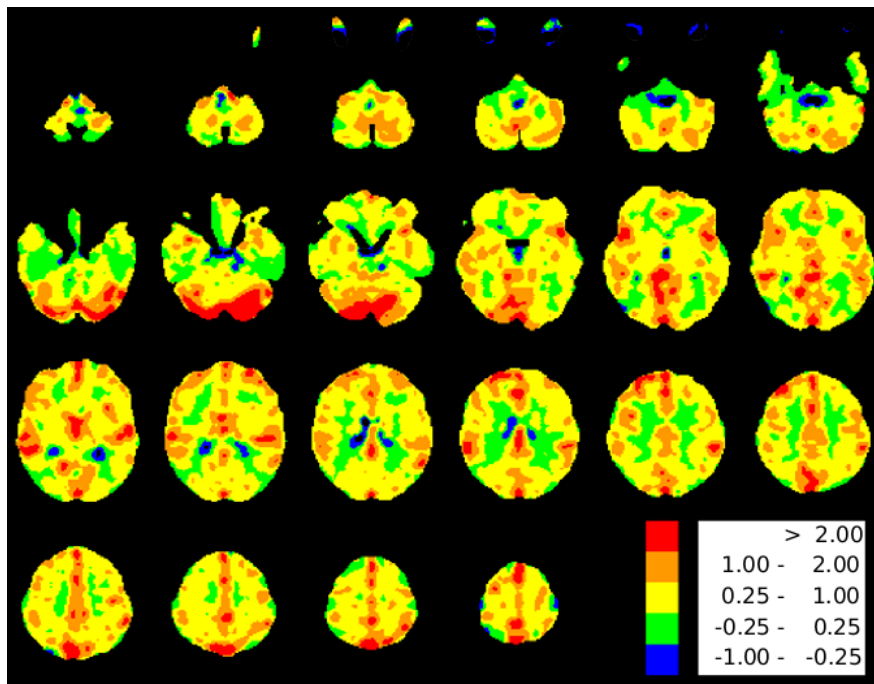


d)

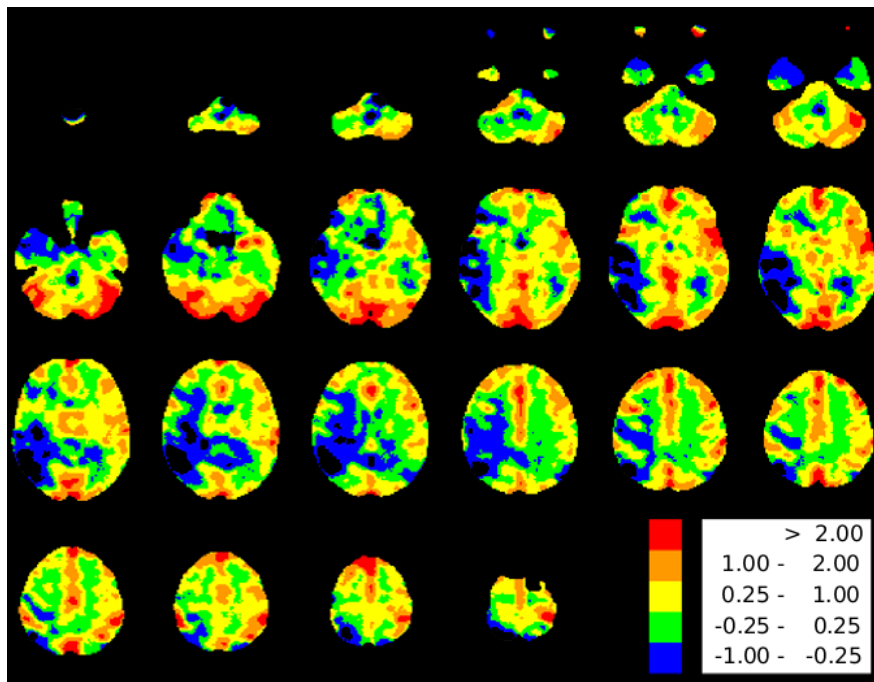
**Abb. 27:** Aktivierungskarten während Atmungsparadigma 1 nach Atempausen von 3 (a), 6 (b), 9 (c) und 12 s (d) gemittelt über dieselben 8 Probanden, die alle Atmungsparadigmen 1a-d durchführten. Dargestellt ist das Integral des BOLD-Signalverlaufs über das Zeitfenster des maximalen Signalanstiegs nach Normalisierung und ohne räumliche Filterung

### **3.7.2 Vergleich der Aktivierungskarten eines gesunden Probanden und eines Moyamoya-Patienten**

Exemplarisch wurden die Aktivierungskarten eines einzelnen Probanden ohne bekannte zerebrovaskuläre Erkrankungen und eines Moyamoya-Patienten nach Atempausen von 9 Sekunden analysiert [145]. Hierbei wurden die berechneten Integralwerte relativ zu den Integralwerten des Kleinhirns farbkodiert dargestellt (Abb. 28) [145]. In der Aktivierungskarte des gesunden Probanden zeigte sich globale Aktivierung der grauen Substanz, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen der linken und der rechten Gehirnhemisphäre festzustellen waren [145]. Bei dem Moyamoya-Patienten war ein asymmetrisches Aktivierungsmuster zu beobachten [145]. Es ließen sich kortikale Gehirnareale identifizieren, die deutlich geringere Aktivierung als die Referenzregion des Kleinhirns zeigten. Besonders im vaskulären Versorgungsgebiet der rechten ACM war verminderte Aktivierung zu beobachten [145]. Dies korrelierte mit den bekannten Befunden multipler, kleiner ischämischer Areale in den vaskulären Territorien der rechten ACM des Moyamoya-Patienten [145].



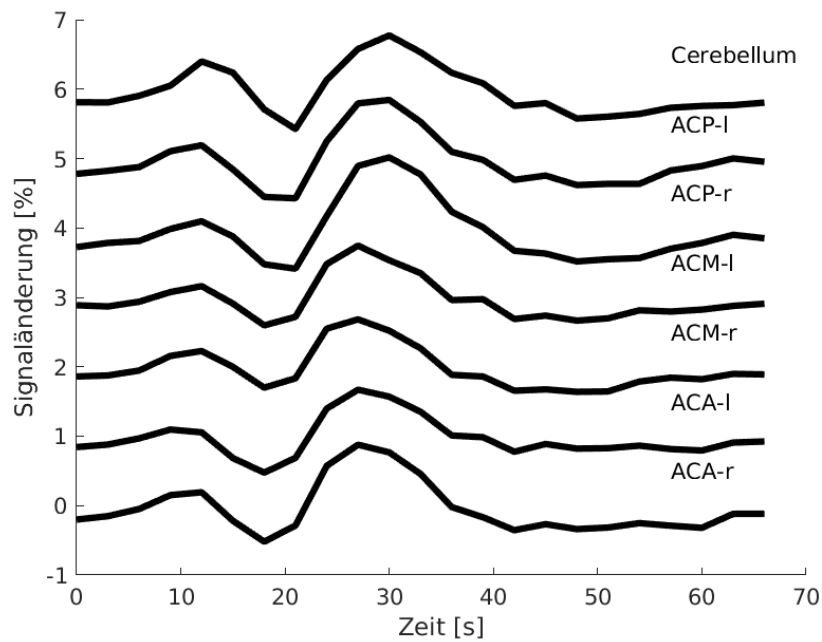
a)



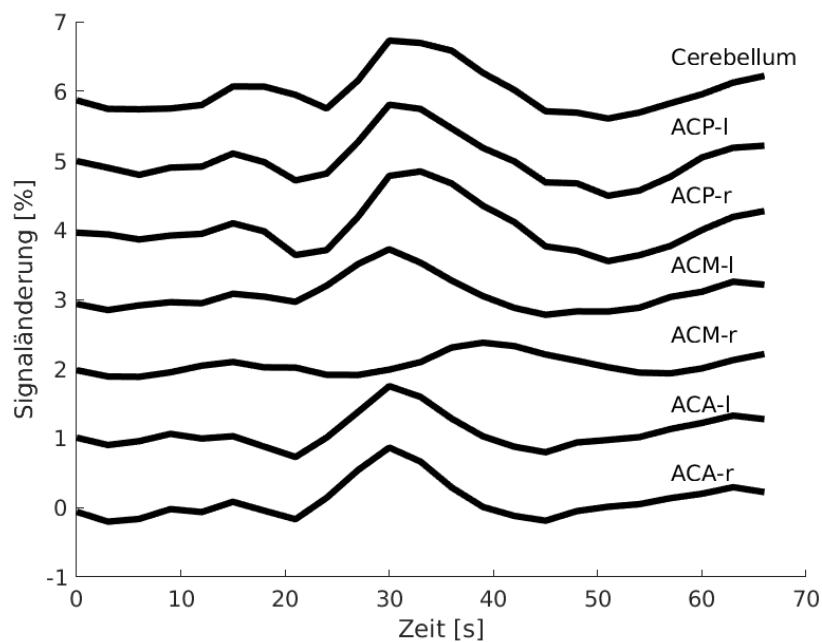
b)

**Abb. 28:** Aktivierungskarte eines Probanden **(a)** und eines Moyamoya-Patienten **(b)** nach Atempausen von 9 s. Dargestellt wurden die über das Zeitfenster des maximalen Signalanstiegs integrierten BOLD-Signalverläufe im Verhältnis zu den Integralwerten des Cerebellums [145]

Die Ergebnisse der voxelweise berechneten Aktivierungskarten deckte sich mit den Resultaten der Analyse der über größere Volumina gemittelten BOLD-Signalverläufe (Abb. 29) [145]. Bei dem gesunden Probanden zeigten sich deutliche BOLD-Signalanstiege in allen ausgewerteten Gehirnregionen (kortikale vaskuläre Territorien der rechten und linken ACA, ACM, ACP und Cerebellum), wobei keine Differenzen zwischen den Signalverläufen der rechten und linken Hemisphäre festzustellen waren [145]. Bei dem Patienten mit Moyamoya-Erkrankung fiel im Versorgungsgebiet der rechten ACM ein deutlich geringerer Signalanstieg als in den übrigen ausgewerteten Gehirnregionen auf [145].



a)



b)

**Abb. 29:** Signalverläufe unterschiedlicher Hirnregionen (Cerebellum, Territorien der Arteria cerebri posterior sinistra (ACP-I), Arteria cerebri posterior dextra (ACP-r), Arteria cerebri media sinistra (ACM-I), Arteria cerebri media dextra (ACM-r), Arteria cerebri anterior sinistra (ACA-I) und Arteria cerebri anterior dextra (ACA-r)) eines einzelnen Probanden **(a)** und eines Moyamoya-Patienten **(b)** nach Atempausen von 9 Sekunden gemittelt über alle fünf Perioden einer Messung. Auf Grund besserer Übersichtlichkeit wurden die einzelnen Signalverläufe in y-Richtung verschoben dargestellt [145]



## **4 Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Gehirndurchblutung bei unterschiedlichem Atmungsverhalten [145]. Hintergrund dieser Zielsetzung war insbesondere die Absicht, an gesunden Probanden ein Messverfahren für die Diagnostik von Patienten mit Moyamoya-Erkrankung zu untersuchen, mit dem unter Verwendung kurzer Atempausen die zerebrovaskuläre Reaktivität dargestellt werden kann. Im Gegensatz zu gesundem Gewebe, in dem nach Durchführung von Atempausen mit einem BOLD-Signalanstieg zu rechnen ist, wird bei Moyamoya-Patienten in vaskulären Territorien mit reduzierter zerebrovaskulärer Reaktivität ein verminderte Signalanstieg, bzw. im Fall eines Steal-Phänomens ein Signalabfall erwartet [4, 60, 148].

### **4.1 Einfluss der Dauer der Atempause**

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag darauf, herauszufinden, wie groß die optimale Dauer der Atempause in der klinischen Diagnostik gewählt werden sollte, um im gesunden Gewebe deutliche BOLD-Signalanstiege zu gewährleisten und gleichzeitig eine gute Toleranz der Untersuchten hinsichtlich der auftretenden Luftnot im Rahmen der Atempause sicherzustellen (Atmungsparadigma 1) [145].

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass für die klinische Anwendung Messreihen mit Atempausen von mindestens 9 Sekunden gewählt werden sollten [145]. Diese führten zu signifikanten und gut reproduzierbaren globalen BOLD-Signalanstiegen [145]. Nach Atempausen von 6 Sekunden wurden signifikante Signaländerungen gemessen, die jedoch deutlich geringer als nach Atempausen von 9 Sekunden waren [145]. Als klinisches Bewertungsverfahren der zerebrovaskulären Reaktivität scheinen sich Atempausen von 6 Sekunden außerdem nicht zu eignen, da der erwartete BOLD-Signalanstieg nicht wie nach Atempausen längerer Dauer bei allen Probanden zuverlässig zu beobachten war. Nach Atempausen von 3 Sekunden ließen sich keine signifikanten globalen Signalanstiege messen. Atempausen von 12 Sekunden führten verglichen mit

Atempausen von 9 Sekunden nicht zu signifikant größeren Signaländerungen und deutlicher Zunahme aktivierter Hirnregionen [145]. Auch die Anzahl der Messergebnisse mit deutlichen BOLD-Signalanstiegen wurde durch die Verlängerung der Atempause nicht gesteigert. Da die Verlängerung der Dauer der Atempausen insbesondere für Patienten mit kardiopulmonalen Einschränkungen prinzipiell mit größeren Schwierigkeiten in der Durchführung einhergeht, scheint sich die Implementierung von Atempausen einer Dauer von 9 Sekunden im klinischen Alltag zu empfehlen. Anhand des Vergleichs aktivierter Gehirnregionen eines gesunden Probanden und eines Moyamoya-Patienten konnte gezeigt werden, dass Atempausen von 9 Sekunden sich prinzipiell eignen um Gewebe mit durch die Pathologie bedingt verminderter zerebrovaskulärer Reaktivität zu differenzieren und dass das Verfahren für den klinischen Einsatz praktikabel scheint. Die Beobachtung größerer Aktivierung in der grauen Substanz als in der weißen Substanz stimmt mit den Erkenntnissen aus der Literatur überein [77, 149-153] und weist ebenfalls auf die Eignung des Messverfahrens für die Differenzierung von Gewebe unterschiedlicher zerebrovaskulärer Reaktivität hin. Die Ursache dieses Verhaltens wird Unterschieden in der Vaskularisation und dem regionalen zerebralen Blutfluss zugeschrieben [22, 152].

Abbott et al. machten die Beobachtung, dass kurze endexpiratorische Atempausen einer Dauer von 3 Sekunden eine Aktivierung fokaler Hirnareale bewirken und daher als Störfaktor funktioneller MRT-Messungen fungieren können [154]. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. Allerdings konnte gezeigt werden, dass kurze Atempausen von nur 3 Sekunden nicht zu globalen BOLD-Signalanstiegen führten und sich daher nicht für die Abschätzung der zerebrovaskulären Reaktivität, wie sie bei Moyamoya-Patienten benötigt wird, zu eignen scheinen. Liu et al. stellten nach endexpiratorischen Atempausen von 10, 15, 20 und 30 Sekunden bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla signifikante Signalanstiege in kleineren, manuell selektierten Arealen grauer Substanz (Thalamus und frontaler Kortex) fest [151]. Hsu et al. beschrieben eine Verbesserung der Sensitivität bei Verwendung einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla, da sie in den gleichen Regionen schon nach

Atempausen von 5 Sekunden signifikante Signaländerungen detektieren konnten [155]. Die Beobachtung dieser Studie, dass der Signalzuwachs bei Verlängerung der Atempausen von 9 auf 12 Sekunden deutlich geringer war, als bei Verlängerung der Atempause von 6 auf 9 Sekunden, deckt sich mit den Ergebnissen von Hsu et al., die einen deutlichen Signalgewinn bei Verlängerung der Pause von 5 auf 10 Sekunden und nur unwesentliche Signaländerungen bei Verlängerung der Pause auf 15, 20 und 30 Sekunden beschrieben [155]. Bright et al. konnten nach Atempausen von 15 Sekunden (endinspiratorisch oder endexpiratorisch je nach zeitlichem Auftreten des Kommandos zur Aussetzung der Atmung) Anstiege des endtidalen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks ( $P_{et}CO_2$ , entspricht näherungsweise dem PaCO<sub>2</sub> [156]) von durchschnittlich 5 mmHg messen [157]. Ausschließlich endexpiratorische Atempausen könnten möglicherweise zu Änderungen der CO<sub>2</sub>-Konzentration einer Größenordnung führen, die nicht mehr in dem Bereich liegt, in dem sich die Blutflussänderung linear zum CO<sub>2</sub>-Anstieg verhält [157]. Dies könnte den nur geringen Signalzuwachs bei weiterer Verlängerung der Atempause nach einer bestimmten Dauer der Atempause erklären. Ein direkter Vergleich der exakt gemessenen Signalwerte zwischen verschiedenen Studien ist nicht möglich, da die gemessene BOLD-Signaländerung neben der Dauer der Atempause und der Implementierung der Atempausen (Endexpiration versus Endinspiration) [149] auch von weiteren Faktoren, wie der magnetischen Feldstärke [155, 158], der gewählten Puls-Sequenz [159] und der Auswahl der evaluierten Hirnareale [149, 150] abhängt. Liu et al. und Hsu et al. detektierten höhere Signaländerungen als in dieser Studie gemessen, was durch die Auswertung kleinerer, manuell selektierter Gehirnregionen erklärbar ist. Die in dieser Arbeit beschriebenen Signaländerungen bezogen sich auf die standardisierte Auswertung globaler kortikaler Gehirnareale nach Normalisierung, in denen inhomogeneres Gewebe unterschiedlicherer zerebrovaskulärer Reaktivität enthalten war. Liu et al. beschrieben als Limitation ihrer Studie, dass die Probanden teilweise Schwierigkeiten hatten, auf die visuell erteilten Instruktionen pünktlich zu reagieren. Im Gegensatz zu Liu et al. und Hsu et al. wurden die Atmungsinstruktionen in dieser Arbeit akustisch erteilt und unmittelbar vor der

Atempause eine Phase implementiert, in der die Probanden ausatmen sollten, um sicherzustellen, dass die Atempausen pünktlich und endexpiratorisch durchgeführt wurden. Dies könnte in der klinischen Diagnostik eine sinnvolle Methodik sein, um die korrekte Befolgung der Atempausen zu gewährleisten. Laut Kastrup et al. sollen endinspiratorische Atempausen derselben Dauer zu geringeren Signaländerungen führen als endexpiratorische Atempausen [149]. Daher eignet sich der Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit Studien, in denen endinspiratorischen Atempausen durchgeführt wurden, nur um Tendenzen darzustellen. Magon et al. untersuchten endinspiratorische Atempausen von 9, 15 und 21 Sekunden [160]. Die in dieser Arbeit gemessenen kortikalen Signaländerungen nach endexpiratorischen Atempausen von 9 Sekunden lagen in der Größenordnung der von Magon et al. beschriebenen endinspiratorischen Atempausen einer Dauer von 15 Sekunden [160]. Laut Magon et al. resultieren endinspiratorische Atempausen einer Dauer von 9 Sekunden in großer intrapersoneller Variabilität. In dieser Arbeit konnten nach endexpiratorischen Atempausen von 9 Sekunden gute intrapersonelle Reproduzierbarkeit beobachtet werden. Die Unterschiede der Signaländerungen zwischen endexpiratorischen und endinspiratorischen Atempausen können durch das größere Lungenvolumen nach Inspiration als nach Expiration erklärt werden. Durch das größere Lungenvolumen mit alveolären Gaspartialdrücken ähnlich denen der Atemluft [161] wird der Ausgleich des arteriellen  $\text{CO}_2$ -( $\text{PaCO}_2$ ) und alveolären  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks ( $\text{PACO}_2$ ) erleichtert. Aus der effektiveren  $\text{CO}_2$ -Diffusion in die Lunge resultiert ein langsamerer Anstieg des  $\text{PaCO}_2$  während der Atempause [162]. Nach endinspiratorischen Atempausen wurde unmittelbar nach Beginn der Atempause ein Anstieg des  $\text{PaO}_2$  und ein Abfall des  $\text{PaCO}_2$  beschrieben [149]. Analog führt das geringere Lungenvolumen nach Expiration zu schnellerem Anstieg des alveolären  $\text{PaCO}_2$  und daher verminderter  $\text{CO}_2$ -Diffusion des Blutes in die Lunge. Der Vergleich der Resultate dieser Studie mit den Ergebnissen von Studien endinspiratorischer Atempausen in der Literatur [108, 160], deutet auf die bessere Eignung endexpiratorischer Atempausen gegenüber endinspiratorischen Atempausen hin, wenn das Ziel verfolgt wird, die Atempausen möglichst kurz zu wählen.

## **4.2 Beobachtungszeitraum des Signalanstiegs**

Um die mit zeitlicher Verzögerung auftretenden Signalanstiege zu erfassen, müssen ausreichende Zeitspannen normaler Atmung zwischen einzelnen Atempausen sichergestellt werden. Wenn die Atmungs-Phasen zwischen den einzelnen Atempausen nicht von ausreichender Dauer sind, stabilisiert sich das Signal nicht wieder auf Baseline-Niveau, was zu Überlagerung der Signalantworten einzelner Perioden führen kann [107]. In dieser Arbeit erwiesen sich Beobachtungszeiträume von circa einer Minute als ausreichend, um die für die Beurteilung der CVR notwendigen Signaländerungen zu detektieren. Die Verlängerung des Beobachtungszeitraums (Atmungsparadigma 2) führte zu keinen weiteren relevanten BOLD-Signaländerungen. Neben dem erwarteten Signalanstieg, der sich während des Beobachtungszeitraums von einer Minute messen ließ, wurden während der zweiten Minute keine weiteren Signalpeaks beobachtet. Bei den untersuchten gesunden Probanden waren nach Atempausen von 9 Sekunden Atmungs-Phasen von mindestens 45 Sekunden nötig, um die vollständige Erholung des BOLD-Signals auf Baseline-Niveau zu detektieren und eine Überlagerung der Signalantworten unterschiedlicher Perioden zu vermeiden. In einigen früheren Studien wurden bei Moyamoya-Patienten zeitliche Verzögerungen der hämodynamischen Antwort [66, 138, 163, 164] in der Größenordnung von wenigen Sekunden [163] beschrieben. Daher scheinen in der klinischen Diagnostik Beobachtungszeiträume von 60 Sekunden geeignet zu sein. Diese beinhalten neben der benötigten physiologischen Beobachtungszeit von 45 Sekunden einen ausreichenden zeitlichen Puffer für pathologiebedingte Verzögerungen und gehen nicht mit einer unnötigen Verlängerung der Akquisitionszeit einher.

## **4.3 Messung mit höherer zeitlicher Auflösung**

Um auszuschließen, dass im Signalverlauf Signaländerungen auftreten, die mit einer zeitlichen Auflösung von 3 Sekunden ( $TR = 3$  Sekunden) nicht erfasst werden konnten, wurde eine Messreihen mit höherer zeitlicher Auflösung von 0,5

Sekunden (TR = 0,5 Sekunden) durchgeführt. Hierbei konnten keine zusätzlichen Änderungen im Signalverlauf oder relevanten Unterschiede der prozentualen BOLD-Signaländerungen festgestellt werden.

Im Vergleich zu den Messungen mit einer Repetitionszeit von 3 Sekunden wurde bei den Messungen mit einer Repetitionszeit von 0,5 Sekunden eine höhere Anzahl von Signalspitzen mit erheblich größeren Signalwerten als während der restlichen Messungen beobachtet. Diese konnten mit zeitgleichen Kopfbewegungen der Probanden korreliert werden. Daher schien es sich bei diesen Signalspitzen um Artefakte zu handeln. Diese könnten dadurch erklärt werden, dass ungesättigte Liquorspins während geringfügigen Kopfbewegungen in die gemessenen Schichten dringen und zu hohen Signalspitzen führen konnten. Die Signalintensitäten des Liquors im Verhältnis zu den Signalintensitäten des Gewebes sind bei kürzerer Repetitionszeit größer als bei längerer Repetitionszeit [165]. Grund hierfür ist, dass verringerte Repetitionszeit zu partiell gesättigter Magnetisierung und daher geringerem Signal des Gewebes führt. Verstärkt wird dieser Effekt durch die Tatsache, dass bei den Messungen mit verkürzter Repetitionszeit in einigen Fällen der Distance-Faktor erhöht wurde, um trotz geringerer Schichtanzahl das gesamte Gehirn abbilden zu können.

Da die Messungen mit einer zeitlichen Auflösung von 0,5 Sekunden zu keinem zusätzlichen Erkenntnisgewinn gegenüber den Messungen mit zeitlicher Auflösung von 3 Sekunden führten, scheinen Messungen mit einer Repetitionszeit von 3 Sekunden in der klinischen Routine ausreichend zu sein.

#### **4.4 Initialer Signalanstieg**

Neben den erwarteten Signalanstiegen, die auf die Steigerung des zerebralen Blutflusses im Rahmen der ausgelösten Hyperkapnie zurückzuführen waren, wurden zusätzlich initial kleinere Signalanstiege beobachtet. Der Beginn dieser Signalanstiege war schon vor Beginn des Atmungskommandos „*nicht atmen*“ zu beobachten und konnte deshalb nicht durch die Atempause selbst bedingt sein.

Einige der hier aufgeführten Messergebnisse deuten darauf hin, dass diese initialen Signalpeaks auf zu tiefe Inspiration während des Kommandos „*einatmen*“ zurückgeführt werden können. Dass die Inhalation vor der Atempause in vielen Fällen zu tief durchgeführt wurde, konnte der Aufzeichnung der Atmungsbewegungen entnommen werden.

**Retrospektive Signalbewertung anhand der Inhalationstiefe:** Zur Überprüfung der Hypothese, dass tiefe Inhalation vor der Atempause für die initialen Signalanstiege verantwortlich ist, wurden die Signalverläufe während einzelner Perioden retrospektiv anhand der beobachteten Inhalationstiefe in zwei Kollektive eingeteilt. Hierbei waren nach tieferer Inhalation deutlichere initiale Signalanstiege zu erkennen als in der Vergleichsgruppe mit nicht sichtbar vertiefter Inhalation. Dies spricht für die oben genannte Hypothese. Es gilt zu beachten, dass die Bewertung der Inhalationstiefe nur anhand der aufgezeichneten Bauchatmung erfolgte und die Brustatmung nicht zuverlässig detektiert wurde.

**Variationen der Atmungsinstruktionen zur Vermeidung des initialen Peaks:** Des Weiteren wurden Messungen mit unterschiedlichen Atmungsinstruktionen vor den Atempausen durchgeführt (Atmungsparadigma 3) um hierbei tiefe Inspirationen vor den Atempausen zu vermeiden. Ziel war es, durch die Vermeidung tiefer Atemzüge vor den Atempausen die initialen Signalpeaks zu verhindern, um somit zu zeigen, dass vertieft ausgeführte Inhalation für das Zustandekommen der Peaks verantwortlich war. Insbesondere bei der Messreihe, in der die Probanden während der Atmungs-Phase zwischen den Atempausen in vorgegebenem, getaktetem Atmungsrhythmus atmen sollten (Atmungsparadigma 3a) und daher nicht durch Atmungskommandos auf die bevorstehende Atempause vorgewarnt waren, traten keine initialen BOLD-Signalanstiege auf [145]. Auch durch die Messreihe, in der die Probanden in eigenem Atmungsrhythmus atmen konnten, aber vor Beginn der Atempause auf die Instruktion „*einatmen*“ verzichtet und nur das Kommando „*ausatmen*“ erteilt wurde (Atmungsparadigma 3b), konnte die Verhinderung tiefer Inspirationen vor den Atempausen und eine deutliche Verringerung der initialen

Signalpeaks beobachtet werden. Dies stützt die Hypothese, dass tiefe Inhalation vor der Atempause für die Entstehung des initialen Signalpeaks verantwortlich ist. Im klinischen Einsatz ist der Verzicht der Instruktion „*einatmen*“ vor der Instruktion „*ausatmen*“ mit dem Nachteil verbunden, dass die Atempause von den Patienten länger als beabsichtigt durchgeführt werden könnte, wenn die Instruktion „*ausatmen*“ während eines Zeitintervalls erteilt wird, in der die Patienten gerade auf Grund ihres natürlichen Atmungsrythmus ausatmeten.

Weiterhin wurde die Erkenntnis gewonnen, dass die physiologischen Vorgänge, die zum initialen Signalanstieg geführt haben, sich nicht wesentlich auf den Hauptpeak auswirkten, denn beim Vergleich der Signalverläufe mit und ohne initialem Peak zeigten sich keine Unterschiede im zeitlichen Auftreten und der Größe der maximalen Signaländerungen. Daher scheint der zusätzliche Peak keine große Relevanz in der klinischen Diagnostik von Moyamoya-Patienten zu haben. Der Signalarückgang auf Baseline-Niveau war bei Atmung in getaktetem Atmungsrythmus im Vergleich zu den Signalverläufen bei freier Atmung zeitlich geringfügig verzögert. Dies ist möglicherweise der entfallenen Möglichkeit der Probanden, die veränderten CO<sub>2</sub>-Partialdrücke durch gesteigerte Atmungsfrequenz unmittelbar nach der Atempause zu normalisieren, geschuldet. Diese erwähnten Unterschiede fielen jedoch nicht in das für die Abschätzung der zerebrovaskulären Reaktivität herangezogene Zeitintervall des Hauptpeaks.

Die Variabilität der Größe der Signalmaxima innerhalb der fünf Perioden der einzelnen Messungen während getaktetem (Atmungsparadigma 3a) und freiem Atmungsrythmus (Atmungsparadigma 1b) zeigte keine signifikanten Unterschiede. Scouten et al. führten alternierend endexpiratorische Atempausen mit einer Dauer von 20 Sekunden und Atmungs-Phasen einer Dauer von 45 Sekunden durch und beobachteten eine Verringerung der Signalvariabilität während getakteter Atmung im Vergleich zu normaler Atmung zwischen den Atempausen [107]. Hierbei stellten sie fest, dass der von ihnen gewählte Beobachtungszeitraum zwischen den Atempausen nicht ausreichte, damit sich das Signal wieder auf Baseline-Niveau erholte. Scouten et al. führten die Verringerung der Variabilität auf die Tatsache zurück, dass bei



vorgegebenem Atmungsrythmus nach dem erwarteten Signalanstieg ein geringerer Signalabfall unter Baseline-Niveau („*Post-Breath-hold-Undershoot*“) zu beobachten war als in den Messungen mit freiem Atmungsrythmus. Scouten et al. begründen diesen Signalabfall mit ausgleichender forcierter Ventilation der Probanden nach der Atempause, um die Ausgangslage des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks wieder zu erreichen. Der von Scouten et al. gewählte Zeitraum von 45 Sekunden zwischen zwei Atempausen reichte während freier Atmung nicht für eine Erholung des Signals auf Baseline-Niveau aus [107]. In dieser Studie wurde ein Zeitraum von circa einer Minute zwischen den Atempausen gewählt, wodurch das Signal sowohl bei getakteter als auch bei freier Atmung vor erneuter Stimulation das Baseline-Niveau erreichen konnte. Hinzu kommt, dass in dieser Studie nur in wenigen Messungen deutliche Signalabfälle nach dem eigentlichen Signalpeak beobachtet wurden. Grund hierfür kann die deutlich kürzer gewählte Dauer der Atempause sein als in der Studie von Scouten et al., die bei Wiederaufnahme der Atmung zu weniger forcierter Ventilation geführt haben könnte, um das normale CO<sub>2</sub>-Niveau herzustellen.

Bei Patienten mit unregelmäßiger Atmungsfrequenz könnte ein getakteter Atmungsrythmus eine sinnvolle Maßnahme sein, um Unregelmäßigkeiten im Atmungsverhalten und im BOLD-Signalverlauf zu vermeiden. In dieser Studie konnten unabhängig von der natürlichen Atmungsfrequenz der Probanden während getakteter Atmungsanweisungen deutliche Signalanstiege gemessen werden. Bei der Wahl der passenden Atmungsfrequenz besteht prinzipiell die Möglichkeit, eine Frequenz zu wählen, die nicht der natürlichen Atmungsfrequenz des Untersuchten entspricht. Sollte die auferlegte Atmungsfrequenz deutlich höher als die natürliche Frequenz der Untersuchten sein, könnte die gesteigerte Ventilation Hypokapnie zu Folge haben. Dies könnte sich auf den BOLD-Signalanstieg auswirken, wenn der PaCO<sub>2</sub> sich nicht mehr in dem Bereich befindet, in dem sich die CBF-Änderung linear zur CO<sub>2</sub>-Änderung verhält [32, 159]. Laut Bright et al. werden jedoch durch Ventilation in abweichender Frequenz nur geringfügige Abweichungen der CO<sub>2</sub>-Baseline Konzentration von der natürlichen CO<sub>2</sub>-Konzentration erreicht, die nicht zu Auswirkungen auf den Signalverlauf führen [166]. Auch Scouten et al. konnten zeigen, dass

unterschiedliche vorgegebene Atmungsfrequenzen während der Atmungsphasen zwischen Atempausen keine signifikanten Unterschiede der BOLD-Signalverläufe hervorriefen [107]. Als Grund hierfür vermuten Scouten et al. kompensatorische Adaption der Atemtiefe.

**Forcierte Ventilation:** Um prospektiv zu untersuchen, ob schon eine einzige vertiefte Inhalation und Exhalation reproduzierbare Auswirkungen auf den BOLD-Signalverlauf haben kann, wurde eine Messung durchgeführt, in der die Probanden einmalig forciert ein- und ausatmen sollten, ohne danach die Atmung zu pausieren (Atmungsparadigma 4b). Dadurch sollte eine fälschlicherweise zu tief ausgeführte Inspiration imitiert werden und die Signalauswirkungen ohne überlagernde Effekte der folgenden Atempause untersucht werden. In diesem Fall konnte wie in der Messung, bei der die Probanden teilweise unbeabsichtigt zu tief atmeten, ein ähnlicher initialer Signalanstieg beobachtet werden. Der zu Beginn sehr ähnliche Signalverlauf während der Messreihe mit Atempause wie bei der Messreihe mit einmaliger gezielt forcierter Ventilation, scheint darauf hinzuweisen, dass der initiale Peak durch das vertiefte Atmungsverhalten der Probanden begründet ist. Bei der Messreihe mit Atempause wurde der initiale Signalverlauf mutmaßlich durch Effekte überlagert, die durch den CO<sub>2</sub>-Anstieg im Rahmen der Atempause erklärt werden können. In diesem Fall zeigte sich nach initialem Signalpeak ein deutlicher zweiter Signalanstieg. Im Gegensatz dazu wurde der initiale Signalpeak in der Hyperventilations-Messreihe von einem deutlichen Signalabfall gefolgt. Dieser kann auf die im Rahmen der forcierten Inhalation entstehende Hypokapnie zurückgeführt werden, die zu Vasokonstriktion und einer Verminderung des CBF führt [157, 167-170]. Entsprechend lässt sich der deutlichere Signalabfall nach viermaliger forcierter Ventilation durch stärkeren Abfall des PaCO<sub>2</sub> erklären. Dass ein einziger tiefer Atemzug zeitgleich mit Beginn der tiefen Inhalation zu einem initialen BOLD-Signalanstieg und anschließendem Signalabfall führt, deckt sich mit Erkenntnissen von Birn et al. [171]. Auch der beobachtete Signalverlauf nach mehrfacher forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4a) stimmt mit früheren Erkenntnissen überein [171]. Die beobachteten Signaländerungen nach forcierter Ventilation eignen sich neben dem Erklärungsmodell für das Zustandekommen

des initialen Peaks auch für die Interpretation von BOLD-Signalverläufen. Die Erkenntnis, dass ein einziger tiefer Atemzug für einen deutlichen Signalabfall ausreicht, kann bei der Bewertung von fMRT-Signalverläufen hilfreich sein und gegebenenfalls als Störfaktor berücksichtigt werden [170, 171].

### **Ähnliche Beobachtungen initialer Signalpeaks in der Literatur und Erklärungsmodelle:**

Vergleichbare initiale Signalanstiege wie in dieser Arbeit konnten auch in einigen früheren Studien, bei denen endinspiratorische Atempausen durchgeführt wurden, beobachtet werden [31, 160, 172]. Dies kann die Hypothese, dass die tiefe Inhalation vor der Atempause für den Signalanstieg verantwortlich ist, stützen, da endinspiratorische Atempausen ähnliche Vorgänge auslösen könnten wie endexpiratorische Atempausen mit zuvor vertiefter Einatmung. Welcher genaue Mechanismus zu einem Signalanstieg im Rahmen tiefer Inhalation führt, ist nicht geklärt. Am Zustandekommen des BOLD-Signals ist prinzipiell ein Zusammenspiel von Änderungen der Sauerstoffpartialdrücke im Blut, intrathorakalen Druckänderungen und mit zeitlicher Verzögerung Variationen der CO<sub>2</sub>-Konzentration denkbar [171, 173]. BOLD-Signaländerungen könnten durch das Absinken des intrathorakalen Druckes und regulativ einhergehender Änderungen der Herzleistung und des zerebralen Blutflusses zustande kommen [106, 173, 174]. Prinzipiell kann auch die auftretende thorakale Druckerhöhung bei gegen Widerstand versuchter Expiration (Valsalva-Manöver) Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss haben [77, 173, 175, 176]. Da in dieser Studie der Beginn der BOLD-Signalanstiege zeitlich bereits vor der angekündigten Expiration zu beobachten waren, können die Signalanstiege jedoch nicht durch Valsalva-ähnliche Vorgänge erklärt werden. Auswirkungen auf das BOLD-Signal sollen auch geringfügige Magnetfeldänderungen im Rahmen thorakaler Atmungsbewegungen haben [105, 177, 178]. Als Erklärungsmodell für den initialen Signalanstieg wäre außerdem der Anstieg des Sauerstoffgehaltes im Blut im Rahmen besonders tiefer Inhalation, wie er bei endinspiratorischen Atempausen vorkommt [149], denkbar [31]. Bulte et al. konnten mittels Hyperoxie, die durch die Inhalation sauerstoffangereicherter Gase erzielt wurde, messbare BOLD-Signalanstiege hervorzurufen [179, 180]. Der Signalanstieg trotz arterieller Hämoglobinsättigung

von 98-99 % wurde durch den frei im Plasma gelösten Sauerstoff, der zu einer Verminderung der venösen Desoxyhämoglobin-Sättigung führen soll, erklärt [179]. Fraglich ist jedoch, ob schon einmalige tiefe Inhalation für den notwendigen Anstieg des Sauerstoffgehaltes im Blut, um BOLD-Signaländerungen zu detektieren ausreicht. Änderungen des PaCO<sub>2</sub> als Erklärungsmodell für den initialen Anstieg des BOLD-Signals, dessen Maximum schon 5 Sekunden nach der ersten Atmungsinstruktion „*einatmen*“ zu beobachten war, scheinen unwahrscheinlich, da die zeitliche Verzögerung der BOLD-Signaländerung zu den ursächlichen Änderungen des PaCO<sub>2</sub> zwischen 10 und 18 Sekunden betragen soll [36, 181, 182].

#### **4.5 Limitationen der Arbeit**

Eine Limitation dieser Studie stellte das relativ junge Probandenkollektiv mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren dar [145]. In früheren Studien wurde der Einfluss des Alters auf die CVR kontrovers diskutiert [77, 158]. Laut einigen Studien existiert ein altersbedingter Rückgang der zerebrovaskulären Reaktivität [77, 183, 184]. In anderen Studien wurde berichtet, dass dieser Rückgang unter Berücksichtigung des verminderten Volumens grauer Substanz bei Älteren nicht signifikant ist [77, 185], bzw. keine altersbedingten Unterschiede der CVR vorliegen [77, 178].

Eine Limitation der Arbeit war auch das in einigen Messreihen recht kleine Untersuchungskollektiv, beispielsweise bei Atmungsparadigma 4.

Des Weiteren fand keine Messung der CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>-Partialdrücke statt [145]. Daher konnte nicht gewährleistet werden, dass die beobachteten BOLD-Signaländerungen ausschließlich auf Änderungen der Blutgasdrücke zurückzuführen waren. Außerdem konnte aus diesem Grund nicht der Einfluss des Ausgangs-CO<sub>2</sub>-Spiegels auf den BOLD-Signalverlauf untersucht werden. Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen könnten Unterschiede der alveolären CO<sub>2</sub>-Partialdrücke während Ruhebedingungen Einfluss auf den durch

die Atempause provozierten CO<sub>2</sub>-Anstieg und daher das BOLD-Signal haben [36, 186]. Bei Rauchern wurden nach Atempausen gleicher Dauer höhere BOLD-Signaländerungen als bei Nichtrauchern beobachtet [184]. Alle Probanden dieser Studie waren Nichtraucher. Beim Einsatz des Verfahrens bei Rauchern könnten daher größere BOLD-Signaländerungen beobachtet werden. Auswirkungen auf den BOLD-Signalverlauf können auch weitere vom Atmungsverhalten unabhängige Störfaktoren haben [77, 177, 187-189], die durch den gewählten Untersuchungsaufbau nicht untersucht wurden. Beispielsweise können während hyperkapnischer Stimulation stattfindende neuronale Aktivität [178], Variationen der Herzfrequenz [189], sowie Konzentrationsschwankungen endogener Hormone wie Adrenalin und Östrogen [187, 190] die zerebrovaskuläre Reaktivität und das BOLD-Signal beeinflussen. Als Einflussfaktoren auf das BOLD-Signalverhalten gelten prinzipiell auch exogene Genussmittel wie Alkohol [187] und Koffein [187, 191, 192]. Niederfrequente BOLD-Signalschwankungen (0,01-0,3 Hz) werden außerdem auf Grund von vasomotorisch bedingten Oszillationen des Gefäßtonus, die unabhängig von Atmung, Herzfrequenz und neuronaler Aktivität ablaufen sollen, erwartet [189].

Eine grundsätzliche Limitation der funktionellen Magnetresonanztomographie im Vergleich zu nuklearmedizinischen Perfusionsmessverfahren ist die eingeschränkte Möglichkeit die mittels BOLD-Effekts detektierten Blutflussänderungen zu quantifizieren [2], da ausschließlich relative BOLD-Signaländerungen gemessen werden. In dieser Arbeit wurde bei Analyse der Patientendaten voxelweise ein Vergleich der Signaländerungen relativ zur Referenzregion des Kleinhirns durchgeführt, da auf Grund des Moyamoya-typischen Befallsmusters von Gefäßen des Stromgebietes der ACI im Kleinhirn keine Gefäßstenosen erwartet werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine gute interpersonelle Vergleichbarkeit von Messergebnissen der CVR [4], unabhängig von verfahrens- oder patientenabhängigen Faktoren, die Einfluss auf die Größe der detektierten BOLD-Signaländerung haben können (Mitarbeit der Patienten, Magnetfeldstärke, MR-Sequenzparameter) [155, 158, 159, 193]. Eine weitere Option um die Perfusionsänderungen mittels fMRT zu quantifizieren ist bei Verfügbarkeit der entsprechenden Messgeräte die Ermittlung der BOLD-

Signaländerungen in Relation zu endtidal gemessenen Änderungen der CO<sub>2</sub>-Partialdrücke [166].

#### **4.6 Schlussfolgerungen**

Es zeigte sich, dass hyperkapnische Stimulation durch kurze endexpiratorische Atempausen ein einfach durchführbares Verfahren sein kann, um mittels funktioneller MRT Gewebe unterschiedlicher zerebrovaskulärer Reaktivität zu differenzieren.

In der klinischen Diagnostik sollten endexpiratorische Atempausen von mindestens 9 Sekunden gewählt werden. Da eine Verlängerung der Atempause nicht mit einer deutlichen Größenzunahme der Signalmaxima oder einer größeren Anzahl an Messungen mit deutlichen BOLD-Signalanstiegen einherzugehen scheint und längere Atempausen für Patienten schwieriger durchzuführen sind, empfiehlt sich die Wahl von Atempausen von einer Dauer von 9 Sekunden.

Um die BOLD-Signalanstiege, die mit zeitlichen Verzögerungen zu den Atempausen zu erwarten sind, zu detektieren, werden bei gesunden Probanden zwischen den Atempausen Phasen normaler Atmung mit einer Dauer von mindestens 45 Sekunden benötigt. Bei Moyamoya-Patienten sollte ein zeitlicher Puffer für pathologiebedingte Verzögerungen der hämodynamischen Antwort eingeplant werden, sodass sich Atmungs-Phasen von 60 Sekunden anzubieten scheinen.

Die Wahl von Atmungsinstruktionen, welche die Probanden die bevorstehende Atempausen antizipieren lässt, kann unbeabsichtigt zu vorbereitenden, tiefen Inspirationen unmittelbar vor den Atempausen führen. Tiefe Inspirationen vor Beginn der Atempausen führen zusätzlich zu den erwarteten Signalmaxima zu initialen Signalpeaks. Eine Erkenntnis dieser Studie ist, dass schon einmalige forcierte Ventilation deutliche BOLD-Signaländerungen hervorrufen kann.

Getaktete Atmungsanweisungen stellen eine Möglichkeit dar, um der Atempause vorausgehende tiefe Inspirationen oder andere Unregelmäßigkeiten im Atmungsverhalten zu vermeiden, die zu unbeabsichtigten BOLD-Signalen führen können. Die Erteilung von Atmungsinstruktionen, die keine Inspirationsaufforderung vor der Atempause vorsehen, eignet sich ebenfalls, um tiefe Inhalation und somit den initialen Signalanstieg zu vermeiden. Sie geht aber im Vergleich zu der Erteilung von Atmungsinstruktionen, die unmittelbar vor der Atempause die Aufforderung zur Inspiration und Expiration beinhalten, mit der Gefahr länger als beabsichtigt durchgeführter Atempausen einher. Es konnte gezeigt werden, dass die beschriebenen initialen Signalanstiege keinen Einfluss auf die folgenden, erwarteten Signalmaxima und somit wenig Relevanz in der klinischen Diagnostik haben.

Die Wahl gängiger Repetitionszeiten einer Dauer von 3 Sekunden scheint geeignet zu sein, um BOLD-Signalverläufe mit ausreichender zeitlicher Auflösung zu messen.

Größte Limitation des Verfahrens im klinischen Alltag ist die notwendige Mitarbeit der Untersuchten. Einschränkungen des Verfahrens bestehen auch, wenn bei den Patienten allgemeine MRT-Kontraindikationen bestehen oder die Patienten aufgrund kognitiver Einschränkungen oder sprachlicher Barrieren nicht in der Lage sind den Atmungsanweisungen zu folgen. Akustische Atmungsinstruktionen eröffnen die Möglichkeit, das Messverfahren bei Patienten mit Einschränkungen des Sehvermögens anzuwenden. Analog könnten optische Anweisungen mittels Bildschirmpräsentation bei Patienten mit vermindertem Hörvermögens Anwendung finden. Optische Atmungsinstruktionen könnten bei Patienten mit Sprachbarriere an die jeweilige Muttersprache angepasst werden.

Durch diese Studie konnten Erkenntnisse über die optimalen Rahmenbedingungen zur Messung der zerebrovaskulären Reaktivität mittels endexpiratorischer Atempausen an gesunden Probanden gewonnen werden. Es empfehlen sich weitere Studien an Moyamoya-Patienten, um das Verfahren im klinischen Alltag zu implementieren.

## 5 Zusammenfassung

Bei stenosierenden zerebrovaskulären Krankheiten wie Moyamoya Disease (MMD) ist für Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und die Indikationsstellung neurochirurgischer Revaskularisationsmaßnahmen die Abschätzung der zerebrovaskulären Reaktivität (CVR) mittels funktioneller Bildgebungsmethoden erforderlich. Die CVR beschreibt die potentielle Steigerungsfähigkeit des zerebralen Blutflusses bei vasodilatativer Stimulation und gibt Aufschluss über die noch vorhandenen Perfusionsreserve. Goldstandard der Beurteilung der CVR sind gering verfügbare und aufwändige nuklearmedizinische Messverfahren. Hyperkapnie-getriggerte funktionelle Magnetresonanztomographie stellt eine vielversprechende, günstigere und besser verfügbare diagnostische Alternative dar.

Eine klinisch einfach implementierbare Methode der hyperkapnischen Stimulation ist der Einsatz von Atempausen. Ziel dieser prospektiven Studie war die Untersuchung des Atmungsverhaltens auf die zerebrale Durchblutung, um bei gesunden Probanden die notwendige Dauer der Atempausen und die optimalen Messbedingungen für den klinischen Einsatz des Atempause-getriggerten Verfahrens zu ermitteln.

Daher wurden bei 14 gesunden Probanden fMRT-Messungen während abwechselnd endexpiratorischer Atempausen jeweils unterschiedlicher Dauer (3, 6, 9 und 12 Sekunden) und Phasen normaler Atmung durchgeführt. Neben der optimalen Dauer der Atempause wurden die erforderliche Zeitspanne der Atmungs-Phasen zwischen einzelnen Atempausen untersucht. Des Weiteren wurden die Auswirkungen unterschiedlichen Atmungsverhaltens zwischen den Atempausen auf den BOLD-Signalverlauf analysiert. Die Messungen erfolgten unter Verwendung einer gängiger fMRT-Messequenz mit einer Repetitionszeit von 3 Sekunden. Ergänzend wurden Messungen mit einer geringeren Repetitionszeit von 0,5 Sekunden durchgeführt, um das BOLD-Signal mit höherer zeitlicher Auflösung bewerten zu können. Die Eignung des angewandten Verfahrens für die Bewertung der zerebrovaskulären Reaktivität wurde geprüft, indem die Gehirnaktivierung bei gesunden Probanden und einem Moyamoya-



Patienten verglichen wurde. Ferner wurden die Folgen forcierter Ventilation auf das BOLD-Signal untersucht. Während der Messungen fand eine Aufzeichnung der Atmungsbewegungen der Probanden statt, um die Befolgung der erteilten Atmungsinstruktionen und das Atmungsverhalten zu bewerten.

Es zeigte sich, dass endexpiratorische Atempausen von mindestens 9 Sekunden zu signifikanten und gut reproduzierbaren BOLD-Signalanstiegen führten, während weitere Verlängerung der Atempause zu keinem signifikanten Signalzuwachs führte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass zwischen den Atempausen Phasen von mindestens 45 Sekunden normaler Atmung nötig waren, um die mit zeitlicher Verzögerung zur Atempause auftretenden BOLD-Signaländerungen vollständig abzubilden. Atmung in vorgegebenem Atmungsrythmus eignete sich, um Unregelmäßigkeiten im Atmungsverhalten und dadurch verursachte unbeabsichtigte BOLD-Signaländerungen zu vermeiden. Bei Messung des BOLD-Signalverlaufs mit Repetitionszeiten von 0,5 und 3 Sekunden wurden keine relevanten Unterschiede festgestellt. Anhand der Daten eines Moyamoya-Patienten zeigte sich, dass mittels Atempausen von 9 Sekunden Gewebe unterschiedlicher zerebrovaskulärer Reaktivität differenziert werden konnte. Es wurde nachgewiesen, dass schon ein einziger tiefer Atemzug zu einer messbaren BOLD-Signaländerung führen kann.

Da längere Atempausen für Patienten prinzipiell schwieriger durchführbar sind und in dieser Studie nicht zu einer deutlichen Signalsteigerung führten, scheinen sich Atempausen einer Dauer von 9 Sekunden für den klinischen Einsatz des Verfahrens zu empfehlen. Bei gesunden Probanden reichen 45 Sekunden normaler Atmung zwischen den Atempausen, damit sich das BOLD-Signal wieder auf Baseline-Niveau stabilisiert. Bei Moyamoya-Patienten sollten die Atmungs-Phasen länger gewählt werden, da Verzögerungen der BOLD-Signalantworten möglich sind. Der Einsatz eines kontrollierten Atmungsrythmus kann eine Möglichkeit sein, unbeabsichtigte Signaländerungen zu vermeiden. Die Verwendung von Repetitionszeiten von 3 Sekunden scheint für die Bewertung des Signalverlaufs ausreichend zu sein. Die beobachteten

Auswirkungen forciertes Ventilation auf das BOLD-Signal können Erklärungsmodelle für unerwartete Signaländerungen liefern.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass Hyperkapnie-getriggerte funktionelle Magnetresonanztomographie unter Verwendung kurzer Atempausen ein relativ einfach durchführbares und vielversprechendes Verfahren ist, um die zerebrovaskuläre Reaktivität bei Patienten mit Moyamoya-Erkrankung zu beurteilen. Es empfehlen sich weitere Studien an Patienten, um die Abschätzung der zerebrovaskulären Reaktivität mittels Atempause-getriggerte fMRT und alternativer Messverfahren zu vergleichen.

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Arterielle Gefäßversorgung des Gehirns  
Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature: Springer Berlin Heidelberg; Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A; Die Struktur des Nervensystems [Copyright] (2018)
- Abbildung 2: Vaskuläre Territorien der Arteria cerebri anterior, media und posterior  
Verwendung mit Genehmigung von Elsevier: Elsevier; Johns, P.; Clinical Neuroscience [Copyright] (2014)
- Abbildung 2: Änderung des Zerebralen Blutflusses in Abhängigkeit des arteriellen CO<sub>2</sub>-(PaCO<sub>2</sub>) und O<sub>2</sub>-(PaO<sub>2</sub>) -Partialdrucks  
Verwendung mit Genehmigung von Godoy, D. A. [Copyright] (2017)
- Abbildung 4: Angiographische Darstellung Moyamoya-typischer Kollateralkreisläufe arteriellen CO<sub>2</sub>-(PaCO<sub>2</sub>) und O<sub>2</sub>-(PaO<sub>2</sub>) -Partialdrucks  
Verwendung unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, The Korean Society of Radiology [Copyright] (2017)
- Abbildung 5: Aufbau Atmungsparadigma 1
- Abbildung 6: Aufbau Atmungsparadigma 2
- Abbildung 7: Aufbau Atmungsparadigmen 3a und 3b
- Abbildung 8: Aufbau Atmungsparadigmen 4a und 4b
- Abbildung 9: Verwendete Masken basierend auf den Territorien der Arteria cerebri anterior, der Arteria cerebri media, der Arteria cerebri posterior und dem Cerebellum
- Abbildung 10: Atmungsaufzeichnung und zugehöriger BOLD-Signalverlauf während des gesamten Zeitraums der Datenakquisition und gemittelt über fünf Perioden einer exemplarischen Probandenmessung des Atmungsparadigmas 1b
- Abbildung 11: Exemplarische Atmungsaufzeichnung mit auffällig tiefer Inspiration vor Beginn der dritten Atempause
- Abbildung 12: Signalverlauf der Atmungsparadigmen 1a-d über alle Probanden und alle fünf Perioden gemittelt
- Abbildung 13: Darstellung der maximalen Signaländerungen jeder Messung der vier Atmungsparadigmen 1a-d im Zeitraum des erwarteten Signalanstiegs (TTP +/-3 s)

- Abbildung 14: Gemittelter Signalverlauf eines einzelnen Probanden bei sechsmaliger Durchführung von Atmungsparadigma 1b
- Abbildung 15: Exemplarischer Signalverlauf eines einzelnen Probanden mit zahlreichen Artefakten während der Datenakquisition mit einer Repetitionszeit von 0,5 s und Darstellung der korrespondierenden Kopfbewegungen und -rotationen des Probanden
- Abbildung 17: Gemittelte Signalverläufe des Atmungsparadigmas 1b (9 s Atempause) mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung
- Abbildung 18: Signalverlauf bei einer Atempause von 9 Sekunden und verlängerter Atmungs-Phase von 2 min
- Abbildung 19: Gemittelte Signalverläufe bei Atempausen von 9 s und Atmungs-Phasen von 1 min (Atmungsparadigma 1) bzw. 2 min (Atmungsparadigma 2)
- Abbildung 20: Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen während getaktetem und freiem Atmungsrhythmus zwischen den Atempausen
- Abbildung 21: Signalverlauf bei Atmungsparadigma 1b (freier Atmungsrhythmus während der Atmungs-Phase) und 3a (getaktete Atmung während der Atmungs-Phase) gemittelt über dieselben acht Probanden, die beide Atmungsparadigmen durchführten
- Abbildung 22: Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen während Atmungsparadigma 3b
- Abbildung 23: Signalverlauf bei Atmungsparadigma 1b (Atmungsinstruktionen vor der Atempause: „*einatmen*“, „*ausatmen*“) und 3b (Atmungsinstruktionen vor der Atempause: „*ausatmen*“) gemittelt über dieselben drei Probanden, die beide Atmungsparadigmen durchführten
- Abbildung 24: Gemittelte Signalverläufe nach viermaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4a) und einmaliger forcierter Ventilation (Atmungsparadigma 4b)
- Abbildung 25: Exemplarische Darstellung der Atmungsbewegungen und zugehöriger BOLD-Signalverlauf eines einzelnen Probanden während Atmungsparadigma 1a
- Abbildung 26: Vergleich der gemittelten Signalverläufe während identischem Atmungsparadigma (9s Atempause) bei unterschiedlicher Inspirationstiefe unmittelbar vor Beginn der Atempause

- Abbildung 27: Aktivierungskarten während Atmungsparadigma 1 nach Atempausen von 3, 6, 9 und 12 s gemittelt über dieselben 8 Probanden, die alle Atmungsparadigmen 1a-d durchführten
- Abbildung 28: Aktivierungskarte eines Probanden und eines Moyamoya-Patienten nach Atempausen von 9 s
- Abbildung 29: Signalverläufe unterschiedlicher Hirnregionen (Cerebellum, Territorien der Arteria cerebri posterior sinistra (ACP-l), Arteria cerebri posterior dextra (ACP-r), Arteria cerebri media sinistra (ACM-l), Arteria cerebri media dextra (ACM-r), Arteria cerebri anterior sinistra (ACA-l) und Arteria cerebri anterior dextra (ACA-r)) eines einzelnen Probanden und eines Moyamoya-Patienten nach Atempausen von 9 Sekunden gemittelt über alle fünf Perioden einer Messung

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Übersicht der verschiedenen Atmungsparadigmen
Tabelle 2:	Sequenzparameter der verschiedenen MRT-Messungen
Tabelle 3:	Übersicht der Messergebnisse der Atmungsparadigmen 1a-d

## Literaturverzeichnis

1. Roder, C., Burkle, E., Ebner, F.H., et al. (2018) Estimation of Severity of Moyamoya Disease with [(15)O]Water-Positron Emission Tomography Compared with Magnetic Resonance Imaging and Angiography. *World Neurosurg* 117: p. e75-e81.
2. Lehman, V.T., Cogswell, P.M., Rinaldo, L., et al. (2019) Contemporary and emerging magnetic resonance imaging methods for evaluation of moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 47: p. E6.
3. Fierstra, J., van Niftrik, C., Warnock, G., et al. (2018) Staging Hemodynamic Failure With Blood Oxygen-Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Cerebrovascular Reactivity: A Comparison Versus Gold Standard ((15)O-)H<sub>2</sub>O-Positron Emission Tomography. *Stroke* 49: p. 621-629.
4. Hauser, T.K., Seeger, A., Bender, B., et al. (2019) Hypercapnic BOLD MRI compared to H<sub>2</sub>(15)O PET/CT for the hemodynamic evaluation of patients with Moyamoya Disease. *Neuroimage Clin* 22: p. 101713.
5. Scheel, P., Ruge, C., Petruch, U.R., et al. (2000) Color duplex measurement of cerebral blood flow volume in healthy adults. *Stroke* 31: p. 147-150.
6. Schoning, M., Walter, J. and Scheel, P. (1994) Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25: p. 17-22.
7. Bear, M.F., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2018) *Die Struktur des Nervensystems*. Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. Springer Berlin Heidelberg, p. 191-274.
8. Johns, P. (2014) *Stroke*. Clinical Neuroscience. Johns, P., Elsevier, p. 115-128.
9. Lüllmann-Rauch, R. (2015) Taschenlehrbuch Histologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, NewYork: p. 273-283.
10. Hertling, S.F. (2018) *Untersuchung vasomodulierender Rezeptoren an humanen Pulmonalgefäßen mittels konventioneller histologischer und immunchemischer Methoden*. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Regensburg.
11. Bramsiepe, I.S. (2008) *Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation*. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Halle-Wittenberg.
12. Larsen, R. and Anneck, T. (2018) *Neurochirurgie*. Anästhesie. Larsen, R., Anneck, T., and Fink, T., Urban & Fischer Verlag/Elsevier, p. 933-978.
13. Detsch, O. and Kochs, E. (1997) Perioperatives Neuromonitoring. *Der Anaesthesist* 46: p. 999-1014.
14. Karpel-Massler, G., Aschoff, A. and Unterberg, A. (2015) *Überwachung von intrakraniellm Druck und zerebralem Perfusionsdruck*. NeuroIntensiv. Schwab, S., et al., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 253-264.

15. Heckmann, J.G., Erbguth, F.J., Hiltz, M.J., et al. (2001) Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte. *Medizinische Klinik* 96: p. 583-592.
16. Faraci, F.M. and Heistad, D.D. (1990) Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 66: p. 8-17.
17. Bradac, G.B., Simon, R.S. and Heidsieck, C.H. (1976) Angiographically verified transient alteration of the intracranial arteries and veins in dependence of different CO<sub>2</sub> tensions. *Neuroradiology* 10: p. 257-262.
18. Widder, B. and Hamann, G.F. (2018) *Physiologische Grundlagen. Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Widder, B. and Hamann, G.F., Springer, Berlin, Heidelberg, p. 25.
19. Blum, H.E. and Müller-Wieland, D. (2018) *Klinische Pathophysiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: p. 1191-1193.
20. Ainslie, P.N. and Duffin, J. (2009) Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: p. R1473-1495.
21. Bayliss, W.M. (1902) On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 28: p. 220-231.
22. Willie, C.K., Tzeng, Y.C., Fisher, J.A., et al. (2014) Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol* 592: p. 841-859.
23. Lassen, N.A. (1959) Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39: p. 183-238.
24. Fierstra, J., Sobczyk, O., Battisti-Charbonney, A., et al. (2013) Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? *J Physiol* 591: p. 5809-5821.
25. Andel, H. and Werba, A. (2012) *Respiratorische Insuffizienz. Atmen - Atemhilfen. Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. Oczenski, W., Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio p. 199-200.
26. Bhogal, A.A., Siero, J.C., Fisher, J.A., et al. (2014) Investigating the non-linearity of the BOLD cerebrovascular reactivity response to targeted hypo/hypercapnia at 7T. *Neuroimage* 98: p. 296-305.
27. Battisti-Charbonney, A., Fisher, J. and Duffin, J. (2011) The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol* 589: p. 3039-3048.
28. Regan, R.E., Fisher, J.A. and Duffin, J. (2014) Factors affecting the determination of cerebrovascular reactivity. *Brain Behav* 4: p. 775-788.
29. Duffin, J., Sobczyk, O., McKetton, L., et al. (2018) Cerebrovascular Resistance: The Basis of Cerebrovascular Reactivity. *Front Neurosci* 12: p. 409.
30. Sobczyk, O., Battisti-Charbonney, A., Fierstra, J., et al. (2014) A conceptual model for CO<sub>2</sub>-induced redistribution of cerebral blood flow with experimental confirmation using BOLD MRI. *Neuroimage* 92: p. 56-68.
31. Vondrackova, L. (2015) *Functional MRI of hypercapnia data*. Master's Thesis, University Prague.



32. Tancredi, F.B. and Hoge, R.D. (2013) Comparison of cerebral vascular reactivity measures obtained using breath-holding and CO<sub>2</sub> inhalation. *J Cereb Blood Flow Metab* 33: p. 1066-1074.
33. Claassen, J.A., Zhang, R., Fu, Q., et al. (2007) Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing. *J Appl Physiol* (1985) 102: p. 870-877.
34. Ringelstein, E.B., Sievers, C., Ecker, S., et al. (1988) Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke* 19: p. 963-969.
35. Widder, B. and Hamann, G.F. (2018) *Zerebrovaskuläre Reservekapazität Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. Widder, B. and Hamann, G.F., Springer, Berlin, Heidelberg, p. 139-144.
36. Pillai, J.J. and Mikulis, D.J. (2015) Cerebrovascular reactivity mapping: an evolving standard for clinical functional imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 36: p. 7-13.
37. Yun, T.J., Cheon, J.E., Na, D.G., et al. (2009) Childhood moyamoya disease: quantitative evaluation of perfusion MR imaging--correlation with clinical outcome after revascularization surgery. *Radiology* 251: p. 216-223.
38. Brugniaux, J.V., Hodges, A.N., Hanly, P.J., et al. (2007) Cerebrovascular responses to altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 158: p. 212-223.
39. Godoy, D.A., Seifi, A., Garza, D., et al. (2017) Hyperventilation Therapy for Control of Posttraumatic Intracranial Hypertension. *Front Neurol* 8: p. 250.
40. Conklin, J., Fierstra, J., Crawley, A.P., et al. (2010) Impaired cerebrovascular reactivity with steal phenomenon is associated with increased diffusion in white matter of patients with Moyamoya disease. *Stroke* 41: p. 1610-1616.
41. Jahanian, H., Christen, T., Moseley, M.E., et al. (2017) Measuring vascular reactivity with resting-state blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal fluctuations: A potential alternative to the breath-holding challenge? *J Cereb Blood Flow Metab* 37: p. 2526-2538.
42. Iliff, L.D., Zilkha, E., Du Boulay, G.H., et al. (1974) Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity of the fast and slow clearing compartments. *Stroke* 5: p. 607-611.
43. Stoll, M. and Hamann, G.F. (2014) Die zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Der Nervenarzt* 73: p. 711-718.
44. Mazerolle, E.L., Ma, Y., Sinclair, D., et al. (2018) Impact of abnormal cerebrovascular reactivity on BOLD fMRI: a preliminary investigation of moyamoya disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 38: p. 87-92.
45. Cook, D.J., Mukerji, N., Furtado, S.V., et al., *Moyamoya Disease, in PanVascular Medicine*. 2014. p. 1-31.
46. Poublanc, J., Han, J.S., Mandell, D.M., et al. (2013) Vascular steal explains early paradoxical blood oxygen level-dependent cerebrovascular response in brain regions with delayed arterial transit times. *Cerebrovasc Dis Extra* 3: p. 55-64.

47. De Vis, J.B., Bhogal, A.A., Hendrikse, J., et al. (2018) Effect sizes of BOLD CVR, resting-state signal fluctuations and time delay measures for the assessment of hemodynamic impairment in carotid occlusion patients. *Neuroimage* 179: p. 530-539.
48. Mandell, D.M., Han, J.S., Poublanc, J., et al. (2008) Selective reduction of blood flow to white matter during hypercapnia corresponds with leukoaraiosis. *Stroke* 39: p. 1993-1998.
49. Gupta, A.K., Menon, D.K., Czosnyka, M., et al. (1997) Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. *Anesth Analg* 85: p. 817-820.
50. Markus, H. and Cullinane, M. (2001) Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 124: p. 457-467.
51. Yonas, H., Smith, H.A., Durham, S.R., et al. (1993) Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 79: p. 483-489.
52. Kleiser, B. and Widder, B. (1992) Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23: p. 171-174.
53. Liu, M. and Zhou, L. (2014) Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Med Sci Monit* 20: p. 2082-2087.
54. Molina, C., Sabin, J.A., Montaner, J., et al. (1999) Impaired cerebrovascular reactivity as a risk marker for first-ever lacunar infarction: A case-control study. *Stroke* 30: p. 2296-2301.
55. Khan, N., Schuknecht, B., Boltshauser, E., et al. (2003) Moyamoya disease and Moyamoya syndrome: experience in Europe; choice of revascularisation procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 145: p. 1061-1071.
56. Mikulis, D.J., Krolczyk, G., Desal, H., et al. (2005) Preoperative and postoperative mapping of cerebrovascular reactivity in moyamoya disease by using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 103: p. 347-355.
57. Goetti, R., Warnock, G., Kuhn, F.P., et al. (2014) Quantitative cerebral perfusion imaging in children and young adults with Moyamoya disease: comparison of arterial spin-labeling-MRI and H(2)[(15)O]-PET. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: p. 1022-1028.
58. Mandell, D.M., Han, J.S., Poublanc, J., et al. (2011) Quantitative measurement of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging in patients with intracranial stenosis: preoperative cerebrovascular reactivity predicts the effect of extracranial-intracranial bypass surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: p. 721-727.
59. Lee, M., Zaharchuk, G., Guzman, R., et al. (2009) Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review. *Neurosurg Focus* 26: p. E5.
60. Heyn, C., Poublanc, J., Crawley, A., et al. (2010) Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: p. 862-867.
61. Han, J.S., Abou-Hamden, A., Mandell, D.M., et al. (2011) Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical

- outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* 42: p. 3047-3054.
62. Sam, K., Poublanc, J., Sobczyk, O., et al. (2015) Assessing the effect of unilateral cerebral revascularisation on the vascular reactivity of the non-intervened hemisphere: a retrospective observational study. *BMJ Open* 5: p. e006014.
  63. So, Y., Lee, H.Y., Kim, S.K., et al. (2005) Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke* 36: p. 1485-1489.
  64. Schaaf, M., Mommertz, G., Ludolph, A., et al. (2010) Functional MR imaging in patients with carotid artery stenosis before and after revascularization. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: p. 1791-1798.
  65. Gottler, J., Kaczmarz, S., Kallmayer, M., et al. (2018) Flow-metabolism uncoupling in patients with asymptomatic unilateral carotid artery stenosis assessed by multi-modal magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*: p. 271678X18783369.
  66. Liu, P., De Vis, J.B. and Lu, H. (2019) Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO<sub>2</sub> challenge: A technical review. *Neuroimage* 187: p. 104-115.
  67. Atwi, S., Shao, H., Crane, D.E., et al. (2019) BOLD-based cerebrovascular reactivity vascular transfer function isolates amplitude and timing responses to better characterize cerebral small vessel disease. *NMR Biomed* 32: p. e4064.
  68. Wolters, F.J., de Bruijn, R.F., Hofman, A., et al. (2016) Cerebral Vasoreactivity, Apolipoprotein E, and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: p. 204-210.
  69. Alwatban, M., Murman, D.L. and Bashford, G. (2019) Cerebrovascular Reactivity Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Neuroimaging* 29: p. 493-498.
  70. Fierstra, J., van Niftrik, C., Piccirelli, M., et al. (2018) Diffuse gliomas exhibit whole brain impaired cerebrovascular reactivity. *Magn Reson Imaging* 45: p. 78-83.
  71. Iranmahboob, A., Peck, K.K., Brennan, N.P., et al. (2016) Vascular Reactivity Maps in Patients with Gliomas Using Breath-Holding BOLD fMRI. *J Neuroimaging* 26: p. 232-239.
  72. Fierstra, J., van Niftrik, B., Piccirelli, M., et al. (2016) Altered intraoperative cerebrovascular reactivity in brain areas of high-grade glioma recurrence. *Magn Reson Imaging* 34: p. 803-808.
  73. Pillai, J.J. and Zaca, D. (2011) Clinical utility of cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas. *World J Clin Oncol* 2: p. 397-403.
  74. Marshall, O., Lu, H., Brisset, J.C., et al. (2014) Impaired cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 71: p. 1275-1281.
  75. Krogias, C., Christou, I., Tsvigoulis, G., et al. (2019) Functional Neurosonology Reveals Impaired Cerebrovascular Reactivity in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 29: p. 589-591.
  76. Acker, G., Lange, C., Schatka, I., et al. (2018) Brain Perfusion Imaging Under Acetazolamide Challenge for Detection of Impaired

- Cerebrovascular Reserve Capacity: Positive Findings with (15)O-Water PET in Patients with Negative (99m)Tc-HMPAO SPECT Findings. *J Nucl Med* 59: p. 294-298.
77. Urbach, A.L., MacIntosh, B.J. and Goldstein, B.I. (2017) Cerebrovascular reactivity measured by functional magnetic resonance imaging during breath-hold challenge: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 79: p. 27-47.
  78. Wintermark, M., Sesay, M., Barbier, E., et al. (2005) Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 36: p. e83-99.
  79. Matsumoto, Y., Ogasawara, K., Saito, H., et al. (2013) Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40: p. 1573-1581.
  80. Gomez, A., Dian, J. and Zeiler, F.A. (2020) Continuous and entirely non-invasive method for cerebrovascular reactivity assessment: technique and implications. *J Clin Monit Comput*: p.
  81. Smeeing, D.P.J., Hendrikse, J., Petersen, E.T., et al. (2016) Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent MRI Cerebrovascular Reactivity in Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases* 42: p. 288-307.
  82. Pandey, P. and Steinberg, G.K. (2011) Neurosurgical advances in the treatment of moyamoya disease. *Stroke* 42: p. 3304-3310.
  83. Zhang, J., Wang, J., Geng, D., et al. (2013) Whole-brain CT perfusion and CT angiography assessment of Moyamoya disease before and after surgical revascularization: preliminary study with 256-slice CT. *PLoS One* 8: p. e57595.
  84. Yezhuvath, U.S., Lewis-Amezcuca, K., Varghese, R., et al. (2009) On the assessment of cerebrovascular reactivity using hypercapnia BOLD MRI. *NMR Biomed* 22: p. 779-786.
  85. Wu, J., Dehkharghani, S., Nahab, F., et al. (2017) Acetazolamide-augmented dynamic BOLD (aczBOLD) imaging for assessing cerebrovascular reactivity in chronic steno-occlusive disease of the anterior circulation: An initial experience. *Neuroimage Clin* 13: p. 116-122.
  86. Takeuchi, S., Tanaka, R., Ishii, R., et al. (1985) Cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease. A study of regional cerebral blood flow by the <sup>133</sup>Xe inhalation method. *Surg Neurol* 23: p. 468-474.
  87. Vorstrup, S., Brun, B. and Lassen, N.A. (1986) Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 17: p. 1291-1298.
  88. Settakis, G., Molnar, C., Kerenyi, L., et al. (2003) Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 10: p. 609-620.
  89. MacKenzie, E.T., Farrar, J.K., Fitch, W., et al. (1979) Effects of hemorrhagic hypotension on the cerebral circulation. I. Cerebral blood flow and pial arteriolar caliber. *Stroke* 10: p. 711-718.

90. Willie, C.K., Macleod, D.B., Shaw, A.D., et al. (2012) Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* 590: p. 3261-3275.
91. Mandell, D.M., Han, J.S., Poublanc, J., et al. (2008) Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke* 39: p. 2021-2028.
92. Dahl, A., Russell, D., Rootwelt, K., et al. (1995) Cerebral Vasoreactivity Assessed With Transcranial Doppler and Regional Cerebral Blood Flow Measurements. *26*: p. 2302-2306.
93. Kristinsson, A. (1967) Fatal reaction to acetazolamide. *Br J Ophthalmol* 51: p. 348-349.
94. Grossmann, W.M. and Koeberle, B. (2000) The dose-response relationship of acetazolamide on the cerebral blood flow in normal subjects. *Cerebrovasc Dis* 10: p. 65-69.
95. Saito, H., Ogasawara, K., Suzuki, T., et al. (2011) Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusive diseases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: p. 479-483.
96. Ringelstein, E.B., Van Eyck, S. and Mertens, I. (1992) Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO<sub>2</sub> to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: p. 162-168.
97. Artru, A.A. and Colley, P.S. (1984) Cerebral blood flow responses to hypocapnia during hypotension. *Stroke* 15: p. 878-883.
98. Prisman, E., Slessarev, M., Han, J., et al. (2008) Comparison of the effects of independently-controlled end-tidal PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> on blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI. *J Magn Reson Imaging* 27: p. 185-191.
99. Dlamini, N., Shah-Basak, P., Leung, J., et al. (2018) Breath-Hold Blood Oxygen Level-Dependent MRI: A Tool for the Assessment of Cerebrovascular Reserve in Children with Moyamoya Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 39: p. 1717-1723.
100. Kastrup, A., Kruger, G., Neumann-Haefelin, T., et al. (2001) Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO<sub>2</sub> and breath holding. *Magn Reson Imaging* 19: p. 13-20.
101. O'Croinin, D., Ni Chonghaile, M., Higgins, B., et al. (2005) Bench-to bedside review: Permissive hypercapnia. *Crit Care* 9: p. 51-59.
102. Steinback, C.D., Salzer, D., Medeiros, P.J., et al. (2009) Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal, and sympathetic function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: p. R402-410.
103. Spano, V.R., Mandell, D.M., Poublanc, J., et al. (2013) CO<sub>2</sub> blood oxygen level-dependent MR mapping of cerebrovascular reserve in a clinical population: safety, tolerability, and technical feasibility. *Radiology* 266: p. 592-598.
104. Biswal, B.B., Kannurpatti, S.S. and Rypma, B. (2007) Hemodynamic scaling of fMRI-BOLD signal: validation of low-frequency spectral amplitude as a scalability factor. *Magn Reson Imaging* 25: p. 1358-1369.

105. Birn, R.M., Diamond, J.B., Smith, M.A., et al. (2006) Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage* 31: p. 1536-1548.
106. Thomason, M.E. and Glover, G.H. (2008) Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal. *Neuroimage* 39: p. 206-214.
107. Scouten, A. and Schwarzbauer, C. (2008) Paced respiration with end-expiration technique offers superior BOLD signal repeatability for breath-hold studies. *Neuroimage* 43: p. 250-257.
108. Kastrup, A., Li, T.Q., Glover, G.H., et al. (1999) Cerebral blood flow-related signal changes during breath-holding. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: p. 1233-1238.
109. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., et al. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: p. 9868-9872.
110. Ravi, H., Liu, P., Peng, S.L., et al. (2016) Simultaneous multi-slice (SMS) acquisition enhances the sensitivity of hemodynamic mapping using gas challenges\_SMS. *NMR Biomed* 29: p. 1511-1518.
111. Ogawa, S., Menon, R.S., Kim, S.G., et al. (1998) On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 27: p. 447-474.
112. Faro, S.H., Mohamed, Feroze B. (2006) *Functional MRI: Basic Principles and Clinical Applications*. Springer-Verlag New York: p.
113. Boubela, R.N. (2014) *Ultra-fast Functional MRI of Brain Activity and Parallelized Data Analysis Strategies*. Dissertationsschrift, Universität Wien.
114. Deshmane, A., Gulani, V., Griswold, M.A., et al. (2012) Parallel MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 36: p. 55-72.
115. Suzuki, J. (1986) *History and Definition*. *Moyamoya Disease*. Suzuki, J., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, p. 3.
116. Zhang, H., Zheng, L. and Feng, L. (2019) Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease. *Exp Ther Med* 17: p. 1977-1984.
117. Suzuki, J. and Takaku, A. (1969) Cerebrovascular "Moyamoya" Disease: Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. *JAMA Neurology* 20: p. 288-299.
118. Kim, J.S. (2016) Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke* 18: p. 2-11.
119. Kizilca, O., Oztek, A., Kesimal, U., et al. (2017) Signs in Neuroradiology: A Pictorial Review. *Korean J Radiol* 18: p. 992-1004.
120. Hishikawa, T., Sugiu, K. and Date, I. (2016) Moyamoya Disease: A Review of Clinical Research. *Acta Med Okayama* 70: p. 229-236.
121. Roder, C., Nayak, N.R., Khan, N., et al. (2010) Genetics of Moyamoya disease. *J Hum Genet* 55: p. 711-716.
122. Burke, G.M., Burke, A.M., Sherma, A.K., et al. (2009) Moyamoya disease: a summary. *Neurosurg Focus* 26: p. E11.
123. Mamadaliev, D., Feletti, A., Mewada, T., et al. (2019) *Moyamoya Disease, Basic Concepts of Diagnostics, and Treatment*. *Neurovascular Surgery*,

- Surgical Approaches for Neurovascular Diseases. July, J. and Wahjoepramono, E.J., Springer Nature Singapor, p. 223-232.
124. Baba, T., Houkin, K. and Kuroda, S. (2008) Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: p. 900-904.
  125. Tarasow, E., Kulakowska, A., Lukasiewicz, A., et al. (2011) Moyamoya disease: Diagnostic imaging. *Pol J Radiol* 76: p. 73-79.
  126. Gördes, S. (2015) *Epidemiologie der Moyamoya-Erkrankung bei Kaukasiern. Klinische Ergebnisse einer Serie an 80 Patienten.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Berlin.
  127. Peters, V.-S. (2011) *Assoziation genetischer Polymorphismen von bFGF, CRABP-I, PDGFRB und TGF- $\beta$ 1 mit der Ätiopathogenese von Moyamoya.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
  128. Wu, Z., Jiang, H., Zhang, L., et al. (2012) Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* 7: p. e48179.
  129. Roder, C., Peters, V., Kasuya, H., et al. (2011) Common genetic polymorphisms in moyamoya and atherosclerotic disease in Europeans. *Childs Nerv Syst* 27: p. 245-252.
  130. Roder, C., Peters, V., Kasuya, H., et al. (2010) Polymorphisms in TGFB1 and PDGFRB are associated with Moyamoya disease in European patients. *Acta Neurochir (Wien)* 152: p. 2153-2160.
  131. Horn, P., Vajkoczy, P. and Schmiedek, P. (2001) Diagnostik und Therapie der Moyamoya-Erkrankung. *Dt Arztebl* 98: p. 190–1195
  132. Papanagiotou, P., Grunwald, I.Q., Politi, M., et al. (2005) Moyamoya disease. *Radiologe* 45: p. 466-470.
  133. Roder, C., Haas, P., Fudali, M., et al. (2019) Neuropsychological impairment in adults with moyamoya angiopathy: preoperative assessment and correlation to MRI and H2(15)O PET. *Neurosurg Rev*: p.
  134. Donahue, M.J., Achten, E., Cogswell, P.M., et al. (2018) Consensus statement on current and emerging methods for the diagnosis and evaluation of cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 38: p. 1391-1417.
  135. Roder, C. and Khan, N. (2018) *Moyamoya-Erkrankung.* Pädiatrische Neurochirurgie. Bächli, H., Lütschg, J., and Messing-Jünger, M., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 763-770.
  136. Guzman, R., Lee, M., Achrol, A., et al. (2009) Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. *Clinical article. J Neurosurg* 111: p. 927-935.
  137. Scott, R.M. and Smith, E.R. (2009) Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med* 360: p. 1226-1237.
  138. Donahue, M.J., Ayad, M., Moore, R., et al. (2013) Relationships between hypercarbic reactivity, cerebral blood flow, and arterial circulation times in patients with moyamoya disease. *J Magn Reson Imaging* 38: p. 1129-1139.
  139. Smith, E.R. and Scott, R.M. (2005) Surgical management of moyamoya syndrome. *Skull Base* 15: p. 15-26.
  140. Fernández, C.M.P. (2012) *Analyse flusssdynamischer Therapieeffekte nach Revaskularisierung mittels extra-intrakraniellem Bypass bei*

- Moyamoya-Patienten anhand Visualisierung und Quantifizierung selektiv-angiographischer Perfusionsterritorien.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Berlin.
141. Roder, C.C. (2010) *Common Genetic Polymorphisms in Moyamoya and Atherosclerotic Disease.* Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.
  142. Fujimura, M. and Tominaga, T. (2015) Diagnosis of moyamoya disease: international standard and regional differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: p. 189-193.
  143. Kodama, N., Aoki, Y., Hiraga, H., et al. (1979) Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease. *Arch Neurol* 36: p. 16-19.
  144. Zerweck, L., Hauser, T.K. and Klose, U. (2019) The influence of short breath-hold periods on Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) MRI signal. Book of Abstracts: ESMRMB 2019, 36th Annual Scientific Meeting, Rotterdam, NL, October 3-October 5. *MAGMA* 32: p. 333.
  145. Zerweck, L., Hauser, T.-K., Roder, C., et al. (2020) Investigation of the BOLD-Based MRI Signal Time Course During Short Breath-Hold Periods for Estimation of the Cerebrovascular Reactivity. *SN Comprehensive Clinical Medicine*: p. 1551-1562.
  146. Tatu, L., Moulin, T., Bogousslavsky, J., et al. (1998) Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology* 50: p. 1699-1708.
  147. Zerweck, L., Hauser, T.K., Roder, C., et al. (2019) Untersuchung des fMRT-BOLD-Signalverlaufs während kurzer Atempausen zur Beurteilung der zerebrovaskulären Reaktivität. 54. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. *Clinical Neuroradiology* 29: p. S42.
  148. Mutch, W.A., Mandell, D.M., Fisher, J.A., et al. (2012) Approaches to brain stress testing: BOLD magnetic resonance imaging with computer-controlled delivery of carbon dioxide. *PLoS One* 7: p. e47443.
  149. Kastrup, A., Li, T.Q., Takahashi, A., et al. (1998) Functional magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke* 29: p. 2641-2645.
  150. Kastrup, A., Kruger, G., Glover, G.H., et al. (1999) Regional variability of cerebral blood oxygenation response to hypercapnia. *Neuroimage* 10: p. 675-681.
  151. Liu, H.L., Huang, J., Wu, C.T., et al. (2002) Detectability of blood oxygenation level-dependent signal changes during short breath hold duration. *Magn Reson Imaging* 20: p. 643-648.
  152. Rostrup, E., Law, I., Blinkenberg, M., et al. (2000) Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia: a combined PET and fMRI study. *Neuroimage* 11: p. 87-97.
  153. Noth, U., Kotajima, F., Deichmann, R., et al. (2008) Mapping of the cerebral vascular response to hypoxia and hypercapnia using quantitative perfusion MRI at 3 T. *NMR Biomed* 21: p. 464-472.
  154. Abbott, D.F., Opdam, H.I., Briellmann, R.S., et al. (2005) Brief breath holding may confound functional magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 24: p. 284-290.



155. Hsu, Y.Y., Kuan, W.C., Lim, K.E., et al. (2010) Breathhold-regulated blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI of human brain at 3 tesla. *J Magn Reson Imaging* 31: p. 78-84.
156. Jensen, M.C. (2010) *Untersuchung zur Abhängigkeit der arteriellen, endtidalen und transkutanen Kohlendioxidverläufe von Änderungen der Beatmungsfrequenz*. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Freiburg.
157. Bright, M.G., Donahue, M.J., Duyn, J.H., et al. (2011) The effect of basal vasodilation on hypercapnic and hypocapnic reactivity measured using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 31: p. 426-438.
158. Kastrup, A., Dichgans, J., Niemeier, M., et al. (1998) Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke* 29: p. 1311-1314.
159. Cohen, E.R., Rostrup, E., Sidaros, K., et al. (2004) Hypercapnic normalization of BOLD fMRI: comparison across field strengths and pulse sequences. *Neuroimage* 23: p. 613-624.
160. Magon, S., Basso, G., Farace, P., et al. (2009) Reproducibility of BOLD signal change induced by breath holding. *Neuroimage* 45: p. 702-712.
161. Larsen, R. (2018) *Physiologie der Atmung*. Anästhesie. Larsen, R., Annecke, T., and Fink, T., Urban & Fischer Verlag/Elsevier, p. 179-206.
162. Overgaard, K., Friis, S., Pedersen, R.B., et al. (2006) Influence of lung volume, glossopharyngeal inhalation and P(ET) O<sub>2</sub> and P(ET) CO<sub>2</sub> on apnea performance in trained breath-hold divers. *Eur J Appl Physiol* 97: p. 158-164.
163. Christen, T., Jahanian, H., Ni, W.W., et al. (2015) Noncontrast mapping of arterial delay and functional connectivity using resting-state functional MRI: a study in Moyamoya patients. *J Magn Reson Imaging* 41: p. 424-430.
164. Donahue, M.J., Strother, M.K., Lindsey, K.P., et al. (2016) Time delay processing of hypercapnic fMRI allows quantitative parameterization of cerebrovascular reactivity and blood flow delays. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: p. 1767-1779.
165. Klose, U., Strik, C., Kiefer, C., et al. (2000) Detection of a relation between respiration and CSF pulsation with an echoplanar technique. *J Magn Reson Imaging* 11: p. 438-444.
166. Bright, M.G. and Murphy, K. (2013) Reliable quantification of BOLD fMRI cerebrovascular reactivity despite poor breath-hold performance. *Neuroimage* 83: p. 559-568.
167. Makiranta, M.J., Ruohonen, J., Suominen, K., et al. (2004) BOLD-contrast functional MRI signal changes related to intermittent rhythmic delta activity in EEG during voluntary hyperventilation-simultaneous EEG and fMRI study. *Neuroimage* 22: p. 222-231.
168. Sousa, I., Vilela, P. and Figueiredo, P. (2014) Reproducibility of hypocapnic cerebrovascular reactivity measurements using BOLD fMRI in combination with a paced deep breathing task. *Neuroimage* 98: p. 31-41.
169. Bright, M.G., Bulte, D.P., Jezzard, P., et al. (2009) Characterization of regional heterogeneity in cerebrovascular reactivity dynamics using novel hypocapnia task and BOLD fMRI. *Neuroimage* 48: p. 166-175.

170. Weckesser, M., Posse, S., Olthoff, U., et al. (1999) Functional imaging of the visual cortex with bold-contrast MRI: hyperventilation decreases signal response. *Magn Reson Med* 41: p. 213-216.
171. Birn, R.M., Smith, M.A., Jones, T.B., et al. (2008) The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage* 40: p. 644-654.
172. Herrera, C.R., Beltramini, G.C., Avelar, W.M., et al. (2016) Cerebral vasomotor reactivity assessment using Transcranial Doppler and MRI with apnea test. *Braz J Med Biol Res* 49: p. e5437.
173. Thomason, M.E., Burrows, B.E., Gabrieli, J.D., et al. (2005) Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults *Neuroimage* 25: p. 824-837.
174. Nakada, K., Yoshida, D., Fukumoto, M., et al. (2001) Chronological analysis of physiological T2\* signal change in the cerebrum during breath holding. *J Magn Reson Imaging* 13: p. 344-351.
175. Wu, P., Bandettini, P.A., Harper, R.M., et al. (2015) Effects of thoracic pressure changes on MRI signals in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 35: p. 1024-1032.
176. Zhang, R., Crandall, C.G. and Levine, B.D. (2004) Cerebral hemodynamics during the Valsalva maneuver: insights from ganglionic blockade. *Stroke* 35: p. 843-847.
177. Caballero-Gaudes, C. and Reynolds, R.C. (2017) Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage* 154: p. 128-149.
178. Handwerker, D.A., Gazzaley, A., Inglis, B.A., et al. (2007) Reducing vascular variability of fMRI data across aging populations using a breathholding task. *Hum Brain Mapp* 28: p. 846-859.
179. Bulte, D., Chiarelli, P., Wise, R., et al. (2007) Measurement of cerebral blood volume in humans using hyperoxic MRI contrast. *J Magn Reson Imaging* 26: p. 894-899.
180. Bulte, D.P., Chiarelli, P.A., Wise, R.G., et al. (2007) Cerebral perfusion response to hyperoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 27: p. 69-75.
181. Chang, C. and Glover, G.H. (2009) Relationship between respiration, end-tidal CO<sub>2</sub>, and BOLD signals in resting-state fMRI. *Neuroimage* 47: p. 1381-1393.
182. Vogt, K.M., Ibinson, J.W., Schmalbrock, P., et al. (2011) Comparison between end-tidal CO<sub>2</sub> and respiration volume per time for detecting BOLD signal fluctuations during paced hyperventilation. *Magn Reson Imaging* 29: p. 1186-1194.
183. Riecker, A., Grodd, W., Klose, U., et al. (2003) Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: p. 565-573.
184. Friedman, L., Turner, J.A., Stern, H., et al. (2008) Chronic smoking and the BOLD response to a visual activation task and a breath hold task in patients with schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage* 40: p. 1181-1194.
185. Kannurpatti, S.S., Motes, M.A., Rypma, B., et al. (2010) Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magn Reson Imaging* 28: p. 466-476.

186. Hou, X., Liu, P., Li, Y., et al. (2019) The association between BOLD-based cerebrovascular reactivity (CVR) and end-tidal CO<sub>2</sub> in healthy subjects. *Neuroimage*: p. 116365.
187. Cohen, E.R., Ugurbil, K. and Kim, S.G. (2002) Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: p. 1042-1053.
188. Liu, P., Li, Y., Pinho, M., et al. (2017) Cerebrovascular reactivity mapping without gas challenges. *Neuroimage* 146: p. 320-326.
189. Tong, Y., Hocke, L.M. and Frederick, B.B. (2019) Low Frequency Systemic Hemodynamic "Noise" in Resting State BOLD fMRI: Characteristics, Causes, Implications, Mitigation Strategies, and Applications. *Front Neurosci* 13: p. 787.
190. Krejza, J., Rudzinski, W., Arkuszewski, M., et al. (2013) Cerebrovascular reactivity across the menstrual cycle in young healthy women. *Neuroradiol J* 26: p. 413-419.
191. Mulderink, T.A., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., et al. (2002) On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *Neuroimage* 15: p. 37-44.
192. Chen, Y. and Parrish, T.B. (2009) Caffeine dose effect on activation-induced BOLD and CBF responses. *Neuroimage* 46: p. 577-583.
193. Peng, S.L., Yang, H.C., Chen, C.M., et al. (2019) Short- and long-term reproducibility of BOLD signal change induced by breath-holding at 1.5 and 3 T. *NMR Biomed*: p. e4195.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose und Herrn Dr. med. Till-Kasten Hauser.

Die MRT-Messungen sämtlicher Probanden wurden nach Einarbeitung durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose eigenständig von mir durchgeführt. Herr Dr. med. Till-Kasten Hauser stellte die MRT-Daten des Moyamoya-Patienten zur Verfügung. Die Datenauswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Die aus dieser Arbeit hervorgegangenen Publikationen und Abstracts wurde von mir verfasst und von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose, Herrn Dr. med. Till-Kasten Hauser und Herrn PD. Dr. med. Constantin Roder gelesen und kommentiert.

Dieses Manuskript wurde von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## Veröffentlichungen

### Publikationen

Zerweck, L., Hauser, T.-K., Roder, C., et al. (2020) Investigation of the BOLD-Based MRI Signal Time Course During Short Breath-Hold Periods for Estimation of the Cerebrovascular Reactivity. SN Comprehensive Clinical Medicine: p. 1551-1562.

Zerweck, L., Roder, C., Hauser, T.K., et al. (2022) Hemodynamic evaluation of patients with Moyamoya Angiopathy: comparison of resting-state fMRI to breath-hold fMRI and [<sup>15</sup>O]water PET. Neuroradiology 64: p. 553-563.

### Vorträge und Posterpräsentationen

36th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), 2019, Rotterdam, NL

Zerweck L, Hauser TK, Klose U. Vortrag: The influence of short breath-hold periods on Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) MRI signal

54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. und 27. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuroradiologie, 2019, Frankfurt

Zerweck L, Hauser TK, Roder C, Klose U. Vortrag: Untersuchung des fMRT-BOLD-Signalverlaufs während kurzer Atempausen zur Beurteilung der zerebrovaskulären Reaktivität

37th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), 2020, online

Zerweck L, Hauser TK, Roder C, Klose U. Vortrag: Measuring cerebrovascular reactivity in patients with Moyamoya Disease: Comparison of resting-state BOLD fMRI to breath-hold BOLD fMRI

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. und 28. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuroradiologie, 2020, online

Zerweck L, Hauser TK, Roder C, Ernemann U, Klose U. E-Poster: Hemodynamic evaluation of patients with Moyamoya: Comparison of resting-state-fMRI to breath-hold-fMRI

38th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), 2021, online

Zerweck L, Roder C, Hauser TK, Thurow J, Mengel A, Tatagiba M, Khan N, Meyer PT, Ernemann U, Klose U. E-Poster: Evaluation of the cerebrovascular reactivity in patients with Moyamoya Angiopathy by use of resting-state fMRI: Comparison to breath-hold fMRI and [<sup>15</sup>O]water PET

56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. und 29. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neuroradiologie, 2021, online

Zerweck L, Roder C, Hauser TK, Thurow J, Mengel A, Tatagiba M, Khan N, Meyer PT, Ernemann U, Klose U. Vortrag: Hämodynamische Evaluation von Moyamoya-Patienten: Analyse von resting-state fMRT zur Abschätzung der zerebrovaskulären Reaktivität

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Uwe Klose für die ausgezeichnete und kontinuierliche Betreuung während der gesamten Promotion und der darüber hinaus gehenden Forschung zu resting-state fMRT bei Moyamoya-Patienten.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Till-Karsten Hauser sehr für seine hilfreiche Unterstützung bei dieser Arbeit und dem sich anschließenden Forschungsprojekt.

Danken möchte ich auch Herrn PD. Dr. Constantin Roder für seine hilfsbereiten und interdisziplinären Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. Thomas Nägele danke ich für die Vermittlung des Dissertationsthemas.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. Ulrike Ernemann für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung für Neuroradiologie durchführen zu können und die Unterstützung dieser Studie.

Mein Dank gilt auch allen Probandinnen und Probanden für ihre Studienteilnahme, ohne welche diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.