

**Diffusion Tensor Imaging: Darstellung
der physiologischen Entwicklung des
menschlichen Gehirns anhand des
Diffusionskoeffizienten ADC und der
Fraktionellen Anisotropie FA**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Ulrike Löbel

geboren am 3. Februar 1981 in Jena

1: Prof. Dr. med. Dipl. chem. W. A. Kaiser, Jena
.....

2: PD Dr. med. H. Axer, Jena
.....

3: Prof. Dr. med. W. Hirsch, Leipzig
.....

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02. Juli 2007

Abkürzungsverzeichnis

<i>A</i>	Signalverlust
Abb.	Abbildung
AC-PC	engl. anterior commissure - posterior commissure
ADC	engl. Apparent Diffusion Coefficient
ADC _{av}	engl. average of ADC
ANOVA	engl. Analysis of variance
ant.	lat. anterior, anterius
C. callosum	lat. Corpus callosum
Caps. int.	lat. Capsula interna
δ	Dauer des Diffusionsgradienten
Decussatio ped. cerebell. sup.	lat. Decussatio pedunculorum cerebelli superiorum
DTI	engl. Diffusion Tensor Imaging
DWI	engl. Diffusion Weighted Imaging
EPI	engl. Echoplanar Imaging
Erw.	Erwachsene
FA	Fraktionelle Anisotropie
FG	Frühgeborene
FOV	engl. Field of View
<i>g</i>	Amplitude des Diffusionsgradienten
GA	Gestationsalter
g.S.	graue Substanz
Hem.	Hemisphäre
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
MAP	Myelin-assoziiertes Protein
MBP	Myelinbasisprotein
MHz	Megahertz

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
Ncl. caudatus	lat. Nucleus caudatus
NG	Neugeborene
NMR	Nukleare Magnetresonanz
PACS	engl. Picture Archiving and Communication System
Ped. cerebellaris med.	lat. Pedunculus cerebellaris medius
Ped. cerebri	lat. Pedunculus cerebri
PLP	Phospholipidprotein
PNS	Peripheres Nervensystem
post.	lat. posterior, posterius
<i>p</i> -Wert	Signifikanzniveau
<i>r</i>	Spearman'scher Korrelationskoeffizient
<i>r</i> ²	Bestimmtheitsmaß
RIS	Radiologieinformationssystem
ROI	engl. Region of Interest
σ	Standardabweichung
SNR	engl. signal to noise ratio
SPSS	engl. Superior Performance Software System
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
Δ	Diffusionszeit, Abstand zwischen zwei Gradienten
TRSE	engl. Twice-refocused spin echo
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
vgl.	vergleiche
w.S.	weiße Substanz
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	3
2.1 Myelin	3
2.1.1 Funktion des Myelins	3
2.1.2 Myelinstruktur	4
2.1.3 Die normale Myelinisierung in der Entwicklung des menschlichen Gehirns	6
2.2 Die Darstellung der Myelinisierung unter Verwendung der Magnet- resonanztomographie	10
2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	10
2.2.2 Meilensteine der Gehirnentwicklung in T_1 und T_2	14
2.2.3 Darstellung der Diffusion mit Hilfe der Magnetresonanztomographie Grundlagen der Diffusion	16
Die Diffusionswichtung - Diffusion Weighted Imaging (DWI) . . .	16
Die quantitative Bestimmung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC)	18
Auswirkungen eingeschränkter Diffusion auf den Signalabfall . . .	20
Diffusion Tensor Imaging und die Berechnung der fraktionellen Anisotropie (FA)	21
2.2.4 ADC_{av} - und FA-Werte in Abhängigkeit vom Lebensalter und de- ren Bezug zur Myelinisierung des menschlichen Gehirns	24
3 Zielstellung	26

4	Material und Methoden	28
4.1	Material	28
4.1.1	Das Patientenkollektiv	28
4.1.2	Der Magnetresonanztomograph und die Sequenz	30
	Die TRSE-EPI-DTI-Sequenz	31
	Besonderheiten des Messvorganges bei Kleinkindern	32
4.2	Methoden	32
4.2.1	Berechnung der Daten	32
4.2.2	Platzierung der ROIs mittels MRicro	33
4.3	Auswertung	37
4.3.1	Die Altersabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten in verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns	37
4.3.2	Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Diffusionskoeffizienten .	38
4.3.3	Vergleich der Hemisphären	39
4.3.4	Vorhersageintervalle	40
5	Ergebnisse	41
5.1	Größenanalyse der Regions of Interest	41
5.2	Deskriptive Statistik für ADC_{av} - und FA-Werte	42
5.2.1	ADC_{av}	42
5.2.2	Fraktionelle Anisotropie	43
5.3	Altersabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten	46
5.3.1	Der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient	46
5.3.2	Logarithmusfunktionen	47
	Das Bestimmtheitsmaß r^2	47
	Die Parameter β_1 und γ_1	49
	Vorhersageintervalle	54
5.4	Das altersabhängige Verhalten der Diffusionsparameter in Bezug auf ausgewählte Gehirnregionen	56
5.5	Varianzanalyse der Altersgruppen zur Charakterisierung des Einflusses von Patientenalter und -geschlecht	57
5.5.1	Einfluss des Patientenalters	58
	ADC_{av}	59
	FA	59
5.5.2	Einfluss des Geschlechts	60

5.6	Vergleich der Hemisphären	63
6	Diskussion	64
6.1	ADC _{av} - und FA-Werte	66
6.2	Zur Altersabhängigkeit der Diffusionsparameter ADC _{av} und FA	73
6.2.1	Spearmanischer Korrelationskoeffizient und Logarithmusfunktionen	73
6.2.2	Bezug zur Myelinisierung	74
6.2.3	Die Myelinisierung innerhalb einzelner Gehirnstrukturen	77
6.2.4	Vorhersageintervalle	78
6.3	Geschlechtseinfluss	79
6.4	Hemisphärenunterschiede	80
6.5	Vorschläge zur Optimierung der Methode	82
6.5.1	Patientenkollektiv	82
6.5.2	Regions of Interest	83
6.5.3	Artefakte diffusionsgewichteter Bildgebung	85
6.6	Klinische Anwendung	87
7	Schlussfolgerung	89
	Literaturverzeichnis	92
A	Anhang	1
A.1	Formeln	1
A.2	Tabellen und Graphen zu Kapitel 5	2
A.2.1	Tabellen	2
A.2.2	Vorhersageintervalle der untersuchten Regions of Interest	12
A.3	Danksagung	32
A.4	Lebenslauf	33
A.5	Ehrenwörtliche Erklärung	35

1

Zusammenfassung

Das Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist eine neue Methode der Magnetresonanztomographie zur Charakterisierung der Myelinisierung des menschlichen Gehirns *in vivo*. Eine vereinfachte Darstellung der Diffusionstensoren erfolgt in Form von ADC_{av} - und FA-Karten, deren Kontrast nur noch auf Diffusion zurückzuführen ist. Während der ADC_{av} (Apparent Diffusion Coefficient) den im MRT messbaren Diffusionskoeffizienten darstellt, zeigen FA-Karten die fraktionelle Anisotropie (FA) als Ausdruck der Gerichtetheit der Diffusion an. Beide Diffusionsparameter sind in der Lage, Aussagen über den Grad der Myelinisierung des Gehirns zu treffen und Myelinisierungsstörungen darzustellen.

Aus vorhandenen Studien war bekannt, dass sich die Diffusionsparameter bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit sollte anhand eines pädiatrischen Patientenkollektivs der Altersverlauf der Parameter ADC_{av} und FA untersucht werden. Es sollte die Frage geklärt werden, ob Unterschiede der Diffusionsparameter zwischen den Gehirnhemisphären und dem Geschlecht der Patienten bestehen. Im Hinblick auf die Anwendung der Daten zur Charakterisierung von Myelinisierungsstörungen in der Kinderradiologie sollten altersbezogene Normwerte in Form von Vorhersageintervallen erstellt werden.

1 Zusammenfassung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von 2000-2004. Die 116 neuroradiologisch gesunden Patienten im Alter von 7 Monaten bis zum 20. Lebensjahr wurden an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen des Universitätsklinikums Jena mit einer TRSE-EPI-DTI-Sequenz untersucht. Die Daten wurden mittels Regions of Interest (ROIs) in 20 Gehirnarealen der grauen und weißen Substanz, sowie der korrespondierenden Regionen der gegenüberliegenden Hemisphäre charakterisiert.

Bei der Betrachtung der gemessenen ADC_{av} -Werte in den untersuchten Regionen variierten die Mittelwerte der ROIs einzelner Patienten zwischen $50 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ in der linken superioren frontalen weißen Substanz und $173 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ im Genu des Corpus callosum. Für die fraktionelle Anisotropie konnten Mittelwerte einzelner ROIs zwischen 0,12 im rechten Caput nuclei caudati und 0,95 im rechten Splenium des Corpus callosum gemessen werden.

Die vorliegende Arbeit konnte in Übereinstimmung mit vorhandener Literatur zeigen, dass ADC_{av} -Werte mit dem Patientenalter abfallen, während FA-Werte ansteigen. Logarithmische Anpassungsfunktionen beschrieben die gemessenen Daten gut. Ein sehr starker Alterseinfluss auf ADC_{av} und FA wurde vor allem in der frontalen, parietalen, temporalen und occipitalen weißen Substanz beobachtet. Der Pons und der Pedunculus cerebri zeigten einen starken Einfluss des Patientenalters bezüglich des FA-Wertes. Übereinstimmend mit veröffentlichten histologischen Studien konnte innerhalb ausgewählter Hirnstrukturen dargestellt werden, dass die Myelinisierung des Gehirns von dorsal nach ventral erfolgt. In einigen Regionen konnte für ADC_{av} - und FA-Werte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gehirnhemisphären bzw. bezüglich des Geschlechts der Patienten gefunden werden. Diese wurden anhand der Ergebnisse vorhandener Studien diskutiert.

Optimierungsmöglichkeiten bezüglich der Datenakquisition und der Zusammensetzung des Patientenkollektivs wurden diskutiert. Wie die Literaturübersicht zeigt, kann eine einzelne Studie diese Optimierungsvorschläge nicht durchsetzen, so dass der Metaanalyse vorhandener Studien ein besonderes Augenmerk gilt und die Durchführung multizentrischer neuer Studien empfohlen wird.

Die Erstellung von Vorhersageintervallen für jede der untersuchten Gehirnregionen konnte realisiert werden. Diese sollten in zukünftigen Studien auf ihre Reliabilität und damit auf die Möglichkeiten bezüglich der Anwendung in der klinischen Routinediagnostik überprüft werden.

2

Einleitung

2.1 Myelin

2.1.1 Funktion des Myelins

Das Myelin ist als Funktionseinheit bekannt, seit Rudolf Virchow 1854 eine Umhüllung der Nervenfasern beschrieb. 100 Jahre später war die Entwicklung der Myelinscheide im peripheren Nervensystem (PNS) schon gut erforscht, die Darstellung im Zentralnervensystem (ZNS) erwies sich als problematischer. Die Forscher dachten zunächst, die Myelinscheiden des ZNS wären aus Fortsätzen verschiedener Oligodendrozyten durch Fusion entstanden oder würden vom Axon selbst gebildet. Bereits vor 40 Jahren konnte am Rückenmark von Katzen gezeigt werden, dass die Myelinscheiden Ausläufer der Oligodendrozyten sind (Bunge et al. 1961). Neben Astrozyten und Mikroglia sind die Oligodendrozyten die dominierenden Zellen der Neuroglia. Sie liegen zwischen myelinisierten Axonen und bilden flache Fortsätze ohne Cytoplasma aus, die die Nervenfasern spiralförmig umwachsen (siehe Abb. 2.1).

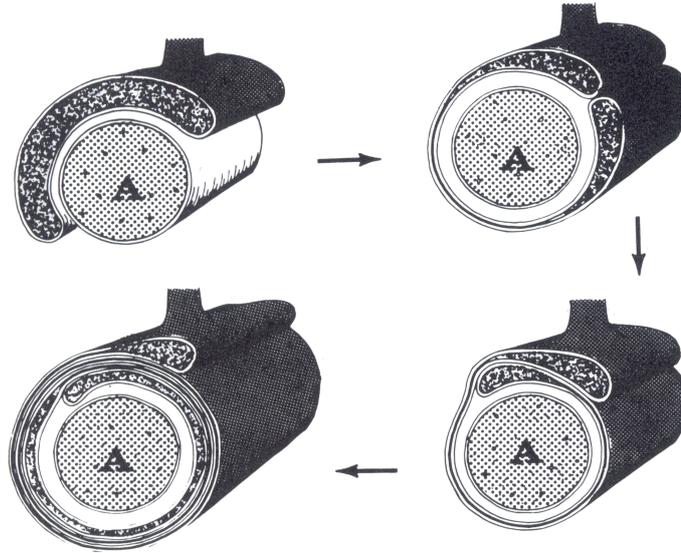


Abbildung 2.1: Entwicklung einer Myelinscheide. Ein Oligodendrozytenfortsatz unwickelt spiralförmig eine Nervenfasern (A=Axon). Aus: Morell 1984.

Die Myelinscheide entsteht aus der Membran eines Oligodendrozyten durch Modifizierung und Differenzierung. Sie unterscheidet sich damit im chemischen Aufbau von der Membran der Nervenfasern. Die Fortsätze der Oligodendrozyten, die sich um die Nervenfasern wickeln, bilden Segmente aus, die durch Ranviersche Schnürringe voneinander getrennt sind. Bei der Weiterleitung neuronaler Impulse fungiert die Myelinscheide als elektrischer Isolator, so dass erst die Natriumkanäle am nächsten Schnürring depolarisiert werden. Die Fortleitung des elektrischen Impulses erfolgt saltatorisch mit geringerem Energieverbrauch und einer höheren Nervenleitungsgeschwindigkeit (Barkovich 2000a). Im Vergleich zu unmyelinisierten Fasern mit einer Fortleitung von 0,5-2 m/s, werden durch die Myelinscheide Geschwindigkeiten bis zu 120 m/s erreicht.

2.1.2 Myelinstruktur

Der Aufbau des Myelins hat entscheidende Bedeutung für seine Charakteristik in der Magnetresonanztomographie und soll hier kurz erläutert werden. Die Myelinstruktur kann mit Elektronenmikroskopen untersucht werden. Myelinscheiden weisen gegenüber anderen Membranen Besonderheiten auf. Sie besitzen einen recht hohen Lipidanteil, einen geringeren Proteinanteil und einen geringen Anteil an Wasser (siehe Tab. 2.1).

2 Einleitung

Die kleinste Grundeinheit der Myelinscheide ist die Phospholipiddoppelschicht (siehe Abb. 2.2).

Tabelle 2.1: Zusammensetzung des Myelins, der weißen und der grauen Substanz des menschlichen Zentralnervensystems. Protein- und Lipidgehalt sind als Prozente des Trockengewichts dargestellt. Der Wassergehalt als Prozente des Gehirngesamtgewichts. Aus: van der Knaap und Valk 1995.

	Myelin	weiße Substanz	graue Substanz
Lipidanteil	70%	54,9%	32,7%
Proteinanteil	30%	39%	55,3%
Wassergehalt	44%	72%	82%

Der äußere Anteil der Zellmembran besteht aus hydrophilen Glykolipiden und Cholesterol, die über funktionelle Gruppen verfügen und stark mit Wasser interagieren. Zum inneren Membrananteil gehören die Fettsäuren der Phospholipide mit hydrophobem Charakter. Cholesterol, Phospholipide und Glykolipide liegen in einem Verhältnis von 4:3:2 bis 4:4:2 vor. Im Inneren der Membran befinden sich langkettige, ungesättigte Fettsäuren, welche zu einem hohen Anteil Doppelbindungen aufweisen. Diese Doppelbindungen führen zu Abknickungen, sogenannten 'kinks'. Dadurch wird erreicht, dass eine stabile, nicht zu dicht gepackte Membran entsteht, die flüssig bleibt und nicht auskristallisiert (Morell 1984). Wichtige Lipide sind die Cerebroside, Ganglioside, Sulfatide und Sphingomyelin. Proteine sind vor allem Proteolipidprotein (PLP), Myelinbasisprotein (MBP) und Myelin-assoziiertes Protein (MAP).

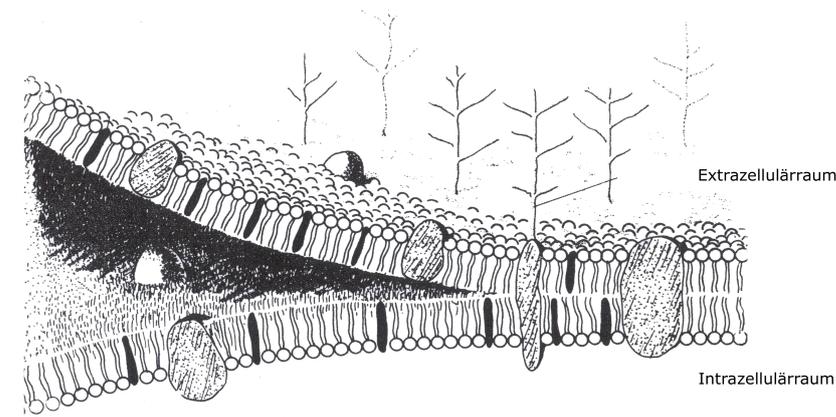


Abbildung 2.2: Die Struktur der Zellmembran der Myelinscheide. Während der innere Anteil der Zellmembran durch Phospholipide einen hydrophoben Charakter aufweist, ist der äußere Anteil durch Glykolipide und Cholesterol hydrophil. Aus: van der Knaap und Valk 1995.

Die hohe Cerebrosidkonzentration der Myelinscheide wird als “myelintypisch” angesehen. Sie ist während der Entwicklung des menschlichen Gehirns direkt proportional zur Myelinkonzentration (van der Knaap und Valk 1995). Ein Vergleich von grauer und weißer Substanz ergibt für die zu 50% aus Myelin bestehende weiße Substanz einen niedrigeren Gesamtwassergehalt, der sich hauptsächlich durch den geringen Wasseranteil des Myelins erklären läßt. In einem unreifen Gehirn, in dem sich die Myelinscheiden der weißen Substanz noch ausbilden, ist der Wassergehalt der weißen und grauen Substanz nahezu gleich (Neil et al. 2002).

2.1.3 Die normale Myelinisierung in der Entwicklung des menschlichen Gehirns

Die Entwicklung der Myelinscheiden hängt eng mit dem Vorhandensein und der Integrität von Axonen zusammen, da die Impulsweiterleitung ein Stimulus für die Myelinisierung ist. Axon und Myelinscheide sind eng miteinander verbunden und in ihrer Funktion voneinander abhängig. Die Myelinscheide benötigt ein intaktes Axon, wie das Axon die Myelinscheide benötigt, um seine Funktion vollständig aufrecht zu erhalten (Morell 1984).

Grundsätzlich beginnt die Myelinisierung von Nervenfasern im ZNS einige Tage nach dem Auftreten von Myelinscheiden im PNS, wenn die Axone peripher einen Durchmesser von mindestens $1\ \mu\text{m}$ erreicht haben. Die Nervenfaser wird von einem flachen Oligodendrozytenfortsatz zunächst becherartig umschlossen, dessen Enden sich übereinander schieben. Durch weiteres Wachstum des Fortsatzes rotiert die “innere Zunge” um das Axon (siehe Abb. 2.1). Die Verdichtung der Myelinscheide erfolgt durch Auspressen des Cytoplasmas der Oligodendrozyten. Durch diesen Prozess entsteht an einem Axon ein Internodalsegment. Zur Bildung Ranvierscher Schnürringe müssen viele dieser Segmente aneinander gereiht werden (Morell 1984). Ein Oligodendrozyt kann bis zu 50 Nervenfasern mit Internodalsegmenten versorgen. Diese Tatsache spielt eine entscheidende Rolle für Krankheiten und Heilungsprozesse, denn fällt die Funktion nur eines Oligodendrozyten aus, so sind die Myelinscheiden vieler Nervenfasern betroffen (Morell 1984).

Die Myelinisierung beginnt in den einzelnen Gehirnregionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, und schreitet unterschiedlich schnell voran. Es konnten folgende Gesetzmäßigkeiten beobachtet werden (Barkovich 2000b, van der Knaap und Valk 1995):

2 Einleitung

- Die Myelinisierung der Nervenfasern der Gehirnregionen beginnt, wenn diese ihre Funktion aufnehmen.
- Funktionelle Systeme, die schon in der Postnatalperiode von Bedeutung für den Säugling sind (Kommissuren, Projektion) reifen früher als Systeme, die erst später gebraucht werden (Assoziation). Die zentralen sensorischen Strukturen reifen früher als die motorischen.
- Nervenfasern myelinisieren vorwiegend in Richtung der Impulsweiterleitung.
- Die Myelinisierung schreitet von caudal nach rostral voran. Die folgenden Strukturen myelinisieren in dieser Reihenfolge: Hirnstamm → Cerebellum → Basalganglien → Großhirnhemisphären.
- Zusätzlich ist die Entwicklung der Myelinscheiden von dorsal nach ventral beschrieben, die sich sowohl auf das gesamte Gehirn, als auch auf die Myelinisierung innerhalb einer Region bezieht, z.B.: dorsaler Anteil des Hirnstamms → ventraler Anteil und Lobus occipitalis → Lobus frontalis.

Für die klinische Anwendung sind Zeittabellen von großer diagnostischer Bedeutung, die eine normale Myelinisierung für bestimmte Altersgruppen definieren. Diese Tabellen lassen sich anhand histologischer und radiologischer Methoden erstellen. Für Altersgruppen unter neun Monaten wurden in folgender Auflistung Verfahren der Lichtmikroskopie, Ultrastrukturanalyse und der Immunologie verwendet. Für Patienten ab dem Neugeborenen- und Säuglingsalter wurden die Tabellen mittels MRT erstellt. Bei allen "Normwerttabellen" muss auf Varianten und Ausnahmen geachtet werden. Die Angaben sind ebenfalls abhängig von der Untersuchungsmethode und davon, wie man den Beginn der Myelinisierung definiert. Pränatal wurde der Ablauf der Myelinisierung folgendermaßen beschrieben (van der Knaap und Valk 1995):

- 4. Schwangerschaftsmonat: Myelin wird in den motorischen Vorder- und Hinterwurzeln sichtbar
- 5. Schwangerschaftsmonat: Myelinisierung im dorsalen Anteil des Rückenmarks
- 6. Schwangerschaftsmonat: Die Myelinisierung schreitet rasch nach rostral voran, Lemniscus medialis, Tractus spinothalamicus. Myelin tritt im statoakustischen System und im Pedunculus cerebellaris inferior auf.

2 Einleitung

- 7. Schwangerschaftsmonat: Die Myelinisierung erreicht folgende Strukturen: den Pedunculus cerebellaris inferior und superior, das optische System, absteigende Bahnen zum Rückenmark und die Capsula interna.
- 8. Schwangerschaftsmonat: Beginn der Myelinisierung im Crus anterius der Capsula interna, im Corpus striatum, in der subkortikalen weißen Substanz, in den Gyri prae- und postcentrales, im Pedunculus cerebellaris medius und in den Hemisphären des Cerebrums.
- 9. Schwangerschaftsmonat: fortschreitende Myelinisierung im Thalamus, Putamen und Corpus callosum.

Eine weitere Übersicht über die Abfolge der Myelinisierung anhand histologischer Studien wurde von Yakovlev und Lecours 1967 erarbeitet. Das Diagramm ist in Abbildung 2.3 dargestellt.

Im Gehirn reifgeborener Säuglinge des 9. Monats ist die Myelinisierung noch nicht abgeschlossen. Vor allem temporale und frontale Regionen erreichen nicht vor Ende des 2. Lebensjahres eine Myelinisierung, wie sie bei Erwachsenen zu finden ist. Bis zu diesem Zeitpunkt zeigt sich eine rasche Entwicklung der Myelinisierung. Nach dem 2. Lebensjahr wird der Prozess langsamer, konnte aber bis in das 3. oder 4. Lebensjahrzehnt beschrieben werden (Barkovich 2000b).

2.2 Die Darstellung der Myelinisierung unter Verwendung der Magnetresonanztomographie

Eine nichtinvasive Darstellung der Myelinisierung *in vivo* ist mit Hilfe des Magnetresonanzverfahrens möglich. Die Myelinisierung eines Gehirns kann durch MR-Phosphorspektroskopie, MR-Protonenspektroskopie, relaxometrische oder volumetrische Verfahren gemessen werden (Staudt et al. 2000). In der MRT werden zur Diagnostik im klinischen Alltag vor allem T_1 - und T_2 -gewichtete Aufnahmen verwendet. In den letzten Jahren wurden neue Sequenzen entwickelt, die die Darstellung der Diffusion von Wasser im Gehirn ermöglichen und Rückschlüsse auf die Myelinisierung zulassen. Die Vorteile der Beurteilung des Myelins mittels Diffusionswichtungen sind vor allem durch die Möglichkeit zur quantitativen Auswertung der Daten mit dem Potential einer höheren Sensitivität für geringgradige Entwicklungsveränderungen begründet (Miller et al. 2003). Im Folgenden sollen die Grundlagen der Magnetresonanztomographie, der Erzeugung von T_1 - und T_2 -Wichtungen, sowie der Darstellung der Diffusion von Wasser mittels MRT erläutert werden. Ausführlichere Darstellungen finden sich in den Lehrbüchern von Le Bihan 1995, Reiser und Semmler 2002 und Wolpert und Barnes 1992.

2.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

In der Magnetresonanztomographie werden für die Bildgebung die Kerne der Wasserstoffatome verwendet. Der Spin, die Rotation des Protons um die eigene Achse, verursacht einen Eigendrehimpuls \vec{I} , mit dem ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ verbunden ist.

Im MR-Tomographen liegt ein statisches Magnetfeld vor, welches von Elektromagneten, Permanentmagneten oder supraleitenden Spulen erzeugt wird. Die Magnetfeldstärke liegt für den klinischen Gebrauch zwischen 0,1 und 3,0 Tesla (T), häufig werden 1,5 T verwendet. Dieses Magnetfeld \vec{B}_0 wirkt von außen auf die Protonen ein und deren Spins reagieren mit einer Präzessionsbewegung um die Magnetfeldrichtung, ähnlich einem Kreisel, der aus seiner Gleichgewichtslage gekippt ist (Abb. 2.4). Diese Präzessionsbewegung besitzt eine für die Magnetfeldstärke charakteristische Frequenz, die Larmorfrequenz.

Die Spins der Protonen können sich durch die Einwirkung des Magnetfeldes nur in zwei Richtungen anordnen, parallel oder antiparallel. Die parallele Ausrichtung ist energetisch günstiger und entsprechend der Boltzman-Verteilung richtet sich eine größere Anzahl von

2 Einleitung

Spins parallel aus (siehe Abb. 2.4). Nur dieser Überschuss an sich parallel ausrichtenden Spins bewirkt, dass sich eine makroskopische Längsmagnetisierung \vec{M}_z ausbildet. In diesem Zustand steht allerdings in den Empfangsspulen kein messbares Signal zur Verfügung.

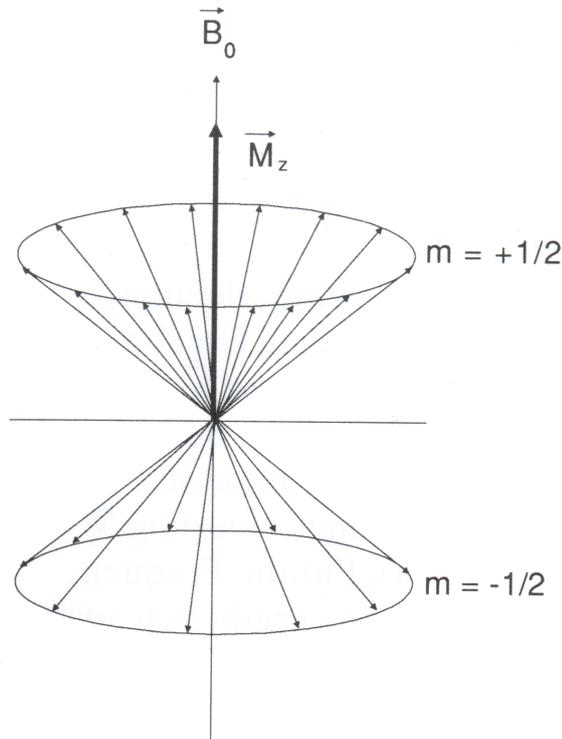


Abbildung 2.4: Verteilung der Spins entlang des äußeren Magnetfeldes. Der parallele Zustand mit der Magnetquantenzahl $m=+1/2$ ist energetisch günstiger als der antiparallele Zustand $m=-1/2$ und eine größere Anzahl an Spins richtet sich parallel aus. Die Summe aus paralleler und antiparalleler Anordnung ergibt die Längsmagnetisierung \vec{M}_z . Nach: G. Brix. Physikalische Grundlagen. In: Reiser und Semmler 2002.

Durch einen eingestrahlten Hochfrequenzpuls (HF-Puls), dessen Frequenz mit der Larmorfrequenz übereinstimmt, wird den Spins Energie zugeführt. Dies bewirkt, dass der Summenvektor \vec{M}_z aus seiner Gleichgewichtslage in die xy -Ebene geklappt wird (90°-Puls) und nun um die Magnetfeldrichtung präzediert. Die Bewegung der Transversalmagnetisierung (\vec{M}_{xy}) wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, das MR-Signal (Weishaupt et al. 2003). Für die Abnahme der Transversalmagnetisierung und des MR-Signals nach Abschalten des HF-Pulses, sind zwei Vorgänge verantwortlich, die Spin-Gitter-Wechselwirkungen (T_1 -Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkungen (T_2 -Relaxation):

- Spin-Gitter-Wechselwirkungen: Die Spins unterliegen Wechselwirkungen mit ihrer Umgebung, wodurch sie Energie verlieren und sich wieder entlang des äußeren Magnetfeldes B_0 ausrichten. Die Energiedifferenz zwischen angeregtem und dem Gleichgewichtszustand wird an die Umgebung abgegeben (siehe Abb 2.5).

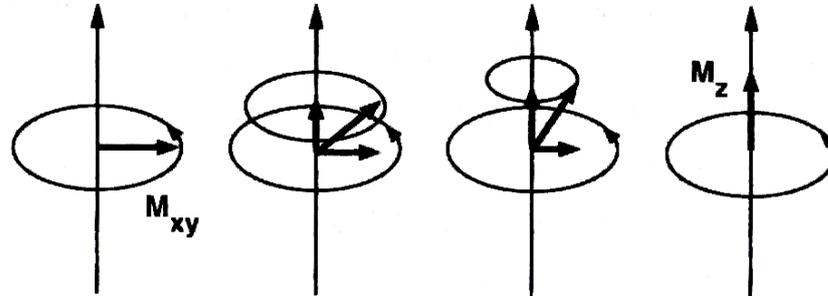


Abbildung 2.5: T_1 -Relaxation. Die Spins präzedieren, geben Energie an die Umgebung ab und richten sich wieder entlang des Hauptmagnetfeldes B_0 aus. M_z : Längsmagnetisierung, M_{xy} : transversale Magnetisierung Aus: Weishaupt et al. 2003.

Diesen Vorgang bezeichnet man als longitudinale Relaxation. Die T_1 -Zeit ist die charakteristische Zeit für ein Gewebe, in der sich die Längsmagnetisierung auf das $(1 - \frac{1}{e})$ -fache (63%) der Längsmagnetisierung im Gleichgewichtszustand aufgebaut hat.

- Spin-Spin-Wechselwirkungen: Die Spins beeinflussen sich gegenseitig und verändern in ihrer unmittelbaren Umgebung minimal die Magnetfeldstärke. Dadurch präzedieren sie unterschiedlich schnell und verlieren immer mehr ihre Phasenkohärenz, geben aber keine Energie an die Umgebung ab (siehe Abb. 2.6).

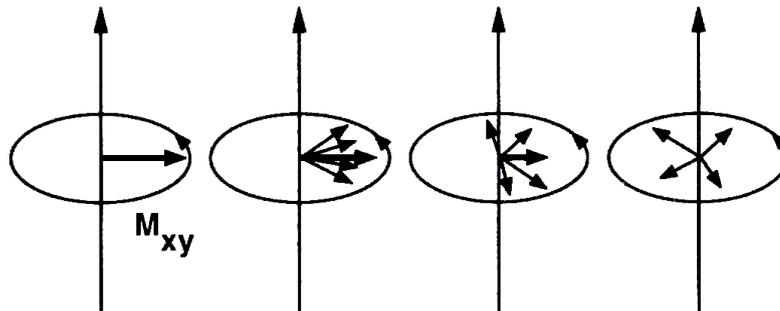


Abbildung 2.6: T_2 -Relaxation. Die Spins dephasieren, der Summenvektor der Transversalmagnetisierung (M_{xy}) und damit das messbare Signal verkleinert sich. Aus: Weishaupt et al. 2003.

Nach einer für Gewebe charakteristischen Zeit, der T_2 -Zeit (transversale Relaxation), ist nur noch die $\frac{1}{e}$ -fache (37%) Anzahl der Spins in Phase. Die Summe der

2 Einleitung

restlichen Spins hebt sich gegenseitig auf, so dass trotz unvollständiger Longitudinalrelaxation das messbare Signal sinkt (Weishaupt et al. 2003).

Der Vorgang von Anregung und Messung des Signals muss für die Bildgebung viele Male wiederholt werden. Die Zeit, die zwischen zwei Anregungen verstreicht, wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Zwischen Anregung und Messung vergeht ein Zeitraum, der Echozeit (TE) genannt wird. Während die TR den T_1 -Kontrast bestimmt, bestimmt die TE den T_2 -Kontrast. Wird die Repetitionszeit kurz gewählt, ist wenig Zeit für die Spins, sich wieder in der Ausgangsposition anzuordnen. Bei der nächsten Anregung geben nur Gewebe ein starkes Signal, deren T_1 -Zeit kurz im Vergleich zu TR ist. Sie erscheinen im Bild hell, andere Gewebe dunkel. Man bezeichnet diese Bilder als T_1 -gewichtet. Bei langer Repetitionszeit gelangen alle Spins wieder in die Ausgangsposition und die T_1 -Zeit hat keinen Einfluss auf den Bildkontrast. Für einen T_2 -Kontrast werden lange Echozeiten verwendet, da nur dann die Unterschiede in den T_2 -Zeiten der Gewebe deutlich werden. Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit haben bis zur Messung ihr Signal verloren und erscheinen im Bild dunkel. Spins anderer Gewebe sind dagegen noch nicht vollständig außer Phase geraten und geben noch ein Signal, sind also hell im Bild.

Durch eine Kombination von Repetitions- und Echozeiten, erhält man unterschiedliche Wichtungen. Diese sind in Tabelle 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Zusammenhang zwischen TR und TE und der resultierenden Wichtung der MR-Bilder. Für die genannten Zeitangaben ist zu beachten, dass TE immer kleiner als TR ist. Aus: Weishaupt et al. 2003.

	TE kurz ($< 30\text{ ms}$)	TE lang ($> 60\text{ ms}$)
TR kurz ($< 600\text{ ms}$)	T_1 -Wichtung	T_1 - und T_2 -Wichtung (keine klinische Anwendung)
TR lang ($> 1500\text{ ms}$)	Protonendichte gewichtet	T_2 -Wichtung

Die Bildgebung mittels Magnetresonanz nutzt die Tatsache, dass sich die Gewebe im Körper in den spezifischen Merkmalen T_1 -, T_2 -Zeit und der Protonendichte unterscheiden. Diese drei Eigenschaften bestimmen den Bildkontrast (Weishaupt et al. 2003).

2.2.2 Meilensteine der Gehirnentwicklung in T_1 und T_2

Mit Hilfe von T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern können Aussagen über die Myelinisierung des Gehirns getroffen werden. In einschlägigen Lehrbüchern (Barkovich 2000b, van der Knaap und Valk 1995) und der Metaanalyse von Staudt et al. 2000 sind Tabellen veröffentlicht, die die physiologische Gehirnentwicklung anhand von T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern darstellen. Diagramme dieser Form zu Studien an Feten und Neugeborenen liegen 1-2 Wochen hinter dem in Abb. 2.3 dargestellten klassischen Diagramm zur Abfolge der Myelinisierung von Yakovlev und Lecours 1967 (van der Knaap und Valk 1995). In Tab. 2.3 sind die Altersgrenzen für das Auftreten der normalen Myelinisierung in T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern dargestellt. Staudt et al. 2000 erstellten die Tabelle im Rahmen einer Metaanalyse.

Die Gehirnentwicklung stellt sich auf T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern in unterschiedlicher Weise und zu anderen Zeitpunkten dar. T_1 -gewichtete Bilder eignen sich besonders für die ersten 8 Monate, während T_2 -gewichtete Bilder in der Diagnostik der Myelinisierung bevorzugt ab einem Alter von 12 Monaten verwendet werden (Staudt et al. 2000).

Während der Entwicklung des Gehirns verändert sich die Intensität der weißen Substanz im T_1 -Bild von hypointens zu hyperintens verglichen mit der grauen Substanz, im T_2 -Bild dagegen von hyperintens zu hypointens (Barkovich 2000b). Ein Ansatz zur Erklärung dieser Beobachtungen auf molekularer Ebene besagt, dass die im MR sichtbare Protonendichte des Myelins durch chemische Reifung reduziert wird und der Wassergehalt innerhalb der Axone durch Produktion von Mikrotubuli und Mikrofilamenten sinkt. Der interstitielle Wassergehalt und damit die Protonendichte zwischen den Axonen nimmt durch sich entwickelnde Myelinscheiden ebenfalls ab (Barkovich 2000a).

Die Beschreibung der Myelinisierung anhand von T_1 - und T_2 -Wichtungen im MR sind qualitativ. In der Arbeit von Carmody et al. 2004 wurde der Versuch unternommen, quantitative Auswertungen von T_1 - und T_2 -Bildern durchzuführen. Es konnten Intensitätsunterschiede zwischen grauer und weißer Substanz für ausgewählte ROIs festgestellt werden. Diese Unterschiede korrelierten mit dem Patientenalter und wurden durch einen unterschiedlichen Myelinisierungsgrad erklärt.

2 Einleitung

Tabelle 2.3: Altersgrenzen für das Auftreten der normalen Myelinisierung in der MRT anhand von T₁- und T₂-gewichteten Bildern. Aus: Staudt et al. 2000.

T ₁ -Wichtung	T ₂ -Wichtung
1. M Medulla oblongata Pons, Tegmentum Vermis cerebelli Pedunculi cerebellares Mesencephalon, Tectum Decussatio pedunculorum cerebelli superiorum ventro-lateraler Thalamus Capsula interna, Hinterschenkel Radiatio optica Corona radiata	1. M Medulla oblongata Pons, Tegmentum Vermis cerebelli Pedunculi cerebellares Mesencephalon, Tectum Decussatio pedunculorum cerebelli superiorum ventro-lateraler Thalamus Capsula interna, Hinterschenkel (Spur) Radiatio optica Corona radiata
2. M Capsula interna, Vorderschenkel (erstes Myelin) Centrum semiovale (parazentral)	2. M
3. M Capsula interna, Vorderschenkel (durchgehend)	3. M
4. M Corpus callosum, Splenium	4. M
5. M Okzipitallappen - Beginn der Arborisation	5. M
6. M Corpus callosum, Genu	6. M Corpus callosum, Splenium
7. M Verschwinden der Decussatio ped. cerebell. sup. Frontallappen - Beginn der Arborisation	7. M Verschwinden der Decussatio ped. cerebell. sup. Capsula interna, Hinterschenkel (durchgehend) Capsula interna, Vorderschenkel (erstes Myelin) Centrum semiovale (parazentral)
8. M	8. M Corpus callosum, Genu
11. M	11. M Capsula interna, Vorderschenkel (durchgehend)
12. M	12. M Okzipitallappen - Beginn der Arborisation
14. M	14. M Frontallappen - Beginn der Arborisation

2.2.3 Darstellung der Diffusion mit Hilfe der Magnetresonanztomographie

Grundlagen der Diffusion

Die Diffusion beschreibt die zufällige Ortsänderung von Molekülen in einem Medium durch Brownsche Molekularbewegung (Robert Brown, 1827 in Bennett 1866), die aus der thermischen Energie der Moleküle resultiert (Einstein 1905). Sie ist abhängig von der Umgebungstemperatur, der Dichte und dem Aggregatzustand des Stoffes. Die Geschwindigkeit der Diffusion wird durch den Diffusionskoeffizienten D [mm^2/s] angegeben, der charakteristisch für ein bestimmtes Medium ist. Eine Methode zur Bestimmung der Eigendiffusion in Lösungen ist die nukleare Magnetresonanz (NMR). Die Diffusion kann *in vivo* mit Hilfe der Magnetresonanztomographie nichtinvasiv unter Verwendung von Diffusionswichtung (Diffusion Weighted Imaging - DWI und Diffusion Tensor Imaging - DTI) indirekt dargestellt werden und verfügt über das Potential, einzigartige Informationen über die Struktur und Organisation des untersuchten Gewebes zu liefern (Le Bihan et al. 2001).

Der Begriff der isotropen Diffusion beschreibt die ungerichtete Bewegung der Teilchen im Raum. Die Moleküle können sich frei bewegen, ohne mit umliegendem Gewebe zu interagieren. Dagegen ist die Bewegung bei anisotroper (gerichteter) Diffusion durch Barrieren eingeschränkt. Solche Barrieren können in Lebewesen Zell- oder Kapillarwände, große Moleküle wie Proteine, aber auch Nervenfasern und Myelinscheiden darstellen. Im menschlichen Gehirn tritt fast ausschließlich anisotrope Diffusion auf, nur in den Ventrikeln ist die Diffusion nahezu isotrop.

Die Diffusionswichtung - Diffusion Weighted Imaging (DWI)

Grundlagen für die Darstellung der Diffusion in der Magnetresonanztomographie wurden durch F. Bloch und H.C. Torrey gelegt (Torrey 1956). Eine MR-Sequenz zur Messung der Diffusion wurde erstmals von Stejskal und Tanner 1965 durch Schaltung zweier zusätzlicher Gradienten (Diffusionsgradienten) erarbeitet. Die Diffusionsgradienten verstärken die Sensitivität der Sequenz für Molekülbewegungen. Die klinische Anwendung der Diffusionsbildgebung wurde aber erst durch grundlegende Arbeiten von Le Bihan und Breton 1985, Merboldt et al. 1985, Taylor und Bushell 1985 möglich.

2 Einleitung

In Abbildung 2.7 ist eine Diffusionssequenz dargestellt. Nach Auslenkung der Längsmagnetisierung in die xy -Ebene durch einen 90° -Puls (siehe Kapitel 2.2.1) wird der erste Diffusionsgradient geschaltet. Dieser bewirkt eine zusätzliche Spindephasierung zur Dephasierung, die durch Feldinhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes (T_2^*) und Spin-Spin-Wechselwirkungen (T_2) hervorgerufen wird. Dieser Vorgang wird als “Labeln” (Markieren) der Wasserstoffprotonen beschrieben (Le Bihan et al. 2006).

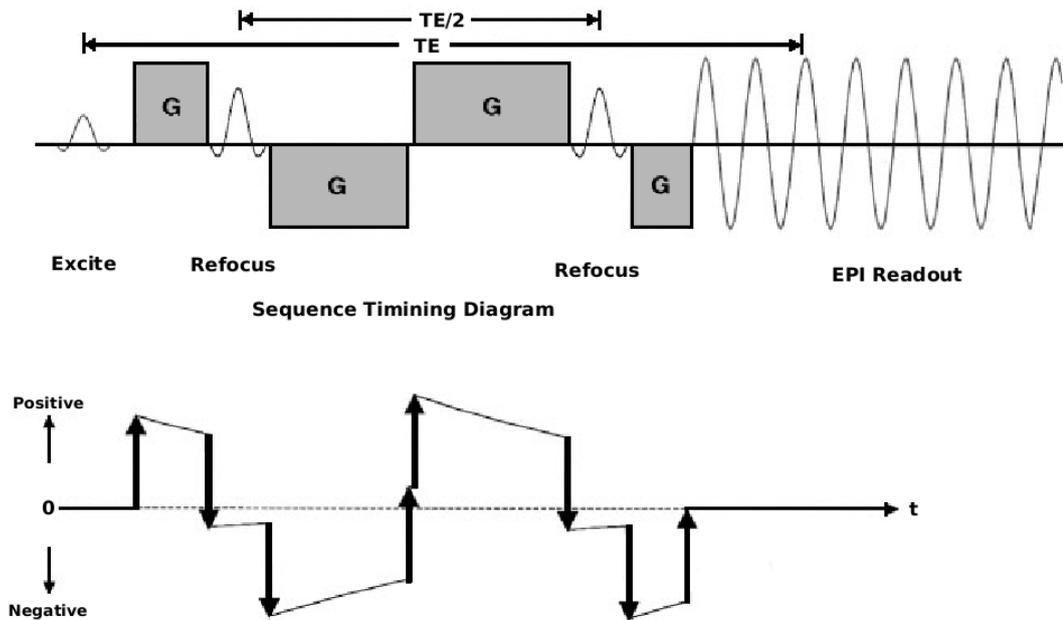


Abbildung 2.7: Sequenzschema (oben) einer TRSE-EPI-Sequenz zur diffusionsgewichteten Bildgebung mit vor- und nachgeschalteten Diffusionsgradienten (G) zur Verminderung von Wirbelströmen (unten). Aus: Reese et al. 2003.

Nach einer charakteristischen Zeit, der Diffusionszeit (Δ), wird der zweite Diffusionsgradient nach einem 180° -Puls mit genau der gleichen Amplitude (g) und Dauer (δ) des ersten Gradienten geschaltet. Er bewirkt die Rephasierung der durch den ersten Gradienten induzierten zusätzlichen Dephasierung der Spins und dadurch eine Wiederherstellung des Signals in der xy -Ebene. Die Rephasierung ist jedoch unvollständig, wenn im Zeitintervall Δ Molekülbewegungen durch Diffusion auftreten. Es resultiert ein zusätzlicher Signalverlust (A). Dieser ist den Molekülbewegungen proportional und umso größer, je schneller die beobachteten Teilchen diffundieren. Der Signalverlust ist abhängig von:

- der Amplitude (Stärke) des Diffusionsgradienten g

2 Einleitung

- der Dauer des Gradienten δ
- der Diffusionszeit Δ (dem Abstand zwischen beiden Gradienten)
- dem Diffusionskoeffizienten D

Für den klinischen Gebrauch werden die Amplitude des Diffusionsgradienten g , die Dauer des Gradienten δ und die Diffusionszeit Δ als b -Wert zusammengefasst (Gleichung 2.1), wobei γ das gyromagnetische Verhältnis ($\gamma = 42,5 \frac{MHz}{T}$) des Wasserstoffprotons ist.

$$b = \gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (2.1)$$

Der b -Wert bestimmt die Stärke der Diffusionswichtung. Das b_0 -Bild bezeichnet das Bild welches ohne Diffusionswichtung aufgenommen wurde. Dieses Bild ist notwendig, um aus den diffusionsgewichteten Bildern die Diffusion zu berechnen. Es dient als Referenzbild. Das b_0 -Bild weist meist einen T_2 - bzw. T_2^* -Kontrast auf. Wird mit höheren b -Werten gewichtet, ergibt sich zusätzlich die Diffusionswichtung und insgesamt ein Mischkontrast. Je höher der b -Wert, desto stärker die Diffusionswichtung.

Der b -Wert liegt für die klinische Anwendung typischerweise zwischen 650-1500 s/mm^2 (Fitzek 2004). Es sind auch deutlich höhere Werte möglich, bei denen jedoch anatomische Strukturen schlechter erkennbar sind (Sartor et al. 2003). Die besten Ergebnisse bezüglich des SNR werden *in vivo* bei b -Werten von 1000-1500 s/mm^2 erreicht (Le Bihan et al. 2001).

Diffusionsgradienten werden so geschaltet, dass die Bewegungen der Teilchen nur entlang einer Raumrichtung messbar sind. Für den klinischen Gebrauch können aus dem gemessenen Signal sogenannte “*trace*-Bilder” erstellt werden, die der Summe des gemessenen Signals der drei orthogonalen Raumrichtungen entsprechen (Abb. 2.8).

Die quantitative Bestimmung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

Diffusionsgewichtete Bilder stellen, wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, einen Mischkontrast dar, der sequenz- und geräteabhängig ist. Durch die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (engl.: Apparent Diffusion Coefficient - ADC) ergibt sich ein Parameter, dessen Kontrast lediglich auf Diffusion zurückzuführen ist (Le Bihan et al. 2006).

2 Einleitung

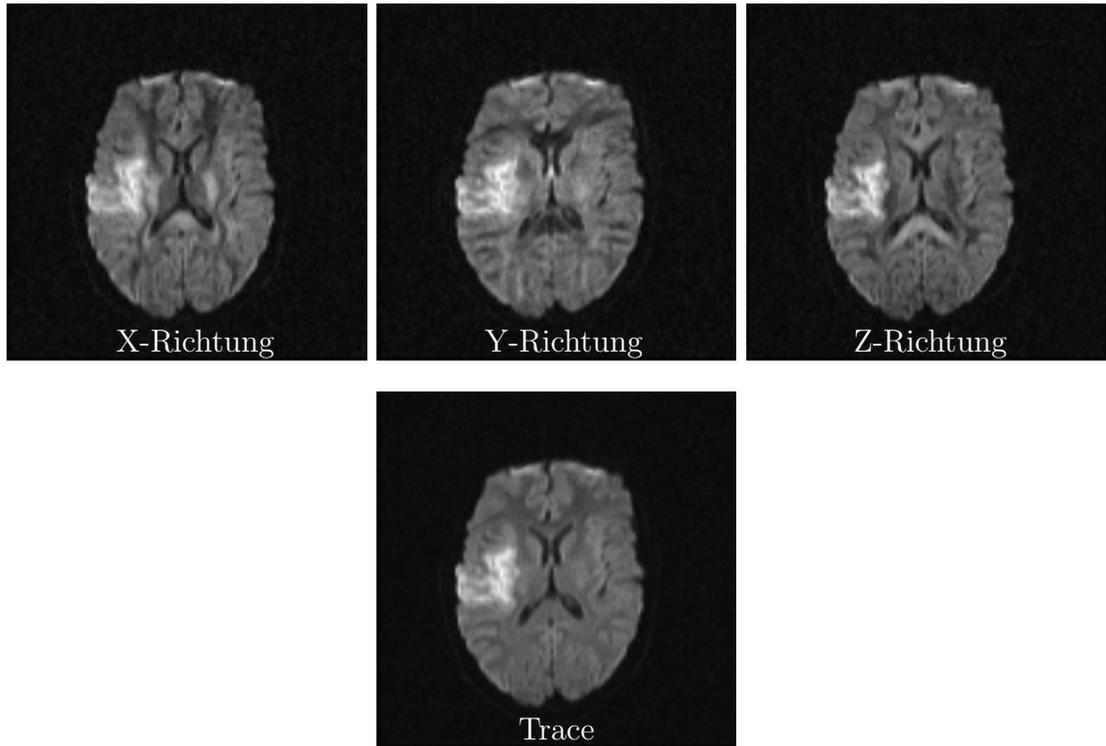


Abbildung 2.8: Berechnung des Trace-Bildes aus DWI-Daten dreier orthogonaler Raumrichtungen am Beispiel eines Schlaganfallpatienten. Eingeschränkte Diffusion erscheint hell. Der Insult ist in allen drei Raumrichtungen als hyperintenses Areal abgrenzbar.

Zur Bestimmung des ADC aus DWI-Daten, werden zwei Messungen mit unterschiedlicher Diffusionswichtungen, z.B. $b_0 = 0$ und $b_2 = 1000 \text{ s/mm}^2$, benötigt. Gleichung 2.2 beschreibt die Signalintensität (S) in eine Raumrichtung ohne ($b = b_0$), Gleichung 2.3 mit ($b = b_2$) Diffusionswichtung.

$$S_{b=0} = S_0 \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}} \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \quad (2.2)$$

$$S_{b=b_2} = S_0 \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}} \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \cdot e^{-b_2 D} \quad (2.3)$$

Daraus ergibt sich:

$$\frac{S_{b=b_2}}{S_{b=0}} = e^{-b_2 D} = A \quad (2.4)$$

In Gleichung 2.4 sind die sequenzabhängigen Parameter S_0 , TE, TR, T_1 und T_2 eliminiert. ADC-Werte sind somit theoretisch von der Stärke des Hauptmagnetfeldes und der T_1 - bzw. T_2 -Wichtung unabhängig. Mit Hilfe der Gleichung 2.4 kann der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC berechnet werden. Er ist der durch MRT erfassbare Diffusionskoeffizient in eine Raumrichtung und ein Gewebeparameter. Seine Werte werden in $[mm^2/s]$ angegeben.

Der ADC wird als *scheinbarer* Diffusionskoeffizient bezeichnet, da sich sein Wert vom Diffusionskoeffizienten freien Wassers, der z.B. durch die Fluoreszenzkorrelationspektroskopie bestimmt werden kann, unterscheidet. Dieser Unterschied ist vor allem auf das Vorhandensein von Gewebestrukturen zurückzuführen, die die freie Diffusion beschränken. Es ist nicht möglich, in der MRT darzustellen, wie weit sich ein Molekül während der Diffusionszeit bewegt. Durch Diffusionswichtungen ist nur die Diffusionsstrecke messbar, die das Teilchen nach der Diffusionszeit Δ im Vergleich zum Startpunkt in die diffusionsgewichtete Raumrichtung zurückgelegt hat. Eine weitere Ursache für die Bezeichnung scheinbarer Diffusionskoeffizient ist in der eingeschränkten Ortsauflösung zu finden, so dass in einem Voxel mehrere Strukturen zusammengefasst werden und Partialvolumeneffekte entstehen. Der ADC kann demzufolge nur globale, statistische Aussagen über die Bewegung der Moleküle treffen. Er ist abhängig von der Voxelgröße und der Diffusionszeit.

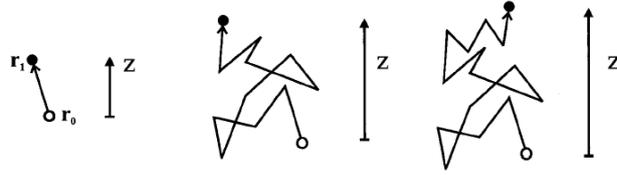
Auswirkungen eingeschränkter Diffusion auf den Signalabfall

Eingeschränkte Diffusion, wie sie überwiegend im menschlichen Gehirn zu finden ist, unterscheidet sich in ihrem Signalverhalten von der freien Diffusion. Der Vergleich freier Diffusion mit der Diffusion in einer Kugel ist in Abbildung 2.9 bezogen auf die resultierende messbare Diffusionsstrecke z entlang des Diffusionsgradienten dargestellt.

Es ist erkennbar, dass die resultierende Diffusionsstrecke freier Diffusion in Abhängigkeit der Diffusionszeit ansteigt, während sie durch die Kugel eine Einschränkung erfährt. Die Diffusionsstrecke bestimmt entscheidend den resultierenden Signalabfall. Dieser ist im Falle freier Diffusion stärker, als bei eingeschränkter Diffusion, da sich die resultierenden messbaren Diffusionsstrecken z unterscheiden, auch wenn die tatsächliche Diffusionsstrecke des Teilchens während der Diffusionszeit gleich ist.

Diffusion im menschlichen Gehirn ist anisotrop und nicht gleichmäßig in alle Raumrichtungen. Unter Verwendung des Diffusion Weighted Imaging ist es möglich, Aussagen zur

Freie Diffusion



Beschränkte Diffusion in einer Kugel



Diffusionszeit Δ (ms)

Abbildung 2.9: Darstellung des Einflusses freier und eingeschränkter Diffusion auf die mittels Diffusionswichtungen messbare Diffusionsstrecke z entlang der Richtung des Gradienten in Abhängigkeit von der Diffusionszeit Δ . Der Parameter R bezeichnet den Radius der Kugel. Aus: Price 1997.

Stärke der Diffusion innerhalb eines Voxels zu treffen, nicht jedoch über die Richtung, in die sich die Teilchen bewegt haben oder die Stärke der Anisotropie. Dies wird durch das Diffusion Tensor Imaging (DTI) und die Berechnung der fraktionellen Anisotropie (FA) möglich.

Diffusion Tensor Imaging und die Berechnung der fraktionellen Anisotropie (FA)

Die anisotrope Diffusion kann unter Verwendung eines Tensors beschrieben werden. Dieser Tensor setzt sich aus neun Komponenten zusammen, die sich in Matrixform anordnen lassen:

$$\begin{bmatrix} xx, xy, xz \\ yx, yy, yz \\ zx, zy, zz \end{bmatrix} \tag{2.5}$$

2 Einleitung

Es handelt sich um einen symmetrischen Tensor zweiter Ordnung für den gilt: $xy = yx$, $xz = zx$ und $yz = zy$. Daraus ergibt sich, dass zur eindeutigen Beschreibung dieses Tensors, im Unterschied zur DWI, Diffusionsgradienten in mindestens 6 verschiedene Richtungen (xx, xy, xz, yy, yz, zz) geschaltet werden müssen. Zusätzlich wird, wie für die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten ADC beschrieben, eine Messung ohne Diffusionswichtung ($b_0 = 0$) benötigt.

Nach der Datenakquisition liegen sechs, in unterschiedliche Richtungen diffusionsgewichtete Datensätze und ein Datensatz ohne Diffusionswichtung vor. Aus diesen werden nach Gleichung 2.4 die scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC_{1-6}) berechnet.

Die Vektoren ADC_{1-6} spannen bei Vorliegen anisotroper Diffusion ein Ellipsoid auf, welches die in verschiedene Raumrichtungen gemessene Diffusion der Teilchen innerhalb eines Voxels darstellt (siehe Abbildung 2.10).

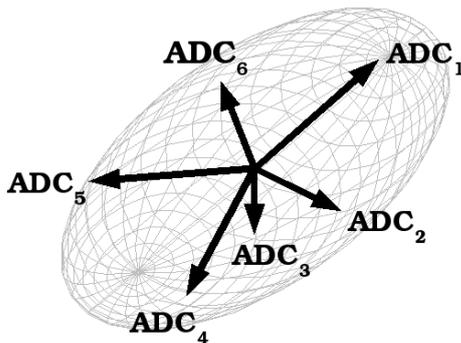


Abbildung 2.10: Sechs Vektoren (ADC_{1-6}) beschreiben ein Ellipsoid (Tensor) eindeutig.

Als nächster Schritt folgt die Hauptachsentransformation bzw. Eigenwertanalyse. Durch sie werden die Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ der Eigenvektoren bestimmt, die in den Hauptachsen des Ellipsoids liegen und dieses eindeutig beschreiben (Abb. 2.11). Dies geschieht durch Drehung des Ellipsoids auf die Achsen des Koordinatensystems.

Der größte der drei Vektoren wird als Haupteigenvektor bezeichnet, denn er gibt die Hauptrichtung der Teilchenbewegung an. So würden in unmittelbarer Umgebung einer Nervenfasers Moleküle entlang der Faser stärker diffundieren und der Haupteigenvektor entsprechend in diese Richtung zeigen (Holodny und Ollenschlager 2002). Für jedes Voxel des Gesamtbildes liegt nun der eben beschriebene Tensor vor, der auf farbigen Tensorkarten dargestellt werden kann (siehe Kapitel 6 Abb. 6.3).

2 Einleitung

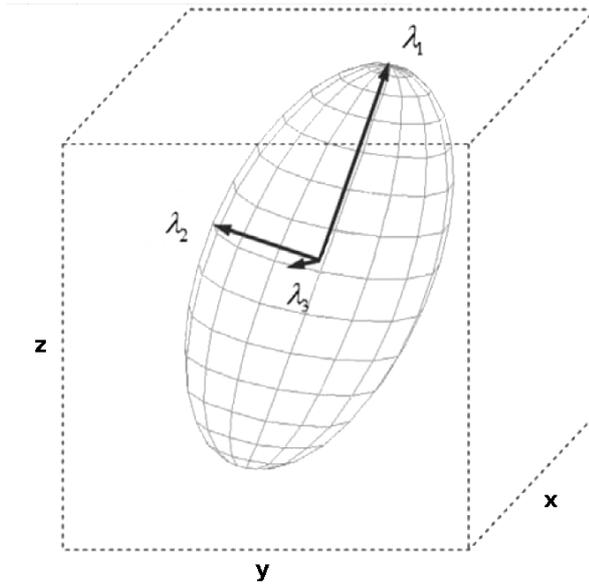


Abbildung 2.11: Darstellung der Eigenvektoren und ihrer Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ zur Beschreibung des Ellipsoids. λ_1 ist der Eigenwert des Haupteigenvektors. Modifiziert nach: Bammer et al. 2003.

Im Unterschied zum ADC sind für die fraktionelle Anisotropie die Richtungsinformationen aus der DTI-Messung erforderlich. Die Berechnung der FA erfolgt mit Hilfe der beschriebenen Eigenwerte des Tensors:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\bar{\lambda} - \lambda_1)^2 + (\bar{\lambda} - \lambda_2)^2 + (\bar{\lambda} - \lambda_3)^2}{(\lambda_1)^2 + (\lambda_2)^2 + (\lambda_3)^2}} \quad (2.6)$$

In Gleichung 2.6 bezeichnet $\bar{\lambda}$ den Mittelwert aus λ_{1-3} . Der Faktor $\frac{3}{2}$ dient der Normierung der FA-Werte. Diese nehmen dann Werte zwischen Null und Eins an, wobei FA=0 isotrope, FA=1 vollständig anisotrope Diffusion darstellt. Der FA-Wert ist ein Parameter, der angibt, wie stark sich das gemessene Ellipsoid von einer Kugel unterscheidet.

Je größer der FA-Wert, desto größer ist der Grad der Anisotropie, also die Gerichtetheit der Diffusion. In FA-Maps erscheinen höhere FA-Werte heller.

Für die Berechnung der ADC_{av} -Maps aus DTI-Datensätzen wird folgende Gleichung verwendet:

$$ADC_{av} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (2.7)$$

Die ADC_{av} -Werte entsprechen der Mittelung der Diffusionskoeffizienten der drei Raumrichtungen. Um auf den Unterschied zwischen dem mit MRT bestimmbaren Diffusionskoeffizienten ADC und den ADC_{av} -Karten hinzuweisen, wird im folgenden für die ADC-Werte der durch Gleichung 2.7 berechneten Karten die Bezeichnung ADC_{av} verwendet. Auf ADC_{av} -Maps sind Regionen eingeschränkter Diffusion dunkler und weisen einen niedrigeren ADC_{av} auf als Regionen mit nahezu freier Diffusion. Diese erscheinen auf ADC_{av} -Maps hell (siehe Abbildungen 4.4 und 4.5 in Kapitel 4.2).

2.2.4 ADC_{av} - und FA-Werte in Abhängigkeit vom Lebensalter und deren Bezug zur Myelinisierung des menschlichen Gehirns

Die Entwicklung des menschlichen Gehirns kann unter Zuhilfenahme von ADC_{av} - und FA-Maps beobachtet werden. Beide Parameter variieren in Abhängigkeit des Lebensalters. Sie bieten die Möglichkeit, Veränderungen in der Gehirnentwicklung eher zu erkennen als es anhand von T_1 - und T_2 -Bildern möglich ist (Sakuma et al. 1991). Im Vergleich zur konventionellen MR-Bildgebung können Veränderungen im Grad der Myelinisierung außerdem bis zu höheren Lebensaltern dargestellt werden (McGraw et al. 2002).

ADC_{av} -Werte von gesunden Neugeborenen und Kindern liegen über denen von Erwachsenen und nehmen mit zunehmendem Lebensalter ab. Der stärkste Abfall der ADC_{av} -Werte ist bis zum ersten Lebensjahr in der weißen Substanz zu beobachten. Graue und weiße Substanz unterscheiden sich hinsichtlich ihrer ADC_{av} -Werte sowohl untereinander, als auch im Bezug auf das Patientenalter. Während ADC_{av} -Werte bei Erwachsenen nahezu identisch für die graue und weiße Substanz sind (Neil et al. 2002), sind ADC_{av} -Werte für ein pädiatrisches Kollektiv in der weißen Substanz höher als in der grauen Substanz. Neil et al. 2002 schlussfolgern, dass die weiße Substanz bei Kindern bezüglich der Diffusion weniger restriktiv wirkt und die Unterschiede der ADC_{av} -Werte zwischen beiden Kollektiven dadurch zu erklären sind, dass der Wasseranteil weißer und grauer Substanz bei Kindern nahezu gleich ist, während nach der Ausbildung der Myelinscheiden der Wasseranteil der weißen Substanz sinkt (siehe Tabelle 2.1). Auch der extrazelluläre Wassergehalt des Gehirns sinkt während der Entwicklung um 14-18% (Mukherjee et al. 2001). Die erhöhte Viskosität verursacht einen niedrigeren Diffusionskoeffizienten. Dies konnte für Proteinlösungen am Albumin- und Gelatinemodell nachgewiesen werden (Neil et al. 1998). Myelin wird als Ursache für das Auftreten von anisotroper Diffusion im menschlichen Gehirn gesehen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine unmyeli-

nisierter Nervenfasern eines Knochenhechtes ebenfalls anisotrope Diffusion aufweist. Diese Beobachtung lässt den Rückschluss zu, dass Myelin nicht als einzige Ursache für anisotrope Diffusion gesehen werden kann, sondern diese auch von Struktureigenschaften der Axone abhängig sind. Veränderungen im Grad der Anisotropie können so zwar zu einem großen Anteil, aber nicht allein auf die Myelinisierung bzw. Demyelinisierung von Nervenfasern zurückgeführt werden (Beaulieu 2002).

Für die FA-Werte ergibt sich ein gegensätzliches Verhalten. Sie sind für Kinder niedriger als für Erwachsene und nehmen mit dem Alter zu. Regionen der weißen Substanz weisen höhere FA-Werte gegenüber der grauen Substanz auf. Dies gilt für Erwachsene und in eingeschränktem Maße auch für große Faserstrukturen bei Kindern (Zhai et al. 2003). Barkovich 2000a sieht Ursachen für diese Veränderungen in der Entwicklung der Myelinscheiden, den Oligodendrozyten und der Ausbildung von Axonen:

- Hydrophobe Anteile der Myelinscheide vermindern die Diffusion des Wassers senkrecht, nicht jedoch parallel zur Nervenfasern.
- Die Oligodendrozyten vermindern durch ihre Zellkörper die Wasserbewegung. Dies spiegelt sich in einer FA-Erhöhung schon vor der Ausbildung der Myelinscheide wieder.
- Innerhalb des Axons werden Makromoleküle und Ionenkanäle ausgebildet, die die Diffusion des Wassers durch das Axon erschweren.

Snook et al. 2005 konnten anhand einer Eigenwertanalyse zeigen, dass sich der höhere Grad der Anisotropie bei älteren Patienten eher auf eine Abnahme der Diffusion senkrecht zur Faser zurückführen lässt. Dies unterstützt die Hypothese, die von einem Einfluss der sich entwickelnden Myelinscheiden auf die Zunahme der FA-Werte ausgeht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mikroskopische (Grad der Myelinisierung, Wassergehalt des Gewebes, Faserdurchmesser) und makroskopische Faktoren (Richtung axonaler Orientierung), die Abnahme der ADC_{av} - und die Zunahme der FA-Werte während der Entwicklung beeinflussen (Engelbrecht et al. 2002, McGraw et al. 2002).

3

Zielstellung

Die Diffusionskoeffizienten ADC_{av} und FA sind in der Lage, indirekt Auskunft über die Entwicklung des menschlichen Gehirns zu geben. Veränderungen des Gesamtwassergehalts, die Bildung von Diffusionsbarrieren wie Zellmembranen, die Entwicklung von Axonen und Dendriten, sowie die Myelinisierung der weißen Substanz sind durch die Diffusionskoeffizienten beschreibbar (Mukherjee et al. 2002, Neil et al. 1998, Sartor et al. 2003). Zum Beginn dieser Studie lagen verschiedene Arbeiten vor, die zeigen konnten, dass beide Diffusionskoeffizienten einer Altersabhängigkeit unterliegen (Forbes et al. 2002a, Klingberg et al. 1999, Moseley 2002). Deutlich wird dies in Abbildung 3.1 anhand des Vergleichs von Datensätzen eines zweieinhalb Monate alten Säuglings und eines 19-jährigen Jugendlichen für b_0 -, ADC_{av} - und FA-Bilder. Das b_0 -Bild zeigt beim Säugling eine Invertierung des Kontrasts zwischen weißer und grauer Substanz durch den im Vergleich zum Erwachsenen geringeren Myelinisierungsgrad. Im FA-Bild ist besonders die Zunahme der Faserbündel zu erkennen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, das Verhalten der ADC_{av} und FA bezüglich des Lebensalters anhand von Datensätzen des Klinikums Jena nachzuvollziehen und mit vorhandener Literatur zu vergleichen. Hauptanliegen sollte das Erstellen von altersab-

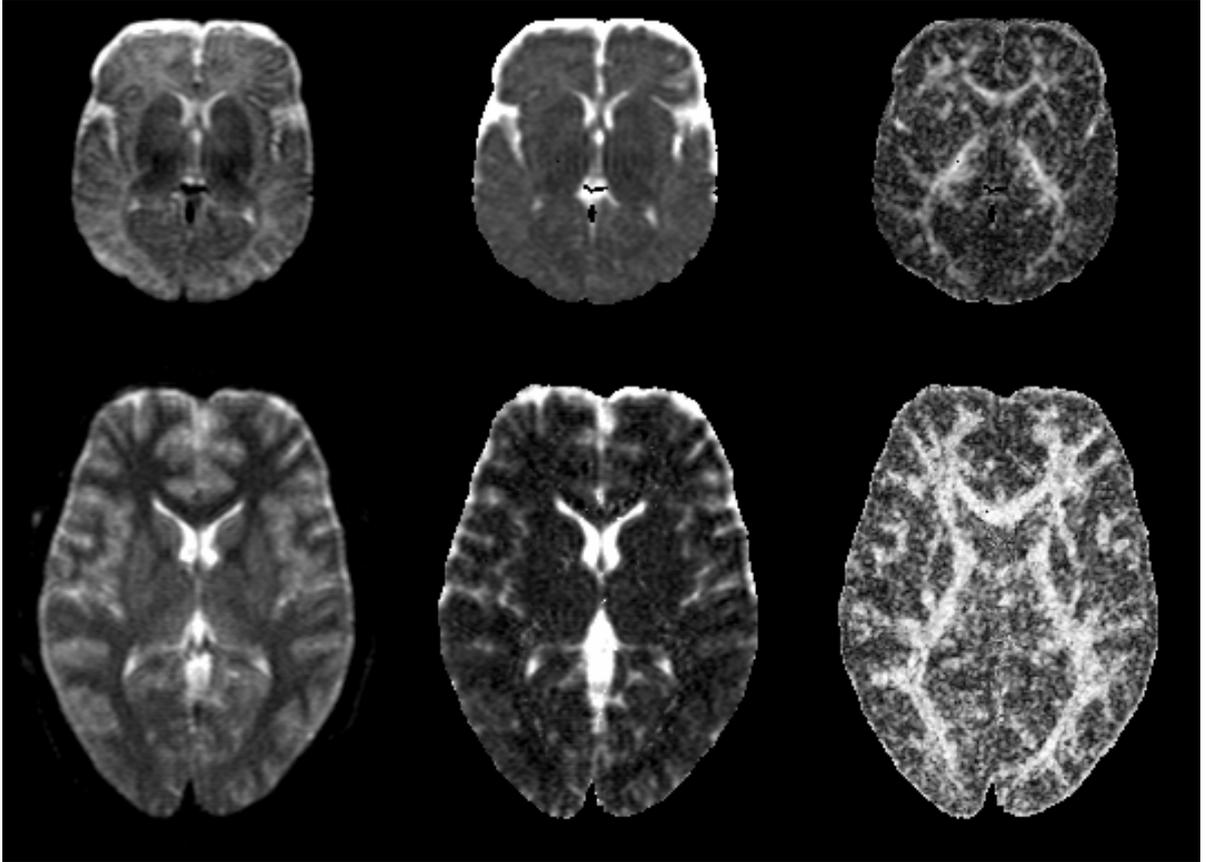


Abbildung 3.1: b_0 -, ADC_{av} - und FA-Bilder (von links nach rechts) eines Säuglings (oben) und eines Jugendlichen (unten). Im b_0 -Bild zeigt sich eine Invertierung des Kontrasts durch die Darstellung der unmyelinisierten Strukturen des Säuglings und myelinisierten Strukturen des Erwachsenen. In FA-Bild ist besonders die Zunahme der Faserbündel zu erkennen.

hängigen Normwerten in Form von Vorhersageintervallen sein. Diese könnten eine im klinischen Alltag leicht zu handhabende Möglichkeit bieten, Myelinisierungsstörungen näher zu charakterisieren, auch wenn diese in konventionellen MRT-Untersuchungen nicht erkennbar wären. Zur genaueren Charakterisierung der Normwerte sollte die Frage geklärt werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Diffusionskoeffizienten hat und ob Entwicklungsunterschiede zwischen den Hemisphären des Gehirns bestehen. Eine Überprüfung der Normwerte sollte anhand von zwei Patienten mit Myelinisierungsstörungen erfolgen.

4

Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Das Patientenkollektiv

Seit dem Jahr 2000 wurde im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena bei allen Patienten bis zum 20. Lebensjahr im Anschluss an die klinische MRT-Untersuchung des Schädels eine TRSE-EPI-DTI-Sequenz durchgeführt und zusammen mit den gewonnenen Daten im PACS-Archiv (Picture Archiving and Communication System) gespeichert. Von diesem Archiv aus wurden alle Patienten aufgerufen, die seit 2000 diese DTI-Sequenz erhalten hatten. Ihre Daten wurden zusammen mit den Befunden aus dem RIS (Radiologieinformationssystem) in einer Tabelle gespeichert, so dass eine Übersicht über alle mit DTI gemessenen Patienten vorlag. Verschiedene Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4.1), die in Anlehnung an vorhandene Literatur (Forbes et al. 2002a) festgelegt wurden, dienten zur Unterscheidung von kranken und gehirngesunden Patienten.

Tabelle 4.1: Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien
Myelinisierungsstörungen im T ₁ - bzw. T ₂ -Bild
Neuroradiologische Läsionen des Gehirns (Blutung, Infarkt, Tumor, Fehlbildung, Entzündung)
Zustand nach Chemotherapie
Zustand nach Operationen am Gehirn
Anorexia nervosa

Diese Kriterien berücksichtigend, konnte ein Kollektiv von 116 Patienten zusammengestellt werden. Indikationen für die klinische MRT-Untersuchung dieser Patienten waren z.B. Fehlbildungen oder Tumoren im Gesichtsschädelbereich, Hirntumore, Kopfschmerzen, klinischer Verdacht auf benigne Epilepsie, sowie Enzephalitiden. 56 Patienten waren weiblichen, 60 Patienten männlichen Geschlechts. In Abbildung 4.1 ist die Altersverteilung der Patienten veranschaulicht.

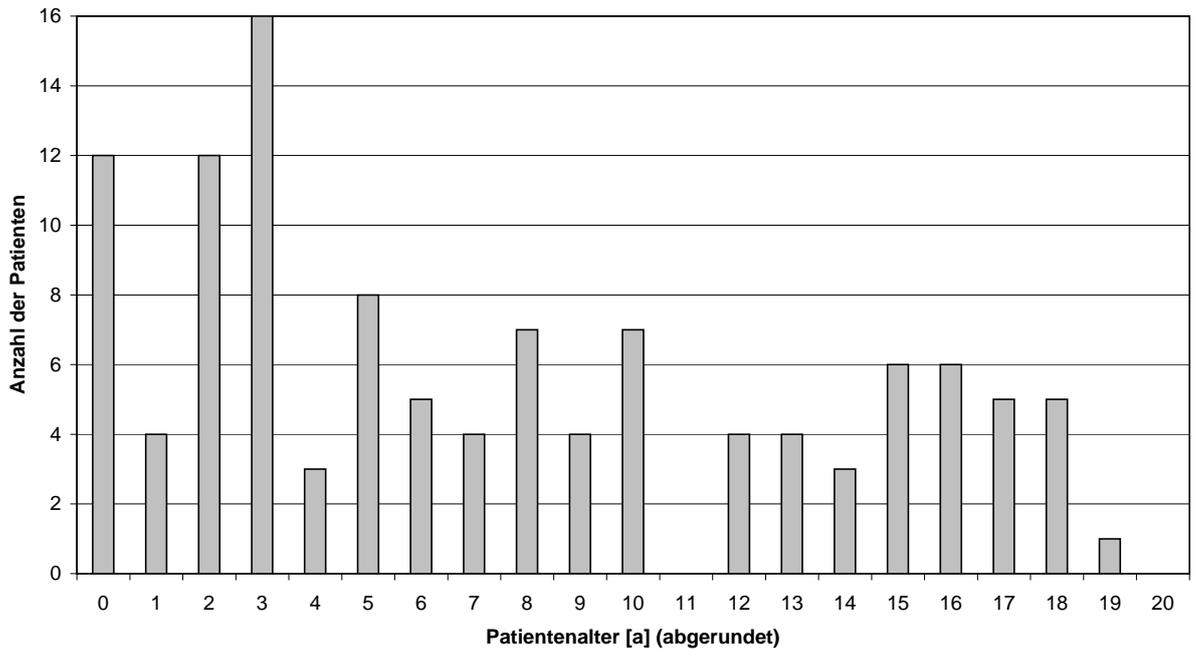


Abbildung 4.1: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Bei allen Patienten bis zum vollendeten ersten Lebensjahr wurde geprüft, ob die Geburten termingerecht verliefen. Alle Kinder wurden nach der 39. Schwangerschaftswoche

und damit reif geboren, so dass für die Berechnung des Patientenalters die Differenz aus dem Tag der Untersuchung und dem Geburtsdatum des Patienten gebildet und durch 365 dividiert wurde. Es erfolgte keine Korrektur hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer (Forbes et al. 2002a).

Die Altersverteilung weist einen Häufigkeitsgipfel um das 3. Lebensjahr auf und die Anzahl der Patienten nimmt mit dem Alter ab. Dies schließt eine Auswertung der Daten im Hinblick auf eine Gleichverteilung nicht aus, da bekannt ist, dass die Entwicklung der Myelinscheide vor allem bis zum 2. Lebensjahr rasch voranschreitet und sich dann verlangsamt (vgl. Kapitel 2.1.3).

Anhand von 2 Patienten, die aufgrund der Ausschlusskriterien nicht für die Referenzwertstudie berücksichtigt werden konnten, sollte überprüft werden, ob ihre Daten außerhalb der erstellten Vorhersageintervalle liegen. In Tabelle 4.2 folgt eine kurze Charakterisierung der Patienten.

Tabelle 4.2: Charakterisierung der Probest Patienten

Patient 1 (2 Jahre, männlich) zeigte klinisch eine globale Entwicklungsstörung mit schwer einstellbarer Epilepsie und MR-tomographisch temporal eine unvollständige Myelinisierung. Es waren keine frischen Diffusionsstörungen erkennbar.

Patient 2 (14 Monate, männlich) wurde mit dem Verdacht auf Erstmanifestation einer Epilepsie untersucht. Anhand der MRT-Bilder konnte ein Tumor ausgeschlossen werden. Frontal und temporal wies dieser Patient eine mangelnde Myelinisierung auf. Als Nebenbefund zeigte sich eine Pinealiszyste.

4.1.2 Der Magnetresonanztomograph und die Sequenz

Die Untersuchungen wurden am 1,5 Tesla MR-Tomographen (Vision plus, Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer Kopfspule bzw. einer Kniespule bei den kleinsten Kindern durchgeführt.

Die Patienten wurden mit einer TRSE-EPI-DTI-Sequenz in 6 Richtungen und b -Werten von 0 und 1000 s/mm^2 , einer TE von 100 ms und TR von 4000 ms untersucht. Im Un-



Abbildung 4.2: Magnetresonanztomograph Magnetom Vision 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Deutschland) und Kopfspule.

tersuchungsprotokoll betrug das Gesichtsfeld (field of view, FOV) 240 mm , die Matrix 96×128 . Daraus ergab sich eine Auflösung in der Ebene von $2,5 \times 1,8\text{ mm}^2$. Durch Interpolation stand eine Matrix von 256×256 und eine Auflösung in der Ebene von $0,94 \times 0,94\text{ mm}$ zur Verfügung. Für jeden Patienten wurden 19 Schichten mit einer Dicke von 5 mm über das gesamte Gehirn aquiriert. Es wurde mit einem Zwischenschichtabstand von $1,5\text{ mm}$ gemessen. Die Dauer der Sequenz betrug 32 Sekunden, so dass mit zwei Messwiederholungen (zwei Mittelungen) eine zusätzliche Messzeit von einer Minute zur Routine entstand.

Die TRSE-EPI-DTI-Sequenz

Zur Erzeugung einer Diffusionswichtung werden die Spins durch zusätzlich geschaltete Gradienten markiert (Kapitel 2.2.3). Im Anschluss muss das verbleibende Signal rasch ausgelesen werden, da es sonst zu Bewegungsartefakten kommen kann, die die Information über die Diffusion der Teilchen schwerwiegend stören würden. Eine geeignete Methode zur Minimierung dieser Bewegungsartefakte und zur Verkürzung der Messzeit ist das Echo Planar Imaging (EPI). Als EPI (Mansfield, 1976) bezeichnet man den Ausleseteil der Sequenz, bei dem das Auslesen der Signale einer gesamten Schicht nach einer einzigen Anregung erfolgen kann (siehe Abbildung 2.7). Das Bild wird innerhalb

eines Bruchteils einer Sekunde erstellt, wodurch Patientenbewegungen “eingefroren” werden (Bammer 2003).

Im Unterschied zu Spin-Echo-Sequenzen zeichnen sich EPI-Sequenzen durch eine geringe Ortsauflösung aus. Aufgrund der Sensitivität der durch Gradientenschaltung erzeugten Signalechos auf Feldinhomogenitäten, z.B. an Luft-Gewebe-Grenzen, treten geometrische Verzerrungen auf (siehe Kapitel 6 Abb. 6.2).

Im Sequenzschema der vorliegenden Arbeit wurde das Twice-Refocused Spin Echo (TRSE) angewandt. Dieses besteht aus einem Schema von zwei 180° HF-Pulsen mit je einem vor- und nachgeschalteten Diffusionsgradienten (doppelte Refokussierung). Diese bewirken ein vermindertes Auftreten von Wirbelströmen (eddy currents), da die Diffusionsgradienten für eine ausreichende Diffusionswichtung weniger stark geschaltet werden müssen, als bei Messungen ohne TRSE.

Besonderheiten des Messvorganges bei Kleinkindern

Die Qualität der MRT-Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern wird stark durch das Ausmaß der Bewegungsartefakte bestimmt. Daher wurden Patienten bis zum Alter von ca. vier Jahren in Narkose gemessen, um diese Artefakte im Rahmen der klinischen MR-Diagnostik weitgehend zu vermeiden. Verwendet wurde vorwiegend das Narkotikum Chloralhydrat. Da die Datenerhebung für diese Studie im Rahmen der klinischen Routine erfolgte, sollte dieser Aspekt hier erwähnt werden, obwohl Bewegungsartefakte für EPI-DTI-Sequenzen eine geringere Rolle spielen.

4.2 Methoden

4.2.1 Berechnung der Daten

ADC_{av} - und FA-Maps wurden unter Verwendung von MatLab (The MathWorks, Natick, Michigan, USA) berechnet. Das Auslesen der Daten für die gelegten ROIs wurde ebenfalls mit dem genannten Programm durchgeführt. Dabei wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum jeder ROI für die Parameter ADC_{av} und FA berechnet und in einer Tabelle archiviert.

4.2.2 Platzierung der ROIs mittels MRIcro

Zur Auswertung der Daten wurden 20 Regions of interest (ROIs) und deren korrespondierende Region der gegenüberliegenden Hemisphäre verwendet (siehe Tab. 4.3 und Abb. 4.3, 4.4, 4.5). Es ist bekannt, dass die Myelinisierung in den einzelnen Gehirnregionen zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung eines Menschen einsetzt und unterschiedlich schnell verläuft (siehe Kapitel 2.1.3). Aus diesem Grund wurden Regionen ausgewählt, die sich in dieser Charakteristik unterscheiden. Ein weiteres Kriterium für die genannten Regionen bestand in der Möglichkeit, die Ergebnisse dieser Arbeit mit schon vorhandenen Publikationen (z.B. Engelbrecht et al. 2002, Forbes et al. 2002a, siehe auch Tabelle 6.3) vergleichen zu können.

Tabelle 4.3: Lokalisation der untersuchten Gehirnregionen. Die Zahlen bezeichnen die in den Abbildungen 4.3-4.5 und Tabellen des Ergebnissteils verwendeten Nummerierungen.

Regions of Interest (ROIs)	
Regionen weißer Substanz	Regionen grauer Substanz
1 Pedunculus cerebellaris medius	2 Hippocampus
3 Pons (anterior)	11 Caput nuclei caudati
4 Pons (posterior)	12 Thalamus
5 Temporale weiße Substanz	16 Inselregion
6 Pedunculus cerebri	
7 Occipitale weiße Substanz	
8 Inferiore frontale weiße Substanz	
9 Corpus callosum (Genu)	
10 Corpus callosum (Splenum)	
13 Capsula interna (Crus anterius)	
14 Capsula interna (Genu)	
15 Capsula interna (Crus posterius)	
17 Ventriculus lateralis	
18 Superiore frontale weiße Substanz	
19 Parietale weiße Substanz	
20 Präzentralregion	

Die Platzierung der ROIs erfolgte für jeden Patienten mittels MRIcro (Rorden University of Nottingham). Die Oberfläche dieses Programms ist in Abbildung 4.6 dargestellt. Zur Charakterisierung der ROIs wurden sowohl das b_0 -Bild, als auch ADC_{av} - und FA-Maps verwendet. Jede Region wurde separat gespeichert. Für manche Patienten konnten aufgrund von Suszeptibilitäts- und Nyquist ghost-Artefakten (siehe 6.5.3) nicht alle Regionen definiert werden.

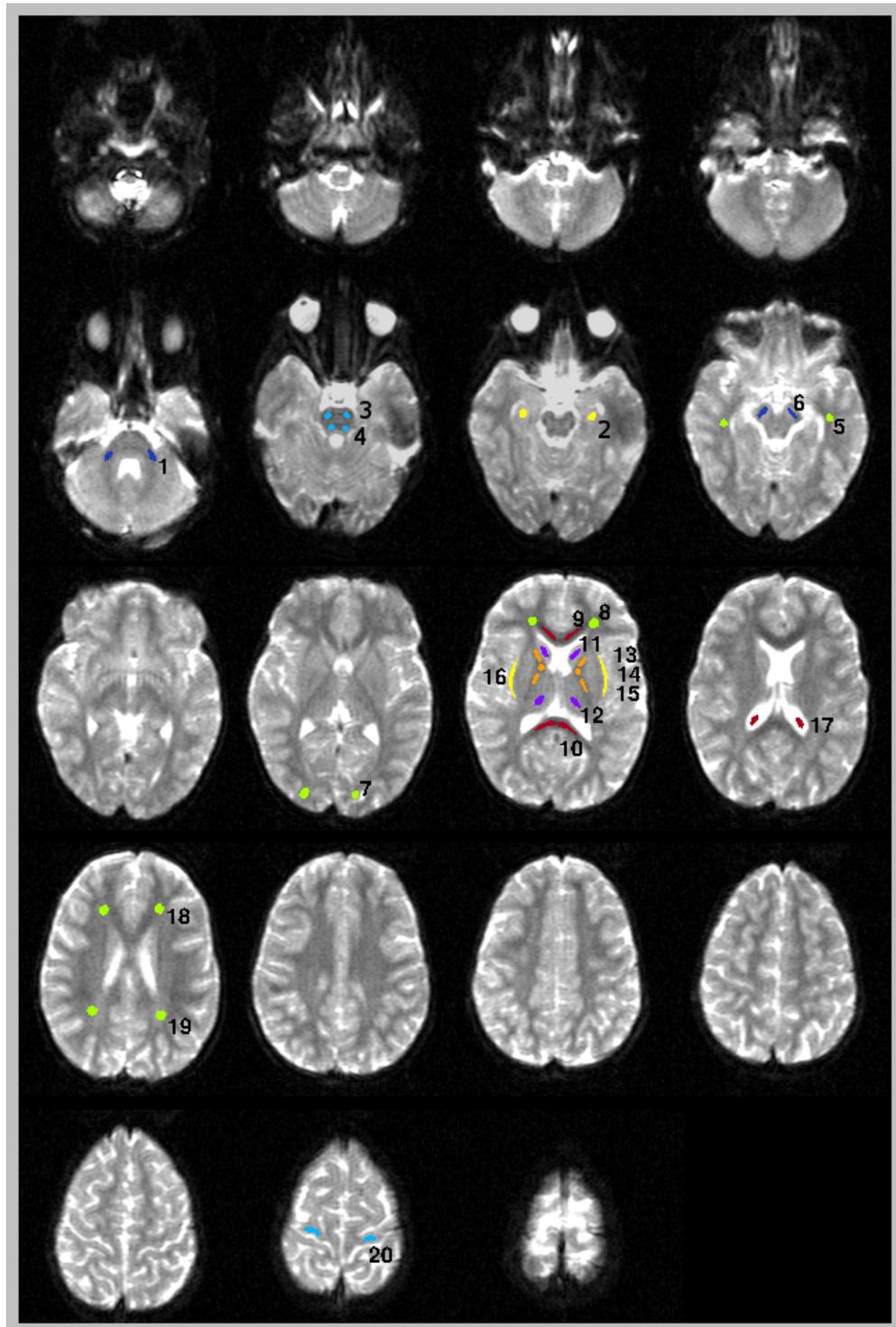


Abbildung 4.3: 40 Regions of Interest dargestellt im b_0 -Bild eines 34 Monate alten Patienten: 1-Pedunculus cerebellaris medius, 2-Hippocampus, 3-Pons (ant.), 4-Pons (post.), 5-Temporale weiße Substanz, 6-Pedunculus cerebri, 7-Occipitale weiße Substanz, 8-Inferiore frontale weiße Substanz, 9-Genu des Corpus callosum, 10-Splenium des Corpus callosum, 11-Caput nuclei caudati, 12-Thalamus, 13-Crus anterior der Capsula interna, 14-Genu der Capsula interna, 15-Crus posterior der Capsula interna, 16-Inselregion, 17-Ventriculus lateralis, 18-Superiore frontale weiße Substanz, 19-Parietale weiße Substanz, 20-Präzentralregion.

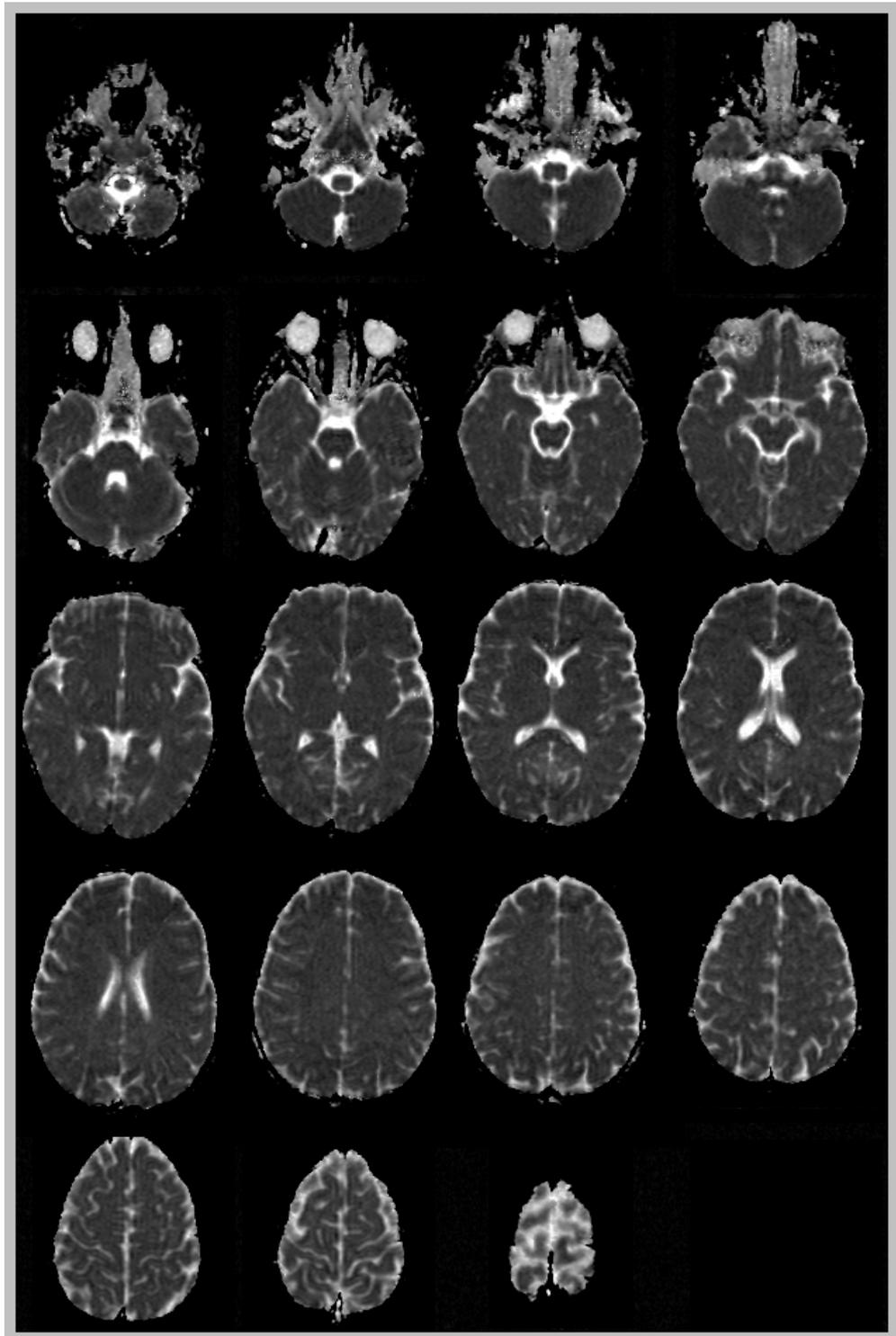


Abbildung 4.4: Das Gehirn im ADC_{av} -Bild. Patientenalter: 34 Monate

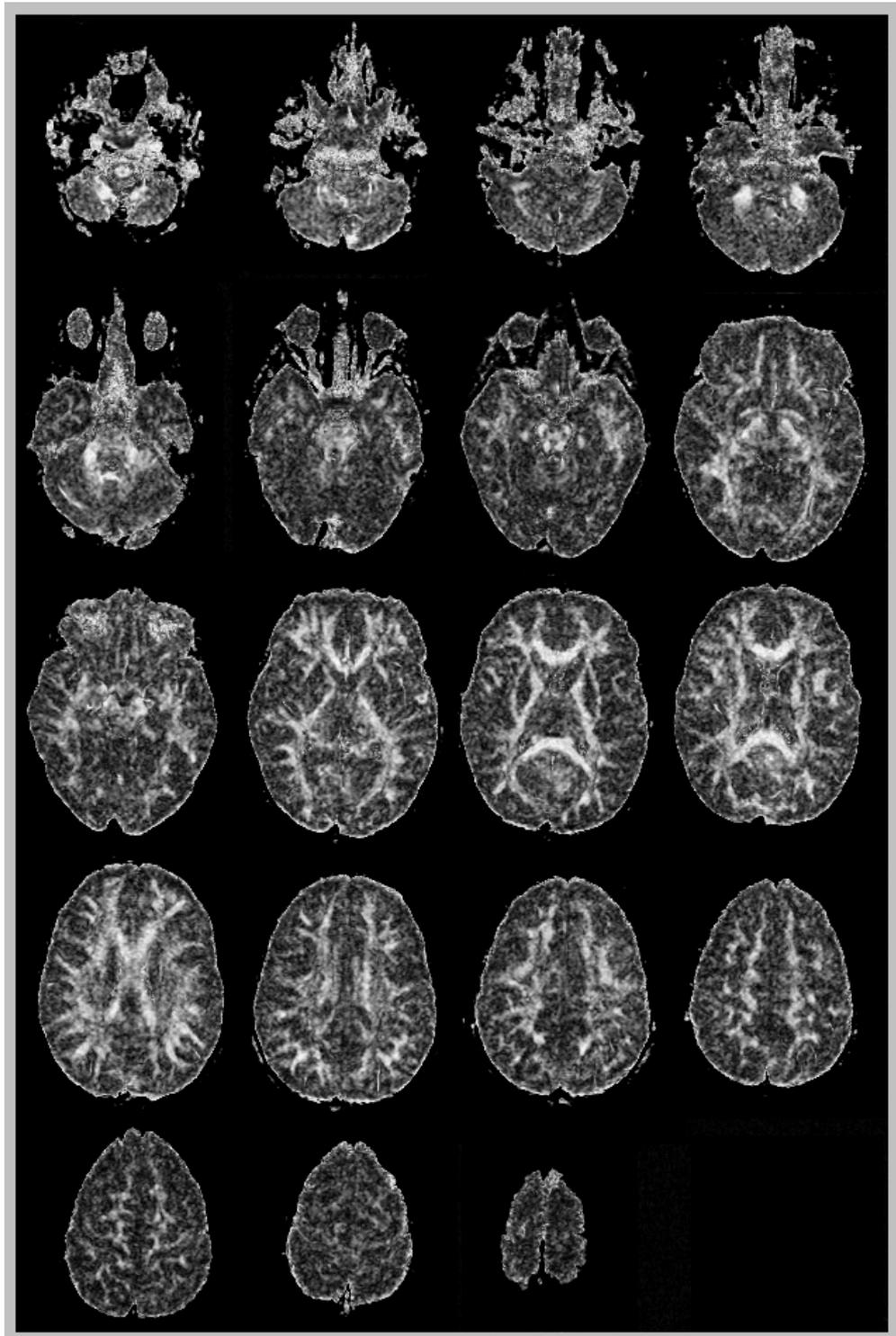


Abbildung 4.5: Das Gehirn im FA-Bild. Patientenalter: 34 Monate

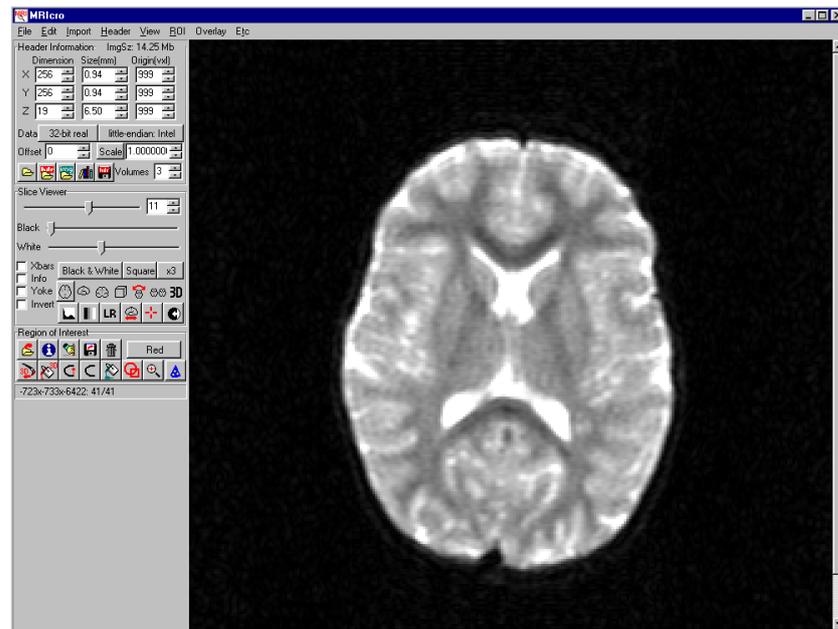


Abbildung 4.6: MRicro, Chris Rorden, University of Nottingham (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html).

4.3 Auswertung

Die Auswertung der untersuchten ROIs erfolgte unter Verwendung des Superior Performance Software Systems (SPSS) Version 12.0.1 und Excel 97 SR-2. Die Daten wurden vor der Auswertung anhand des Tests nach Kolmogorov-Smirnov auf Normalverteilung überprüft. In SPSS werden dafür zur visuellen Bewertung sogenannte Q-Q-Diagramme erstellt. Sie zeigen die Abweichung der Messwerte von einer Geraden an, welche den bei einer Normalverteilung zu erwartenden Werten entspricht.

4.3.1 Die Altersabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten in verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen ADC_{av} - bzw. FA-Werten und dem Alter der Patienten mit Hilfe des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten untersucht. Dieser kommt zur Anwendung, wenn geklärt werden soll, ob es einen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen gibt. Im Gegensatz zum Pearsonschen Korrelationskoeffizienten, der nur für lineare Zusammenhänge geeignet ist, kann der Spearmansche Korrelationskoeffizient auch bei logarithmischen Funktionen angewendet werden. Die Ausprägung des Koeffizi-

enten liegt zwischen -1 und 1, wobei das Vorzeichen die Richtung des Zusammenhangs (negativ, positiv) beschreibt. Bei einer Ausprägung von Null besteht kein Zusammenhang der beiden untersuchten Merkmale. Der p-Wert gibt an, auf welchem Niveau ein Zusammenhang signifikant ist. Dabei zeigt ein 0,01-Niveau eine höhere Signifikanz als ein 0,05-Niveau an. Diese Berechnung wurde ebenfalls für das gesamte Patientenkollektiv, sowie nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.

Zur weiteren Analyse wurden lineare, exponentielle und logarithmische Regressionen durchgeführt und anhand des Bestimmtheitsmaßes (r^2) verglichen, welche Anpassungsfunktion den Verlauf der Daten am besten beschreibt. Das Bestimmtheitsmaß ist dabei ein Maß für die Güte, mit der die berechneten Funktionen die gemessenen Daten beschreiben. Seine Werte liegen zwischen 0 und 1, wobei 0 keine und 1 eine vollständige Übereinstimmung der gemessenen Daten mit der Funktion bezeichnet. Bei einem r^2 -Wert von 0,5 können 50% der gemessenen Datenpunkte allein durch die Funktion beschrieben werden, während die andere Hälfte durch Zufallsfaktoren beeinflusst wird.

Für jede Gehirnregion wurden Graphen zur Darstellung des Altersverlaufs von ADC_{av} - und FA-Werten erstellt. Diese Funktionen zur Beschreibung der gemessenen Daten konnten auch durch mathematische Gleichungen beschrieben werden. Anhand des Anstiegs bzw. Abfalls der Funktionen wird die Stärke des Alterszusammenhangs deutlich. Die Parameter β_1 und γ_1 (siehe Gl. 5.1 und 5.2) geben durch ihren Einfluss auf den Anstieg einer Funktion Auskunft über die Stärke des Alterseinflusses auf ADC_{av} - und FA-Werte. Ist der Betrag dieser Parameter hoch, fällt die Funktion stark ab bzw. steigt stark an und der Einfluss des Patientenalters ist hoch.

4.3.2 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Diffusionskoeffizienten

Für die Untersuchung der Geschlechtsabhängigkeit von ADC_{av} - bzw. FA-Werten unter Berücksichtigung des Patientenalters, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit post-hoc-Testung (Tamhane-T2) durchgeführt. Dazu mussten die Patienten in Gruppen eingeteilt werden, wie in Tabelle 4.4 dargestellt. Bei der Einteilung der Gruppen wurde berücksichtigt, dass bis zum zweiten Lebensjahr die größten Veränderungen bezüglich der Myelinisierung des Gehirns stattfinden. Um jedoch die Verteilung der Patienten in den einzelnen Gruppen so homogen wie möglich zu halten, wurden in der ersten Gruppe auch Patienten bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr eingeschlossen.

Tabelle 4.4: Gruppeneinteilung der Patienten für die Varianzanalyse.

Gruppe	Alter	Anzahl der Patienten
1	0 - 2 Jahre	28
2	3 - 8 Jahre	43
3	9 - 14 Jahre	22
4	15 - 20 Jahre	23

Mit Hilfe der Varianzanalyse kann festgestellt werden, ob Patientenalter und -geschlecht wechselseitig die Änderungen der ADC_{av} - und FA-Werte beeinflussen. Sind Wechselwirkungen zwischen Alter und Geschlecht nachweisbar, müssen die Daten getrennt nach dem Geschlecht und den Altersgruppen ausgewertet werden.

Für die Untersuchung des Alterseinflusses auf die ADC_{av} - und FA-Werte ohne Berücksichtigung des Geschlechts wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit post-hoc-Testung (Tukey-Test) durchgeführt. Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigt in der Post-hoc-Analyse an, ob sich ADC_{av} bzw. FA-Werte in Bezug auf die Altersgruppen auf dem gewählten Signifikanzniveau unterscheiden. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,01$ gewählt. Neben den p -Werten wurde zur Bestimmung der Unterschiede zwischen den Altersgruppen die Darstellung in Untergruppen, sog. "homogene Gruppen", verwendet. Bestehen zwischen den Altersgruppen nur geringe Unterschiede, die nicht auf dem Niveau 0,01 signifikant sind, werden beide Altersgruppe zu einer Untergruppe zusammengefasst. Diese Ergebnisse sind im Kapitel 5.5 dargestellt.

Der Geschlechtseinfluss auf ADC_{av} - und FA-Werte wurde unter Berücksichtigung des Patientenalters mit Hilfe eines t-Tests unabhängiger Stichproben untersucht.

In einigen Veröffentlichungen führten die Autoren zur Untersuchung der Geschlechtsabhängigkeit der ADC_{av} - und FA-Werte einen t-Test ohne Berücksichtigung des Patientenalters durch (Helenius et al. 2002, Naganawa et al. 2003).

4.3.3 Vergleich der Hemisphären

Für die Überprüfung der Fragestellung, ob sich die Hemisphären des Gehirns bezüglich des Diffusionskoeffizienten und des FA-Wertes unterscheiden, wurde ein t-Test unabhängiger Stichproben verwendet. Diese Untersuchung wurde nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.

4.3.4 Vorhersageintervalle

Die Vorhersageintervalle wurden zur besseren Visualisierung in ein halblogarithmisches Diagramm gezeichnet. Dazu wurde der natürliche Logarithmus des Alters jedes Patienten berechnet. Anhand von zwei Beispielpatienten (siehe Tab. 4.2), die aufgrund von Myelinisierungsstörungen nicht in die Studie aufgenommen wurden, sollte überprüft werden, inwiefern als krank eingestufte Patienten außerhalb des Vorhersageintervalls liegen.

5

Ergebnisse

5.1 Größenanalyse der Regions of Interest

Die Gehirnstrukturen, die in dieser Arbeit untersucht werden sollten, wurden manuell unter Verwendung von MRIcro als Regions of Interest definiert. Dabei konnte die Größe der einzelnen ROI an das zu untersuchende Gehirn und die jeweilige Struktur angepasst werden, die sich in Abhängigkeit des Patientenalters unterschieden. Eine Zusammenfassung der minimalen, maximalen und der durchschnittlichen Flächeninhalte für jede Region ist in Tabelle 5.1 dargestellt.

Ausgehend von der inplane-Voxelfläche nach Interpolation von $0,94 \times 0,94 \text{ mm}^2$ betrug der kleinste Flächeninhalt einer ROI 4 mm^2 im Genu der Capsula interna, während die Fläche der größten ROI (Inselregion) 102 mm^2 betrug.

Tabelle 5.1: Die minimalen, maximalen und durchschnittlichen (Mean) Flächeninhalte der Regions of Interest in mm^2 für die linke und rechte Hemisphäre.

Regions of Interest	Fläche - linke Hem.			Fläche - rechts Hem.		
	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean
1 Ped. cerebellaris med.	11	50	29	13	62	30
2 Hippocampus	11	36	24	11	38	24
3 Pons (ant.)	7	27	17	8	30	17
4 Pons (post.)	7	24	15	8	24	15
5 Temporale w.S.	8	56	25	6	54	26
6 Ped. cerebri	11	42	23	9	46	25
7 Occipitale w.S.	11	40	27	12	43	28
8 Inferiore frontale w.S.	14	79	33	16	76	34
9 C. callosum (Genu)	13	66	31	13	71	33
10 C. callosum (Splenium)	13	70	40	13	77	40
11 Ncl. caudatus	9	43	26	9	48	25
12 Thalamus	12	63	33	15	67	35
13 Caps. int. (Crus ant.)	7	35	19	8	35	20
14 Caps. int. (Genu)	4	31	16	7	49	18
15 Caps. int. (Crus post.)	10	42	23	11	49	25
16 Inselregion	20	102	47	18	96	47
17 Ventriculus lateralis	11	47	25	13	55	30
18 Superiore frontale w.S.	13	62	34	15	65	36
19 Parietale w.S.	13	61	36	11	76	37
20 Präzentralregion	7	43	24	9	51	25

5.2 Deskriptive Statistik für ADC_{av} - und FA-Werte

Als Übersicht werden in diesem Abschnitt die Mittelwerte von ADC_{av} - und FA der Region und die entsprechende Standardabweichung σ aufgeführt. Der ADC_{av} wird in Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur (Forbes et al. 2002a, Zhai et al. 2003) in exponentieller Schreibweise dargestellt. Die Werte der fraktionellen Anisotropie sind dimensionslos.

5.2.1 ADC_{av}

Die ADC_{av} -Werte in den Regionen einzelner Patienten variierten zwischen $50 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ in der linken superioren frontalen weißen Substanz und $173 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ im Genu des Corpus callosum. Im Ventrikel wurden Werte um $320 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ ermittelt. Die Werte und Stan-

dardabweichungen der Regionen sind für das gesamte Patientenkollektiv in Tabelle 5.2 dargestellt.

Die Standardabweichungen der ADC_{av} -Werte lagen zwischen 6,54 und $35,29 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$. Bezogen auf die Mittelwerte lag die Abweichung zwischen 7,7 und 17,1%. Die höhere Streuung der Werte fand sich vor allem in der weißen Substanz inferior frontal (15,9 und 16,6%), superior frontal (17,0 und 16,6%) und parietal (18,8 und 15,7%), sowie im Genu des Corpus callosum (17,1 und 16,9%). Im Ventriculus lateralis zeigte sich eine Abweichung der Werte von ca. 10%.

In der Tabelle A.2 des Anhangs sind die Mittelwerte des ADC_{av} getrennt für die vier Altersgruppen dargestellt. Es wird deutlich, dass der ADC_{av} mit zunehmendem Patientenalter fällt. Besonders deutlich war dieses Verhalten im Genu des Corpus callosum und im Thalamus erkennbar.

Diese stetige Abnahme der ADC_{av} -Mittelwerte in den Altersgruppen konnte für nahezu alle Regionen gezeigt werden, mit Ausnahme der Regionen des Pons, des Pedunculus cerebri und des Ventriculus lateralis.

5.2.2 Fraktionelle Anisotropie

Für die fraktionelle Anisotropie konnten Werte zwischen 0,12 im rechten Caput nuclei caudati und 0,95 im rechten Splenium des Corpus callosum gemessen werden. Mittelwerte größer als 0,8 fanden sich in allen vier Regionen des Corpus callosum und den beiden posterioren Regionen der Capsula interna. Ebenfalls einen hohen FA-Wert (0,7-0,8) zeigten das Crus anterius und das Genu der Capsula interna, beide Regionen des Pedunculus cerebri und die vier Regionen des Pons. Die Mittelwerte der anderen Regionen lagen unter 0,6 (siehe Tabelle 5.3).

Die Standardabweichungen der FA-Werte schwankten zwischen 0,04 und 0,13. Die relative Standardabweichung bezogen auf die Mittelwerte lag zwischen 4,7 und 28,3%. Relative Abweichungen über 20% wurden im Hippocampus, dem Caput nuclei caudati, der Inselregion, der Präzentralregion, in einigen Regionen der weißen Substanz und im Ventrikel gefunden.

Ähnlich der Abnahme der ADC_{av} -Werte konnte für die Fraktionelle Anisotropie eine Zunahme zwischen den Altersgruppen gezeigt werden (Tabellen A.2, A.3). Dies war nicht

Tabelle 5.2: ADC_{av} -Werte des gesamten Patientenkollektivs (Minima, Maxima, Mittelwerte (Mean) und Standardabweichung σ). Alle Werte mit Ausnahme der relativen Standardabweichung sind in $10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ angegeben.

ADC_{av} -Werte [$\frac{mm^2}{s}$]	links					rechts				
	Minima	Maxima	Mean	σ	σ in %	Minima	Maxima	Mean	σ	σ in %
1 Ped. cerebellaris med.	59,26	119,99	90,05	10,28	11,4	63,75	121,55	87,00	9,56	11,0
2 Hippocampus	74,23	128,13	93,99	9,12	9,7	75,64	115,90	93,61	8,37	8,9
3 Pons (ant.)	57,45	119,93	82,83	12,71	15,3	60,48	125,72	81,88	11,90	14,5
4 Pons (post.)	64,42	107,38	82,36	7,89	9,6	64,26	98,63	81,95	7,74	9,4
5 Temporale w.S.	64,30	132,55	89,52	10,31	11,5	61,95	134,24	89,55	11,28	12,6
6 Ped. cerebri	74,93	118,22	91,72	8,18	8,9	74,65	118,26	92,27	8,14	8,8
7 Occipitale w.S.	59,85	132,30	82,90	11,55	13,9	57,01	119,49	82,33	10,04	12,2
8 Inferiore frontale w.S.	62,37	140,65	85,72	13,60	15,9	61,50	155,46	86,41	14,36	16,6
9 C. callosum (Genu)	72,62	172,84	98,43	16,86	17,1	68,33	163,93	95,66	16,17	16,9
10 C. callosum (Splenum)	76,37	151,18	106,17	11,90	11,2	75,53	145,97	96,14	12,56	13,1
11 Ncl. caudatus	61,22	112,76	77,31	9,58	12,4	61,92	107,47	77,04	9,24	12,0
12 Thalamus	71,83	104,74	83,21	6,54	7,9	69,37	102,87	83,79	7,02	8,4
13 Caps. int. (Crus ant.)	70,34	108,93	84,95	8,52	10,0	69,70	110,80	84,28	8,03	9,5
14 Caps. int. (Genu)	75,55	110,58	91,32	7,07	7,7	76,89	109,74	90,84	7,45	8,2
15 Caps. int. (Crus post.)	70,01	105,74	83,56	7,32	8,8	72,14	105,61	83,97	6,97	8,3
16 Inselregion	72,09	115,92	89,89	8,00	8,9	73,05	115,07	89,65	7,52	8,4
17 Ventriculus lateralis	195,25	413,73	328,29	35,29	10,8	215,07	406,11	317,81	34,44	10,8
18 Superiore frontale w.S.	50,40	139,77	87,03	14,87	17,1	58,25	145,47	87,12	14,42	16,6
19 Parietale w.S.	62,73	152,48	93,39	15,70	16,8	60,29	144,77	94,80	14,86	15,7
20 Präzentralregion	60,37	111,86	86,18	9,93	11,5	60,73	116,60	86,10	10,64	12,4

Tabelle 5.3: FA-Werte des gesamten Patientenkollektivs (Minima, Maxima, Mittelwerte (Mean) und Standardabweichung).

FA-Werte	links				rechts					
	Min	Max	Mean	σ	σ in %	Min	Max	Mean	σ	σ in %
1 Ped. cerebellaris med.	0,57	0,94	0,86	0,06	6,9	0,43	0,94	0,85	0,08	9,1
2 Hippocampus	0,16	0,65	0,33	0,09	28,3	0,17	0,59	0,33	0,08	25,9
3 Pons (ant.)	0,27	0,91	0,72	0,13	18,5	0,35	0,92	0,71	0,13	18,8
4 Pons (post.)	0,43	0,90	0,76	0,09	11,5	0,46	0,88	0,75	0,08	10,8
5 Temporale w.S.	0,26	0,84	0,67	0,10	15,0	0,42	0,85	0,67	0,09	13,1
6 Pedunculus cerebri	0,36	0,92	0,77	0,12	15,9	0,48	0,93	0,78	0,11	13,5
7 Occipitale w.S.	0,29	0,86	0,58	0,12	21,4	0,29	0,79	0,56	0,12	20,6
8 Inferiore frontale w.S.	0,27	0,80	0,57	0,11	19,6	0,26	0,86	0,56	0,12	22,0
9 C. callosum (Genu)	0,54	0,95	0,86	0,06	6,4	0,58	0,94	0,86	0,07	7,9
10 C. callosum (Splenum)	0,63	0,94	0,86	0,04	4,7	0,62	0,95	0,87	0,05	6,2
11 Ncl. caudatus	0,15	0,60	0,34	0,08	24,9	0,12	0,64	0,36	0,08	22,1
12 Thalamus	0,23	0,69	0,44	0,08	17,5	0,21	0,63	0,45	0,08	17,9
13 Caps. int. (Crus ant.)	0,46	0,91	0,77	0,10	12,5	0,52	0,90	0,79	0,07	8,8
14 Caps. int. (Genu)	0,54	0,89	0,79	0,07	8,4	0,58	0,90	0,79	0,06	7,2
15 Caps. int. (Crus post.)	0,48	0,91	0,82	0,06	7,7	0,52	0,93	0,83	0,07	8,3
16 Inselregion	0,18	0,65	0,32	0,07	20,8	0,18	0,56	0,31	0,06	18,1
17 Ventriculus lateralis	0,17	0,54	0,37	0,08	22,1	0,19	0,56	0,36	0,08	22,6
18 Superiore frontale w.S.	0,28	0,74	0,53	0,11	20,7	0,23	0,79	0,57	0,11	19,8
19 Parietale w.S.	0,30	0,82	0,56	0,12	20,6	0,31	0,84	0,56	0,11	19,8
20 Präzentralregion	0,21	0,75	0,47	0,13	27,7	0,16	0,79	0,48	0,13	26,5

für die Mittelwerte im Hippocampus, dem Genu des Corpus callosum und im Ventrikel nachweisbar. Im Ventrikel wurden durchschnittliche FA-Werte zwischen 0,33 und 0,35 gemessen. Ähnliche Werte zeigten auch der Hippocampus, die Inselregion und das Caput nuclei caudati.

5.3 Altersabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten

5.3.1 Der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient

In Tabelle 5.4 sind die Spearmanschen Korrelationskoeffizienten und deren p -Werte für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Patientenalter und ADC_{av} - bzw. FA-Werten dargestellt.

Tabelle 5.4: Darstellung der Spearmanschen Korrelationskoeffizienten und deren p -Werte für die Korrelation des Patientenalters mit ADC_{av} - und FA-Werten.

Spearmanscher Korrelationskoeffizient r	ADC_{av}			FA		
	links	rechts	p (li/re)	links	rechts	p (li/re)
1 Ped. cerebellaris med.	-0,222	-0,284	0,05/0,01	0,267	0,305	0,01
2 Hippocampus	-0,415	-0,523	0,01	-0,031	0,047	n.s.
3 Pons (ant.)	-0,137	-0,175	n.s.	0,608	0,661	0,01
4 Pons (post.)	-0,080	-0,074	n.s.	0,582	0,547	0,01
5 Temporale w.S.	-0,800	-0,749	0,01	0,409	0,383	0,01
6 Ped. cerebri	-0,182	-0,182	n.s.	0,668	0,492	0,01
7 Occipitale w.S.	-0,617	-0,587	0,01	0,605	0,516	0,01
8 Inferiore frontale w.S.	-0,772	-0,792	0,01	0,497	0,490	0,01
9 C. callosum (Genu)	-0,467	-0,376	0,01	0,049	0,178	n.s.
10 C. callosum (Splenium)	-0,348	-0,421	0,01	0,276	0,282	0,01
11 Ncl. caudatus	-0,782	-0,776	0,01	0,358	0,158	0,01/n.s.
12 Thalamus	-0,716	-0,637	0,01	0,188	0,400	0,05/0,01
13 Caps. int. (Crus ant.)	-0,549	-0,536	0,01	0,504	0,488	0,01
14 Caps. int. (Genu)	-0,278	-0,336	0,01	0,225	0,418	0,05/0,01
15 Caps. int. (Crus post.)	-0,607	-0,640	0,01	0,571	0,632	0,01
16 Inselregion	-0,628	-0,722	0,01	0,309	0,075	0,01/n.s.
17 Ventriculus lateralis	-0,047	-0,049	n.s.	-0,038	-0,015	n.s.
18 Superiore frontale w.S.	-0,844	-0,851	0,01	0,599	0,596	0,01
19 Parietale w.S.	-0,769	-0,779	0,01	0,457	0,646	0,01
20 Präzentralregion	-0,735	-0,820	0,01	0,601	0,620	0,01

Ein signifikanter Zusammenhang zum Patientenalter konnte für die ADC_{av} -Werte anhand des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten in 32 ROIs nachgewiesen werden. Besonders hohe Korrelationkoeffizienten zeigten die Regionen der inferioren und superioren frontalen weißen Substanz, der temporalen, occipitalen und parietalen weißen Substanz, der Thalamus, das Caput nuclei caudati, das Crus anterius und posterius der Capsula interna, die Präzentralregion und die Inselregion. Keine signifikante Korrelation zum Patientenalter wurde für die Regionen des Pons, des Pedunculus cerebri und des Ventriculus lateralis gefunden.

In 32 Regionen, teilweise andere als für die ADC_{av} -Werte, konnte ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Verhalten der FA-Werte festgestellt werden. Sehr hohe Korrelationen wiesen folgende Regionen auf: die Regionen des Pons, des Pedunculus cerebri, der Präzentralregionen, der Regionen der occipitalen, parietalen und superioren frontalen weißen Substanz, sowie des Crus anterius und posterius der Capsula interna. Zu den Regionen, die keinen Alterseinfluss aufwiesen gehörten der Hippocampus, das Genu des Corpus callosum sowie die rechten ROIs des Nucleus caudatus und der Inselregion.

5.3.2 Logarithmusfunktionen

Die Daten, der in die Studie aufgenommen 116 Patienten wurden mit den in Kapitel 4 dargestellten statistischen Tests ausgewertet. Unter Verwendung der Q-Q-Diagramme (siehe Abschnitt 4.3) konnte die Annahme einer Normalverteilung der Patientendaten sowohl für ADC_{av} als auch FA bestätigt werden.

Das Bestimmtheitsmaß r^2

Zunächst wurden die ADC_{av} - und FA-Werte auf ihren Zusammenhang mit dem Alter der Patienten überprüft und getestet, ob lineare, exponentielle oder logarithmische Anpassungsfunktionen die Daten besser beschreiben. Dazu wurden drei Regressionsanalysen durchgeführt und die berechneten Bestimmtheitsmaße (r^2) verglichen. Die r^2 -Werte der logarithmischen Anpassungsfunktionen waren für nahezu alle untersuchten Regionen höher (siehe Tabellen 5.5 und 5.6). Aus diesem Grund wurden im weiteren Verlauf der Arbeit und zur graphischen Darstellung der Messdaten grundsätzlich logarithmische Funktionen verwendet.

5 Ergebnisse

Tabelle 5.5: Gegenüberstellung der Bestimmtheitsmaße (r^2) linearer, exponentieller und logarithmischer Anpassungsfunktionen für die ADC_{av} -Werte.

r^2 für ADC_{av} Region		links			rechts		
		lin	exp	log	lin	exp	log
1	Ped. cerebellaris med.	0,065	0,072	0,058	0,092	0,093	0,064
2	Hippocampus	0,170	0,176	0,227	0,177	0,178	0,307
3	Pons (ant.)	0,003	0,003	0,066	0,001	0,001	0,073
4	Pons (post.)	0,002	0,001	0,028	0,000	0,001	0,030
5	Temporale w.S.	0,483	0,522	0,713	0,420	0,457	0,748
6	Ped. cerebri	0,003	0,005	0,074	0,000	0,001	0,011
7	Occipitale w.S.	0,276	0,291	0,631	0,298	0,305	0,600
8	Inferiore frontale w.S.	0,469	0,517	0,820	0,449	0,517	0,812
9	C. callosum (Genu)	0,261	0,264	0,427	0,165	0,170	0,357
10	C. callosum (Splenum)	0,129	0,133	0,148	0,224	0,229	0,297
11	Ncl. caudatus	0,457	0,488	0,716	0,444	0,465	0,726
12	Thalamus	0,419	0,427	0,557	0,373	0,376	0,480
13	Caps.int. (Crus ant.)	0,367	0,374	0,517	0,275	0,275	0,551
14	Caps.int. (Genu)	0,151	0,153	0,221	0,120	0,125	0,186
15	Caps.int. (Crus post.)	0,292	0,294	0,472	0,345	0,348	0,496
16	Inselregion	0,331	0,336	0,643	0,471	0,486	0,765
17	Ventriculus lateralis	0,001	0,001	0,017	0,002	0,002	0,014
18	Superiore frontale w.S.	0,478	0,524	0,839	0,486	0,544	0,861
19	Parietale w.S.	0,505	0,548	0,720	0,547	0,587	0,796
20	Präzentralregion	0,464	0,480	0,545	0,605	0,622	0,647

Das Bestimmtheitsmaß r^2 für logarithmische Anpassungsfunktionen ergab eine gute Übereinstimmung mit den ADC_{av} -Werten ($r^2 > 0,5$) für 20 der 40 untersuchten Regionen (Marklager inferior und superior frontal, parietal, temporal und occipital, Caput nuclei caudati, Thalamus, Inselregion, Präzentralregion, Crus anterius der Capsula interna). Im Ventriculus lateralis ist das Bestimmtheitsmaß mit $r^2 = 0,02$ sehr klein (Tab. 5.5). Bei der Betrachtung der FA-Werte wiesen die Regionen der Capsula interna, Pons, Pedunculus cerebri sowie frontale und parietale weiße Substanz Bestimmtheitsmaße größer als 0,5 auf. Auch für die FA ist r^2 für den Ventrikel sehr gering (Tab. 5.6).

Tabelle 5.6: Gegenüberstellung der Bestimmtheitsmaße (r^2) linearer, exponentieller und logarithmischer Anpassungsfunktionen für die FA-Werte.

r^2 für FA Region		links			rechts		
		lin	exp	log	lin	exp	log
1	Ped. cerebellaris med.	0,065	0,065	0,261	0,104	0,101	0,469
2	Hippocampus	0,001	0,002	0,019	0,002	0,005	0,008
3	Pons (ant.)	0,343	0,302	0,541	0,421	0,389	0,546
4	Pons (post.)	0,254	0,224	0,473	0,303	0,281	0,527
5	Temporale w.S.	0,184	0,179	0,360	0,159	0,163	0,262
6	Ped. cerebri	0,337	0,304	0,563	0,259	0,262	0,471
7	Occipitale w.S.	0,317	0,331	0,495	0,191	0,202	0,327
8	Inferiore frontale w.S.	0,210	0,216	0,389	0,185	0,194	0,343
9	C. callosum (Genu)	0,033	0,038	0,286	0,100	0,105	0,427
10	C. callosum (Splenum)	0,092	0,09	0,230	0,125	0,125	0,313
11	Ncl. caudatus	0,136	0,151	0,203	0,010	0,024	0,078
12	Thalamus	0,034	0,04	0,108	0,130	0,145	0,288
13	Caps.int. (Crus ant.)	0,206	0,212	0,514	0,210	0,208	0,498
14	Caps.int. (Genu)	0,084	0,094	0,447	0,183	0,184	0,542
15	Caps.int. (Crus post.)	0,237	0,217	0,486	0,306	0,287	0,546
16	Inselregion	0,103	0,104	0,155	0,018	0,027	0,116
17	Ventriculus lateralis	0,001	0,001	0,023	0,002	0,001	0,003
18	Superiore frontale w.S.	0,269	0,27	0,371	0,311	0,305	0,535
19	Parietale w.S.	0,247	0,254	0,332	0,435	0,429	0,517
20	Präzentralregion	0,337	0,336	0,375	0,394	0,364	0,456

Die Parameter β_1 und γ_1

Abbildung 5.1 zeigt den Verlauf der ADC_{av} - und FA-Werte in der frontalen weißen Substanz über das Patientenalter. Es wird ersichtlich, dass der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC_{av}) mit zunehmendem Alter der Patienten abfällt, während die fraktionelle Anisotropie (FA) ansteigt. Eine Ausnahme bilden die Ventrikel. Die Anpassungsfunktionen dieser Graphen werden durch folgende Gleichungen charakterisiert:

$$ADC_{av}(x) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(x) \quad (5.1)$$

$$FA(x) = \gamma_0 + \gamma_1 \cdot \ln(x) \quad (5.2)$$

Die Variable x steht für das Alter der Patienten in Jahren. Die Parameter β_0, γ_0 und β_1, γ_1 charakterisieren die Anpassungsfunktion eindeutig. Wichtig für einen Vergleich der Graphen untereinander sind vor allem β_1 bzw. γ_1 , da sie maßgeblich den Anstieg

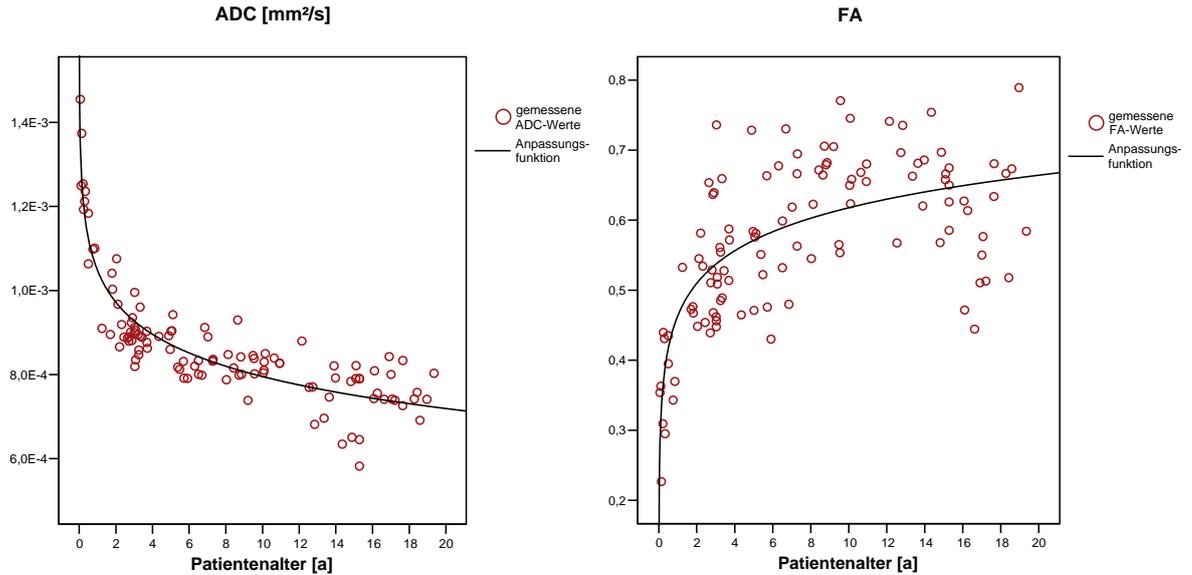


Abbildung 5.1: Logarithmischer Abfall des ADC_{av} und logarithmischer Anstieg der FA mit dem Alter in Jahren (a) am Beispiel der rechten frontalen weißen Substanz.

der Graphen beeinflussen und damit eine Aussage über die Stärke des Abfalls bzw. Anstiegs von ADC_{av} und FA in Abhängigkeit vom Patiententalter geben (Ableitung der Logarithmusfunktion: $ADC'_{av} = \frac{\beta_1}{x}$). In Tabelle 5.7 sind β_0 und β_1 , sowie γ_0 und γ_1 für die untersuchten Regionen zusammengefasst.

In den Tabellen 5.8 und 5.9 wurden die β_1 - und γ_1 -Werte aller Regionen so der Größe nach sortiert, dass Regionen mit starken Veränderungen für ADC_{av} - und FA-Werte in den Tabellen oben stehen. Dabei ist zu beachten, dass die größten Änderungen der ADC_{av} -Werte bei kleinsten β_1 -Werten vorlagen. Für die FA-Werte zeigten die größten γ_1 -Werte die stärksten altersbezogenen Änderungen an. Starke Veränderungen des ADC_{av} mit dem Patiententalter zeigten vor allem die Regionen der weißen Substanz (temporale, occipitale, parietale und frontale weiße Substanz), das Genu des Corpus callosum, die Präzentralregion und das Caput nuclei caudati. Geringe Veränderungen konnten in den Regionen des Thalamus, Hippocampus, Pons, Pedunculus cerebri, Pedunculus cerebellaris medius und im Genu der Capsula interna festgestellt werden.

Für die FA-Werte waren starke Veränderungen im Pons (ant.), in der Präzentralregion, dem Pedunculus cerebri und den Regionen der weißen Substanz zu finden. Geringgradige Veränderungen zeigten der Thalamus, der Hippocampus, das Caput nuclei caudati und das Corpus callosum.

Tabelle 5.7: Übersicht über die β_0/γ_0 - und β_1/γ_1 -Werte der ROIs für beide Diffusionskoeffizienten.

	β_0			β_1			ADC _{av} [$\frac{mm^2}{s}$]			FA		
	links	rechts		links	rechts		links	rechts		links	rechts	
1 Ped. cerebellaris med.	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-1,95 \cdot 10^{-5}$	$-2,00 \cdot 10^{-5}$		0,82	0,78		0,03	0,05	
2 Hippocampus	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-3,62 \cdot 10^{-5}$	$-3,83 \cdot 10^{-5}$		0,31	0,32		0,01	0,01	
3 Pons (ant.)	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-2,55 \cdot 10^{-5}$	$-2,61 \cdot 10^{-5}$		0,59	0,59		0,08	0,08	
4 Pons (post.)	$80 \cdot 10^{-5}$	$80 \cdot 10^{-5}$		$-1,16 \cdot 10^{-5}$	$-1,08 \cdot 10^{-5}$		0,69	0,68		0,05	0,05	
5 Temporale w.S.	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-7,01 \cdot 10^{-5}$	$-7,79 \cdot 10^{-5}$		0,59	0,61		0,05	0,04	
6 Ped. cerebri	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-1,84 \cdot 10^{-5}$	$-0,71 \cdot 10^{-5}$		0,65	0,68		0,07	0,06	
7 Occipitale w.S.	$100 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-7,71 \cdot 10^{-5}$	$-6,22 \cdot 10^{-5}$		0,46	0,47		0,07	0,06	
8 Inferiore frontale w.S.	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-10,42 \cdot 10^{-5}$	$-11,10 \cdot 10^{-5}$		0,48	0,47		0,06	0,06	
9 C. callosum (Genu)	$110 \cdot 10^{-5}$	$110 \cdot 10^{-5}$		$-8,62 \cdot 10^{-5}$	$-7,43 \cdot 10^{-5}$		0,82	0,80		0,03	0,04	
10 C. callosum (Splenum)	$110 \cdot 10^{-5}$	$110 \cdot 10^{-5}$		$-3,89 \cdot 10^{-5}$	$-5,88 \cdot 10^{-5}$		0,83	0,83		0,02	0,03	
11 Ncl. caudatus	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-6,87 \cdot 10^{-5}$	$-6,57 \cdot 10^{-5}$		0,29	0,33		0,03	0,02	
12 Thalamus	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-4,01 \cdot 10^{-5}$	$-4,01 \cdot 10^{-5}$		0,40	0,39		0,02	0,04	
13 Caps. int. (Crus ant.)	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-5,13 \cdot 10^{-5}$	$-5,01 \cdot 10^{-5}$		0,67	0,73		0,06	0,04	
14 Caps. int. (Genu)	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-2,80 \cdot 10^{-5}$	$-2,79 \cdot 10^{-5}$		0,73	0,74		0,04	0,03	
15 Caps. int. (Crus post.)	$90 \cdot 10^{-5}$	$90 \cdot 10^{-5}$		$-4,21 \cdot 10^{-5}$	$-4,06 \cdot 10^{-5}$		0,76	0,76		0,04	0,04	
16 Inselrinde	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-5,22 \cdot 10^{-5}$	$-5,21 \cdot 10^{-5}$		0,29	0,29		0,02	0,01	
17 Ventriculus lateralis	$330 \cdot 10^{-5}$	$320 \cdot 10^{-5}$		$3,47 \cdot 10^{-5}$	$3,18 \cdot 10^{-5}$		0,36	0,37		0,01	0,00	
18 Superiore frontale w.S.	$100 \cdot 10^{-5}$	$110 \cdot 10^{-5}$		$-10,59 \cdot 10^{-5}$	$-11,03 \cdot 10^{-5}$		0,44	0,46		0,05	0,07	
19 Parietale w.S.	$110 \cdot 10^{-5}$	$110 \cdot 10^{-5}$		$-11,07 \cdot 10^{-5}$	$-10,81 \cdot 10^{-5}$		0,47	0,46		0,06	0,06	
20 Präzentralregion	$100 \cdot 10^{-5}$	$100 \cdot 10^{-5}$		$-6,08 \cdot 10^{-5}$	$-7,41 \cdot 10^{-5}$		0,36	0,38		0,07	0,07	

5 Ergebnisse

Tabelle 5.8: Reihenfolge der Regionen anhand der β_1 -Werte für den Diffusionskoeffizienten ADC_{av} . Die markierten Regionen wiesen r^2 -Werte über 0,5 auf und zeigen eine gute Beschreibung der Messdaten durch die Anpassungsfunktionen an.

Region	Hemisphäre	β_1 in mm^2/s
Inferiore frontale w.S.	rechts	$-11,1 \cdot 10^{-5}$
Parietale w.S.	links	$-11,1 \cdot 10^{-5}$
Superiore frontale w.S.	rechts	$-11,0 \cdot 10^{-5}$
Parietale w.S.	rechts	$-10,8 \cdot 10^{-5}$
Superiore frontale w.S.	links	$-10,6 \cdot 10^{-5}$
Inferiore frontale w.S.	links	$-10,4 \cdot 10^{-5}$
C. callosum (Genu)	links	$-8,6 \cdot 10^{-5}$
Temporale w.S.	rechts	$-7,8 \cdot 10^{-5}$
Occipitale w.S.	links	$-7,7 \cdot 10^{-5}$
C. callosum (Genu)	rechts	$-7,4 \cdot 10^{-5}$
Präzentralregion	rechts	$-7,4 \cdot 10^{-5}$
Temporale w.S.	links	$-7,0 \cdot 10^{-5}$
Ncl. caudatus	links	$-6,9 \cdot 10^{-5}$
Ncl. caudatus	rechts	$-6,6 \cdot 10^{-5}$
Occipitale w.S.	rechts	$-6,2 \cdot 10^{-5}$
Präzentralregion	links	$-6,1 \cdot 10^{-5}$
C. callosum (Splenum)	rechts	$-5,9 \cdot 10^{-5}$
Inselregion	links	$-5,2 \cdot 10^{-5}$
Inselregion	rechts	$-5,2 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Crus ant.)	links	$-5,1 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Crus ant.)	rechts	$-5,0 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Crus post.)	links	$-4,2 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Crus post.)	rechts	$-4,1 \cdot 10^{-5}$
Thalamus	rechts	$-4,0 \cdot 10^{-5}$
Thalamus	links	$-4,0 \cdot 10^{-5}$
C. callosum (Splenum)	links	$-3,9 \cdot 10^{-5}$
Hippocampus	rechts	$-3,8 \cdot 10^{-5}$
Hippocampus	links	$-3,6 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Genu)	links	$-2,8 \cdot 10^{-5}$
Caps. int. (Genu)	rechts	$-2,8 \cdot 10^{-5}$
Pons (ant.)	rechts	$-2,6 \cdot 10^{-5}$
Pons (ant.)	links	$-2,5 \cdot 10^{-5}$
Ped. cerebellaris med.	rechts	$-2,0 \cdot 10^{-5}$
Ped. cerebellaris med.	links	$-1,9 \cdot 10^{-5}$
Ped. cerebri	links	$-1,8 \cdot 10^{-5}$
Pons (post.)	links	$-1,2 \cdot 10^{-5}$
Pons (post.)	rechts	$-1,1 \cdot 10^{-5}$
Ped. cerebri	rechts	$-,7 \cdot 10^{-5}$
Ventriculus lateralis	rechts	$3,2 \cdot 10^{-5}$
Ventriculus lateralis	links	$3,5 \cdot 10^{-5}$

5 Ergebnisse

Tabelle 5.9: Reihenfolge der Regionen anhand der γ_1 -Werte für die fraktionelle Anisotropie (FA). Die markierten Regionen wiesen r^2 -Werte über 0,5 auf und zeigen eine gute Beschreibung der Messdaten durch die Anpassungsfunktionen an.

Region	Hemisphäre	γ_1
Pons (ant.)	rechts	0,0825
Pons (ant.)	links	0,0813
Ped. cerebri	links	0,0744
Occipitale w.S.	links	0,0742
Präzentralregion	rechts	0,0716
Superiore frontale w.S.	rechts	0,0685
Präzentralregion	links	0,0661
Parietale w.S.	rechts	0,0644
Inferiore frontale w.S.	rechts	0,0600
Ped. cerebri	rechts	0,0579
Inferiore frontale w.S.	links	0,0575
Caps. int. (Crus ant.)	links	0,0571
Parietale w.S.	links	0,0551
Occipitale w.S.	rechts	0,0550
Superiore frontale w.S.	links	0,0528
Temporale w.S.	links	0,0524
Pons (post.)	links	0,0494
Ped. cerebellaris med.	rechts	0,0477
Pons (post.)	rechts	0,0474
Caps. int. (Crus post.)	rechts	0,0425
Caps. int. (Crus ant.)	rechts	0,0401
Temporale w.S.	rechts	0,0379
Caps. int. (Crus post.)	links	0,0375
C. callosum (Genu)	rechts	0,0370
Thalamus	rechts	0,0361
Caps. int. (Genu)	links	0,0360
Caps. int. (Genu)	rechts	0,0345
Ncl. caudatus	links	0,0307
C. callosum (Splenum)	rechts	0,0273
Ped. cerebellaris med.	links	0,0262
C. callosum (Genu)	links	0,0254
Inselregion	links	0,0220
Thalamus	links	0,0207
Ncl. caudatus	rechts	0,0188
C. callosum (Splenum)	links	0,0175
Inselregion	rechts	0,0130
Ventriculus lateralis	links	0,0100
Hippocampus	links	0,0097
Hippocampus	rechts	0,0061
Ventriculus lateralis	rechts	0,0038

Ein Vergleich des Verhaltens der ADC_{av} - und FA-Werte bezüglich des Patientenalters, zeigte keine eindeutige Proportionalität. Aus diesem Grund wurden die ROIs den in Tabelle 5.10 dargestellten Kategorien zugeordnet.

Tabelle 5.10: Einteilung der ROIs anhand der Stärke der Veränderungen für ADC_{av} - und FA-Werte

-
1. starke Betragsänderungen der ADC_{av} - und der FA-Werte (Präzentralregion, occipitale, parietale, sowie superiore und inferiore frontale weiße Substanz)
 2. starke Betragsänderungen der ADC_{av} -Werte, geringe für die FA-Werte (Genu des Corpus callosum, Caput nuclei caudati)
 3. starke Betragsänderungen der FA-Werte, geringe für die ADC_{av} -Werte (anteriore Ponsregionen, Pedunculus cerebri)
-

Vorhersageintervalle

Die Vorhersageintervalle wurden erstellt, um bei Patienten, die in der konventionellen Bildgebung keine pathologischen Befunde zeigen, durch quantitative Messung der ADC_{av} - und FA-Werte mögliche Reifungsstörungen erkennbar zu machen. Patienten, deren Daten außerhalb der erstellten Konfidenzintervalle liegen, könnten mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% pathologische Befunde aufweisen. Zu beachten ist, dass die Vorhersageintervalle in SPSS nur für lineare Funktionen erstellt werden konnten. Aus diesem Grund wurden die Vorhersageintervalle in einem halblogarithmischen Diagramm als Gerade dargestellt (siehe Abb. 5.2). Im Anhang sind die Vorhersageintervalle aller Regionen des gesamten Patientenkollektivs zusammengefasst.

Die Vorhersageintervalle wurden anhand von zwei Patienten, die nicht die in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen konnten, überprüft (Patientendaten siehe Abschnitt 4.3.4). Die Überprüfung erfolgte unter Verwendung von überlagerten Streudiagrammen, welche im Anschluss mit den Vorhersageintervallen verglichen wurden. Abbildung 5.2 zeigt exemplarisch für die superiore frontale weiße Substanz die Lage der ADC_{av} - bzw. FA-Werte der Kontrollpatienten in Bezug zu den Referenzkurven.

5 Ergebnisse

Bei der Überprüfung der ADC_{av} -Werte lag für Patient 1 der ADC_{av} des linken Thalamus außerhalb des Vorhersageintervalls. Patient 2 zeigte Auffälligkeiten in der rechten Capsula interna (ant.), dem dorsalen Anteil des linken Pons und in beiden Regionen des Caput nuclei caudati. Anhand der FA-Werte lagen die Kontrollpatienten zudem in Regionen der weißen Substanz, des Corpus callosum, der Capsula interna und dem Pedunculus cerebellaris medius außerhalb des 95%-Vorhersageintervalls. Diese Regionen sind in Tabelle 5.11 dargestellt.

Tabelle 5.11: Übersicht über die Regionen, in denen die FA-Werte der Kontrollpatienten außerhalb des 95%-Vorhersageintervalls lagen.

Patient 1	Patient 2
3 Pons (ant.) - re	1 Ped. cerebellaris med. - re
4 Pons (post.) -li/re	4 Pons (post.) -li/re
7 Occipitale w.S. - li	13 Caps. int. (Crus ant.) - re
10 C. callosum (Splenum) - li	14 Caps. int. (Genu) - re
15 Caps. int. (Crus post.) - li	15 Caps. int. (Crus post.) - li
	17 Ventriculus lat. li/re
	18 Superiore frontale w.S. - li/re
	19 Parietale w.S. - li

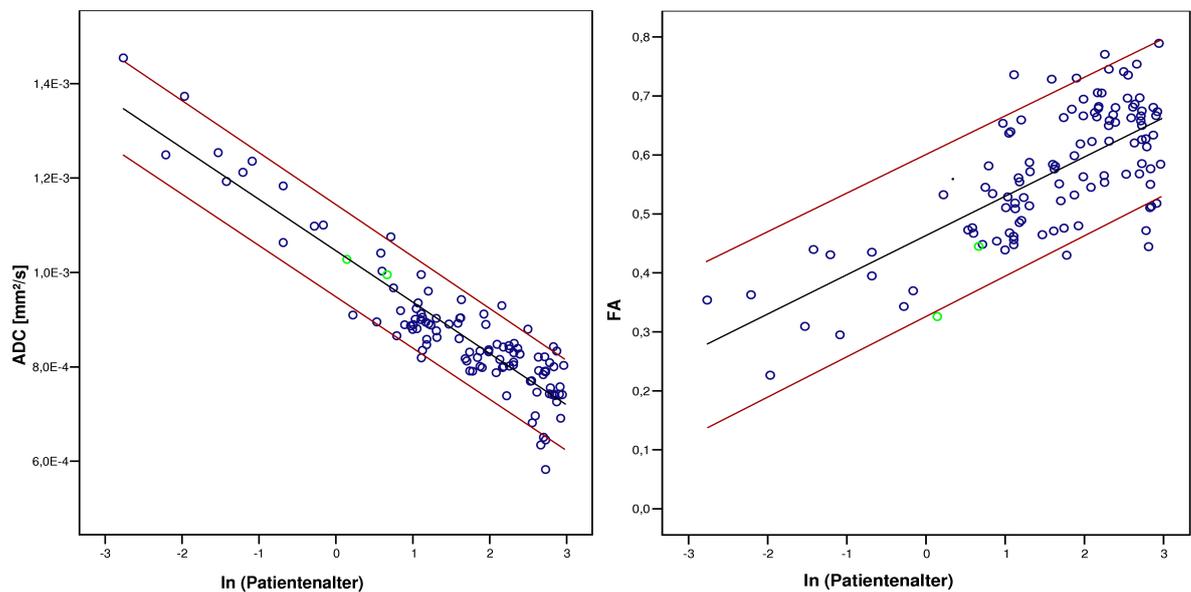


Abbildung 5.2: Vorhersageintervalle für ADC_{av} und FA am Beispiel der Region der frontalen weißen Substanz. Zusätzlich wurden die Daten der beiden Kontrollpatienten (grün) eingetragen.

5.4 Das altersabhängige Verhalten der Diffusionsparameter in Bezug auf ausgewählte Gehirnregionen

Anhand von T_1 - und T_2 -Bildern sowie anatomischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Myelinisierung von dorsal nach ventral und von caudal nach rostral voranschreitet (siehe Kapitel 2.1.3). Im folgenden Abschnitt sollte anhand der β_1 - und γ_1 -Werte der Funktionen gezeigt werden, dass dieses Verhalten auch in der vorliegenden Arbeit durch ADC_{av} - und FA-Werte beschrieben werden konnte.

Bei der Beobachtung der ADC_{av} -Werte konnte die im genannten Kapitel beschriebene Entwicklungsreihenfolge des Gehirns (Hirnstamm \rightarrow Cerebellum \rightarrow Basalganglien \rightarrow Großhirnhemisphären) nachvollzogen werden. Die β_1 -Werte des Pons, des Pedunculus cerebri, des Pedunculus cerebellaris medius (zw. $-0,71$ und $-2,61 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$) nahmen im Vergleich zu den Werten der Capsula interna, des Thalamus und des Nucleus caudatus (zw. $-2,8$ und $-6,87 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$) betragsmäßig geringere Werte an. In der präzentralen Region wurden β_1 -Werte von $-6,08$ und $-7,41 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$, für die superiore frontale weiße Substanz $-10,59$ und $-11,03 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ gefunden, so dass in diesen Regionen die größte Altersabhängigkeit besteht.

Als Beispiel für die Entwicklung der Myelinisierung von dorsal nach ventral wurden die Regionen der weißen Substanz betrachtet (siehe Tab 5.12). Für Regionen, die zur Geburt schon weitgehend myelinisiert sind, müssten die β_1 - bzw. γ_1 -Wert kleinere Beträge aufweisen. Dort ist der Alterseinfluss auf ADC_{av} - bzw. FA-Werte geringer. Höhere Beträge deuten auf einen großen Alterseinfluss hin.

Tabelle 5.12: Die β_1 - und γ_1 -Werte der Regionen weißer Substanz. Die β_1 sind in $\frac{mm^2}{s}$ angegeben.

	$ADC_{av} - \beta_1$		FA - γ_1	
	links	rechts	links	rechts
5 Temporale w.S.	$-7,0 \cdot 10^{-5}$	$-7,8 \cdot 10^{-5}$	0,052	0,038
7 Occipitale w.S.	$-7,7 \cdot 10^{-5}$	$-6,2 \cdot 10^{-5}$	0,074	0,055
8 Inferiore frontale w.S.	$-10,4 \cdot 10^{-5}$	$-11,1 \cdot 10^{-5}$	0,058	0,060
18 Superiore frontale w.S.	$-10,6 \cdot 10^{-5}$	$-11,0 \cdot 10^{-5}$	0,053	0,069
19 Parietale w.S.	$-11,1 \cdot 10^{-5}$	$-10,8 \cdot 10^{-5}$	0,055	0,064

Die Beträge der β_1 -Werte lagen in der occipitalen weißen Substanz am niedrigsten ($-6,2 \cdot 10^{-5}$ bzw. $-7,7 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$), höher in der temporalen weißen Substanz ($-7,0 \cdot 10^{-5}$ bzw. $-7,8 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$) und zeigten die höchsten Beträge für die Regionen der frontalen weißen Substanz (zw. $-10,4 \cdot 10^{-5}$ und $-11,1 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$). Dies entspricht der Vorstellung, dass die Myelinisierung des Gehirns von dorsal nach ventral erfolgt (siehe 2.1.3). Dieses Verhalten konnte anhand der FA-Werte nicht bestätigt werden.

Gehirnstrukturen myelinisieren auch innerhalb einer Region von dorsal nach ventral (siehe Kapitel 2.1.3). In Tabelle 5.13 sind die β_1 - und γ_1 -Werte der Areale zusammengefasst, bei denen sowohl ventrale als auch dorsale Strukturen untersucht wurden.

Tabelle 5.13: Die β_1 - und γ_1 -Werte des Pons, der Capsula interna und des Corpus callosum. Die β_1 sind in $\frac{mm^2}{s}$ angegeben.

	ADC _{av} - β_1		FA - γ_1	
	links	rechts	links	rechts
3 Pons (ant.)	$-2,55 \cdot 10^{-5}$	$-2,61 \cdot 10^{-5}$	0,081	0,083
4 Pons (post.)	$-1,16 \cdot 10^{-5}$	$-1,08 \cdot 10^{-5}$	0,049	0,047
9 C. callosum (Genu)	$-8,62 \cdot 10^{-5}$	$-7,43 \cdot 10^{-5}$	0,025	0,037
10 C. callosum (Splenum)	$-3,89 \cdot 10^{-5}$	$-5,88 \cdot 10^{-5}$	0,018	0,027
13 Caps. int. (Crus ant.)	$-5,13 \cdot 10^{-5}$	$-5,01 \cdot 10^{-5}$	0,057	0,040
14 Caps. int. (Genu)	$-2,80 \cdot 10^{-5}$	$-2,79 \cdot 10^{-5}$	0,036	0,035
15 Caps. int. (Crus post.)	$-4,21 \cdot 10^{-5}$	$-4,06 \cdot 10^{-5}$	0,038	0,043

Sowohl für die ADC_{av}-Werte als auch die FA-Werte, konnte in diesen Regionen stärkere Betragsänderungen der β_1 - bzw. γ_1 -Werte in den anterioren Anteilen der Strukturen gefunden werden. Lediglich das Genu der Capsula interna zeigte nur eine geringe Betragsänderung der γ_1 -Werte innerhalb der Capsula interna, trotz seiner Lokalisation zwischen Crus anterius und Crus posterius.

5.5 Varianzanalyse der Altersgruppen zur Charakterisierung des Einflusses von Patientenalter und -geschlecht

Als weitere Methode der statistischen Analyse des Alters- bzw. Geschlechtseinflusses wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Dieser statistische Test ist in der

Lage, den wechselseitigen Einfluss des Alters und des Geschlechts auf ADC_{av} - und FA-Werte zu untersuchen. Zur Auswertung wurden die p -Werte der untersuchten Regionen bestimmt. Für die in Tabelle 5.14 aufgeführten Regionen lagen die p -Werte kleiner als 0,1 und könnten auf einen wechselseitigen Einfluss von Geschlecht und Patientenalter hinweisen. Da nur einzelne Regionen dieses Verhalten zeigten, wurde die Untersuchung der Altersabhängigkeit anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse, vor allem auch um den Vergleich mit den bisher durchgeführten statistischen Tests (Korrelation, graphische Darstellung) zu ermöglichen, nicht nach dem Patientengeschlecht getrennt durchgeführt.

Tabelle 5.14: Darstellung der p -Werte für die Regions of Interest, die statistisch Hinweise auf einen wechselseitigen Einfluss von Patientenalter und -geschlecht auf ADC_{av} bzw. FA-Werte zeigten.

p -Werte	ADC_{av}		FA	
	links	rechts	links	rechts
3 Pons (ant.)			0,052	
5 Temporale w.S.		0,054	0,036	
7 Occipitale w.S.	0,061			
8 Inferiore frontale w.S.	0,056			
9 C. callosum (Genu)	0,038	0,069		
13 Caps. int. (Crus ant.)	0,098			0,011
14 Caps. int. (Genu)	0,034		0,046	
18 Superiore frontale w.S.	0,031	0,032		
19 Parietale w.S.	0,055	0,095	0,027	0,009

5.5.1 Einfluss des Patientenalters

Die weitere Untersuchung des Alterseinflusses erfolgte anhand einer einfaktoriellen Varianzanalyse für die vier Altersgruppen. Für die Darstellung der Ergebnisse wurden im Statistikprogramm SPSS sogenannte "homogene Gruppen" verwendet. Die einzelnen Altersgruppen wurden dabei zu einer Untergruppe zusammengefasst, wenn nur geringe, nicht auf dem Niveau $p < 0,01$ signifikante Unterschiede bestanden (siehe Tab. A.4 und A.5 des Anhangs).

Zur besseren Übersicht der Ergebnisse wurden die Regionen anhand der Untergruppen und der p -Werte zwischen den Altersgruppen nach folgenden Gesichtspunkten eingeteilt:

- 1 Regionen, in denen sich die Gruppen 1 und 2 signifikant voneinander und von den Gruppen 3 und 4 unterschieden und damit auf eine hohe Altersabhängigkeit auf ADC_{av} - bzw. FA-Werte hinweist,
- 2 Regionen, in denen sich nur die Gruppe 1 signifikant von den anderen Gruppen unterschied, damit von einem geringeren Alterseinfluss aus zu gehen ist,
- 3 Regionen, in denen keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen deutlich wurden.

ADC_{av}

Ein sehr hoher Alterseinfluss bezogen auf die ADC_{av} -Werte konnte in vier Regionen gefunden werden. Dazu zählten beide Hemisphären der Präzentralregion, die linke superiore frontale weiße Substanz und das rechte Caput nuclei caudati.

Zu den Regionen, in denen sich die ADC_{av} -Werte der Altersgruppe 1 deutlich von denen der Gruppen 2-4 unterschieden zählten die rechte superiore frontale weiße Substanz, die inferiore frontale weiße Substanz beidseits, die parietale, temporale und occipitale weiße Substanz beidseits, die Capsula interna (anterior, posterior), die Inselregion, der Thalamus und das Genu des Corpus callosum beidseits. Im Caput nuclei caudati konnte die linke, im Hippocampus die rechte ROI dieser Gruppe zugeordnet werden.

Keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich in beiden Hemisphären des Pedunculus cerebellaris medius, im Pedunculus cerebri und im vorderen Anteil des Pons. Jeweils eine Hemisphäre wies im Genu der Capsula interna (links), im posterioren Anteil des Pons (rechts) und in den Ventrikeln keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf. Im rechten Ventrikel konnte anhand der p -Werte kein signifikanter Unterschied (0,01-Niveau) zwischen den Altersgruppen festgestellt werden.

FA

Für die fraktionelle Anisotropie konnte keine Region gefunden werden, in denen sich sowohl Gruppe 1 als auch Gruppe 2 signifikant von den beiden anderen unterschied.

In 24 Regionen unterschied sich Gruppe 1 signifikant von den Gruppen 2-4. Dazu zählten folgende Regionen: die occipitale und superiore frontale weiße Substanz, die Regionen

der Capsula interna, des Pons und des Pedunculus cerebri. Für diese Regionen konnte der Unterschied nur in einer Hemisphäre festgestellt werden: die rechte Hemisphäre des Corpus callosum (Genu, Splenium), der Thalamus, der Pedunculus cerebellaris medius, sowie die parietale weiße Substanz. Die linke Hemisphäre wies bei der Betrachtung der p -Werte in der Region der inferioren frontalen weißen Substanz und der temporalen weißen Substanz einen Unterschied auf.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen konnte im Ventrikel und Hippocampus, in der linken Hemisphäre des Thalamus, sowie im rechten Caput nuclei caudati und in der rechten Inselregion festgestellt werden. Die linke Inselregion ($p=0,012$) und der linke Pedunculus cerebellaris medius ($p=0,011$) zeigten auf einem Signifikanzniveau von 0,01 ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen.

5.5.2 Einfluss des Geschlechts

Der Einfluss des Geschlechts auf die altersabhängige Entwicklung von ADC_{av} - und FA-Werten wurde unter Verwendung eines t-Tests für unabhängige Stichproben für jede der vier Altersgruppen getrennt untersucht. Für p -Werte kleiner als 0,05 sind statistisch signifikante Geschlechtsunterschiede für die betreffenden Regionen anzunehmen.

Die Tabelle 5.15 zeigt für die Untersuchung des ADC_{av} die p -Werte der Regionen in den Altersgruppen. Die Markierung zeigt p -Werte unter 0,05 an. Geschlechtsunterschiede wurden für die occipitale und superiore frontale weiße Substanz, das Splenium des Corpus callosum und die Capsula interna gefunden. Für die Altersgruppe 2 (3-8 Jahre) wurde für den rechten Ventrikel ein p -Wert von 0,02 bestimmt, so dass auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten besteht.

Die Untersuchung der fraktionellen Anisotropie ergab statistisch signifikante Unterschiede für die linke Hemisphäre in der parietalen und temporalen weißen Substanz, der Capsula interna, dem Nucleus caudatus, sowie der Inselregion. Für die rechte Hemisphäre zeigten neben der Capsula interna, der parietalen und temporalen weißen Substanz auch der Thalamus und das Splenium des Corpus callosum statistische p -Werte (siehe Tab. 5.16).

Tabelle 5.15: Darstellung der p -Werte des t -Tests für unabhängige Stichproben zur Bestimmung des Geschlechtseinflusses auf die ADC_{av} -Werte. Der Geschlechtseinfluss wurde nach den Altersgruppen getrennt untersucht. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre, Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

ADC Region	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
1 Ped. cerebellaris med.	0,62	0,25	0,19	0,40	0,25	0,06	0,10	0,59
2 Hippocampus	0,37	0,37	0,94	0,20	0,33	0,63	0,27	0,92
3 Pons (ant.)	0,73	0,76	0,20	0,46	0,28	0,24	0,81	0,60
4 Pons (post.)	0,32	0,87	0,75	0,42	0,16	0,08	0,29	0,48
5 Temporale w.S.	0,37	0,84	0,16	0,39	0,10	0,30	0,24	0,78
6 Ped. cerebri	0,49	0,37	0,73	0,61	0,79	0,59	0,82	0,65
7 Occipitale w.S.	0,32	0,01	0,24	0,57	0,34	0,05	0,42	0,26
8 Inferiore frontale w.S.	0,12	0,43	0,97	0,82	0,19	0,85	0,24	0,45
9 C. callosum (Genu)	0,11	0,08	0,36	0,50	0,30	0,54	0,76	0,54
10 C. callosum (Splenum)	0,95	0,62	0,70	0,55	0,95	0,01	0,03	0,45
11 Ncl. caudatus	0,21	0,74	0,25	0,07	0,26	0,86	0,54	0,63
12 Thalamus	0,69	0,59	0,23	0,09	0,80	0,49	0,68	0,10
13 Caps. int. (Crus ant.)	0,12	0,24	0,78	0,29	0,08	0,23	0,78	0,01
14 Caps. int. (Genu)	0,04	0,39	0,85	0,14	0,20	0,78	0,89	0,96
15 Caps. int. (Crus post.)	0,53	0,58	0,21	0,50	0,41	0,14	0,37	0,79
16 Inselregion	0,18	0,26	0,71	0,23	0,19	0,19	0,12	0,70
17 Ventriculus lateralis	0,27	0,56	0,81	0,47	0,31	0,02	0,91	0,21
18 Superiore frontale w.S.	0,04	0,59	0,59	0,10	0,06	0,47	0,19	0,99
19 Parietale w.S.	0,06	0,87	0,59	0,91	0,07	0,88	0,40	0,68
20 Präzentralregion	0,06	0,60	0,58	0,83	0,78	0,68	0,23	0,31

Tabelle 5.16: Darstellung der p -Werte des t-Tests für unabhängige Stichproben zur Bestimmung des Geschlechtseinflusses auf die FA-Werte. Der Geschlechtseinfluss wurde nach den Altersgruppen getrennt untersucht. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre, Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

Region	linke Hemisphäre				rechte Hemisphäre			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
1 Ped. cerebellaris med.	0,62	0,13	0,85	0,27	0,90	0,33	0,45	0,26
2 Hippocampus	0,16	0,33	0,62	0,92	0,94	0,27	0,50	0,86
3 Pons (ant.)	0,11	0,66	0,06	0,31	0,18	0,68	0,49	0,57
4 Pons (post.)	0,77	0,44	0,75	0,91	0,30	0,97	0,62	0,98
5 Temporale w.S.	0,06	0,59	0,81	0,03	0,83	0,04	0,93	0,18
6 Ped. cerebri	0,28	0,47	0,21	0,85	0,14	0,93	0,10	0,50
7 Occipitale w.S.	0,48	0,44	0,97	0,28	0,98	0,58	0,41	0,96
8 Inferiore frontale w.S.	0,21	0,76	0,58	0,63	0,29	0,80	0,97	0,75
9 C. callosum (Genu)	0,82	0,71	0,25	0,84	0,23	0,50	0,95	0,92
10 C. callosum (Splenum)	0,28	0,95	0,74	0,39	0,38	0,03	0,57	0,40
11 Ncl. caudatus	0,87	0,01	0,88	0,41	0,85	0,66	0,85	0,27
12 Thalamus	0,52	0,11	0,97	0,21	0,09	0,53	0,04	0,18
13 Caps. int. (Crus ant.)	0,05	0,37	0,45	0,48	0,02	0,92	0,90	0,20
14 Caps. int. (Genu)	0,10	0,27	0,64	0,07	0,30	0,52	0,67	0,42
15 Caps. int. (Crus post.)	0,37	0,31	0,74	0,01	0,12	0,24	0,89	0,30
16 Inselregion	0,81	0,02	0,70	0,77	0,84	0,25	0,23	0,52
17 Ventriculus lateralis	0,97	0,25	0,85	0,27	0,65	0,12	0,61	0,38
18 Superiore frontale w.S.	0,58	0,24	0,68	0,50	0,31	0,49	0,83	0,54
19 Parietale w.S.	0,02	0,05	0,15	0,63	0,01	0,33	0,09	0,59
20 Präzentralregion	0,48	0,76	0,75	0,90	0,28	0,14	0,22	0,42

5.6 Vergleich der Hemisphären

Um Unterschiede zwischen den Hemisphären für ADC_{av} - und FA-Werte untersuchen zu können, wurde ein t-Test abhängiger Stichproben durchgeführt. Für die ADC_{av} -Werte konnte in fünf Regionenpaaren ein Unterschied auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ zwischen den Hemisphären festgestellt werden. Dazu gehörten der Pedunculus cerebellaris medius, das Genu und Splenium des Corpus callosum, die parietale weiße Substanz und die Region des Ventriculus lateralis. Bei der Betrachtung der fraktionellen Anisotropie wiesen sechs Regionen einen statistischen Unterschied zwischen den Hemisphären auf. Neben der Region des Pons (posteriorer Anteil), dem Caput nuclei caudati, dem Crus anterius et posterius der Capsula interna und der superioren frontalen weißen Substanz konnte im Splenium des Corpus callosum auch für die FA-Werte ein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphären festgestellt werden. Die beiden Ventrikel zeigten keinen Unterschied.

Tabelle 5.17: Darstellung der p -Werte des t-Tests für abhängige Stichproben zur Überprüfung der Hemisphärenunterschiede

Regionen	p -Werte ADC_{av}	p -Werte FA
1 Ped. cerebellaris med.	0,002	0,180
2 Hippocampus	0,573	0,975
3 Pons (ant.)	0,555	0,170
4 Pons (post.)	0,598	0,046
5 Temporale w.S.	0,942	0,849
6 Ped. cerebri	0,437	0,469
7 Occipitale w.S.	0,400	0,119
8 Inf. frontale w.S.	0,204	0,093
9 C. callosum (Genu)	0,040	0,072
10 C. callosum (Splenium)	0,001	0,006
11 Ncl. caudatus	0,497	0,005
12 Thalamus	0,051	0,066
13 Caps. int. (Crus ant.)	0,263	0,001
14 Caps. int. (Genu)	0,498	0,174
15 Caps. int. (Crus post.)	0,348	0,024
16 Inselregion	0,568	0,185
17 Ventriculus lateralis	0,003	0,520
18 Sup. frontale w.S.	0,864	0,001
19 Parietale w.S.	0,020	0,883
20 Präzentralregion	0,990	0,220

6

Diskussion

Die bisherigen Erkenntnisse zur Myelinisierung des menschlichen Gehirns basieren auf unterschiedlichen Methoden, mit denen Veränderungen in der Struktur der weißen Substanz sichtbar gemacht werden können. So konnten Yakovlev und Lecours 1967 anhand histologischer post mortem Untersuchungen an Gehirnen zeigen, dass die Myelinisierung nicht im Kindesalter abgeschlossen wird, sondern bis in das Erwachsenenalter fortschreitet. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie erfolgte die Darstellung zunächst unter Verwendung von T_1 - und T_2 -gewichteten Aufnahmen. Dabei zeigte sich, dass ab einem Alter von 8 Monaten für T_1 -Wichtungen bzw. 18 Monaten für T_2 -Wichtungen bei Kindern nur noch geringe Veränderungen der Myelinisierung objektivierbar waren (Barkovich 2000b, McGraw et al. 2002, Staudt et al. 2000). Der gesamte Entwicklungszeitraum der Myelinisierung ließ sich mit dieser Technik demzufolge nicht abbilden. Mit der Entwicklung der DWI bzw. DTI-Sequenzen ergab sich eine Möglichkeit, die Myelinisierung durch Änderungen der Diffusion des Wassers im Gewebe bzw. der Gerichtetheit der Diffusion darzustellen. Im Gegensatz dazu liegen die Signaländerungen in T_1 - und T_2 -Bildern in einer veränderten Gewebszusammensetzung, z.B. im Eisengehalt und im Anteil an gebundenem und ungebundenem Wasser begründet. Ein direkter Vergleich

beider Methoden kann daher durchaus zu anderen Ergebnissen führen (Klingberg et al. 1999).

Erste DWI-Studien (Morris et al. 1999, Nomura et al. 1994) zur Untersuchung der Altersabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten an Kindern und Jugendlichen unterschätzten häufig den Grad der Anisotropie, da die Diffusion nur in drei Raumrichtungen bestimmt wurde. Wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, müssen zur Bestimmung der fraktionellen Anisotropie Diffusionswichtungen für sechs unterschiedliche Raumrichtungen vorliegen. Daraus kann der rotationsinvariante Diffusionstensor berechnet und solche Fehler vermieden werden (Mukherjee et al. 2001). Aus diesem Grund wurde der Methode des DTI in der vorliegenden Arbeit der Vorzug gegeben.

Eine weitere häufige Limitierung bisheriger Studien bestand vor allem in einer geringen Anzahl an Probanden und untersuchten Regionen (Sakuma et al. 1991, Tanner et al. 2000, Toft et al. 1996). In dieser Studie gingen daher die Patientendaten von 116 Patienten im Alter von 7 Monaten - 20 Jahren ein. Bei allen Patienten wurden 20 ROIs jeder Hemisphäre untersucht, so dass bei 116 Patienten insgesamt Daten von 4640 ROIs vorlagen. Die Anzahl der Patienten bis zum vollendeten ersten Lebensjahr war mit 12 Probanden allerdings gering. Die Tabellen 6.3 und 6.4 des folgenden Abschnittes geben eine Übersicht über die Probandenanzahl bzw. die untersuchten Regionen einiger ausgewählter Studien, die sich für einen Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit besonders eignen.

Der Datenerfassung wurde eine ROI-basierte Analyse zugrunde gelegt, die eine manuelle Anpassung der ROIs an die zu untersuchenden Strukturen im Hinblick auf die Altersunterschiede der Patienten ermöglicht. Dieser Ansatz bedarf einer konkreten Fragestellung und limitiert die Anwendung der erstellten Vorhersageintervalle bei kranken Patienten, da Vergleichsdaten dann nur für die untersuchten Regionen vorliegen. Die neue Methode der "Voxel-based morphometry" (VBM) bietet dagegen eine Möglichkeit das gesamte Gehirn durch Normalisierung der Datensätze zu untersuchen (z.B. Barnea-Goraly et al. 2005). Diese Methode setzt die Anwendung von Tiefpassfiltern zur Vermeidung von Typ I-Fehlern (falsche Annahme einer Signifikanz) voraus. Jones et al. 2005 konnten in ihrer Veröffentlichung zeigen, dass unterschiedliche Größen dieser Filter im Vergleich von gesunden Probanden mit schizophrenen Patienten zu vier verschiedenen Schlussfolgerungen für die fraktionelle Anisotropie führten. Die ADC_{av} -Werte waren nicht betroffen. Diese Untersuchungen zeigen, dass für die Anwendung der VBM noch einheitliche Standards für die Anwendung der Filter etabliert werden müssen. Die VBM-Methode

dürfte aufgrund der starken Größenschwankungen der Gehirne von Säuglingen und älteren Kindern weniger geeignet sein, so dass in dieser Arbeit eine ROI-basierte Analyse erfolgte.

6.1 ADC_{av} - und FA-Werte

Wie in Kapitel 2.2.3 erläutert, ist der ADC_{av} der mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bestimmbare Diffusionskoeffizient, gemittelt über mindestens drei Raumrichtungen, der die Diffusion von Wasser in Abhängigkeit des umliegenden Gewebes darstellen kann. Der ADC_{av} unterscheidet sich jedoch vom Diffusionskoeffizienten D freien Wassers und müsste durch die Einschränkungen, die die Diffusion innerhalb von Gewebestrukturen erfährt, niedriger liegen. Für die ROIs der Ventrikel wäre am ehesten ein Vergleich mit dem Diffusionskoeffizienten D möglich, da dort annähernd freie Diffusion vorliegt.

Der Mittelwert des ADC_{av} , gemessen über alle Patienten, lag bei $317,8 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ für den rechten und $328,3 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ für den linken Ventrikel. Die Eigendiffusion von Wasser liegt laut Schäfer 1969 für $35^\circ C$ bei $279 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ und für $40^\circ C$ bei $314 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ (siehe Tab. 6.1). Daraus ergibt sich durch Interpolation für die Körpertemperatur von $37,5^\circ C$ ein Diffusionskoeffizient von $301 \cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$. Die Messdaten der vorliegenden Studie lagen damit etwas höher.

Tabelle 6.1: Die Eigendiffusion D von Wasser.

Quelle	Temperatur	D in $\cdot 10^{-5} \frac{mm^2}{s}$
Schäfer 1969	$40^\circ C$	314
Simpson und Carr 1958	Körpertemp.	290
Schäfer 1969	$35^\circ C$	279
Güllmar et al. 2005	$21^\circ C$	207
Becker et al. 1994	$18^\circ C$	203

Eine bessere Vergleichbarkeit ergibt sich zu den Studien, die den ADC_{av} ebenfalls in den Seitenventrikeln bestimmt haben (siehe Tab. 6.2). Weitere Ausführungen zum Unterschied der ADC_{av} -Werte in den Ventrikeln verglichen mit dem Diffusionskoeffizienten D für Wasser finden sich in keiner der genannten Veröffentlichungen. Die in der vorliegenden Arbeit bestimmten ADC_{av} -Werte der Ventrikel sind mit der genannten Literatur konsistent. Eine ausführliche Betrachtung und Analyse dieser Diskrepanz war im Rah-

men dieser Doktorarbeit leider nicht möglich, sie könnte aber auf die unterschiedliche chemische Zusammensetzung des Liquors im Vergleich zum Wasser zurückzuführen sein. Der Liquor cerebrospinalis enthält zu einem geringen Anteil die Ionen Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+} . Valiev und Emel'yanov 1965 konnten zeigen, dass diese in Wasser gelösten Ionen einen Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten haben. Für einige Ionen wurde auch eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten gefunden. Diese war abhängig von der Ionenkonzentration.

Tabelle 6.2: ADC_{av} in den Ventrikeln.

Quelle	ADC_{av} in $\cdot 10^{-5} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$
Ahlhelm et al. 2002	ca. 350
Helenius et al. 2002	262 - 333
Jakob et al. 1997	265
Le Bihan et al. 2001	319
Pierpoli et al. 1996	319
Tanner et al. 2000	287 - 334

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die ermittelten ADC_{av} - und FA-Werte der untersuchten Regionen mit Daten aus vorhandener Literatur zu vergleichen. Der direkte Vergleich wurde durch Unterschiede in den Patientenkollektiven, ROI-Lokalisationen und den Methoden der Datenanalyse erschwert. Einige Studien verzichteten durch Mittelung der Messwerte bilateraler Regionen (Neil et al. 1998, Partridge et al. 2004, Schneider et al. 2004, Zhai et al. 2003) auf eine subregionale Analyse. Diese Methode wurde in der vorliegenden Arbeit favorisiert, da zusätzlich untersucht werden sollte, ob Unterschiede im Myelinisierungsgrad zwischen den Hemisphären bestehen. Es konnte aus den genannten Gründen nicht für jede untersuchte Region Referenzwerte gefunden werden. Weiterhin war zu beachten, dass Zhai et al. 2003 ihre Daten unter Verwendung eines 3 Tesla MR-Tomographen erhoben hatten. Zwar ist die Diffusion biologischer Gewebe prinzipiell unabhängig von der Magnetfeldstärke, dennoch konnten einige Studien zeigen, dass die Feldstärke einen Einfluss auf ADC_{av} und FA-Werte hat (Alexander et al. 2006, Huisman et al. 2006). Huisman et al. 2006 erläutern in ihrer Veröffentlichung, dass die Ursachen für diese Unterschiede schwierig zu finden sind. Sie machen vorwiegend methodische Unterschiede bzw. physikalische Gegebenheiten, z.B. DTI-Sequenzdesign, sowie Dauer und Amplitude der Diffusionsgradienten dafür verantwortlich.

Wesentliche Unterschiede waren in der Alterszusammensetzung der Patientenkollektive veröffentlichter Studien festzustellen (siehe Tab. 6.3). In einigen der genannten Publika-

tionen wurden Patienten ab einem Lebensalter von einem Tag gemessen, während der jüngste Patient der vorliegenden Studie drei Wochen alt war. Andere Autoren untersuchten Kinder ab dem 8. Lebensjahr. Diese Unterschiede erschwerten den direkten Vergleich der ADC_{av} - und FA-Werte. Es wurde dennoch der Versuch unternommen, die Daten der Studien einander gegenüber zu stellen und Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede zur vorliegenden Arbeit zu erläutern. In Tabelle 6.4 sind einige Studien und ihre Ergebnisse dargestellt, die sich am besten für diesen Vergleich eigneten. Andere Studien wurden in dieser Tabelle nicht dargestellt, da sich das Studiendesign zu stark von dem der vorliegenden Arbeit unterschied (z.B. Barnea-Goraly et al. 2005, Nomura et al. 1994).

Tabelle 6.3: Übersicht über die Patientendaten vorhandener DWI- bzw. DTI-Studien. Abkürzungen: FG – Frühgeborene, NG – Neugeborene, Erw. – Erwachsene, GA – Gestationsalter.

Studie	Anzahl gesunder Probanden	Altersangaben
Barnea-Goraly et al. 2005	34 Kinder und Jugendliche	6 - 19 Jahre
Engelbrecht et al. 2002	44 Kinder	7 Tage - 7,5 Jahre
Forbes et al. 2002a	40 Säuglinge	0 - 1 Jahr, GA>37 Wochen
Klingberg et al. 1999	7 Kinder, 5 Erw.	Kinder 8 - 12 Jahre
Lövblad et al. 2003	22 Kinder	2 Tage - 2 Jahre
McGraw et al. 2002	66 Kinder	4 Tage - 6 Jahre
Morriss et al. 1999	30 Kinder	1 Tag - 17 Jahre
Mukherjee et al. 2001	153 Kinder	1 Tag - 11 Jahre
Neil et al. 1998	22 NG	0 - 3 Tage
Partridge et al. 2004	14 NG	GA: 28 - 39 Wochen
Sakuma et al. 1991	6 Erw., 8 FG, 3 Säuglinge	Säuglinge 5 - 10 Monate
Schneider et al. 2004	52 Kinder	1 Tag - 16 Jahre
Snook et al. 2005	32 Kinder, 28 Erw.	Kinder 8 - 12 Jahre Erw. 21 - 27 Jahre
Tanner et al. 2000	5 FG, 10 NG + 5 Erw.	FG GA+postnatales Alter: 30 - 36 Wochen, NG: 1 - 43 Tage, Erw.: 20 - 30 Jahre
Zhai et al. 2003	13 NG, 8 Erw.	NG: 16 Tage \pm 4, Erw.: 28 Jahre \pm 9

6 Diskussion

Tabelle 6.4: Übersicht über die ADC_{av} - und FA-Werte für jüngere und ältere Patienten aus veröffentlichten Studien, die sich für einen Vergleich der Messdaten eignen. Dabei ist das zugrunde liegende Patientenkollektiv zu berücksichtigen (siehe Tabelle 6.3). Die ADC_{av} -Werte wurden in $10^{-5} \frac{mm^2}{s}$ angegeben.
Abkürzung: k.A. – keine Angaben.

Studie	ROIs	$ADC_{av\ jung}$	$ADC_{av\ alt}$	FA_{jung}	FA_{alt}
Engelbrecht et al. 2002	Ped. cerebellaris med.	107	76		
	Pons (ant.)	110	75		
	Pons (post.)	100	69		
	Occipitale w.S.	164	90		
	C. callosum (Genu)	128	76	k.A.	k.A.
	C. callosum (Splenium)	141	77		
	Caps. int. (Crus ant.)	114	84		
	Caps. int. (Crus post.)	104	84		
	Frontale w.S.	150	92		
Forbes et al. 2002a	Zentrales Marklager	188	105		
	Ncl. caudatus	134	-		
	Thalamus	120	-	k.A.	k.A.
	Caps. int. (Crus ant.)	130	-		
	Caps. int. (Crus post.)	109	-		
Lövblad et al. 2003	Pons (ant.)	158,1	68,7		
	Pons (post.)	139,3	53,3		
	Temporale w.S.	174,8	107,7	k.A.	k.A.
	Ncl. caudatus	189,8	88,7		
	Frontale w.S.	133,6	69		
Morriss et al. 1999 (rechte Hemisphäre)	Pons (ant.)	140	82		
	Pons (post.)	120	83		
	Ncl. caudatus	117	82		
	C. callosum (Genu)	147	93	k.A.	k.A.
	C. callosum (Splenium)	138	96		
	Caps. int. (Crus ant.)	119	80		
	Caps. int. (Crus post.)	110	79		
Neil et al. 1998	Occipitale w.S.	150		-	
	Ncl. caudatus	124		-	
	Thalamus	108		0,08	

6 Diskussion

	Caps. int. (Crus ant.)	118	k.A.	0,13	k.A.
	Caps. int. (Crus post.)	106		0,21	
	Frontale w.S.	145		-	
Partridge et al. 2004	Ped. cerebri	ADC _{av Mean} =119		FA _{Mean} =0,35	
	C. callosum (Genu)	ADC _{av Mean} =140		FA _{Mean} =0,43	
	C. callosum (Splenium)	ADC _{av Mean} =133		FA _{Mean} =0,47	
	Caps. int. (Crus ant.)	ADC _{av Mean} =130		FA _{Mean} =0,29	
	Caps. int. (Crus post.)	ADC _{av Mean} =117		FA _{Mean} =0,41	
Schneider et al. 2004	Pons (ant.)	99	62	0,18	-
	Pons (post.)	99	62	-	-
	Temporale w.S.	148	78	0,20	0,45
	Occipitale w.S.	146	67	-	0,45
	C. callosum (Genu)	153	78	0,38	0,70
	C. callosum (Splenium)	144	74	0,42	0,76
	Caps. int. (Crus post.)	107	65	0,45	-
	Frontale w.S.	156	72	0,14	-
	Parietale w.S.	150	67	-	0,45
Snook et al. 2005	C. callosum (Genu)	83	75	0,70	0,78
	C. callosum (Splenium)	80	75	0,76	0,81
	Caps. int. (Crus ant.)	74	70	0,58	0,66
	Caps. int. (Crus post.)	74	72	0,66	0,70
	subkortikale w.S. (Gyrus)	77	73	0,44	0,49
	Thalamus	78	74	0,31	0,33
	Nucl. caudatus	73	66	0,16	0,21
Tanner et al. 2000	C. callosum (Splenium)	111	75	k.A.	k.A.
	Frontale w.S.	190	75	k.A.	k.A.
Zhai et al. 2003	Occipitale w.S. (li)	153,9	88,7	0,24	0,58
	Occipitale w.S. (re)	ca. 155	ca. 90	-	-
	C. callosum (Genu)	ca. 120	ca. 75	0,43	0,80
	C. callosum (Splenium)	115	ca. 78	0,63	0,78
	Caps. int. (Crus ant.)	ca. 110	71,5	0,42	0,65
	Caps. int. (Crus post.)	ca. 110	-	-	-
	Frontale w.S. (li)	ca. 155	ca. 75	0,20	0,63
	Frontale w.S. (re)	ca. 155	-	-	-

Die höchsten gemessenen ADC_{av} -Werte stimmten vor allem mit den Angaben aus den Studien von Engelbrecht et al. 2002, Neil et al. 1998 und Schneider et al. 2004 überein. Die Werte von Lövblad et al. 2003 lagen im Pons, der temporalen weißen Substanz und im Nucleus caudatus höher. Auch in den Arbeiten von Forbes et al. 2002a, Partridge et al. 2004 und Tanner et al. 2000 wurden höhere ADC_{av} -Werte, vor allem in frontalen Marklagerstrukturen bestimmt. Bezüglich des Patientenkollektivs wird deutlich, dass in den Arbeiten von Forbes et al. 2002a, Lövblad et al. 2003, Partridge et al. 2004 und Tanner et al. 2000 ein jüngeres Patientenkollektiv gemessen wurde, wodurch ein höherer ADC_{av} erklärt werden könnte.

Eine gute Übereinstimmung der ADC_{av} -Werte der Altersgruppe 4 (15.- 20.Lebensjahr), konnte zu Schneider et al. 2004, Tanner et al. 2000 und Zhai et al. 2003 festgestellt werden. Zu Morriss et al. 1999 konnten sehr gute Übereinstimmungen für ältere Patienten in den Regionen des Pons, der Capsula interna und dem Splenium des Corpus callosum gefunden werden, wobei ihre ADC_{av} -Werte für die Region des Nucleus caudatus und das Genu des Corpus callosum höher lagen.

Eine deutlich geringere Anzahl an Veröffentlichungen stand für den Vergleich der FA-Werte zur Verfügung. Die Studien von Neil et al. 1998, Partridge et al. 2004, Schneider et al. 2004 und Zhai et al. 2003 hatten im Vergleich zur vorliegenden Arbeit vor allem neugeborene Patienten untersucht. Deutliche Übereinstimmungen ergaben sich dennoch zu den Werten von Zhai et al. 2003 in der occipitalen und frontalen weißen Substanz, dem Splenium des Corpus callosum, sowie dem Crus anterius der Capsula interna. Ihre Daten wurden an einem 3 Tesla-MR-Tomographen erhoben, was die Übereinstimmung trotz des jüngeren Patientenkollektivs erklären könnte. Das Genu des Corpus callosum lag in der vorliegenden Studie mit einer FA von 0,54 etwas höher als bei Zhai et al. 2003 (0,43). Gute Übereinstimmungen konnten in der temporalen weißen Substanz (Schneider et al. 2004), im Pedunculus cerebri (Partridge et al. 2004) und im Crus posterius der Capsula interna mit den genannten Studien gefunden werden. Im Vergleich zu den drei Regionen der Studie von Neil et al. 1998 lagen die kleinsten gemessenen FA-Werte unserer Studie stets höher. Als Ursachen sind neben dem jüngeren Patientenkollektiv die unterschiedlichen Formeln zur Berechnung der FA-Werte zu diskutieren (siehe Anhang A.1). Die FA-Werte der Kinder bis zum 16. Lebensjahr in der Studie von Schneider et al. 2004 lagen etwas niedriger als die in der Altersgruppe 4 unserer Patienten (15.-20. Lebensjahr). Das höhere Durchschnittsalter der Patienten in der Altersgruppe 4 belegt diese FA-Unterschiede gut. Die Werte für Erwachsene von (Zhai et al. 2003) stimmten dagegen nahezu vollständig

mit den Werten der vorliegenden Studie überein, obwohl deren Messungen an einem 3T-MR-Tomographen durchgeführt wurden (vgl. Kapitel 6.1).

Als mögliche Ursache der Unterschiede der publizierten ADC_{av} - und FA-Werte ist auch die unmittelbare Nähe der Regionen zu den Ventrikeln bzw. zu den subarachnoidalen Räumen und somit der Einfluss der Partialvolumeneffekte zu diskutieren. Bei einer Platzierung der ROIs zu nahe am Ventrikel können Voxel mit eingeschlossen werden, in denen der ADC_{av} durch Partialvolumeneffekte des Liquors zu hoch liegt. Hier zeigte sich ein weiteres Problem des Vergleichs der ADC_{av} - und FA-Werte. In vielen Veröffentlichungen ist eine genaue Definition, Größe und Lokalisation der untersuchten Struktur nicht ersichtlich (Barnea-Goraly et al. 2005, Engelbrecht et al. 2002, Morriss et al. 1999, Mukherjee et al. 2001, Sakuma et al. 1991, Tanner et al. 2000, Zhai et al. 2003), so dass eine vollständige Übereinstimmung der untersuchten Regionen nicht angenommen werden konnte. Einige Angaben zur Lokalisation und Größe der ROIs geben Forbes et al. 2002a. Lediglich die folgenden sechs Veröffentlichungen zeigten die genauen Charakteristika der gewählten ROIs. Klingberg et al. 1999 wählten die Lokalisation in coronaren Schnittbildern und wie Schneider et al. 2004 ROIs, die das gesamte frontale Marklager einschlossen. In der Publikation von Neil et al. 1998 werden die Lokalisationen nur schematisch dargestellt. Die besten Übereinstimmungen bezüglich der ROI-Lokalisation und -größe der vorliegenden Arbeit ergaben sich zu McGraw et al. 2002, Partridge et al. 2004 und Snook et al. 2005. Dagegen wählten Partridge et al. 2004 rechteckige ROIs der selben Größe für alle Regionen, was die Flexibilität bei der Platzierung der ROIs einschränken dürfte. Das Patientenkollektiv bestand aus Neugeborenen, so dass die ADC_{av} -Werte erwartungsgemäß höher, die FA-Werte im Vergleich zu unseren Ergebnissen niedriger lagen. McGraw et al. 2002 und Snook et al. 2005 veröffentlichten keine Zahlenwerte für ADC_{av} und FA.

Einfluss auf die Daten dürften auch die Voxelgrößen haben. Tab. 6.5 zeigt die Größe der Voxel aus verschiedenen Publikationen im Vergleich zu unseren Parametern an.

Tabelle 6.5: Vergleich der Voxelgrößen verschiedener Studien.

Studie	Auflösung in mm^2	Schichtdicke	Zwischenschichtabstand
Barnea-Goraly et al. 2005	1,9 x 1,9	5 mm	1 mm
Engelbrecht et al. 2002	2,5 x 1,9	5 mm	1,5 mm
Forbes et al. 2002a	1,6 x 1,6	5 mm	2,5 mm
Klingberg et al. 1999	2,8 x 2,8	5 mm	2 mm
McGraw et al. 2002	3,2 x 3,2	5 mm	2,5 mm
Morriss et al. 1999	2,34 x 2,34	5 mm	keine Angabe
Mukherjee et al. 2001	2,5 x 1,88	5 mm	1 mm
Neil et al. 1998	keine Angabe	5 mm	keine Angabe
Partridge et al. 2004	1,4 x 1,4	keine Angabe	0 mm
Sakuma et al. 1991	keine Angabe	3 mm	keine Angabe
Schneider et al. 2004	keine Angabe	4 mm	0 mm
Snook et al. 2005	2,3 x 2,3	3 mm	0 mm
Tanner et al. 2000	1,4 x 1,4	6 mm	1 mm
Zhai et al. 2003	1,72 x 1,72	5 mm	1 mm
diese Studie	2,5 x 1,88	5 mm	1,5 mm

6.2 Zur Altersabhängigkeit der Diffusionsparameter

ADC_{av} und FA

6.2.1 Spearmanscher Korrelationskoeffizient und Logarithmusfunktionen

Zur Beschreibung der Altersabhängigkeit der Diffusionsparameter ADC_{av} und FA wurden verschiedene statistische Untersuchungen durchgeführt. Der Spearmansche Korrelationskoeffizient gab Auskunft über den Zusammenhang zwischen Patientenalter und ADC_{av} - bzw. FA-Werten der Regionen. Dieser Zusammenhang war für ADC_{av} -Werte negativ, für FA-Werte positiv. Der Ventrikel zeigte weder für ADC_{av} - noch für FA-Werte eine Altersabhängigkeit. Genauere Informationen über die Stärke des Zusammenhangs konnte der Korrelationskoeffizient nicht geben, so dass Anpassungsfunktionen gezeichnet und eine Varianzanalyse durchgeführt wurden.

Zur Beschreibung der in dieser Arbeit gemessenen Patientendaten eigneten sich logarithmische Funktionen besser als lineare oder exponentielle Funktionen. Die r^2 -Werte lagen

in nahezu allen Regionen für die logarithmischen Anpassungsfunktionen am höchsten. Logarithmische Anpassungsfunktionen wurden auch von Forbes et al. 2002a zur Beschreibung der ADC_{av} -Werte verwendet. Andere Studien setzten lineare (Barnea-Goraly et al. 2005, Snook et al. 2005), bzw. exponentielle Funktionen ein (Engelbrecht et al. 2002). Mukherjee et al. 2001 führten Vergleiche zwischen linearen und exponentiellen Funktionen durch und fanden heraus, dass biexponentielle Funktionen ihre Daten am besten beschreiben konnten. Triexponentielle Funktionen erbrachten keine deutliche Besserung gegenüber biexponentiellen Funktionen. Schneider et al. 2004 legten ebenfalls diese Methode ihrer Arbeit zu Grunde. Keine der beiden Arbeiten untersuchte die Anpassung mit Hilfe von logarithmischen Funktionen. In der vorliegenden Arbeit wurde der monologarithmische Ansatz zur Beschreibung der Daten bevorzugt. Zum einen konnten diese Funktionen die Daten im Vergleich zu linearen und exponentiellen Funktionen am besten beschreiben, andererseits wäre unter Verwendung von Funktionen höherer Freiheitsgrade die durchzuführende Statistik und das Erstellen von Vorhersageintervallen wesentlich erschwert gewesen. Unter diesem Gesichtspunkt wurde die Anpassung von Funktionen höherer Freiheitsgrade an die Untersuchungsdaten als nicht sinnvoll erachtet und nicht genauer untersucht.

6.2.2 Bezug zur Myelinisierung

Ein wichtiger Aspekt der Arbeit bezog sich auf die Untersuchung der Stärke des ADC_{av} -Abfalls bzw. FA-Anstiegs. Als Parameter zur Beschreibung der Anpassungsfunktionen eigneten sich β_1 bzw. γ_1 , um den Bezug zur Entwicklung des Gehirns und der Myelinisierung herzustellen. Es gilt dabei zu berücksichtigen, dass für einige Regionen keine idealen Anpassungsfunktionen zur Beschreibung der gemessenen Daten vorlagen ($r^2 < 0,5$), so dass der Zusammenhang zwischen β_1 - bzw. γ_1 -Werten und der Entwicklung des Gehirns dort mit Einschränkungen betrachtet werden muss. Anhand der β_1 - und γ_1 -Werte wurde eine Reihenfolge zur Stärke der Abnahme bzw. Zunahme von ADC_{av} - (siehe Tab. 5.8) bzw. FA-Werten (siehe Tab. 5.9) für die untersuchten ROIs erstellt. In den genannten Tabellen sind auch die Regionen markiert, deren Daten sich gut durch die Anpassungsfunktionen beschreiben ließen. Aus beiden Tabellen wird deutlich, dass die Regionen der weißen Substanz die stärkste altersabhängige Änderung für ADC_{av} - und FA-Werte zeigten. Für die fraktionelle Anisotropie wurde diese starke Altersabhängigkeit auch für den frontalen Anteil des Pons, der Capsula interna und den Pedunculus cerebri gefunden. Diese Ergebnisse konnten auch anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse bestätigt wer-

den. Die Darstellung der Ergebnisse in Form der “homogenen Gruppen” (vgl. Kap.4.3.2) befindet sich im Anhang (siehe Tab. A.4, A.5). Genaue Anfangs- und Endpunkte der Myelinisierung, wie sie für einige Regionen von Yakovlev und Lecours 1967 und Staudt et al. 2000 beschrieben wurden, lassen sich unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse allerdings nicht bestimmen. Am häufigsten wird aber in der Literatur das Erreichen des Erwachsenenstatus der Myelinisierung für ein Alter von zwei (Mukherjee et al. 2001) bis vier (Schneider et al. 2004) Jahren angegeben. Dies kann unter Betrachtung der “homogenen Gruppen” der Varianzanalyse für die Regionen der frontalen, parietalen, temporalen und occipitalen weißen Substanz, für das Crus anterius und das Crus posterius der Capsula interna, die Regionen des Corpus callosum, sowie für den Nucleus caudatus bestätigt werden (siehe Abschnitte 5.5.1 und 5.5.1).

Die genauen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des ADC_{av} und FA mit dem Lebensalter und dem Grad der Myelinisierung sind zum momentanen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Die zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit existierenden Erklärungsansätze wurden im Abschnitt 2.2.4 dargestellt und sollen an dieser Stelle in Bezug auf die gleich- bzw. gegensinnigen Veränderungen der ADC_{av} - und FA-Werte (siehe Tab. 5.10) erläutert werden.

Für die Präzentralregion, die occipitale, parietale und superiore frontale weiße Substanz konnten starke Veränderungen im Altersverlauf sowohl für ADC_{av} - als auch FA-Werte gefunden werden. Die β_1 - und γ_1 -Werte lagen hier deutlich höher als für die übrigen Gehirnregionen. Eine Abnahme des ADC_{av} könnte auf den verminderten Wassergehalt im untersuchten Gewebe durch die Ausbildung der Myelinscheiden zurückzuführen sein (siehe Tabelle 2.1, Beaulieu 2002, Neil et al. 2002). Dieser Erklärungsansatz steht dabei im Einklang mit dem Anstieg der FA-Werte. Dieser Anstieg könnte so auf die zunehmende Einschränkung der Diffusion senkrecht zur Richtung des Nervenfaserverlaufs durch die sich entwickelnden Myelinscheiden zurückgeführt werden.

Für den Nucleus caudatus und das Genu des Corpus callosum wurden starke Veränderungen im ADC_{av} bei nur sehr geringen FA-Veränderungen gefunden. Dies könnte auf eine Abnahme des Wassergehalts bei schon ausgebildeter Faserstruktur (Corpus callosum) oder die Ausbildung von Myelinscheiden an sich stark kreuzenden Fasern (Nucleus caudatus) hinweisen. Diese Faserkreuzungen innerhalb eines Voxel stellen eine Limitierung der DTI-Methode dar (Le Bihan et al. 2006), da dort trotz vorhandener Faserbündel der Grad der Anisotropie unterschätzt wird (Virta et al. 1999, Pierpoli et al. 1996).

Im Pedunculus cerebri, im anterioren Teil des Pons und der Region des Pedunculus cerebellaris medius zeigten sich stärkere Veränderungen der FA-Werte bei geringeren Veränderungen der ADC_{av} -Werte. Hier scheint die Abnahme des Wassergehaltes kaum eine Rolle zu spielen, was für eine dichte Packung der Fasern bereits zum Zeitpunkt der Geburt sprechen könnte. Die starken Veränderungen der FA-Werte könnten durch die fortschreitende Myelinisierung der Nervenfasern begründet sein (Stegemann et al. 2006). Die Region des Pedunculus cerebellaris medius war zudem die einzige Region, die mit dem Schema von Yakovlev und Lecours 1967 verglichen werden konnte, da die anderen untersuchten Regionen darin nicht abgebildet sind. Yakovlev und Lecours 1967 setzten den Beginn der Myelinisierung auf den Zeitpunkt der Geburt, den Endpunkt um das vierte Lebensjahr. Die vorliegende Studie konnte diese Altersabhängigkeit hauptsächlich für die fraktionelle Anisotropie anhand der γ_1 -Werte und der Analyse der Untergruppen bestätigen.

Zhai et al. 2003 erstellten aus ihren Daten unter der Annahme, dass FA-Werte den Grad der Myelinisierung widerspiegeln, eine Reihenfolge zum Ablauf der Myelinisierung. Bei einem Alter von 2 Wochen war der geringste Grad der Myelinisierung in der frontalen weißen Substanz, ein höherer Grad im Splenium des Corpus callosum zu finden:

Frontale weiße Substanz < occipitale weiße Substanz <
Corpus callosum (Genu) < Capsula interna < Corpus callosum (Splenium).

Diese von Zhai et al. 2003 angegebene Reihenfolge konnte anhand der β_1 - und γ_1 in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Das Genu des Corpus callosum und die rechte Region des Splenium corporis callosi zeigten im Vergleich zu Zhai et al. 2003 einen rascheren Abfall für die ADC_{av} -Werte und die Regionen des Genus einen langsameren FA-Anstieg. Als mögliche Ursache für diese Unterschiede könnten die niedrigen r^2 -Werte der Anpassungsfunktionen des Corpus callosum angenommen werden. Die r^2 -Werte waren sowohl für den ADC_{av} als auch für die FA kleiner als 0,5, so dass die Gültigkeit für die zugrunde liegenden Messdaten eingeschränkt ist. Die Korrelation zum Patientenalter war dagegen auf dem 0,01-Niveau signifikant.

Forbes et al. 2002a beschrieben anhand des ADC_{av} den stärksten Alterseinfluss in der subkortikalen weißen Substanz, der auch in der vorliegenden Arbeit am stärksten ausgeprägt war. Ein deutlicher Alterseinfluss wurde von Forbes et al. 2002a auch in den Regionen der Capsula interna und des Nucleus caudatus gefunden. Im Thalamus zeigte

sich dagegen nur eine geringe Altersabhängigkeit. Diese Ergebnisse konnten durch diese Arbeit bestätigt werden (siehe Tab. 5.8).

6.2.3 Die Myelinisierung innerhalb einzelner Gehirnstrukturen

In Abschnitt 2.1.3 wurde der Verlauf der Myelinisierung während der Hirnreifung von dorsal nach ventral, sowie von caudal nach rostral dargestellt. Am Beispiel der Regionen der weißen Substanz konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass im occipitalen und temporalen Marklager der Alterseinfluss auf ADC_{av} - und FA-Werte geringer gegenüber den frontalen bzw. parietalen Regionen ist. Die Regionen der occipitalen und temporalen weißen Substanz, als dorsal gelegene Strukturen myelinisieren eher als ventral gelegene Regionen. Übereinstimmend mit den Arbeiten von Forbes et al. 2002a, Schneider et al. 2004 und Zhai et al. 2003 ist für die Regionen der frontalen weißen Substanz daher vom geringsten Myelinisierungsgrad zum Zeitpunkt der Geburt auszugehen. Die Unterschiede zwischen parietaler und frontaler weißer Substanz sind nicht sehr ausgeprägt, was am ehesten für einen ähnlichen Reifegrad dieser Regionen zum Zeitpunkt der Geburt spricht. Anhand der fraktionellen Anisotropie konnte die Abfolge der Myelinisierung von posterior nach anterior im Marklager nicht gezeigt werden.

Der Verlauf der Myelinisierung von dorsal nach ventral ist auch innerhalb einer Gehirnstruktur beschrieben (Barkovich 2000b, van der Knaap und Valk 1995) und wurde für die Regionen des Pons, des Corpus callosum und der Capsula interna untersucht. Diese drei Regionen zeigten für ADC_{av} - und FA-Werte einen stärkeren Alterseinfluss der ventralen gegenüber den dorsalen Anteilen. Dieses Ergebnis war für die Strukturen der rechten Capsula interna am wenigsten ausgeprägt. Die Arbeiten von Forbes et al. 2002a, Morriss et al. 1999, Mukherjee et al. 2001, Neil et al. 1998, Snook et al. 2005 und Tanner et al. 2000 untersuchten ebenfalls die Capsula interna und konnten die vorliegenden Ergebnisse bestätigen. Der Pons war Bestandteil der Untersuchungen von Lövblad et al. 2003. Morriss et al. 1999 und Snook et al. 2005 untersuchten das Corpus callosum. Für beide Regionen konnte der Myelinisierungsverlauf von dorsal nach ventral in den genannten Publikationen gezeigt werden. Mukherjee et al. 2001 konnten dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen Genu und Splenium des Corpus callosum feststellen.

6.2.4 Vorhersageintervalle

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit war die Erstellung von Vorhersageintervallen ähnlich den aus der Pädiatrie bekannten Perzentilenkurven. Diese Vorhersageintervalle konnten für alle untersuchten Regionen berechnet werden und sind im Anhang dargestellt (A.2.2). Sie sollen eine einfache und schnelle Möglichkeit bieten, ADC_{av} - und FA-Werte von Patienten während der Routinediagnostik mit einem gesunden Kollektiv zu vergleichen. So könnten Myelinisierungsstörungen objektiver charakterisiert werden.

Im Gegensatz zu Forbes et al. 2002a und Giedd et al. 1999 wurden die Vorhersageintervalle in der vorliegenden Arbeit zur besseren Visualisierung in ein halblogarithmisches Diagramm gezeichnet. Diese Methode setzt beim Vergleich von Patientendaten mit dem von uns untersuchten Kollektiv die Berechnung des natürlichen Logarithmus des Patientenalters voraus. An zwei Patienten, die die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie nicht erfüllt hatten, wurde die Aussagefähigkeit der Vorhersageintervalle getestet (siehe 4.1.1). Im Abschnitt 5.3.2 sind die Regionen aufgeführt, für die die Daten der Kontrollpatienten außerhalb der Vorhersageintervalle lagen und in Abb. 5.2 für die superiore frontale weiße Substanz beispielhaft gezeigt. In diesen Regionen könnte mit 95%-iger Sicherheit eine Myelinisierungsstörung vorliegen. Diese Ergebnisse sollten allerdings immer in Bezug zum klinischen Krankheitsbild der Patienten betrachtet werden. Zur Validierung der Vorhersageintervalle bedarf es zudem einer weiteren Prüfung anhand eines größeren Patientenkollektivs.

Neben Vorhersageintervallen wurden in der Literatur teilweise andere Formen zur Darstellung der Ergebnisse gewählt. Hermoye et al. 2006 veröffentlichten ihre Daten in Form einer Datenbank im Internet, so dass ein direkter Vergleich von Messdaten ermöglicht wird. Engelbrecht et al. 2002 entwarfen eine Tabelle, in denen die ADC_{av} -Werte zum Zeitpunkt der Geburt und nach der Hirnreifung dargestellt sind. Der Zeitpunkt der Hirnreifung wurde in ihrer Arbeit auf ein Lebensalter von 90 Monate postnatal festgesetzt. Eine sehr ausführliche Darstellung der Messdaten findet sich in der Arbeit von Morriss et al. 1999. Die von ihnen erstellte Tabelle listet die Daten zusätzlich getrennt für die Hemisphären auf und unterscheidet eine größere Anzahl an Altersgruppen.

6.3 Geschlechtseinfluss

Bezüglich des Geschlechtseinflusses auf die Gehirnentwicklung konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig Aussagen gemacht werden (Stegemann et al. 2006). Es ist jedoch bekannt, dass die normale Entwicklung während der Pubertät mit erhöhten Plasmaspiegeln für Östrogen und Testosteron einhergeht. Steroidrezeptoren befinden sich zu einem großen Anteil im Gehirn, so dass ein Einfluss auf die Gehirnentwicklung möglich wäre, zumal sich die kognitiven Fähigkeiten von Frauen und Männern unterscheiden (De Bellis et al. 2001).

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit lagen lediglich zwei Studien vor, die Geschlechtsunterschiede bei Kindern und Jugendlichen untersucht hatten (De Bellis et al. 2001, Giedd et al. 1999). Beide Studien fanden Geschlechtsunterschiede im Volumen der weißen Substanz während De Bellis et al. 2001 zudem Unterschiede im Volumen der grauen Substanz und im Corpus callosum beschrieben.

Für ein älteres Patientenkollektiv (20-60 Jahre) fanden Naganawa et al. 2003 Geschlechtsunterschiede für ADC_{av} -Werte in der rechten frontalen weißen Substanz, bilateral in der temporalen weißen Substanz und im Thalamus, wobei Frauen höhere Werte zeigten. Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten in der temporalen weißen Substanz oder dem Thalamus konnten durch die vorliegende Studie weder für ADC_{av} - noch FA-Werte bestätigt. Dagegen konnten Ahlhelm et al. 2004 und Helenius et al. 2002 für ein Patientenkollektiv ab dem 20. bzw. 34. Lebensjahr keine Geschlechtsunterschiede für ADC_{av} -Werte nachweisen.

Die vorliegende Studie fand trotz des jüngeren Patientenkollektivs in Übereinstimmung mit der Studie von Naganawa et al. 2003 Geschlechtsunterschiede in der frontalen weißen Substanz und höhere ADC_{av} -Werte für weibliche Patienten. Prayer et al. 1997 konnte in einer Studie an Ratten zeigen, dass Östrogene einen beschleunigenden Einfluss auf die Myelinisierung bestimmter Gehirnstrukturen hatten, während Testosteron die Entwicklung verzögerte. Unter dieser Voraussetzung wäre zu erwarten, dass ADC_{av} -Werte bei weiblichen Patienten gleichen Alters niedriger und FA-Werte höher lägen. Dies konnte auch für die fraktionelle Anisotropie nicht bestätigt werden. Durchschnittlich lagen die FA-Werte der männlichen Patienten höher.

Für das Splenium des Corpus callosum konnte ein Geschlechtsunterschied sowohl für ADC_{av} - als auch FA-Werten gezeigt werden. Das von De Bellis et al. 2001 beschriebene

signifikant höhere Volumen im Corpus callosum männlicher Patienten konnte nach einer Korrektur bezüglich des Gehirnvolumens durch die Autoren nicht bestätigt werden.

Auffallend war, dass anhand des ADC_{av} für die occipitale weiße Substanz die Geschlechtsunterschiede in beiden Hemisphären für die Patienten zwischen dem 3. und 8. Lebensjahr signifikant waren. Ebenfalls bilateral wurden anhand der FA-Werte für die Patienten bis zum 2. Lebensjahr signifikante Geschlechtsunterschiede für die Capsula interna (Crus ant.) und die parietale weiße Substanz gefunden.

Der statistisch signifikante Geschlechtsunterschied für die ADC_{av} -Werte des rechten Ventriculus lateralis wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben. Anhand der FA-Werte konnte dieser Unterschied nicht gezeigt werden. Zum jetzigen Kenntnisstand liegt keine schlüssige Erklärung für das Ergebnis vor. Im Ventrikel ist von nahezu isotroper Diffusion auszugehen, die sich zwischen den Hemisphären nicht unterscheiden sollte. Der mit dieser Methode gefundene Unterschied im Ventrikel zeigt die Grenze der Aussagefähigkeit des zugrundeliegenden Datenmaterials. Durch Optimierung der Akquisitionssequenz aber auch der Zusammensetzung des Patientenkollektivs könnte die Aussagekraft der Methode erhöht werden. Die Verbesserungsvorschläge wurden in Abschnitt 6.5 ausführlich diskutiert.

Studien zu Geschlechtsunterschieden bei Kindern und Jugendlichen sind rar und nach Kenntnissen der Autorin liegt zum jetzigen Zeitpunkt keine DTI-Studie zu dieser Thematik vor, so dass ein direkter Vergleich der ADC_{av} und FA-Werte nicht möglich war. Verschiedene Studien zeigten jedoch Hinweise auf eine vom Alter und Geschlecht abhängige Gehirnentwicklung.

6.4 Hemisphärenunterschiede

Die Tabelle 5.17 stellt die 10 kontralateralen Regionen dar, für die statistisch signifikante Unterschiede in ADC_{av} - oder FA-Werten zwischen den Hemisphären des Gehirns gefunden wurden. Als einzige Region zeigte das Splenium des Corpus callosum sowohl für ADC_{av} als auch FA statistisch signifikante Hemisphärenunterschiede. 10 Regionen wiesen weder für ADC_{av} noch FA signifikante Unterschiede auf.

Die Autoren der Studie von Naganawa et al. 2003 fanden an einem älteren Patientenkollektiv Seitendifferenzen im ADC_{av} für die temporale weiße Substanz. Eine schlüssige

Erklärung für die höheren Werte der rechten Hemisphäre konnten die Autoren jedoch nicht geben. Dieser Unterschied konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Dagegen fanden beide Studien keine Seitendifferenzen bezüglich des Thalamus. Für ein deutlich älteres Patientenkollektiv ab dem 60. Lebensjahr waren die Hemisphärenunterschiede für die Region des Thalamus signifikant (Kantarci et al. 2001, Naganawa et al. 2003).

Helenius et al. 2002 konnten in ihrer DWI-Studie anhand eines Kollektivs von Patienten ab dem 20. Lebensjahr nur für die graue Substanz des Cerebellums Hemisphärendifferenzen im ADC_{av} feststellen, die jedoch nicht näher erläutert wurden.

Die Studien von Bonekamp et al. 2007, die ein Kollektiv aus Kindern und Jugendlichen untersucht hatten und Klingberg et al. 1999 konnten die Unterschiede im FA-Wert der superioren frontalen weißen Substanz dieser Studie bestätigen. Bonekamp et al. 2007 fanden im Einklang mit dieser Studie Unterschiede im ADC_{av} der frontalen weißen Substanz und dem Genu des Corpus callosum. Klingberg et al. 1999 diskutierten, dass ihre Ergebnisse auf Unterschiede in der Kohärenz der Faserbündel zurückzuführen sind, und gingen nicht von Unterschieden im Grad der Myelinisierung zwischen den Hemisphären aus.

Die gezeigten Seitendifferenzen für die FA-Werte der Capsula interna konnten für das Crus anterius von Snook et al. 2005 bestätigt werden. Auch Snook et al. 2005 begründen dieses Ergebnis mit den von Klingberg et al. 1999 beschriebenen Kohärenzunterschieden der Faserbündel. Die Studie von Bonekamp et al. 2007 konnte dieses Ergebnis nicht reproduzieren. Sie fand im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie keine Unterschiede bezüglich des FA-Wertes für das Crus posterius der Capsula interna, sowie des Corpus callosum (Splenum). Für die Regionen des Pons und des Caput nuclei caudati, die einen Hemisphärenunterschied der FA-Werte zeigten, lagen keine Angaben aus bisher veröffentlichten Studien vor.

Büchel et al. 2004 beschrieben anhand der Voxel-basierten Morphometrie für FA-Werte Seitendifferenzen im Fasciculus arcuatus und in der inferioren parietalen weißen Substanz. Die Funktion des Fasciculus arcuatus steht im Zusammenhang mit der Entwicklung der Sprachfunktion (Büchel et al. 2004). Niedrigere FA-Werte im linken Fasciculus arcuatus könnten ihrer Ansicht nach als Zeichen einer gestörten Lateralisation bei Patienten mit Dyslexie gewertet werden. In Zusammenhang mit der Händigkeit konnten in

der genannten Studie höhere FA-Werte im Gyrus praecentralis der linken Hemisphäre von Rechtshändern gefunden werden.

Der statistisch signifikante Hemisphärenunterschied für den ADC_{av} der beiden Seitenventrikel ist ähnlich dem Geschlechtsunterschied des rechten Ventrikels aktuell nicht zu erklären. Als mögliche Ursache könnte aber eine fehlerhafte Lagerung der Patienten in Betracht kommen. Aufgrund von gegebenen Einschränkungen durch die verwendeten Geräte war die Positionierung des Kopfes nur entlang der AC-PC Linie möglich, nicht jedoch der Ausgleich einer Kippung des Kopfes nach rechts oder links. Zusätzlich ist zu argumentieren, dass die Ventrikel-ROIs bei jüngeren Kindern kleiner waren und diese beiden Aspekte asymmetrische Partialvolumeneffekte verursachen, die den statistischen Unterschied erklären würden. An dieser Stelle muss wie in Kapitel 6.3 zusätzlich auf methodische Mängel der verwendeten Daten und die Erläuterungen im Abschnitt 6.5 verwiesen werden.

Zusammenfassend betrachtet erscheinen die Literaturangaben zu Unterschieden zwischen den Hemisphären inkonsistent, was möglicherweise auf die sehr geringen gemessenen Unterschiede zurückzuführen ist (Naganawa et al. 2003). Ein Großteil der Studien geht daher nicht von einer Seitendifferenz aus und fasst seitengetrennte ROIs einer Region für die statistische Analyse zusammen (Neil et al. 1998, Partridge et al. 2004, Schneider et al. 2004, Zhai et al. 2003).

6.5 Vorschläge zur Optimierung der Methode

Während der Auswertung dieser Querschnittsstudie zeigte sich, dass einige Parameter des Studiendesigns optimiert werden könnten. Diese Möglichkeiten sollen nachfolgend näher erläutert werden.

6.5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand zu einer großen Anzahl aus Probanden, die klinische Symptome zeigten, für die kein pathologisches Korrelat in der MR-Bildgebung gefunden werden konnte (z.B. Kopfschmerzen, Nüchternbrechen). Diese Patienten wurden daher für die vorliegende Arbeit als gesund eingestuft. Trotz einer hohen Gesamtanzahl an Probanden standen nur 12 Datensätze von Kindern bis zum vollendeten ersten

Lebensjahr zur Verfügung. Gerade diese Altersgruppe zeigte jedoch die größte Altersabhängigkeit der ADC_{av} - und FA-Werte (Forbes et al. 2002a). Zur besseren Handhabung dieser Probleme müsste eine randomisierte Rekrutierung klinisch gesunder Patienten, z.B. aus der Umgebung von Jena, erfolgen. Ethische Aspekte sprechen jedoch gegen die Durchführung als randomisierte Studie.

Jüngere Kinder müssen häufig in Narkose untersucht werden, da sonst Bewegungsartefakte die Datenauswertung erschweren bzw. unmöglich machen. Eine Narkose für Forschungszwecke ist bei Kindern nicht vertretbar. In den Studien von Neil et al. 1998, Partidge et al. 2004, Tanner et al. 2000, Zhai et al. 2003) wurden daher Säuglinge und Kleinkinder schlafend untersucht. Für dieses Verfahren müssen aber Datenverluste durch Bewegungsartefakte und ein erhöhter Aufwand berücksichtigt werden, der im klinischen Alltag oft schwer zu realisieren ist.

Ein weiterer Aspekt zur Optimierung des Studiendesigns bestünde in der Durchführung der Arbeit als Longitudinalstudie ähnlich Giedd et al. 1999, da so die individuelle Entwicklung der Patienten berücksichtigt werden könnte (Mukherjee et al. 2001). Longitudinalstudien sind jedoch schwer zu verwirklichen, da auch hier ethische Bedenken bei der Durchführung der Untersuchungen in Narkose bestünden. Zwar gilt die MRT ohne Kontrastmittel als schonende Methode, da keine Strahlenbelastung besteht und keine Folgeschäden bekannt sind, die psychische und physische Belastung der Kinder, die mehrfach ohne das Vorhandensein klinischer Symptome untersucht würden, ist jedoch nicht abzuschätzen.

6.5.2 Regions of Interest

Die Platzierung der ROIs erfolgte unter paralleler Verwendung von ADC_{av} -, FA- und b_0 -Bildern und konnte so genau an die zu untersuchende Struktur angepasst werden. Die Auswertung erfolgte anhand von interpolierten Daten. Nach Interpolation der Matrix von 96×128 auf 256×256 ergaben sich kleinere Voxel, so dass Strukturen unterschiedlicher Signalintensität besser voneinander abgrenzbar waren. Das Auftreten von Partialvolumeneffekten kann dadurch allerdings nicht vermindert werden (siehe Abschnitt 6.5.3). Eine ROI-Platzierung am Übergang von hoher zu niedrigerer Signalintensität wurde weitgehend vermieden, da in rekonstruierten Voxeln die Signalintensität abhängig von der Intensität des Nachbarvoxels ist. Der erwünschte Abstand zur untersuchten Struktur konnte sicher nicht für alle ROIs realisiert werden. Betroffen wären vor allem die

Regionen des Corpus callosum, des Pons, Hippocampus und des Ventrikels. Auch die Schichtdicke beeinflusst entscheidend die Auflösung der Strukturen, da bei der Analyse der ADC_{av} - und FA-Maps die dreidimensionalen Voxel als Pixel abgebildet werden. Es wurde mit einem Zwischenschichtabstand von 1,5 mm gemessen. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass interessante kleine Strukturen nicht abgebildet werden konnten.

Die Größen der ROIs wurden auf die zu untersuchende Region abgestimmt und unterschieden sich in Abhängigkeit des Patientenalters und der Gehirnstruktur. Die Verwendung konstanter ROI-Größen für alle Patienten erschien nicht sinnvoll, da so bei jüngeren Patienten der Einfluss von Partialvolumeneffekten und umliegenden Strukturen stärker wäre, während bei älteren Kindern kleinere ROIs die zu untersuchenden Strukturen nur partiell abdecken könnten. Der Einfluss dieses Unterschiedes wurde nicht untersucht.

Zu beachten ist das Auftreten von Partialvolumeneffekten besonders für ROIs nahe der Ventrikel (Neil et al. 1998). Hofer und Frahm 2006 erläuterten ebenfalls, dass durch Voxel, die größer sind als die zu untersuchenden Faserbündel, Partialvolumeneffekte durch Interaktion mit isotroperen Geweben wie der grauer Substanz oder dem Liquor einen niedrigeren FA verursachen. Minimiert würden diese durch eine genauere Strukturauswahl bei einer höheren Ortsauflösung. Die Anwendung größerer Magnetfeldstärken (z.B. 3 Tesla) und mehrfacher Messwiederholungen könnte dies ohne Verschlechterung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) gewährleisten (Mukherjee et al. 2001). Weitere Vorteile von 3 Tesla-Geräten bestehen in einer verkürzten Messdauer und somit verminderten Bewegungsartefakten.

Das SNR ist abhängig vom Voxelvolumen, der Anzahl an Messwiederholungen und der Magnetfeldstärke. Während durch ein größeres Field of View, größere Schichtdicken, eine höhere Anzahl an Messwiederholungen und größere Magnetfeldstärken das SNR zunimmt, sinkt es durch die Vergrößerung der Matrix bei konstantem FOV. Eine höhere Auflösung durch geringere Schichtdicke und größere Matrix, geht zudem mit einer verlängerten Messdauer einher.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die zur Untersuchung verwendete Sequenz durch geringere Schichtdicken und die Minimierung des Zwischenschichtabstandes verbessert werden könnte. Kleinere Strukturen könnten genauer abgebildet werden und die ROI-Platzierung wäre konsistenter. Diese Verbesserung wäre aber nur im Zuge deutlich verlängerter Messzeiten möglich. Eine weitere Voraussetzung für unsere Untersuchungen war eine Abtastung des gesamten Kopfes der Probanden. Die der Studie zugrunde

liegende Sequenz erlaubte aber nur eine maximale Schichtanzahl von 19, so dass hier zwangsläufig mit dicken Schichten und einem Zwischenschichtabstand gemessen werden musste.

6.5.3 Artefakte diffusionsgewichteter Bildgebung

Die zur Messung der Diffusion im MRT benötigten Sequenzen sind aufgrund ihrer besonderen Anforderungen mit Artefakten behaftet. Zu diesen gehören Wirbelströme, Bewegungsartefakte, N/2-Artefakte (Nyquist ghosts), Partialvolumeneffekte und Suszeptibilitätsartefakte. Nachfolgende Möglichkeiten zur Minimierung dieser Probleme können zur Anwendung kommen.

Bewegungsartefakte innerhalb einer Schicht können durch die Anwendung von EPI-Sequenzen (Echo Planar Imaging) minimiert werden (siehe Kapitel 4.1.2). Das Echoplanar Imaging gilt derzeit als Goldstandard für klinische Diffusionsscans im MRT (Le Bihan et al. 2006). Allerdings können sich die Einzelbilder durch eine Patientenbewegung während des gesamten DTI-Scans voneinander unterscheiden. Wird nun aus diesen Bildern der Diffusionstensor berechnet, kann es z.B. in der Nähe größerer Gefäße aufgrund von Pulsationen zu völlig unbrauchbaren Resultaten kommen. Dies wird versucht durch die Methode des "cardiac gating" zu minimieren (Bammer 2003, Le Bihan et al. 2006, Nunes et al. 2005, Sakuma et al. 1991). Weiterhin ist nur die Messung größerer Voxel mit der EPI-Methode möglich, was zu Partialvolumeneffekten führt und keine genaue Abgrenzung zwischen den Hirnstrukturen ermöglicht. Vor allem kleine Faserbündel sind somit nicht exakt erfassbar.

Weitere Artefakte der EPI-Methode sind die N/2-Artefakte, die auch als Nyquist ghosts bezeichnet werden (siehe Abb. 6.1). Dieser Artefakt wird durch Wirbelströme verursacht, die aufgrund der schnellen Schaltung der Gradienten auftreten. Das Twice-refocused-spin echo (TRSE) wurde im Sequenzschema angewandt, um Störungen der nachfolgenden EPI-Auslese durch Wirbelströmen zu minimieren (Reese et al. 2003). Das Phasen oversampling ermöglicht durch eine erweiterte Akquisition des k-Raums eine Verschiebung des Artefaktes über den Bildrand hinaus, so dass dieser nicht mit dem Bild überlappt. Nyquist ghost-Artefakte traten bei einzelnen Probanden auf, so dass teilweise frontal und occipital keine ROIs definiert werden konnten.

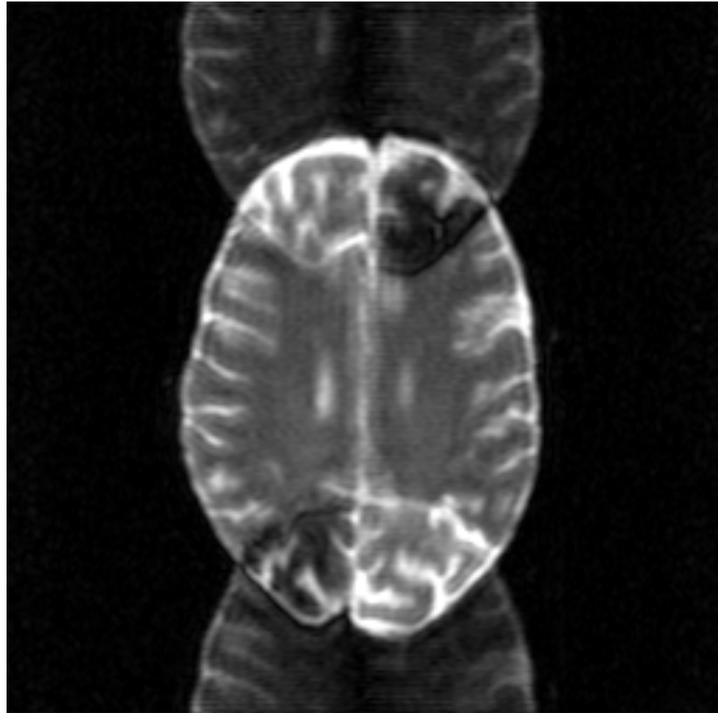


Abbildung 6.1: Die dargestellten Einfaltungen im Bild frontal und dorsal sind Auswirkung des $N/2$ -Artefaktes, der auch als Nyquist ghost bezeichnet wird.

Suszeptibilitätsartefakte entstehen durch die unterschiedliche “Empfänglichkeit” (Suszeptibilität) der Gewebe für ein Magnetfeld. Treffen zwei verschiedene Gewebearten mit hohen Suszeptibilitätsunterschieden aufeinander, so kommt es lokal zu Inhomogenitäten des Magnetfeldes, die nicht ausgeglichen werden können (Weishaupt et al. 2003). Die Feldinhomogenitäten bewirken einen schnelleren Zerfall des MR-Signals und damit einen zusätzlichen Signalverlust und Fehlabbildungen (siehe Abb. 6.2).

Diese Artefakte treten unter anderem am Übergang zu lufthaltigen Strukturen (z.B. im Bereich der Nasennebenhöhlen) und zu Knochenstrukturen (z.B. am Felsenbein des Os temporale) auf. Von Suszeptibilitätsartefakten könnten der Hippocampus, der Pedunculus cerebri und der Pons betroffen sein. Eine Verringerung dieses Artefaktes ist bei Verwendung von EPI-Sequenzen nur durch die Anwendung des “parallel imaging” (de Zwart et al. 2006) möglich. Es könnte auch auf andere Techniken, wie die PROPELLER-Technik (Forbes et al. 2002b, Wang et al. 2005) ausgewichen werden, wobei sich die Messdauer deutlich verlängert.

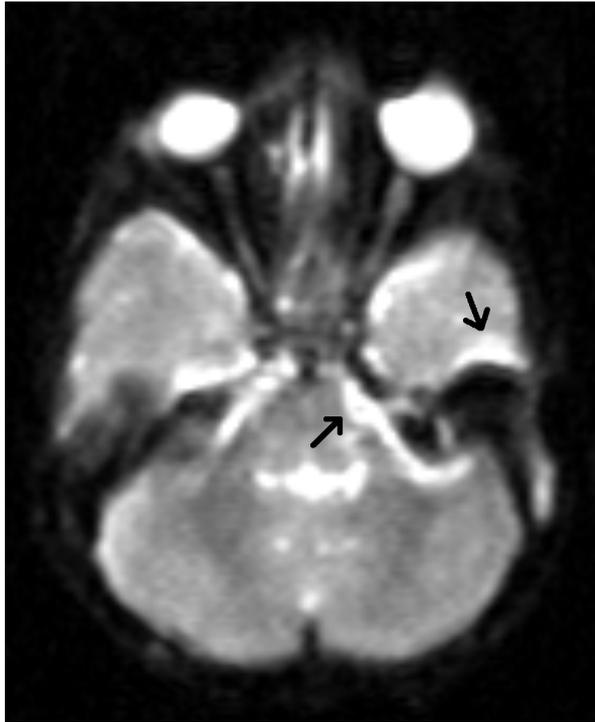


Abbildung 6.2: Suszeptibilitätsartefakte. Die Pfeile zeigen auf Fehlabbildungen, die durch lokale Magnetfeldverzerrungen hervorgerufen werden.

6.6 Klinische Anwendung

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, die ADC_{av} - und FA-Veränderungen bei Erkrankung des Zentralnervensystems untersuchten (siehe Sagar und Grant 2006, Stegemann et al. 2006). Das Hauptanwendungsgebiet in der klinischen Praxis von DWI und DTI ist der ischämische Hirninfarkt, für dessen Läsionen eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität erreicht wird. Auf DWI-Bildern sind frische ischämische Läsionen signalreich, in ADC_{av} -Maps signalarm – ein Hinweis auf verminderte Diffusion und den erhöhten intrazellulären Wassergehalt (Romero et al. 2002). Untersuchungen an Diffusionskoeffizienten wurden für die Multiple Sklerose (Bammer und Fazekas 2002), die Adrenoleukodystrophie (Schneider et al. 2003), das Medulloblastom (Khong et al. 2003) und die Neurofibromatose Typ I bei Kindern (Eastwood et al. 2001, Mentzel et al. 2006) durchgeführt. Bei tuberöser Sklerose fanden Karadag et al. 2005 erhöhte ADC_{av} -Werte und niedrigere FA-Werte in den Läsionen und im umgebenden Gewebe, was histopathologische Gewebsveränderungen widerspiegelt. Eine übersichtliche Zusammenfassung der Anwendungsmöglichkeiten bei Krankheiten der weißen Substanz findet sich in der Arbeit von Horsfield und Jones 2002. Sie beschreiben erhöhte ADC_{av} -Werte bei Mul-

tipler Sklerose, die auch in der in T_2 -Bildern scheinbar normaler weißer Substanz zu finden waren. Es zeigten sich reduzierte FA-Werte, die eine zerstörte Axonstruktur und den Ersatz durch Gliazellen repräsentieren könnten. Die Anwendung von DWI und DTI in der Darstellung von Hirntumoren im MRT kann zusätzliche Informationen über die Ausdehnung des Tumors, des umgebenden Ödems oder der Nekrose geben (Sundgren et al. 2004).

Die besondere Aufmerksamkeit der Forschung gilt derzeit der Entwicklung des Fibertracking. Unter Verwendung des DTI können Faserverläufe zwischen Strukturen des Gehirns dargestellt werden. Läsionen der Faserbahnen werden so sichtbar (Jellison et al. 2004). Komplexe Informationen des Diffusionstensors werden durch Farbkodierung dargestellt (siehe Abb. 6.3).

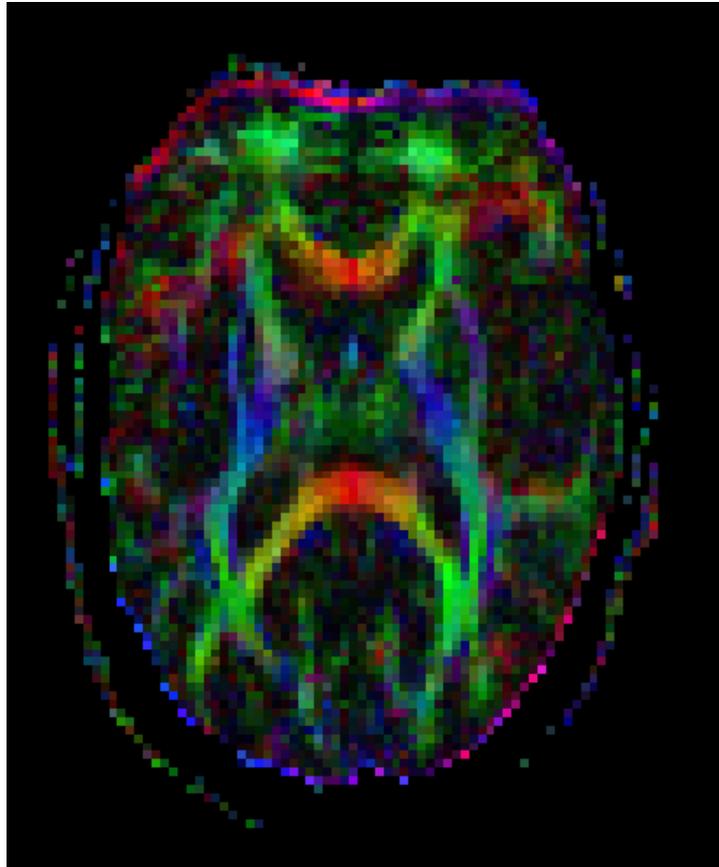


Abbildung 6.3: Farbkodierung der Diffusionstensenoren. Die Richtung des Haupteigenvektors wird farbkodiert. Blau: inferior-superior, grün: anterior-posterior, rot: links-rechts. Die Intensität der Farben richtet sich nach dem gemessenen FA-Wert.

7

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte bei Kindern und Jugendlichen einen Alterszusammenhang des Diffusionskoeffizienten ADC_{av} und der fraktionellen Anisotropie zeigen. Es wurde für den ADC_{av} ein negativer, für die FA ein positiver Zusammenhang festgestellt, der sich gut durch logarithmische Funktionen beschreiben ließ. Während die Diffusivität (ADC_{av}) mit zunehmendem Alter der Kinder abnahm, stieg das Ausmaß der Gerichtetheit der Diffusion (FA) an. Die gemessenen ADC_{av} - und FA-Werte in den Regionen stimmten, soweit vergleichbar, mit den Daten von veröffentlichten Studien überein. Der Vergleich gestaltete sich durch sehr unterschiedliche Methoden der Studien im Bezug auf das Patientenkollektiv und die Sequenzparameter schwierig.

Die Altersabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten unterschied sich in den untersuchten Strukturen für ADC_{av} - und FA-Werte. Während vor allem die Regionen der weißen Substanz eine große Altersabhängigkeit der ADC_{av} -Werte zeigten, waren dies für die FA-Werte die Regionen des Pons und des Pedunculus cerebri. Eine Limitierung des ADC_{av} besteht darin, dass er keine Information über die Richtung der Diffusion geben kann. Die FA ermöglicht zwar Aussagen über den Grad der Anisotropie der Diffusion, Informationen zur Richtung von Faserverläufen benötigen jedoch die Darstellung des Diffusionstensors.

Seine Aussagekraft ist auf Regionen ohne Faserkreuzungen beschränkt. Eine neue Methode zur Darstellung sich kreuzender Faserverläufe bietet das Q-Ball Imaging (Tuch 2004).

Der Diffusionskoeffizient ADC_{av} und die fraktionelle Anisotropie eignen sich zur Darstellung des Verlaufs der Myelinisierung von dorsal nach ventral und caudal nach rostral. Für die Regionen der weißen Substanz konnte dieser Verlauf anhand der ADC_{av} -Werte nachvollzogen werden. Innerhalb der Regionen der Capsula interna, des Corpus callosum und des Pons konnte die Entwicklung der Myelinisierung von dorsal nach ventral sowohl anhand des ADC_{av} - als auch des FA-Wertes gezeigt werden.

Die Datenauswertung dieser Arbeit konnte keine generelle Geschlechtsabhängigkeit der ADC_{av} - und FA-Werte beschreiben. Für die Betrachtung des ADC_{av} zeigten 7 ROIs, für die fraktionelle Anisotropie 11 der 40 Regionen eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit. Der Geschlechtseinfluss wies eine Abhängigkeit von der Altersgruppe der Patienten und der Hemisphäre auf. Die Patientenkolllektive der Studien, die den Geschlechtseinfluss auf ADC_{av} -Werte untersucht haben, waren sämtlich älter als das der vorliegenden Studie. Für ein jüngeres Kollektiv konnten nur für volumetrische Messungen Geschlechtsunterschiede gefunden werden. Soweit bekannt, existierte zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit keine Studie zum Geschlechtseinfluss auf ADC_{av} - und FA-Werte an Kindern unter 20 Jahren. Es konnten zudem Unterschiede zwischen den Gehirnhemisphären in 10 kontralateralen Regionen gezeigt werden. Für einen Teil der Regionen stimmten die Ergebnisse mit der Literatur überein. Die bestehenden Inkonsistenzen wurden von Naganawa et al. 2003 auf die zu geringen messbaren Unterschiede zurückgeführt.

Die Zielstellung der Arbeit zur Erstellung von Normwerten für ein pädiatrisches Patientenkollektiv in Form von Vorhersageintervallen konnte erfüllt werden. Zwei Kontrollpatienten mit globaler Entwicklungsstörung wiesen Regionen auf, die außerhalb des 95%-Vorhersageintervalls lagen und somit einer Pathologie entsprechen könnten. Die Reliabilität der Vorhersageintervalle muss in zukünftigen Studien für größere Patientenkollektive überprüft werden. Eine höhere Anzahl an gesunden Patienten bis zum vollendeten ersten Lebensjahr, die Durchführung der Studie als prospektive Längs- und Querschnittsstudie und die Rekrutierung gesunder Probanden könnten zu höherer Reliabilität der Vorhersageintervalle beitragen. Zur Sequenzoptimierung könnte zukünftig eine geringere Schichtdicke ohne Zwischenschichtabstand und eine größere Auflösung in der Ebene verwendet werden. Eine Möglichkeit zur Gewinnung von großen Datenmengen besteht in der Durchführung einer Metaanalyse. Dies würde einheitliche und vergleichba-

7 Schlussfolgerung

re Messdaten voraussetzen, die zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorliegen. Zum derzeitigen Stand der Forschung empfehlen wir mit Hinblick auf die genannten Optimierungsvorschläge die Anwendung der Vorhersageintervalle im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten, nicht jedoch zur klinischen Diagnostik. Ebenso konnten die Autoren der Studie von Forbes et al. 2002a, mit einer Anzahl von 40 Probanden bis zum 1. Lebensjahr, die Anwendung der Daten im klinischen Alltag zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht empfehlen.

Zukünftig könnte mit den vorliegenden Daten ein Softwareprogramm erstellt werden, welches die genauen Ober- und Untergrenzen des Vorhersageintervalls für ein bestimmtes Patientenalter berechnet. Die Anwendung der Vorhersageintervalle würde hierdurch erheblich erleichtert. Unter Verwendung der Software wäre es möglich, neue Patientendaten einfach zu den Vorhersageintervallen hinzuzufügen.

Literaturverzeichnis

- Ahlhelm F, Hagen T, Schneider G, Dorenbeck U, Nabhan A, Reith W. 2004. ADC mapping of normal human brain. *Med Sci Monit*, 10(11):121–5.
- Ahlhelm F, Schneider G, Backens M, Reith W, Hagen T. 2002. Time course of the apparent diffusion coefficient after cerebral infarction. *Eur Radiol*, 12(9):2322–9.
- Alexander AL, Lee JE, Wu YC, Field AS. 2006. Comparison of diffusion tensor imaging measurements at 3.0 T versus 1.5 T with and without parallel imaging. *Neuroimaging Clin N Am*, 16(2):299–309.
- Bammer R. 2003. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*, 45(3):169–84.
- Bammer R, Acar B, Moseley ME. 2003. In vivo MR tractography using diffusion imaging. *Eur J Radiol*, 45(3):223–34.
- Bammer R, Fazekas F. 2002. Diffusion imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 12(1):71–106.
- Barkovich AJ. 2000a. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR*, 21(6):1099–109.
- Barkovich AJ. 2000b. *Pediatric neuroimaging*. Dritte Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL. 2005. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*, 15(12):1848–54.

LITERATURVERZEICHNIS

- Beaulieu C. 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8):435–455.
- Becker CR, Schad LR, Lorenz WJ. 1994. Measurement of diffusion coefficients using a quick echo split NMR imaging technique. *Magn Reson Imaging*, 12(8):1167–74.
- Bennett JJ, Hrsg. 1866. The miscellaneous botanical works of Robert Brown: Volume 1, Kap A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August, 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. R. Hardwicke, London.
- Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, Barker PB, Mori S, Horska A. 2007. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: Reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage*, 34(2):733–42.
- Bunge MB, Bunge RP, Ris H. 1961. Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord. *J Biophys Biochem Cytol*, 10:67–94.
- Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA. 2004. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cereb Cortex*, 14(9):945–951.
- Carmody DP, Dunn SM, Boddie-Willis AS, DeMarco JK, Lewis M. 2004. A quantitative measure of myelination development in infants, using MR images. *Neuroradiology*, 46(9):781–6.
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. 2001. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex*, 11(6):552–7.
- Eastwood JD, Fiorella DJ, MacFall JF, Delong DM, Provenzale JM, Greenwood RS. 2001. Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *Radiology*, 219(2):354–8.
- Einstein A. 1905. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik*, 322(8):549–60.

LITERATURVERZEICHNIS

- Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack HJ, Modder U. 2002. Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases. *Radiology*, 222(2):410–8.
- Fitzek CM. 2004. Einsatz von schnellen diffusionsgewichteten echoplanaren MRT-Sequenzen zur Darstellung anisotroper Diffusion (EPI-DWI) in der funktionellen neuroradiologischen Notfall-, Topo- und Differentialdiagnostik. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena.
- Forbes KP, Pipe JG, Bird CR. 2002a. Changes in brain water diffusion during the 1st year of life. *Radiology*, 222(2):405–9.
- Forbes KP, Pipe JG, Karis JP, Heiserman JE. 2002b. Improved image quality and detection of acute cerebral infarction with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 225(2):551–5.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2(10):861–3.
- Güllmar D, Haueisen J, Reichenbach JR. 2005. Analysis of *b*-value calculations in diffusion weighted and diffusion tensor imaging. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 25A:53–66.
- Helenius J, Soenne L, Perkio J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano RA, Aronen HJ, Tatlisumak T. 2002. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *Am J Neuroradiol*, 23(2):194–9.
- Hermoye L, Saint-Martin C, Cosnard G, Lee SK, Kim J, Nassogne MC, Menten R, Clapuyt P, Donohue PK, Hua K, Wakana S, Jiang H, van Zijl PC, Mori S. 2006. Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *Neuroimage*, 29(2):493–504.
- Hofer S, Frahm J. 2006. Topography of the human corpus callosum revisited - Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 32(3):989–94.
- Holodny AI, Ollenschlager M. 2002. Diffusion imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*, 12(1):107–24.

LITERATURVERZEICHNIS

- Horsfield MA, Jones DK. 2002. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR Biomed*, 15(7-8):570–7.
- Huisman TA, Loenneker T, Barta G, Bellemann ME, Henning J, Fischer JE, Il'yasov KA. 2006. Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain: field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars. *Eur Radiol*, 16(8):1651–1658.
- Jakob PM, Chen Q, Lövblad KO, Griswold M, Warach S, Edelman RR. 1997. Single-shot diffusion weighted imaging of the brain with HASTE. In: Oudkerk M, Hrsg. High-power gradient MR-imaging advances in MRI II. Oxford [u.a.]: Blackwell Science, 177–81.
- Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. 2004. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiol*, 25(3):356–69.
- Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. 2005. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage*, 26(2):546–54.
- Kantarci K, Jack Jr CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brian PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC. 2001. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology*, 219(1):101–7.
- Karadag D, Mentzel HJ, Güllmar D, Rating T, Löbel U, Brandl U, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2005. Diffusion tensor imaging in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol*, 35(10):980–3.
- Khong PL, Kwong DL, Chan GC, Sham JS, Chan FL, Ooi GC. 2003. Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *Am J Neuroradiol*, 24(4):734–40.
- Klingberg T, Vaidya CJ, Gabrieli JD, Moseley ME, Hedehus M. 1999. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport*, 10(13):2817–21.
- van der Knaap MS, Valk J. 1995. Magnetic resonance of myelin, myelination, and myelin disorders. Zweite Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

LITERATURVERZEICHNIS

- Le Bihan D, Hrsg. 1995. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: applications to functional MRI. Raven Press, New York.
- Le Bihan D, Breton E. 1985. Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire. *C R Acad Sc Paris*, 15(2):1109–12.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. 2001. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4):534–46.
- Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. 2006. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*, 24(3):478–88.
- Lövblad KO, Schneider J, Ruoss K, Steinlin M, Fusch C, Schroth G. 2003. Isotropic apparent diffusion coefficient mapping of postnatal cerebral development. *Neuroradiology*, 45(6):400–3.
- McGraw P, Liang L, Provenzale JM. 2002. Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging. *Am J Roentgenol*, 179(6):1515–22.
- Mentzel HJ, Karadag D, Güllmar D, Löbel U, Reichenbach JR, Sedlacik J, Seidel J, Brandl U, Kaiser WA. 2006. Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: Results of diffusion tensor imaging in children and adolescents. *Journal of Pediatric Neurology*, 4:27–31.
- Merboldt KD, Hanicke W, Frahm J. 1985. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J Magn Reson*, 64:479–86.
- Miller JH, McKinstry RC, Philip JV, Mukherjee P, Neil JJ. 2003. Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *Am J Roentgenol*, 180(3):851–9.
- Morell P, Hrsg. 1984. Myelin. Zweite Aufl. New York: Plenum Press.
- Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Haselgrove JC. 1999. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology*, 41(12):929–34.
- Moseley M. 2002. Diffusion tensor imaging and aging - a review. *NMR Biomed*, 15(7-8):553–560.

LITERATURVERZEICHNIS

- Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almlı CR, McKinstry RC. 2001. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, 221(2):349–58.
- Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, Conturo TE, Neil JJ, McKinstry RC. 2002. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *Am J Neuroradiol*, 23(9):1445–56.
- Naganawa S, Sato K, Katagiri T, Mimura T, Ishigaki T. 2003. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol*, 13(1):6–11.
- Neil J, Miller J, Mukherjee P, Hüppi PS. 2002. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8):543–552.
- Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, Schefft GL, Snyder AZ, Almlı CR, Akbudak E, Aronovitz JA, Miller JP, Lee BC, Conturo TE. 1998. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 209(1):57–66.
- Nomura Y, Sakuma H, Takeda K, Tagami K, Okuda Y, Nakagawa T. 1994. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted MR: relation with normal brain development and aging. *Am J Neuroradiol*, 15(2):231–8.
- Nunes RG, Jezard P, Clare S. 2005. An efficient method for acquiring cardiac-gated diffusion-weighted images. *Proceedings of the 13th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Miami 2005*.
- Partridge SC, Mukherjee P, Henry RG, Miller SP, Berman JI, Jin H, Lu Y, Glenn OA, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. 2004. Diffusion tensor imaging: serial quantitation of white matter tract maturity in premature newborns. *Neuroimage*, 22(3):1302–14.
- Pierpoli C, Jezard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. 1996. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3):637–48.

LITERATURVERZEICHNIS

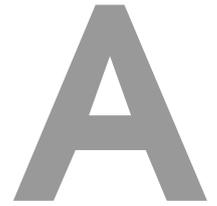
- Prayer D, Roberts T, Barkovich AJ, Prayer L, Kucharczyk J, Moseley M, Arieff A. 1997. Diffusion-weighted MRI of myelination in the rat brain following treatment with gonadal hormones. *Neuroradiology*, 39(5):320–5.
- Price WS. 1997. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion: Part 1. Basic Theory. *Concepts in Magnetic Resonance*, 9(5):299–336.
- Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ. 2003. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med*, 49(1):177–82.
- Reiser M, Semmler W, Hrsg. 2002. *Magnetresonanztomographie*. Dritte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Verlag.
- Romero JM, Schaefer PW, Becerra L, Gonzalez RG. 2002. Diffusion MR imaging of acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*, 12(1):35–53.
- Rorden C. MRIcro. www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html.
- Sagar P, Grant PE. 2006. Diffusion-weighted MR imaging: pediatric clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am*, 16(1):45–74.
- Sakuma H, Nomura Y, Takeda K, Tagami T, Nakagawa T, Tamagawa Y, Ishii Y, Tsukamoto T. 1991. Adult and neonatal human brain: diffusional anisotropy and myelination with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 180(1):229–33.
- Sartor K, Hartmann M, Fiebach J, Harting I, Wilhelm T, Heiland S. 2003. Normale und pathologische Wasserdiffusion im Gehirn. *Rofo*, 175(10):1317–29.
- Schneider JF, Il'yasov KA, Boltshauser E, Hennig J, Martin E. 2003. Diffusion tensor imaging in cases of adrenoleukodystrophy: preliminary experience as a marker for early demyelination? *Am J Neuroradiol*, 24(5):819–24.
- Schneider JF, Il'yasov KA, Hennig J, Martin E. 2004. Fast quantitative diffusion-tensor imaging of cerebral white matter from the neonatal period to adolescence. *Neuroradiology*, 46(4):258–66.
- Schäfer K, Hrsg. 1969. *Landolt-Börnstein: Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik, Bd.II: Eigenschaften der Materie in*

LITERATURVERZEICHNIS

- ihren Aggregatzuständen, 5. Teil, Bandteil a: Transportphänomene I (Viskosität und Diffusion) bearb. von L. Andrussow, B. Schramm. 6te Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Simpson JH, Carr HY. 1958. Diffusion and nuclear spin relaxation in water. *Phys Rev*, 111:1201–2.
- Snook L, Paulson LA, Roy D, Phillips L, Beaulieu C. 2005. Diffusion tensor imaging of neurodevelopment in children and adults. *Neuroimage*, 26(4):1164–73.
- Staudt M, Krägeloh-Mann I, Grodd W. 2000. Normal myelination in childhood brains using MRI - a meta analysis. *Rofo*, 172(10):802–11.
- Stegemann T, Heimann M, Düsterhus P, Schulte-Markwort M. 2006. Diffusion Tensor Imaging (DTI) und seine entwicklungspsychiatrische Bedeutung. *Fortschr Neurol Psychiat*, 74:136–48.
- Stejskal EA, Tanner JE. 1965. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys*, 42:288–292.
- Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. 2004. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*, 46(5):339–50.
- Tanner SF, Ramenghi LA, Ridgway JP, Berry E, Saysell MA, Martinez D, Arthur RJ, Smith MA, Levene MI. 2000. Quantitative comparison of intrabrain diffusion in adults and preterm and term neonates and infants. *Am J Roentgenol*, 174(6):1643–9.
- Taylor DG, Bushell MC. 1985. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol*, 30(4):345–9.
- Toft PB, Leth H, Peitersen B, Lou HC, Thomsen C. 1996. The apparent diffusion coefficient of water in gray and white matter of the infant brain. *J Comput Assist Tomogr*, 20(6):1006–11.
- Torrey HC. 1956. Bloch equations with diffusion terms. *Physical Review*, 104(3):563–65.
- Tuch DS. 2004. Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 52(6):1358–72.
- Valiev KA, Emel'yanov MI. 1965. Study of the self-diffusion of water molecules in aqueous solutions of electrolytes I. Chlorides of metals. *Journal of Structural Chemistry*, 5(5):625–633.

LITERATURVERZEICHNIS

- Virchow R. 1854. Über das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben. *Virchows Arch Pathol Anat*, 6:562–72.
- Virta A, Barnett A, Pierpaoli C. 1999. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging*, 17(8):1121–33.
- Wang FN, Huang TY, Lin FH, Chuang TC, Chen NK, Chung HW, Chen CY, Kwong KK. 2005. PROPELLER EPI: an MRI technique suitable for diffusion tensor imaging at high field strength with reduced geometric field distortions. *Magn Reson Med*, 54(5):1232–40.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2003. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vierte Aufl. Berlin: Springer.
- Wolpert SM, Barnes PD. 1992. *MRI in pediatric neuroradiology*. Mosby–Year Book, St. Louis.
- Yakovlev PI, Lecours AR. 1967. Regional development of the brain in early life, Kap The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. Oxford, England: Blackwell Scientific, 3–70.
- Zhai G, Lin W, Wilber KP, Gerig G, Gilmore JH. 2003. Comparisons of regional white matter diffusion in healthy neonates and adults performed with a 3.0-T head-only MR imaging unit. *Radiology*, 229(3):673–81.
- de Zwart JA, van Gelderen P, Golay X, Ikonomidou VN, Duyn JH. 2006. Accelerated parallel imaging for functional imaging of the human brain. *NMR Biomed*, 19(3):342–51.



Anhang

A.1 Formeln

- Neil 1998 et al.: Berechnung der Anisotropie

$$A_\sigma = \frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \frac{\sigma(\mathbf{D})}{\bar{D}} \quad (\text{A.1})$$

- Mukherjee 2001 et al.: Berechnung der Anisotropie

$$A_\sigma = \frac{1}{\sqrt{6}\bar{D}} \sqrt{\sum_{i=x,y,z} (D_{ii} - \bar{D})^2 + 2(D_{xy}^2 + D_{xx}^2 + D_{yz}^2)} \quad (\text{A.2})$$

- Zhai 2003 et al.: Berechnung der fraktionellen Anisotropie

$$FA = \frac{\sqrt{3[(\lambda_1 - \dot{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \dot{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \dot{\lambda})^2]}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (\text{A.3})$$

mit

$$\dot{\lambda} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

A.2 Tabellen und Graphen zu Kapitel 5

A.2.1 Tabellen

A Anhang

Tabelle A.1: Die ADC-Mittelwerte [mm^2/s] und ihre Standardabweichungen σ in den Altersgruppen 1-2. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre.

		Gruppe 1		Gruppe 2	
		Mean	σ	Mean	σ
1	Ped. cerebellaris med. li	0,00093	0,00007	0,00091	0,00010
1	Ped. cerebellaris med. re	0,00090	0,00010	0,00088	0,00010
2	Hippocampus li	0,00099	0,00010	0,00095	0,00009
2	Hippocampus re	0,00101	0,00008	0,00094	0,00007
3	Pons (ant.) li	0,00086	0,00012	0,00082	0,00013
3	Pons (ant.) re	0,00085	0,00012	0,00079	0,00008
4	Pons (post.) li	0,00085	0,00007	0,00081	0,00006
4	Pons (post.) re	0,00083	0,00008	0,00081	0,00006
5	Temporale w.S. li	0,00102	0,00012	0,00089	0,00005
5	Temporale w.S. re	0,00102	0,00014	0,00089	0,00005
6	Ped. cerebri li	0,00095	0,00009	0,00090	0,00007
6	Ped. cerebri re	0,00094	0,00007	0,00092	0,00008
7	Occipitale w.S. li	0,00094	0,00015	0,00082	0,00007
7	Occipitale w.S. re	0,00092	0,00012	0,00081	0,00007
8	Inf. frontale w.S. li	0,00102	0,00016	0,00085	0,00006
8	Inf. frontale w.S. re	0,00103	0,00019	0,00086	0,00007
9	C. callosum (Genu) li	0,00113	0,00024	0,00098	0,00010
9	C. callosum (Genu) re	0,00108	0,00022	0,00095	0,00011
10	C. callosum (Splenium) li	0,00110	0,00014	0,00108	0,00011
10	C. callosum (Splenium) re	0,00105	0,00017	0,00096	0,00011
11	Ncl. caudatus li	0,00088	0,00011	0,00078	0,00006
11	Ncl. caudatus re	0,00088	0,00010	0,00077	0,00005
12	Thalamus li	0,00091	0,00006	0,00083	0,00004
12	Thalamus re	0,00091	0,00007	0,00083	0,00005
13	Caps.int. (Crus ant.) li	0,00093	0,00010	0,00085	0,00006
13	Caps.int. (Crus ant.) re	0,00093	0,00009	0,00083	0,00005
14	Caps.int. (Genu) li	0,00094	0,00007	0,00091	0,00007
14	Caps.int. (Genu) re	0,00095	0,00009	0,00091	0,00007
15	Caps.int. (Crus post.) li	0,00091	0,00008	0,00083	0,00006
15	Caps.int. (Crus post.) re	0,00092	0,00007	0,00083	0,00006
16	Inselregion li	0,00098	0,00009	0,00089	0,00006
16	Inselregion re	0,00098	0,00008	0,00090	0,00005
17	Ventriculus lat. li	0,00333	0,00034	0,00330	0,00036
17	Ventriculus lat. re	0,00329	0,00028	0,00316	0,00035
18	Sup. frontale w.S. li	0,00105	0,00017	0,00086	0,00006
18	Sup. frontale w.S. re	0,00105	0,00017	0,00086	0,00005
19	Parietale w.S. li	0,00110	0,00018	0,00094	0,00009
19	Parietale w.S. re	0,00111	0,00016	0,00095	0,00009
20	Präzentralregion li	0,00095	0,00008	0,00088	0,00007
20	Präzentralregion re	0,00097	0,00010	0,00088	0,00007

A Anhang

Tabelle A.2: Die ADC-Mittelwerte [mm^2/s] und ihre Standardabweichungen σ in den Altersgruppen 3-4. Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

		Gruppe 3		Gruppe 4	
		Mean	σ	Mean	σ
1	Ped. cerebellaris med. li	0,00089	0,00013	0,00086	0,00010
1	Ped. cerebellaris med. re	0,00085	0,00009	0,00083	0,00008
2	Hippocampus li	0,00093	0,00006	0,00087	0,00007
2	Hippocampus re	0,00089	0,00004	0,00089	0,00007
3	Pons (ant.) li	0,00085	0,00015	0,00079	0,00012
3	Pons (ant.) re	0,00080	0,00015	0,00084	0,00014
4	Pons (post.) li	0,00078	0,00010	0,00086	0,00008
4	Pons (post.) re	0,00080	0,00009	0,00083	0,00009
5	Temporale w.S. li	0,00084	0,00003	0,00080	0,00006
5	Temporale w.S. re	0,00084	0,00005	0,00080	0,00006
6	Ped. cerebri li	0,00088	0,00006	0,00093	0,00010
6	Ped. cerebri re	0,00090	0,00006	0,00093	0,00012
7	Occipitale w.S. li	0,00076	0,00007	0,00078	0,00007
7	Occipitale w.S. re	0,00077	0,00006	0,00077	0,00005
8	Inf. frontale w.S. li	0,00078	0,00007	0,00076	0,00007
8	Inf. frontale w.S. re	0,00079	0,00005	0,00076	0,00006
9	C. callosum (Genu) li	0,00094	0,00012	0,00088	0,00011
9	C. callosum (Genu) re	0,00092	0,00014	0,00087	0,00010
10	C. callosum (Splenium) li	0,00106	0,00009	0,00096	0,00009
10	C. callosum (Splenium) re	0,00093	0,00006	0,00088	0,00007
11	Ncl. caudatus li	0,00072	0,00005	0,00070	0,00003
11	Ncl. caudatus re	0,00071	0,00005	0,00070	0,00004
12	Thalamus li	0,00080	0,00003	0,00078	0,00005
12	Thalamus re	0,00082	0,00004	0,00078	0,00005
13	Caps.int. (Crus ant.) li	0,00082	0,00005	0,00078	0,00006
13	Caps.int. (Crus ant.) re	0,00081	0,00005	0,00080	0,00006
14	Caps.int. (Genu) li	0,00092	0,00007	0,00088	0,00006
14	Caps.int. (Genu) re	0,00090	0,00006	0,00087	0,00008
15	Caps.int. (Crus post.) li	0,00081	0,00005	0,00078	0,00004
15	Caps.int. (Crus post.) re	0,00081	0,00004	0,00079	0,00004
16	Inselregion li	0,00086	0,00004	0,00085	0,00006
16	Inselregion re	0,00085	0,00004	0,00085	0,00005
17	Ventriculus lat. li	0,00316	0,00046	0,00331	0,00019
17	Ventriculus lat. re	0,00298	0,00044	0,00328	0,00022
18	Sup. frontale w.S. li	0,00076	0,00009	0,00077	0,00005
18	Sup. frontale w.S. re	0,00078	0,00007	0,00076	0,00006
19	Parietale w.S. li	0,00085	0,00009	0,00080	0,00008
19	Parietale w.S. re	0,00087	0,00009	0,00082	0,00006
20	Präzentralregion li	0,00079	0,00006	0,00078	0,00010
20	Präzentralregion re	0,00081	0,00005	0,00075	0,00007

A Anhang

Tabelle A.3: Die FA-Mittelwerte und ihre Standardabweichungen σ in den Altersgruppen 1-4. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre, Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	
		Mean	σ	Mean	σ	Mean	σ	Mean	σ
1	Ped. cerebellaris med. li	0,830	0,073	0,869	0,054	0,872	0,057	0,880	0,037
1	Ped. cerebellaris med. re	0,785	0,126	0,878	0,033	0,878	0,024	0,872	0,038
2	Hippocampus li	0,328	0,097	0,336	0,107	0,334	0,082	0,302	0,063
2	Hippocampus re	0,315	0,075	0,335	0,102	0,331	0,066	0,323	0,079
3	Pons (ant.) li	0,609	0,160	0,731	0,097	0,769	0,089	0,828	0,051
3	Pons (ant.) re	0,592	0,142	0,706	0,097	0,793	0,079	0,822	0,061
4	Pons (post.) li	0,679	0,109	0,770	0,049	0,777	0,078	0,818	0,038
4	Pons (post.) re	0,683	0,100	0,745	0,062	0,783	0,044	0,799	0,046
5	Temporale w.S. li	0,589	0,140	0,666	0,078	0,712	0,041	0,719	0,060
5	Temporale w.S. re	0,619	0,115	0,657	0,072	0,680	0,060	0,725	0,066
6	Ped. cerebri li	0,657	0,142	0,783	0,076	0,821	0,103	0,859	0,058
6	Ped. cerebri re	0,685	0,125	0,793	0,081	0,814	0,079	0,836	0,053
7	Occipitale w.S. li	0,442	0,107	0,596	0,097	0,659	0,087	0,643	0,078
7	Occipitale w.S. re	0,458	0,108	0,568	0,094	0,618	0,093	0,629	0,096
8	Inf. frontale w.S. li	0,485	0,138	0,571	0,085	0,609	0,074	0,649	0,089
8	Inf. frontale w.S. re	0,467	0,134	0,554	0,111	0,614	0,091	0,622	0,090
9	C. callosum (Genu) li	0,824	0,090	0,883	0,037	0,864	0,032	0,867	0,025
9	C. callosum (Genu) re	0,794	0,113	0,877	0,034	0,865	0,029	0,872	0,025
10	C. callosum (Splenum) li	0,843	0,062	0,865	0,032	0,867	0,030	0,880	0,023
10	C. callosum (Splenum) re	0,831	0,079	0,884	0,042	0,882	0,036	0,891	0,021
11	Ncl. caudatus li	0,297	0,085	0,326	0,077	0,361	0,080	0,375	0,077
11	Ncl. caudatus re	0,348	0,116	0,352	0,067	0,364	0,063	0,375	0,060
12	Thalamus li	0,401	0,078	0,443	0,069	0,450	0,067	0,464	0,087
12	Thalamus re	0,393	0,093	0,463	0,074	0,460	0,057	0,493	0,062
13	Caps.int. (Crus ant.) li	0,664	0,126	0,797	0,059	0,795	0,056	0,813	0,037
13	Caps.int. (Crus ant.) re	0,713	0,080	0,810	0,041	0,810	0,048	0,827	0,045
14	Caps.int. (Genu) li	0,724	0,100	0,812	0,038	0,801	0,033	0,801	0,025
14	Caps.int. (Genu) re	0,732	0,078	0,809	0,033	0,813	0,024	0,814	0,033
15	Caps.int. (Crus post.) li	0,754	0,083	0,826	0,043	0,839	0,032	0,861	0,028
15	Caps.int. (Crus post.) re	0,757	0,083	0,832	0,046	0,852	0,045	0,880	0,028
16	Inselregion li	0,288	0,051	0,316	0,045	0,336	0,084	0,346	0,084
16	Inselregion re	0,301	0,064	0,318	0,055	0,303	0,061	0,316	0,044
17	Ventriculus lat. li	0,365	0,089	0,383	0,083	0,369	0,086	0,349	0,063
17	Ventriculus lat. re	0,366	0,086	0,362	0,088	0,403	0,070	0,331	0,066
18	Sup. frontale w.S. li	0,429	0,088	0,517	0,096	0,600	0,075	0,587	0,088
18	Sup. frontale w.S. re	0,457	0,106	0,578	0,089	0,667	0,064	0,605	0,083
19	Parietale w.S. li	0,481	0,124	0,556	0,092	0,615	0,115	0,610	0,091
19	Parietale w.S. re	0,457	0,099	0,561	0,085	0,620	0,099	0,631	0,085
20	Präzentralregion li	0,369	0,099	0,447	0,119	0,523	0,103	0,569	0,105
20	Präzentralregion re	0,372	0,104	0,468	0,102	0,525	0,120	0,595	0,090

A Anhang

Tabelle A.4: ADC_{av} : Tabelle der “homogenen Gruppen” der einfaktoriellen Varianzanalyse, erstellt durch SPSS. Angegeben sind die ADC_{av} -Mittelwerte der Gruppen in mm^2/s , in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre, Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

Alter	Untergruppe			Alter	Untergruppe		
	1	2	3		1	2	3
Präzentralregion li				Präzentralregion re			
Gr.4	0,00078			Gr.4	0,00075		
Gr.3	0,00079			Gr.3	0,00081		
Gr.2		0,00088		Gr.2		0,00088	
Gr.1			0,00095	Gr.1			0,00097
Superiore frontale weiße Substanz li				Superiore frontale weiße Substanz re			
Gr.3	0,00076			Gr.4	0,00076		
Gr.4	0,00077			Gr.3	0,00078	0,00078	
Gr.2		0,00086		Gr.2		0,00086	
Gr.1			0,00105	Gr.1			0,00105
Parietale weiße Substanz li				Parietale weiße Substanz re			
Gr.4	0,00080			Gr.4	0,00082		
Gr.3	0,00085	0,00085		Gr.3	0,00087	0,00087	
Gr.2		0,00094		Gr.2		0,00095	
Gr.1			0,00110	Gr.1			0,00111
Corpus callosum (Genu) li				Corpus callosum (Genu) re			
Gr.4	0,00088			Gr.4	0,00087		
Gr.3	0,00094			Gr.3	0,00092		
Gr.2	0,00098			Gr.2	0,00095	0,00095	
Gr.1		0,00113		Gr.1		0,00108	
Corpus callosum (Splenum) li				Corpus callosum (Splenum) re			
Gr.4	0,00096			Gr.4	0,00088		
Gr.3		0,00106		Gr.3	0,00093		
Gr.2		0,00108		Gr.2	0,00096	0,00096	
Gr.1		0,00110		Gr.1		0,00105	
Thalamus li				Thalamus re			
Gr.4	0,00078			Gr.4	0,00078		
Gr.3	0,00080	0,00080		Gr.3	0,00082	0,00082	
Gr.2		0,00083		Gr.2		0,00083	
Gr.1			0,00091	Gr.1			0,00091
Inferiore frontale weiße Substanz li				Inferiore frontale weiße Substanz re			
Gr.4	0,00076			Gr.4	0,00076		
Gr.3	0,00078	0,00078		Gr.3	0,00079	0,00079	
Gr.2		0,00085		Gr.2		0,00086	
Gr.1			0,00102	Gr.1			0,00103
Caput nuclei caudati li				Caput nuclei caudati re			
Gr.4	0,00070			Gr.4	0,00070		

A Anhang

Gr.3	0,00072	0,00072		Gr.3	0,00071		
Gr.2		0,00078		Gr.2		0,00077	
Gr.1			0,00088	Gr.1			0,00088
Inselregion li				Inselregion re			
Gr.4	0,00085			Gr.4	0,00085		
Gr.3	0,00086			Gr.3	0,00085		
Gr.2	0,00089			Gr.2	0,00090		
Gr.1		0,00098		Gr.1		0,00098	
Capsula interna (Crus anterior) li				Capsula interna (Crus anterior) re			
Gr.4	0,00078			Gr.4	0,00080		
Gr.3	0,00082	0,00082		Gr.3	0,00081		
Gr.2		0,00085		Gr.2	0,00083		
Gr.1			0,00093	Gr.1		0,00093	
Capsula interna (Genu) li				Capsula interna (Genu) re			
Gr.4	0,00088			Gr.4	0,00087		
Gr.3	0,00092			Gr.3	0,00090	0,00090	
Gr.2	0,00091			Gr.2	0,00091	0,00091	
Gr.1	0,00094			Gr.1		0,00095	
Capsula interna (Crus posterior) li				Capsula interna (Crus posterior) re			
Gr.4	0,00078			Gr.4	0,00079		
Gr.3	0,00081			Gr.3	0,00081		
Gr.2	0,00083			Gr.2	0,00083		
Gr.1		0,00091		Gr.1		0,00092	
Occipitale weiße Substanz li				Occipitale weiße Substanz re			
Gr.3	0,00076			Gr.4	0,00077		
Gr.4	0,00078			Gr.3	0,00077		
Gr.2	0,00082			Gr.2	0,00081		
Gr.1		0,00094		Gr.1		0,00092	
Pedunculus cerebri li				Pedunculus cerebri re			
Gr.3	0,00088			Gr.3	0,00090		
Gr.2	0,00090			Gr.2	0,00092		
Gr.4	0,00093			Gr.4	0,00093		
Gr.1	0,00095			Gr.1	0,00094		
Temporale weiße Substanz li				Temporale weiße Substanz re			
Gr.4	0,00080			Gr.4	0,00080		
Gr.3	0,00084	0,00084		Gr.3	0,00084	0,00084	
Gr.2		0,00089		Gr.2		0,00089	
Gr.1			0,00101	Gr.1			0,00102
Pons (anterior) li				Pons (anterior) re			
Gr.4	0,00079			Gr.2	0,00079		
Gr.2	0,00082			Gr.3	0,00080		
Gr.3	0,00085			Gr.4	0,00084		
Gr.1	0,00086			Gr.1	0,00085		

A Anhang

Pons (posterior) li				Pons (posterior) re			
Gr.3	0,00078			Gr.3	0,00080		
Gr.2	0,00081	0,00081		Gr.2	0,00081		
Gr.1	0,00085	0,00085		Gr.1	0,00083		
Gr.4		0,00086		Gr.4	0,00083		
Hippocampus li				Hippocampus re			
Gr.4	0,00087			Gr.3	0,00089		
Gr.3	0,00093	0,00093		Gr.4	0,00089		
Gr.2		0,00095		Gr.2	0,00094		
Gr.1		0,00099		Gr.1		0,00101	
Pedunculus cerebellaris medius li				Pedunculus cerebellaris medius re			
Gr.4	0,00086			Gr.4	0,00083		
Gr.3	0,00089			Gr.3	0,00085		
Gr.2	0,00091			Gr.2	0,00088		
Gr.1	0,00093			Gr.1	0,00090		
Ventriculus lateralis li				Ventriculus lateralis re			
Gr.3	0,00316			Gr.3	0,00298		
Gr.2	0,00330			Gr.2	0,00316	0,00316	
Gr.4	0,00331			Gr.4	0,00328	0,00328	
Gr.1	0,00333			Gr.1		0,00329	

A Anhang

Tabelle A.5: FA: Tabelle der “homogenen Gruppen” der einfaktoriellen Varianzanalyse, erstellt durch SPSS. Angegeben sind die FA-Mittelwerte der Gruppen, in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Gruppe 1: 0 - 2 Jahre, Gruppe 2: 3 - 8 Jahre, Gruppe 3: 9 - 14 Jahre, Gruppe 4: 15 - 20 Jahre.

Alter	Untergruppe			Alter	Untergruppe		
	1	2	3		1	2	3
Präzentralregion li				Präzentralregion re			
Gr.1	0,369			Gr.1	0,372		
Gr.2	0,447	0,447		Gr.2		0,468	
Gr.3		0,523	0,523	Gr.3		0,525	0,525
Gr.4			0,569	Gr.4			0,595
Superiore frontale weiße Substanz li				Superiore frontale weiße Substanz re			
Gr.1	0,429			Gr.1	0,457		
Gr.2		0,517		Gr.2		0,578	
Gr.4		0,587	0,587	Gr.4		0,605	0,605
Gr.3			0,600	Gr.3			0,667
Parietale weiße Substanz li				Parietale weiße Substanz re			
Gr.1	0,481			Gr.1	0,457		
Gr.2	0,556	0,556		Gr.2		0,561	
Gr.4		0,610		Gr.3		0,620	
Gr.3		0,615		Gr.4		0,631	
Corpus callosum (Genu) li				Corpus callosum (Genu) re			
Gr.1	0,824			Gr.1	0,794		
Gr.3	0,864	0,864		Gr.3		0,865	
Gr.4	0,867	0,867		Gr.4		0,872	
Gr.2		0,883		Gr.2		0,877	
Corpus callosum (Splenum) li				Corpus callosum (Splenum) re			
Gr.1	0,843			Gr.1	0,831		
Gr.2	0,865	0,865		Gr.3		0,882	
Gr.3	0,867	0,867		Gr.2		0,884	
Gr.4		0,880		Gr.4		0,891	
Thalamus li				Thalamus re			
Gr.1	0,401			Gr.1	0,393		
Gr.2	0,443			Gr.3		0,460	
Gr.3	0,450			Gr.2		0,463	
Gr.4	0,464			Gr.4		0,493	
Inferiore frontale weiße Substanz li				Inferiore frontale weiße Substanz re			
Gr.1	0,485			Gr.1	0,467		
Gr.2	0,571	0,571		Gr.2	0,554	0,554	
Gr.3		0,609		Gr.3		0,614	
Gr.4		0,649		Gr.4		0,622	
Caput nuclei caudati li				Caput nuclei caudati re			
Gr.1	0,297			Gr.1	0,348		

A Anhang

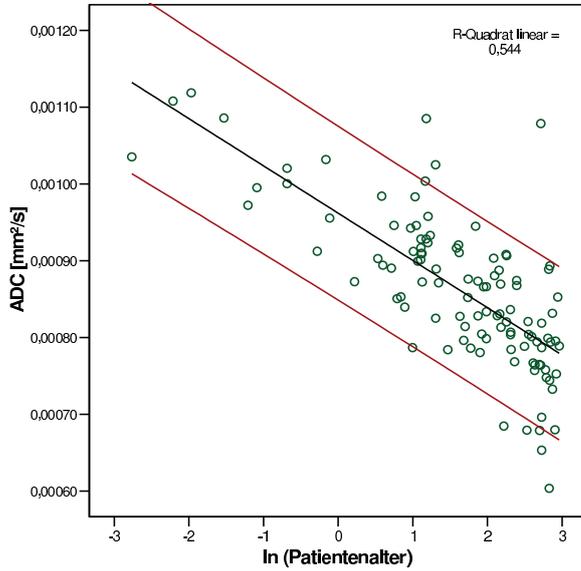
Gr.2	0,326	0,326		Gr.2	0,352		
Gr.3	0,361	0,361		Gr.3	0,364		
Gr.4		0,375		Gr.4	0,375		
Inselregion li				Inselregion re			
Gr.1	0,288			Gr.1	0,301		
Gr.2	0,316	0,316		Gr.3	0,303		
Gr.3	0,336	0,336		Gr.4	0,316		
Gr.4		0,346		Gr.2	0,318		
Capsula interna (Crus anterior) li				Capsula interna (Crus anterior) re			
Gr.1	0,664			Gr.1	0,713		
Gr.3		0,795		Gr.3		0,810	
Gr.2		0,797		Gr.2		0,810	
Gr.4		0,813		Gr.4		0,827	
Capsula interna (Genu) li				Capsula interna (Genu) re			
Gr.1	0,724			Gr.1	0,732		
Gr.4		0,801		Gr.2		0,809	
Gr.3		0,801		Gr.3		0,813	
Gr.2		0,812		Gr.4		0,814	
Capsula interna (Crus posterior) li				Capsula interna (Crus posterior) re			
Gr.1	0,754			Gr.1	0,757		
Gr.2		0,826		Gr.2		0,832	
Gr.3		0,839		Gr.3		0,852	
Gr.4		0,861		Gr.4		0,880	
Occipitale weiße Substanz li				Occipitale weiße Substanz re			
Gr.1	0,442			Gr.1	0,458		
Gr.2		0,596		Gr.2		0,568	
Gr.4		0,643		Gr.3		0,618	
Gr.3		0,659		Gr.4		0,629	
Pedunculus cerebri li				Pedunculus cerebri re			
Gr.1	0,657			Gr.1	0,685		
Gr.2		0,783		Gr.2		0,793	
Gr.3		0,821		Gr.3		0,814	
Gr.4		0,859		Gr.4		0,836	
Temporale weiße Substanz li				Temporale weiße Substanz re			
Gr.1	0,589			Gr.1	0,619		
Gr.2	0,666	0,666		Gr.2	0,657	0,657	
Gr.3		0,712		Gr.3	0,680	0,680	
Gr.4		0,719		Gr.4		0,725	
Pons (anterior) li				Pons (anterior) re			
Gr.1	0,609			Gr.1	0,592		
Gr.2		0,731		Gr.2		0,706	
Gr.3		0,769		Gr.3		0,793	0,793
Gr.4		0,828		Gr.4			0,822

A Anhang

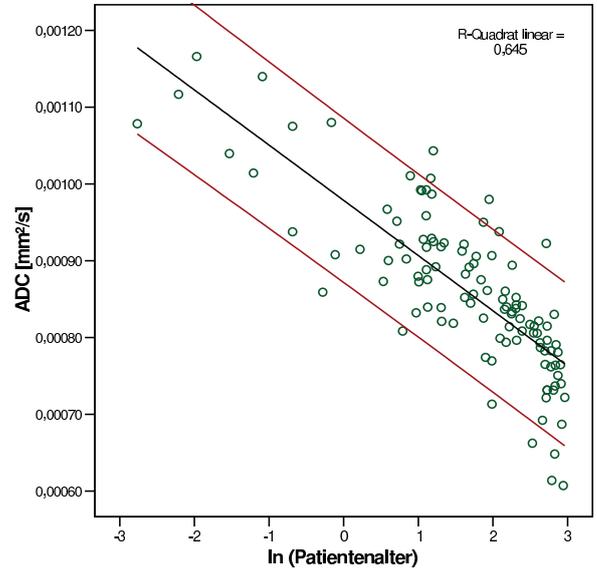
Pons (posterior) li				Pons (posterior) re			
Gr.1	0,679			Gr.1	0,683		
Gr.2		0,770		Gr.2	0,745	0,745	
Gr.3		0,777		Gr.3		0,783	
Gr.4		0,818		Gr.4		0,799	
Hippocampus li				Hippocampus re			
Gr.4	0,302			Gr.1	0,315		
Gr.1	0,328			Gr.4	0,323		
Gr.3	0,334			Gr.3	0,331		
Gr.2	0,336			Gr.2	0,335		
Pedunculus cerebellaris medius li				Pedunculus cerebellaris medius re			
Gr.1	0,830			Gr.1	0,785		
Gr.2	0,869	0,869		Gr.4		0,872	
Gr.3	0,872	0,872		Gr.2		0,878	
Gr.4		0,880		Gr.3		0,878	
Ventriculus lateralis li				Ventriculus lateralis re			
Gr.4	0,349			Gr.4	0,331		
Gr.1	0,365			Gr.2	0,362		
Gr.3	0,369			Gr.1	0,366		
Gr.2	0,383			Gr.3	0,403		

A.2.2 Vorhersageintervalle der untersuchten Regions of Interest

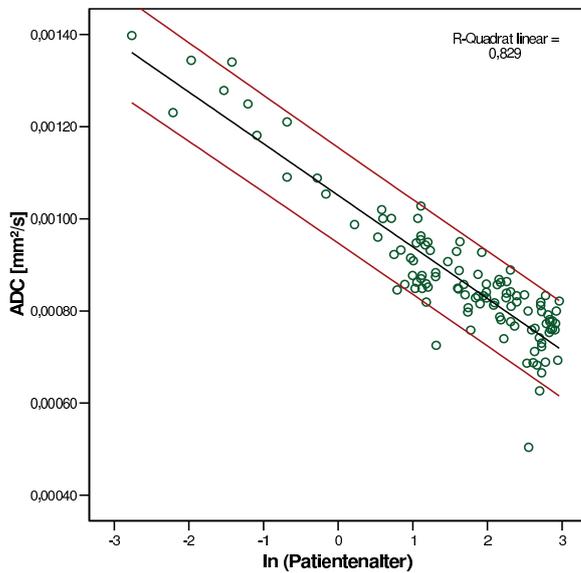
Präzentralregion links



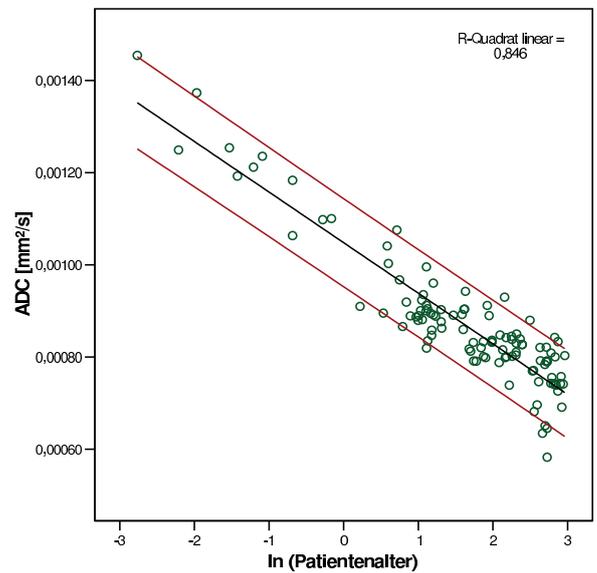
Präzentralregion rechts



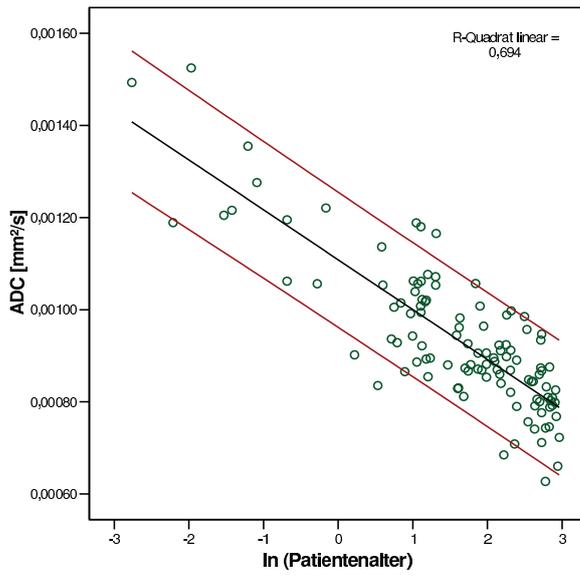
Superiore frontale weiße Substanz links



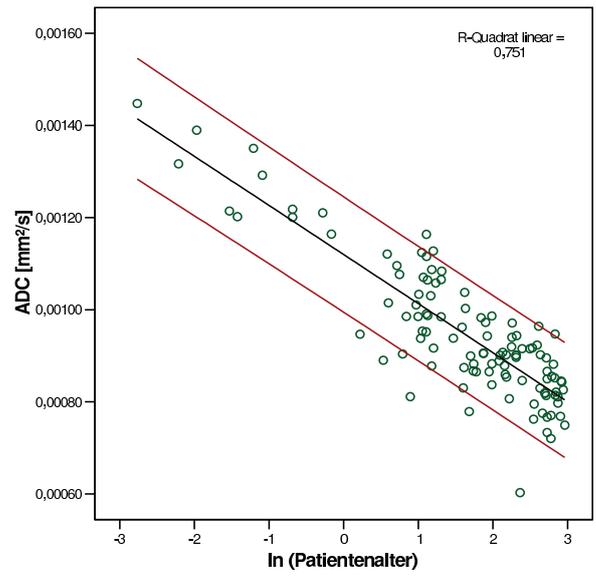
Superiore frontale weiße Substanz rechts



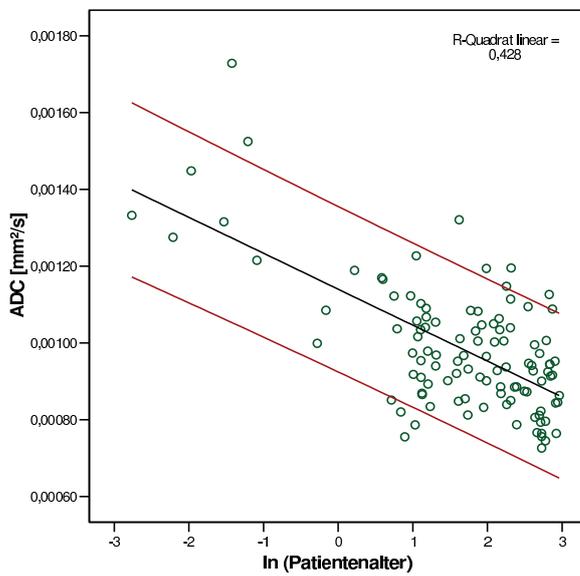
Parietale weiße Substanz links



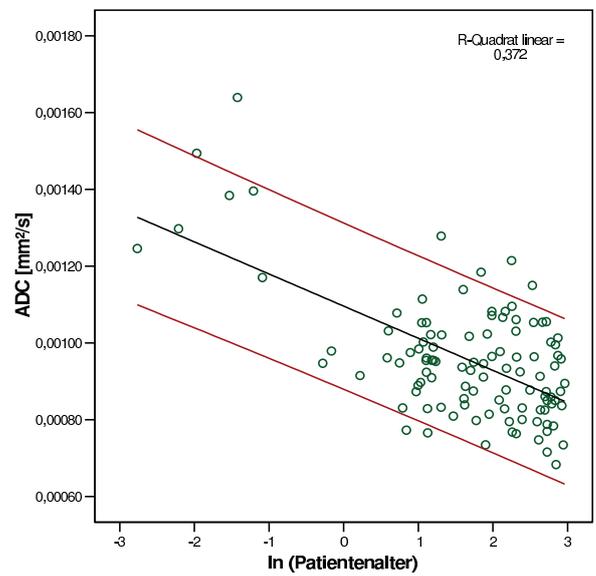
Parietale weiße Substanz rechts



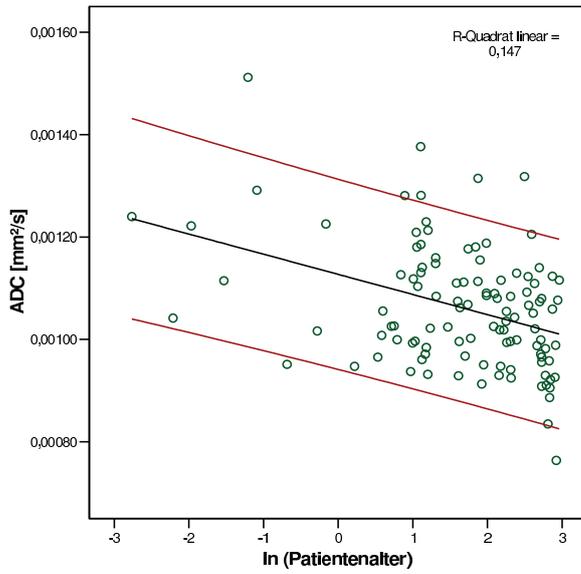
Corpus callosum (Genu) links



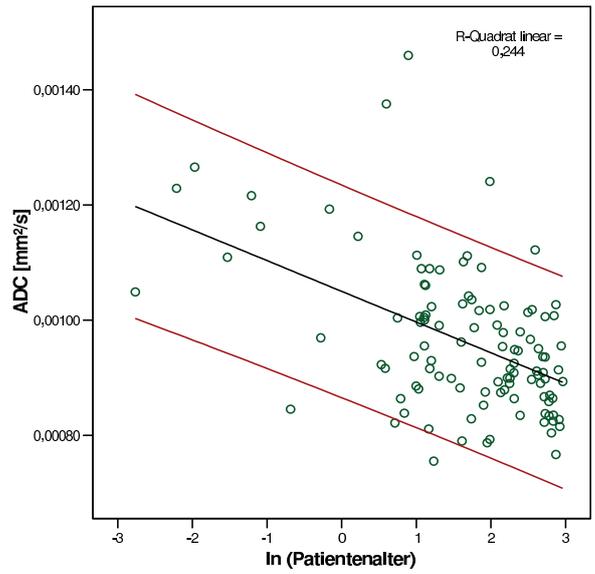
Corpus callosum (Genu) rechts



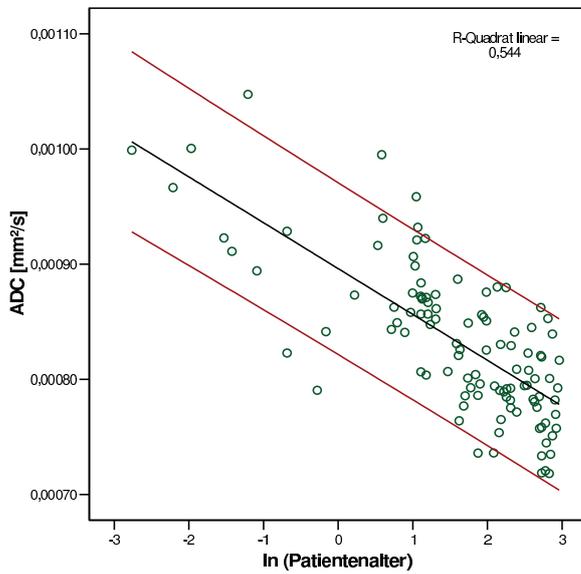
Corpus callosum (Splenum) links



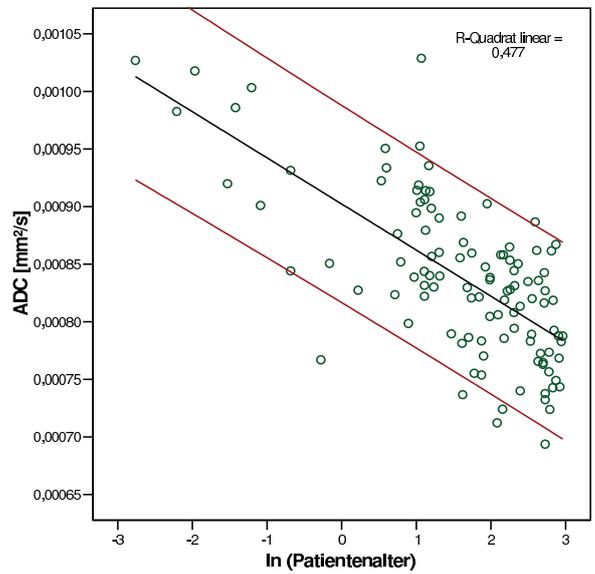
Corpus callosum (Splenum) rechts



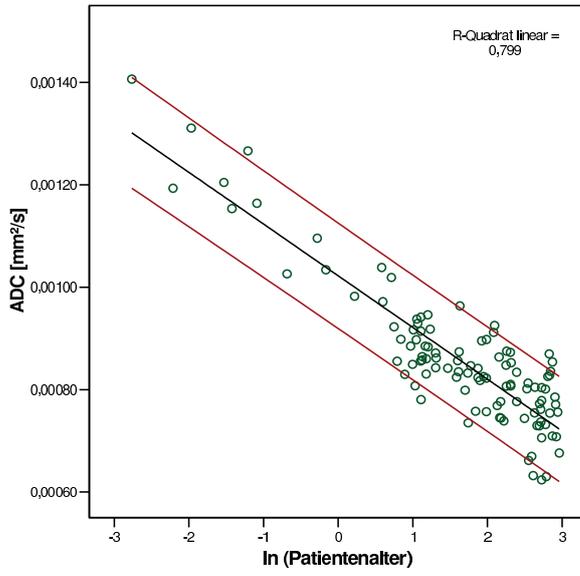
Thalamus links



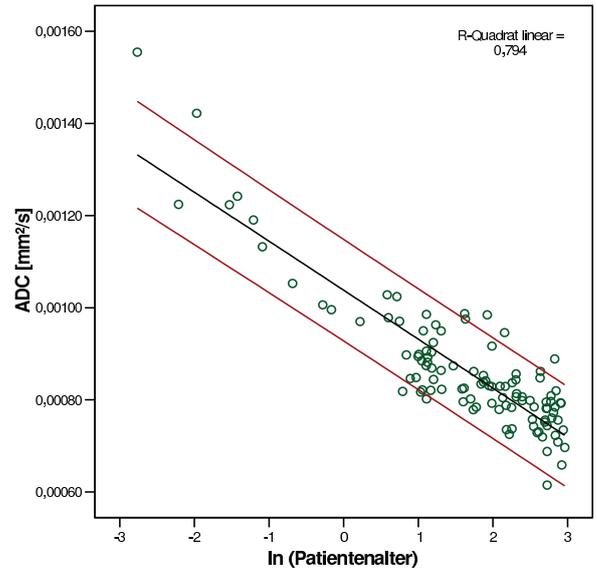
Thalamus rechts



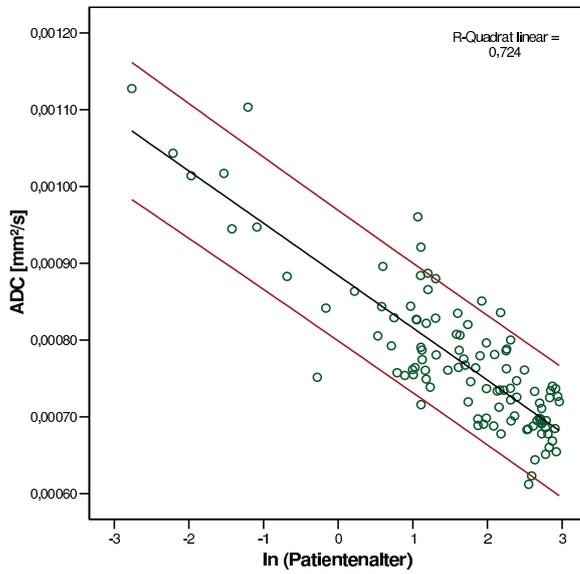
Inferiore frontale weiße Substanz links



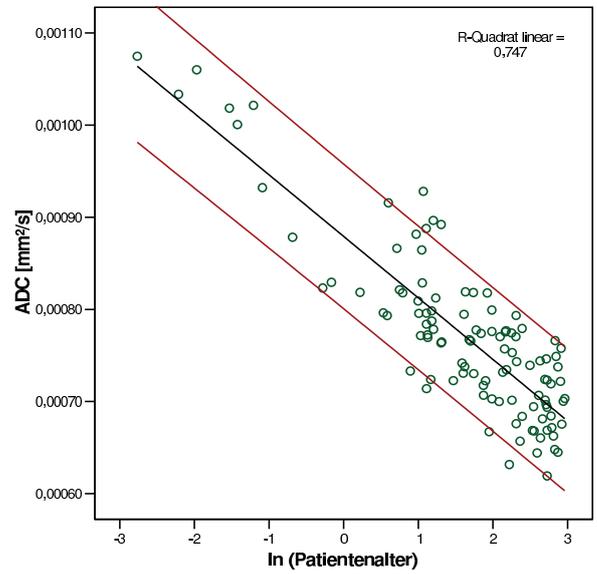
Inferiore frontale weiße Substanz rechts



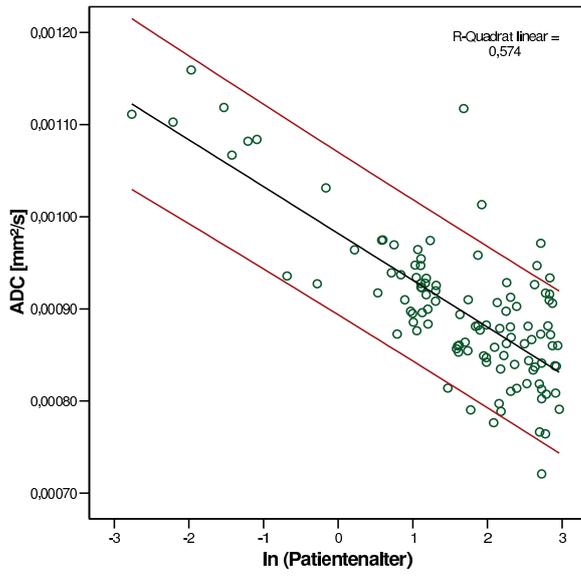
Caput nuclei caudati links



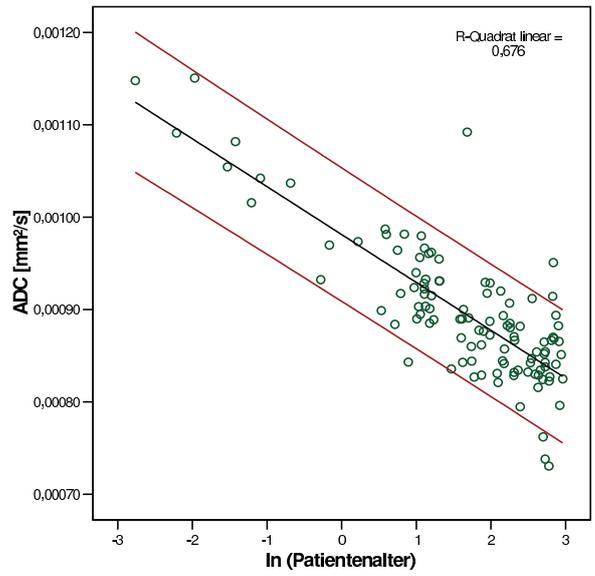
Caput nuclei caudati rechts



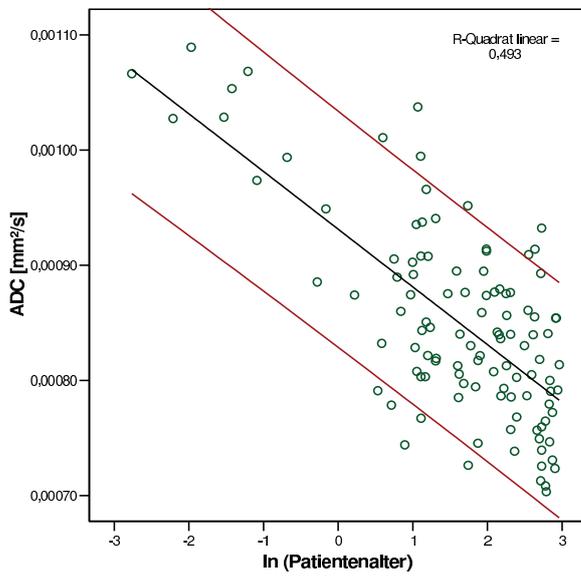
Inselregion links



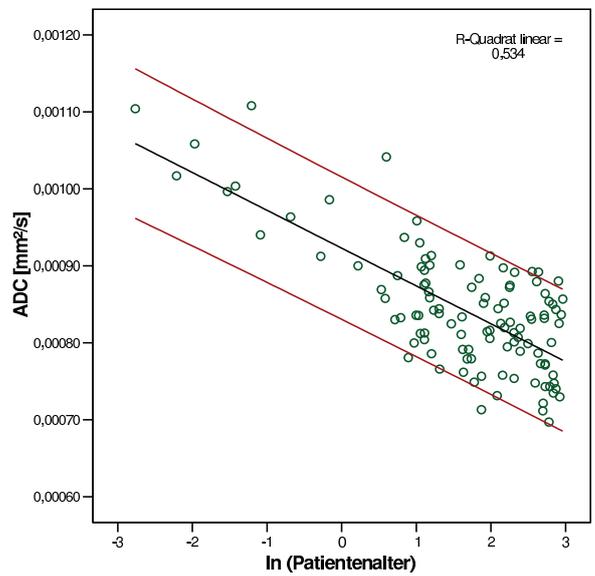
Inselregion rechts



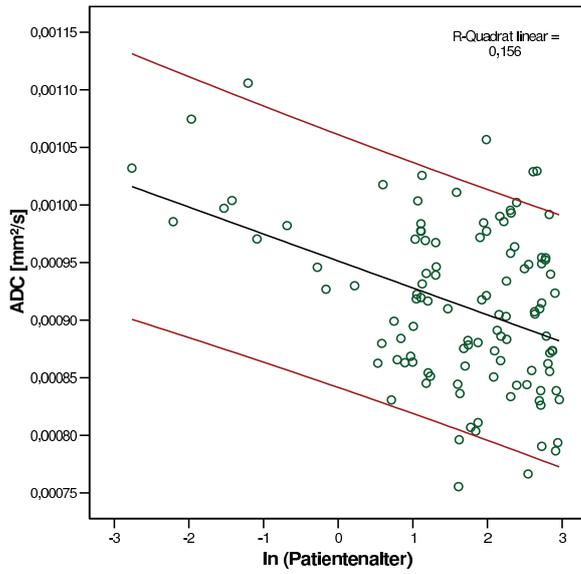
Capsula interna (Crus anterius) links



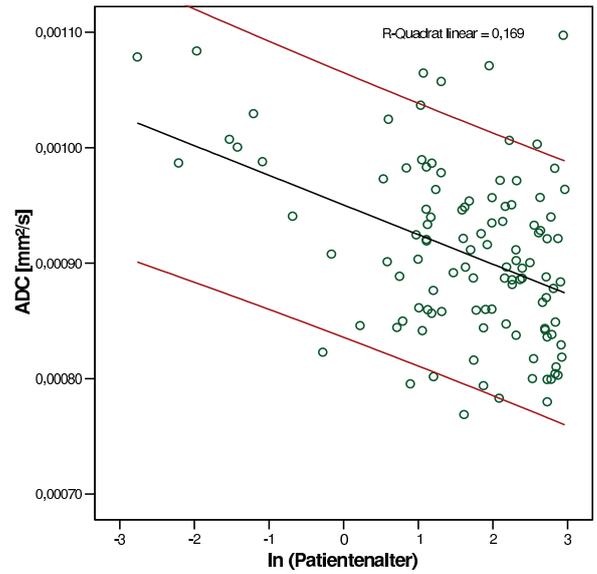
Capsula interna (Crus anterius) rechts



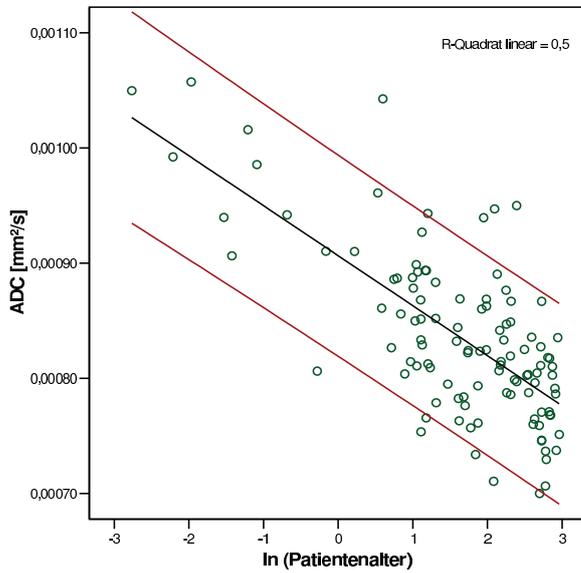
Capsula interna (Splenum) links



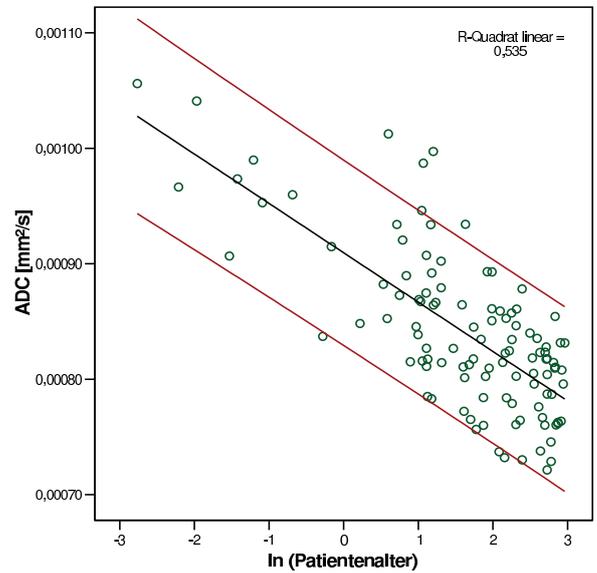
Capsula interna (Splenum) rechts



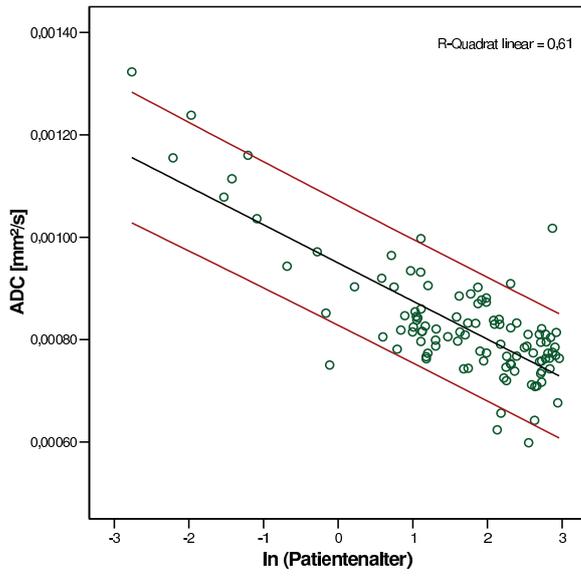
Capsula interna (Crus posterius) links



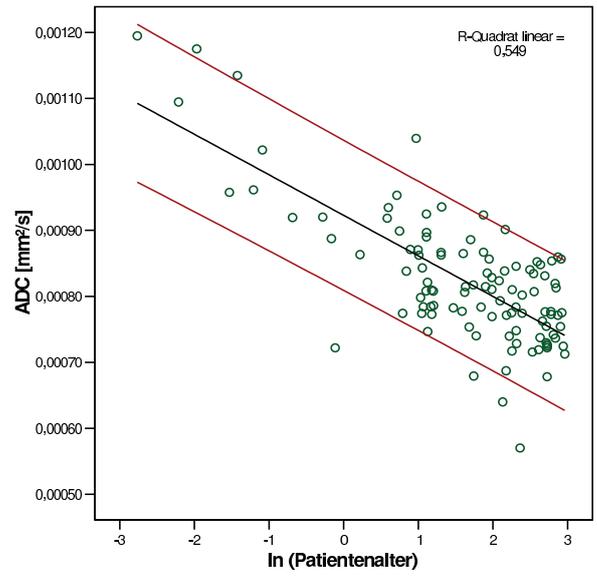
Capsula interna (Crus posterius) rechts



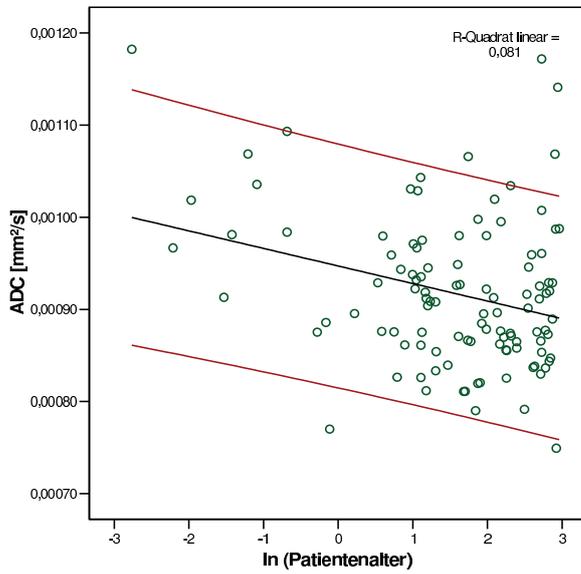
Occipitale weiße Substanz links



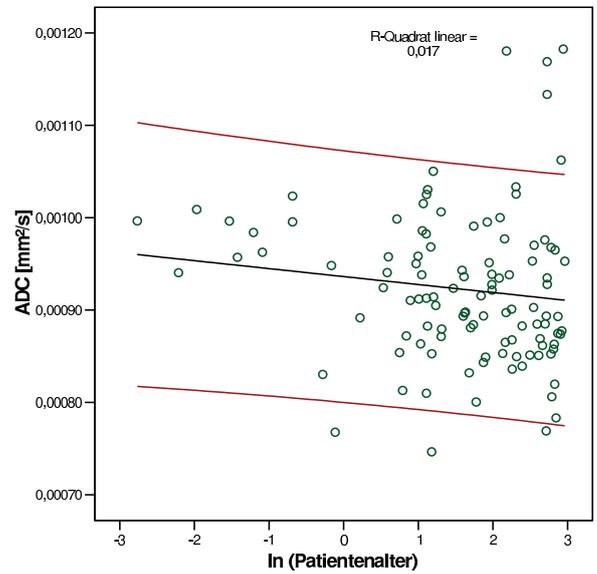
Occipitale weiße Substanz rechts



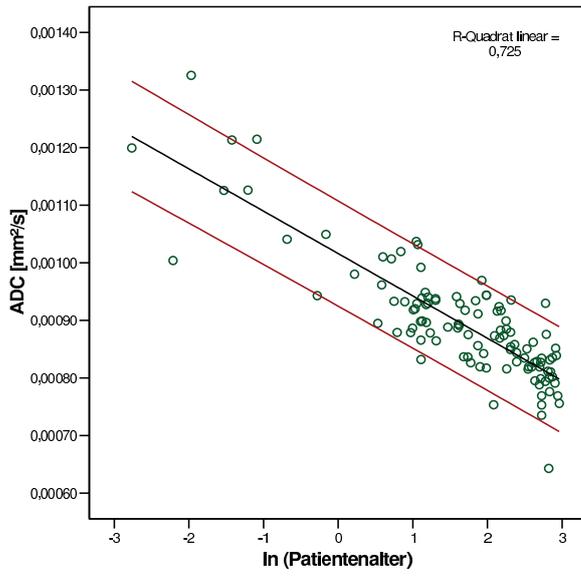
Pedunculus cerebri links



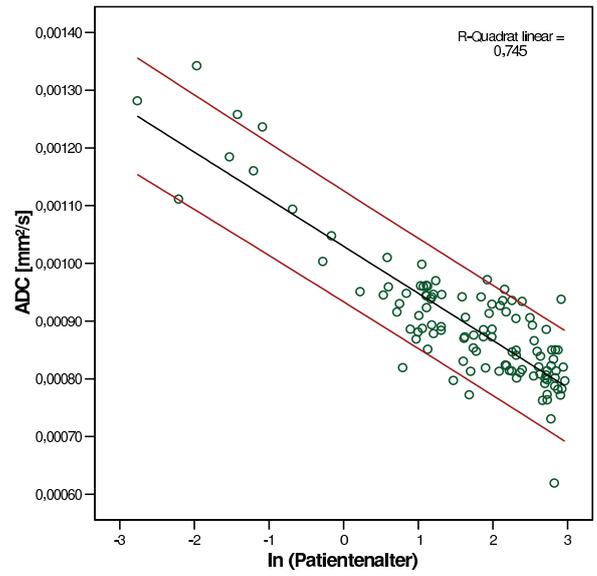
Pedunculus cerebri rechts



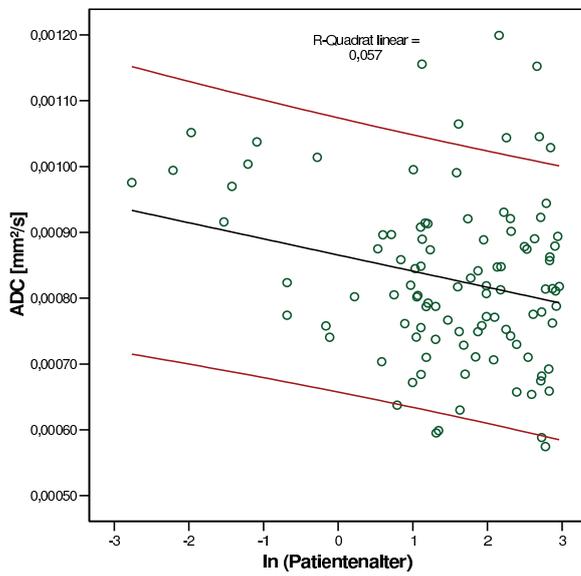
Temporale weiße Substanz links



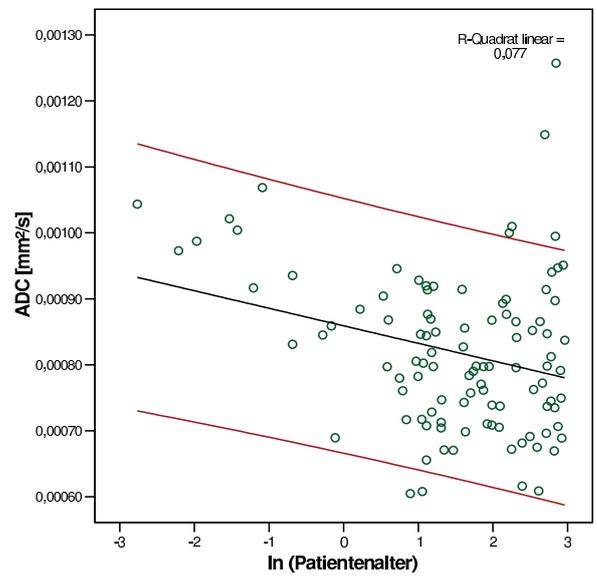
Temporale weiße Substanz rechts



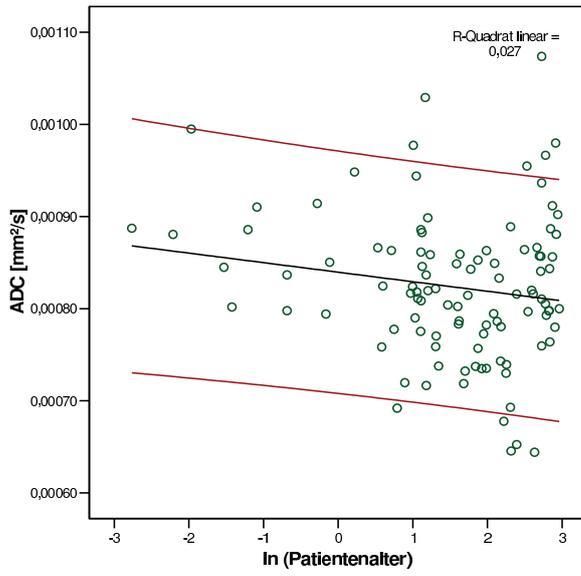
Pons (anterior) links



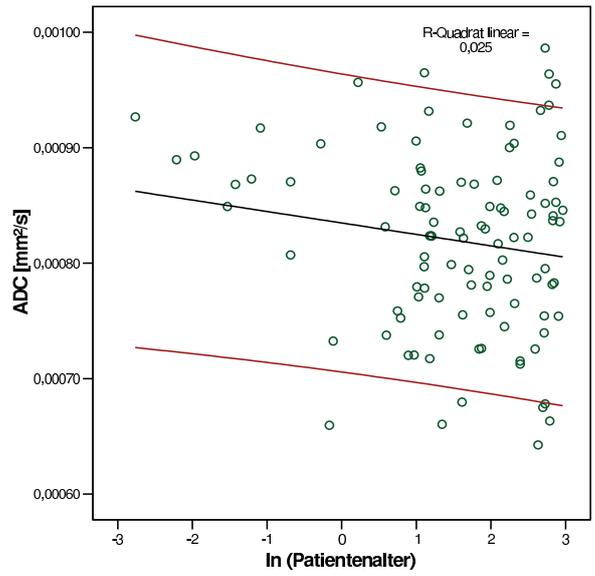
Pons (anterior) rechts



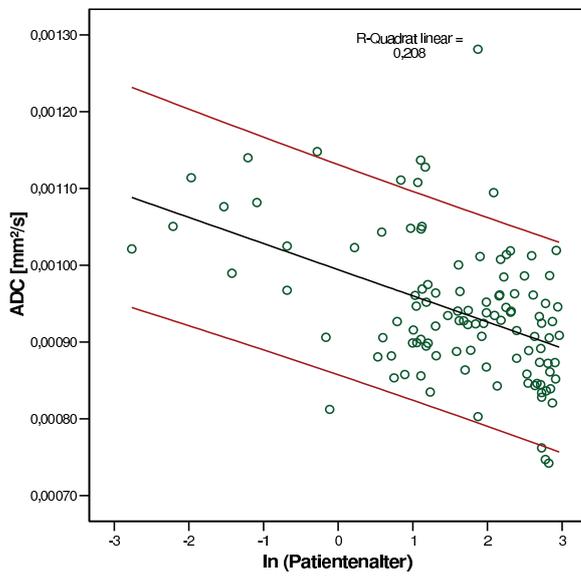
Pons (posterior) links



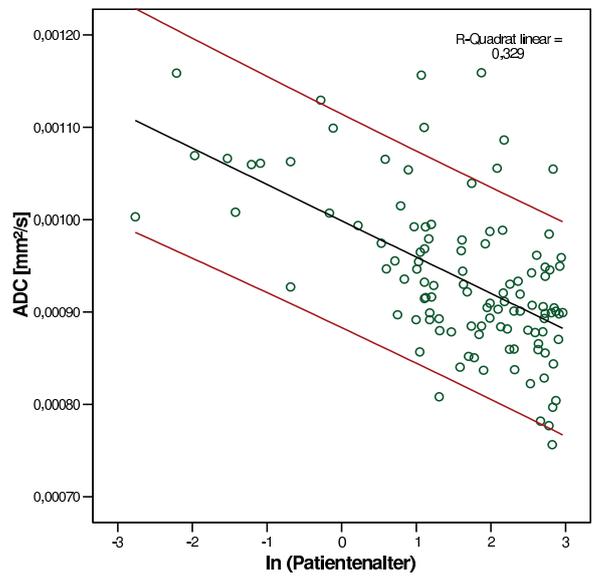
Pons (posterior) rechts



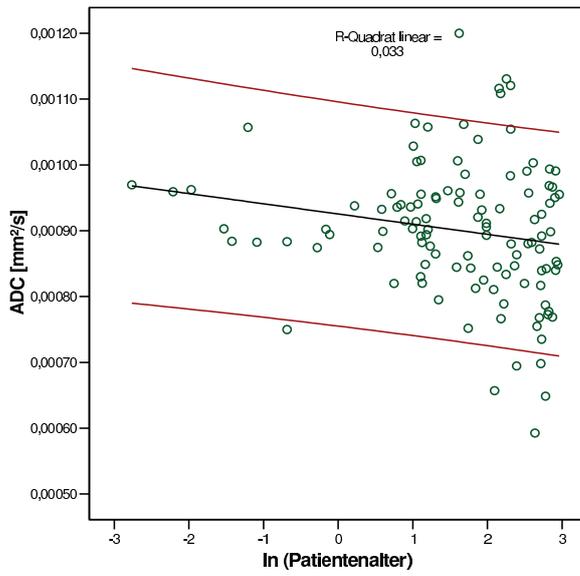
Hippocampus links



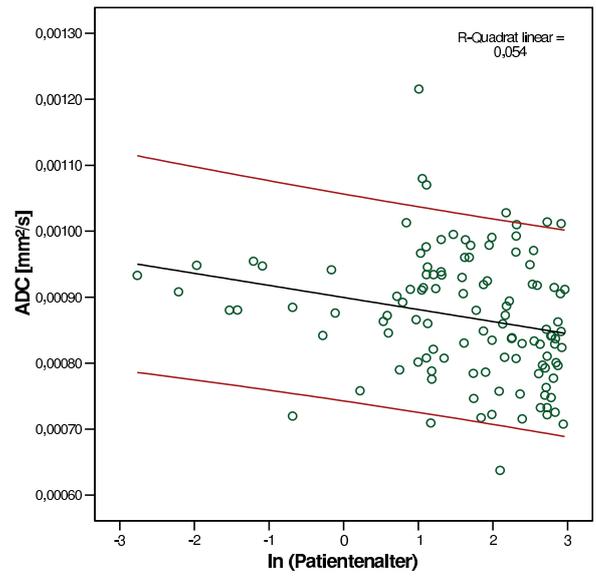
Hippocampus rechts



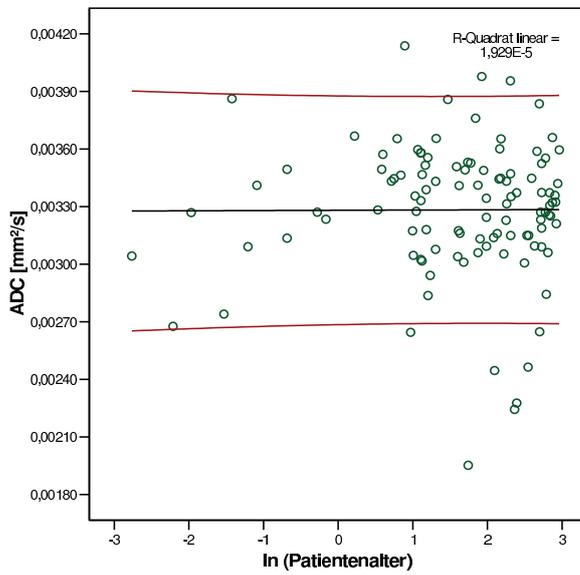
Pedunculus cerebellaris medius links



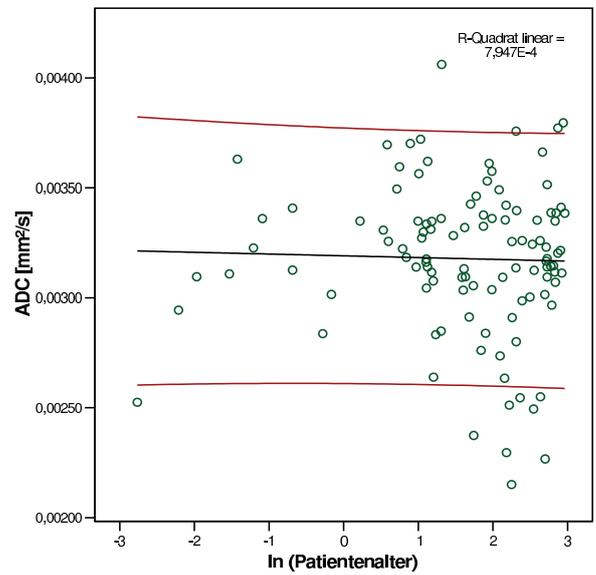
Pedunculus cerebellaris medius rechts



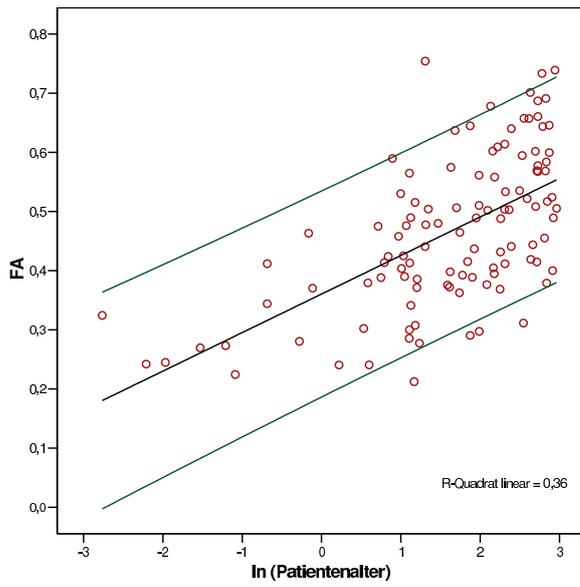
Ventriculus lateralis links



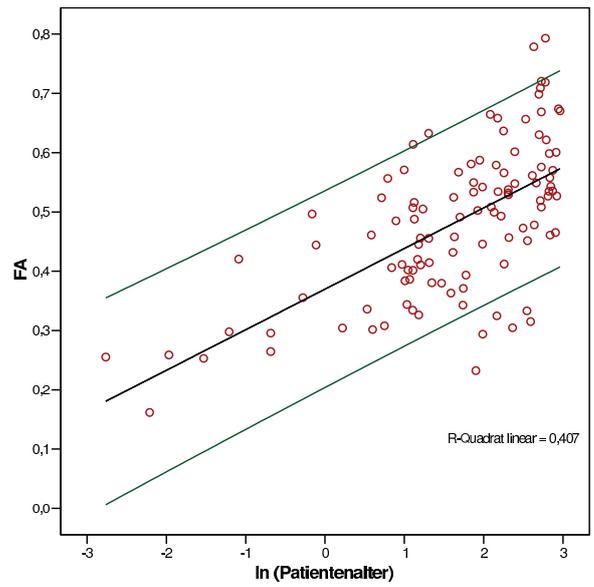
Ventriculus lateralis rechts



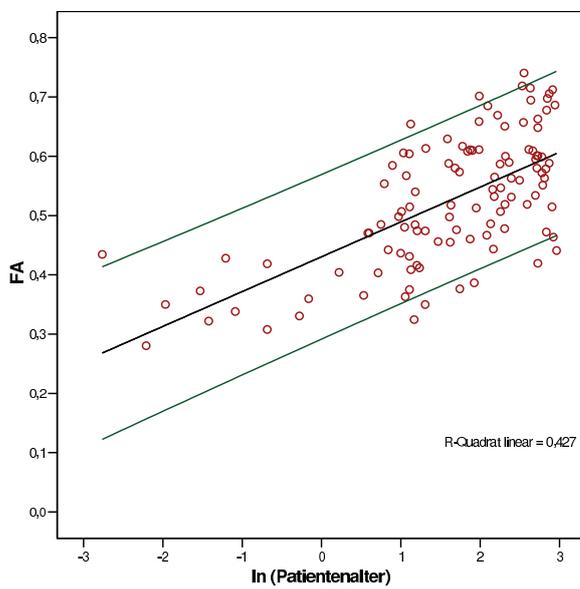
Präzentralregion links



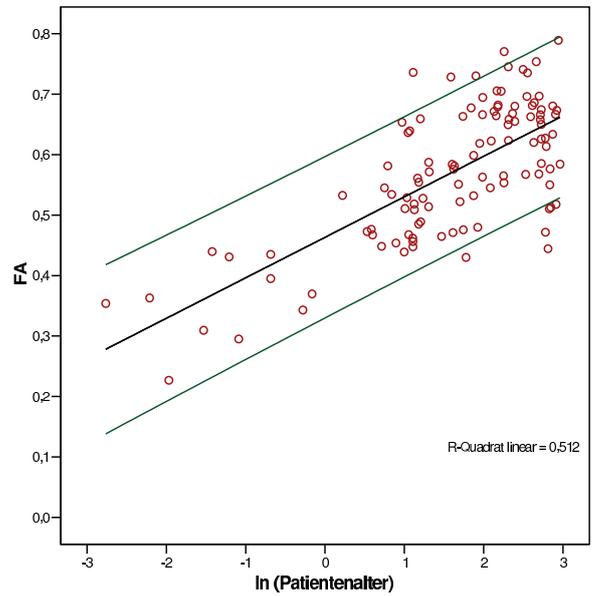
Präzentralregion rechts



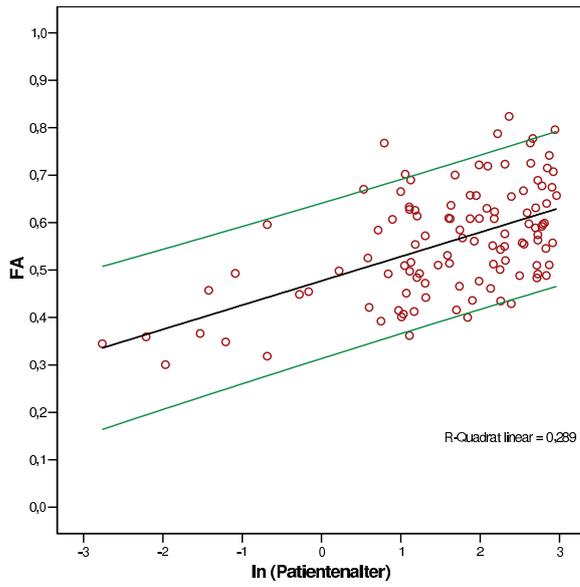
Superiore frontale weiße Substanz links



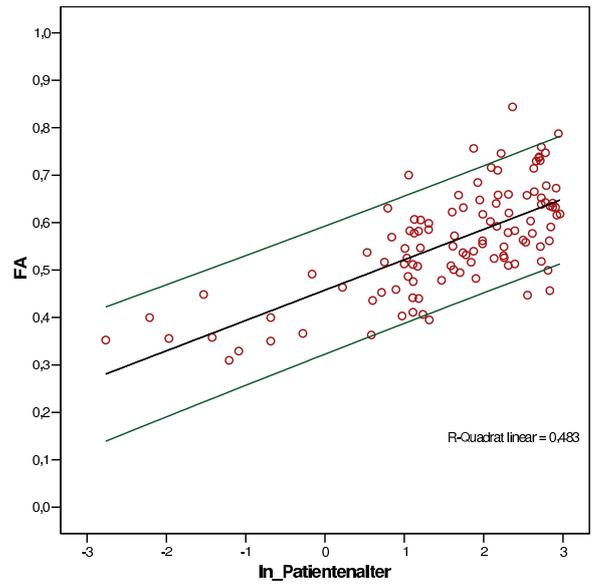
Superiore frontale weiße Substanz rechts



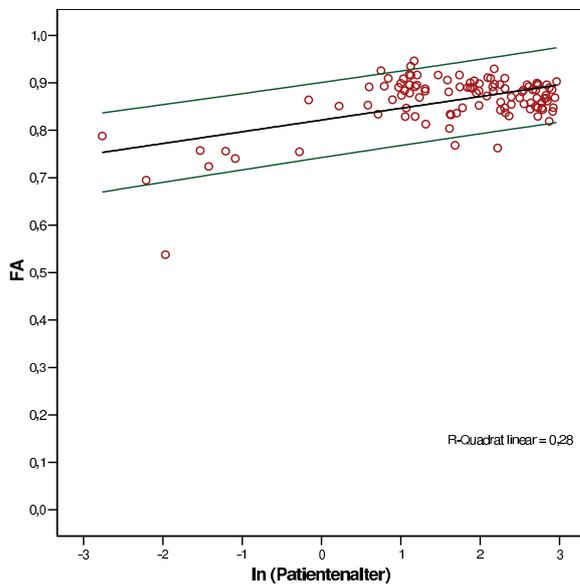
Parietale weiße Substanz links



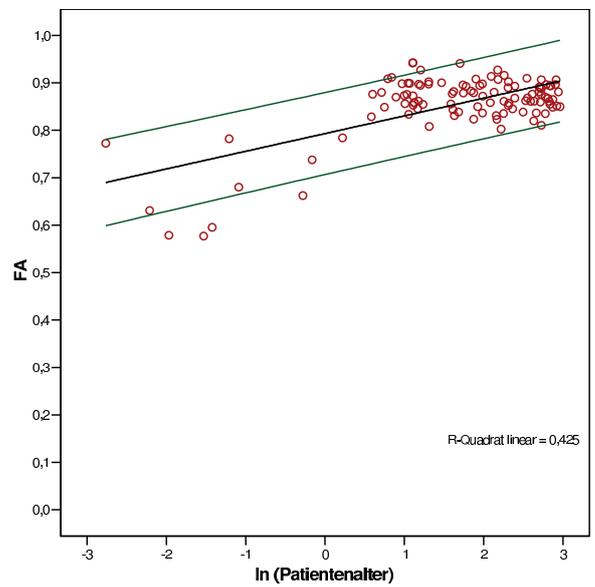
Parietale weiße Substanz rechts



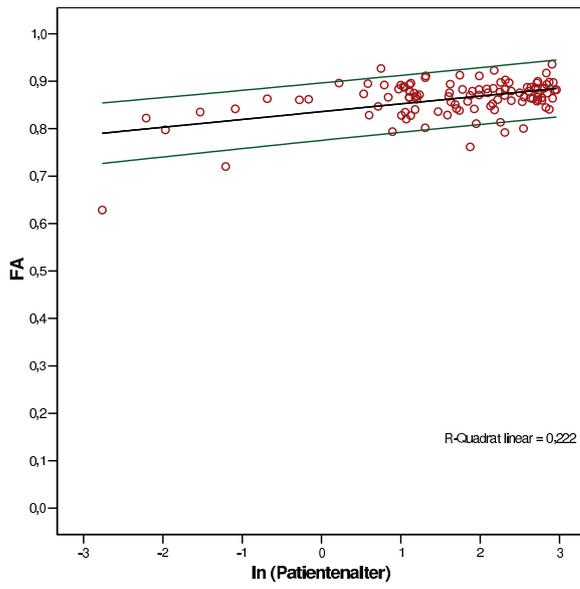
Corpus callosum (Genu) links



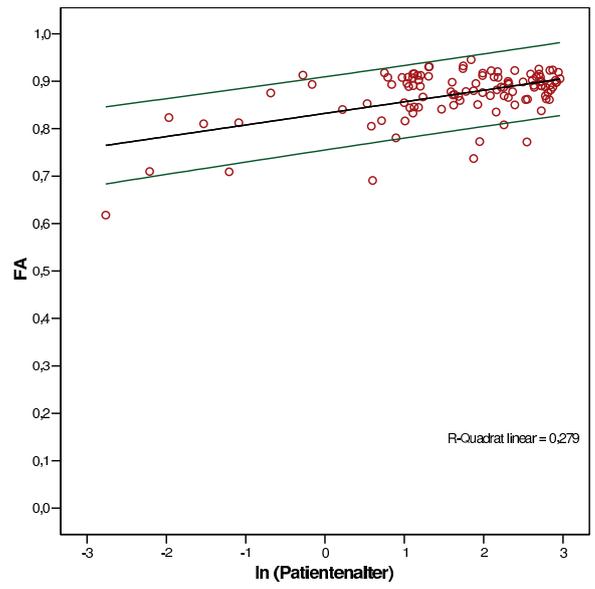
Corpus callosum (Genu) rechts



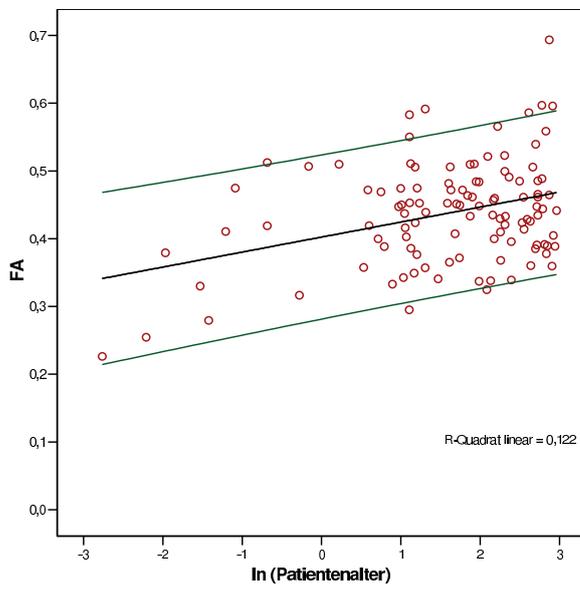
Corpus callosum (Splenium) links



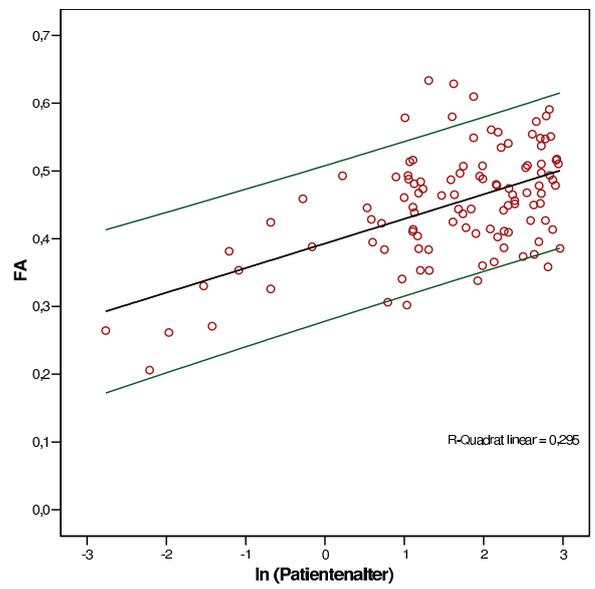
Corpus callosum (Splenium) rechts



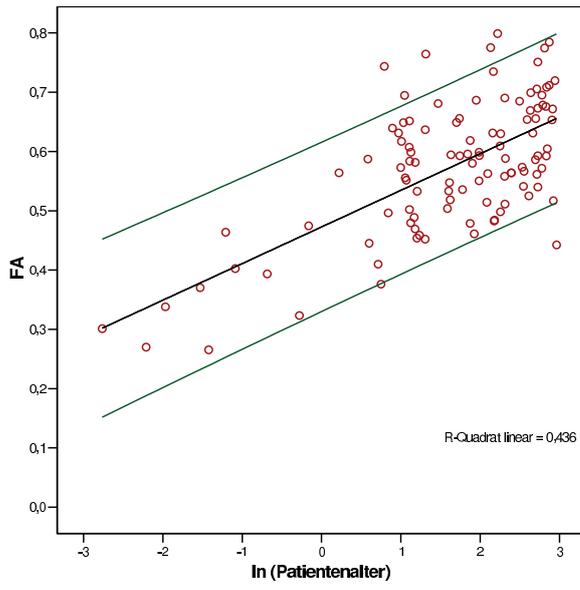
Thalamus links



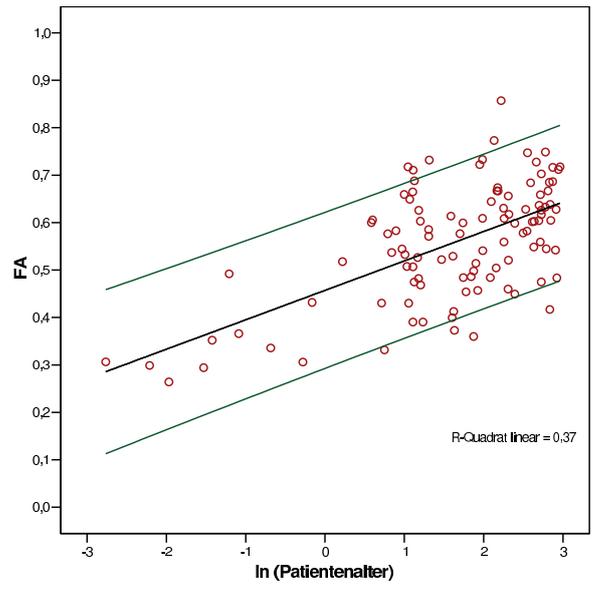
Thalamus rechts



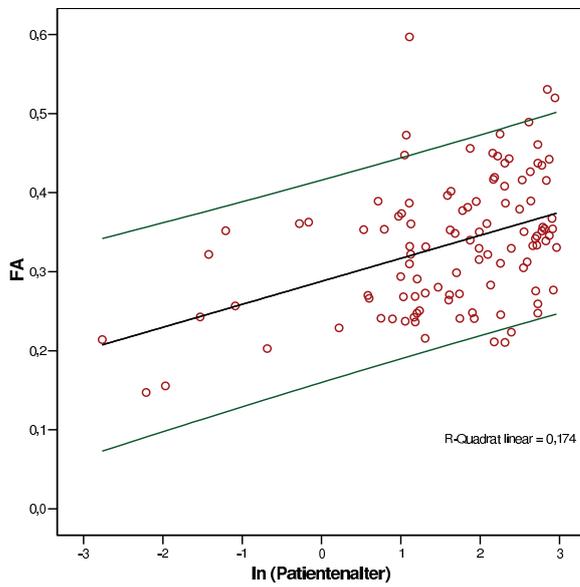
Inferiore frontale weiße Substanz links



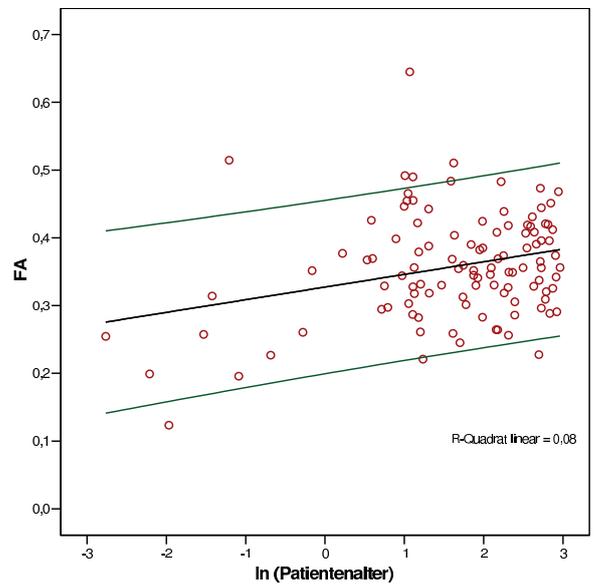
Inferiore frontale weiße Substanz rechts



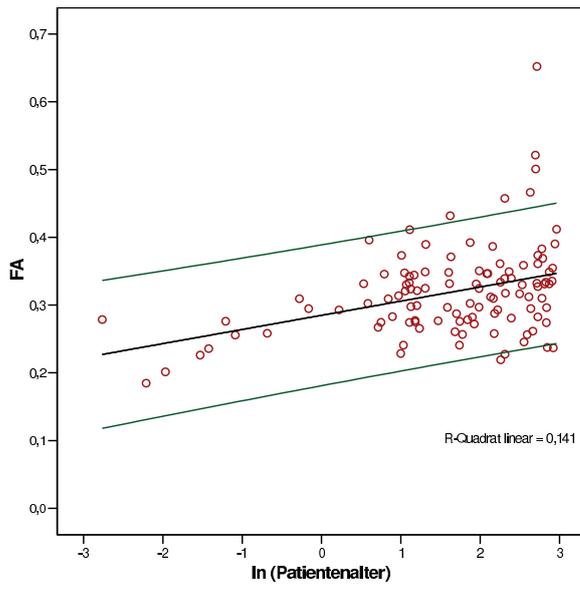
Caput nuclei caudati links



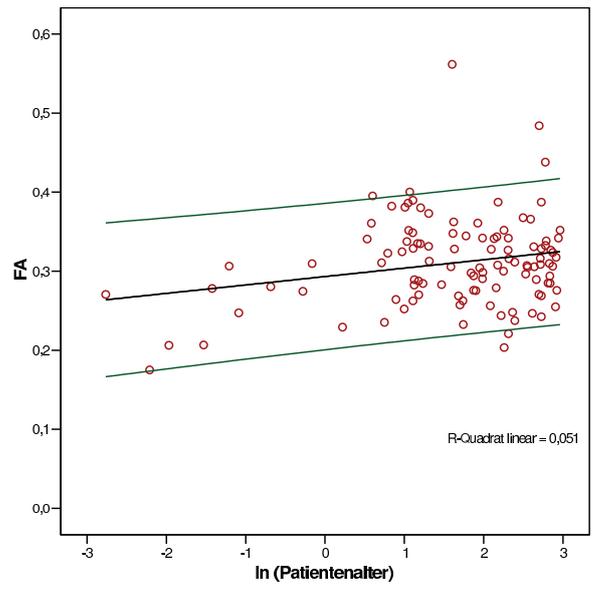
Caput nuclei caudati rechts



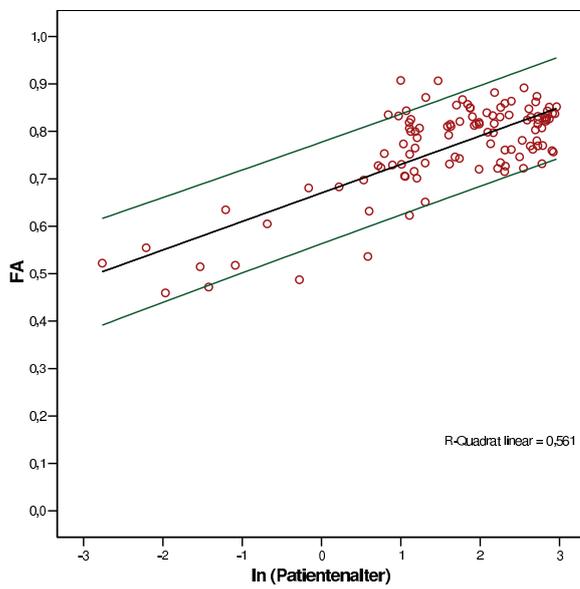
Inselregion links



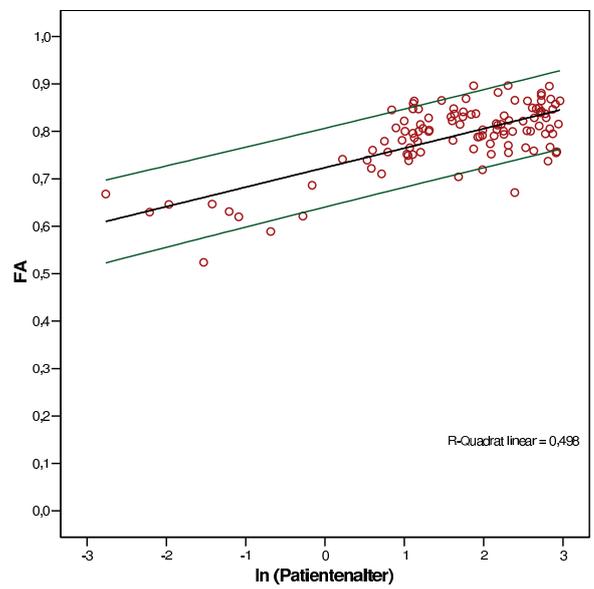
Inselregion rechts



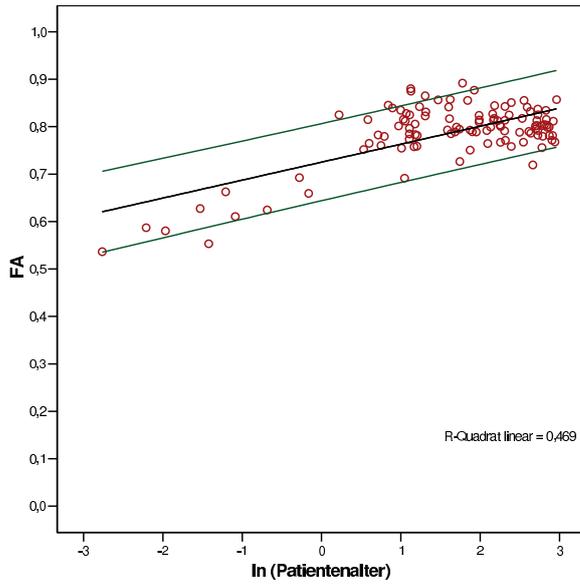
Capsula interna (Crus anterius) links



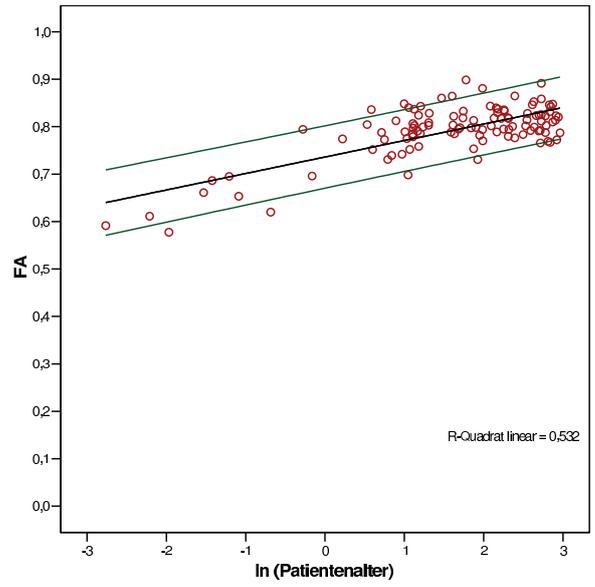
Capsula interna (Crus anterius) rechts



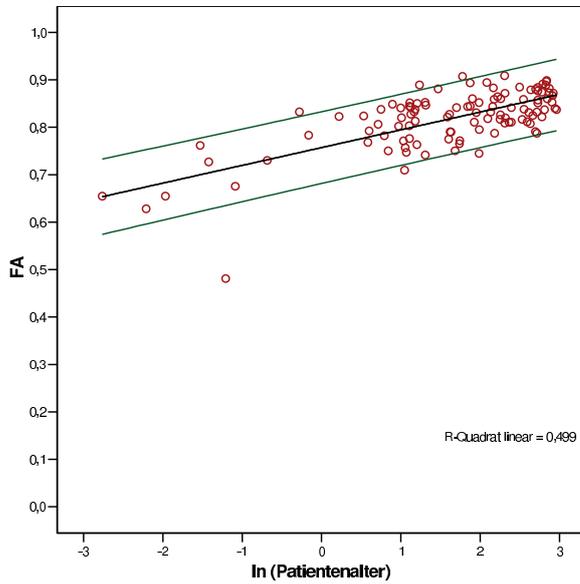
Capsula interna (Splenum) links



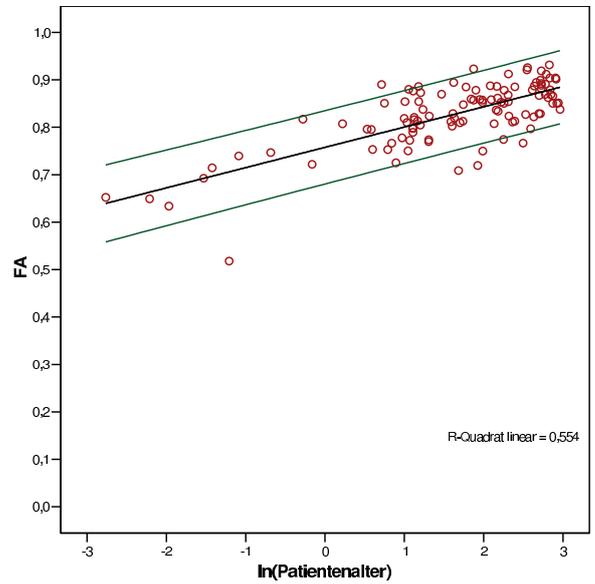
Capsula interna (Splenum) rechts



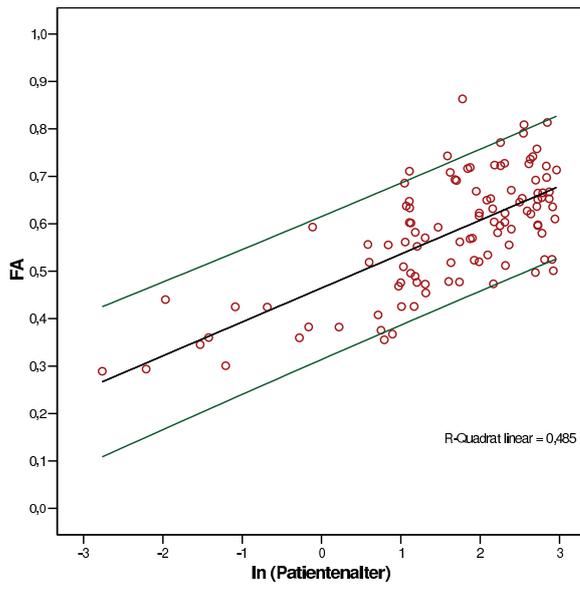
Capsula interna (Crus posterius) links



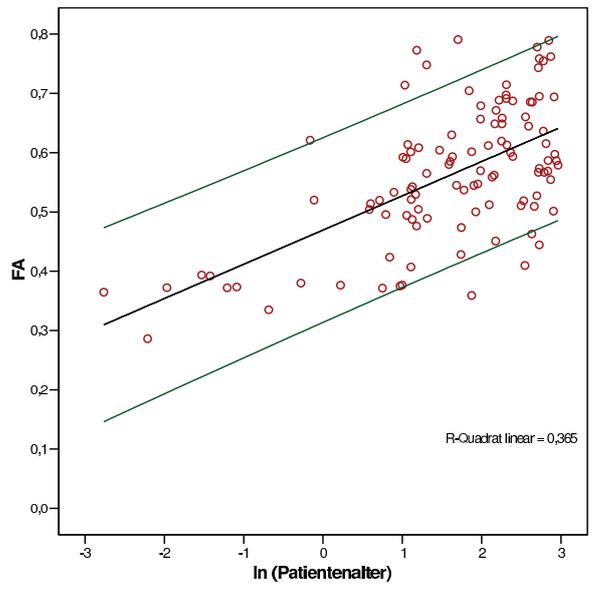
Capsula interna (Crus posterius) rechts



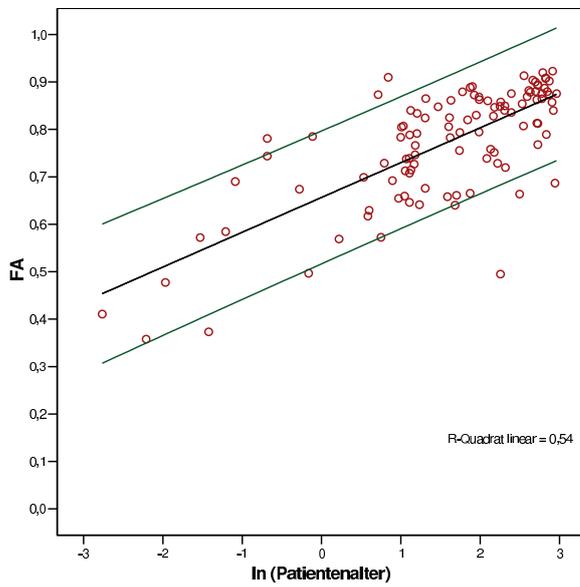
Occipitale weiße Substanz links



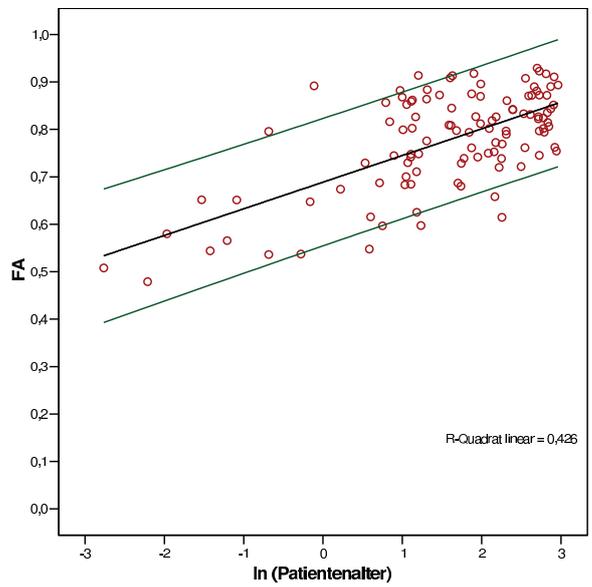
Occipitale weiße Substanz rechts



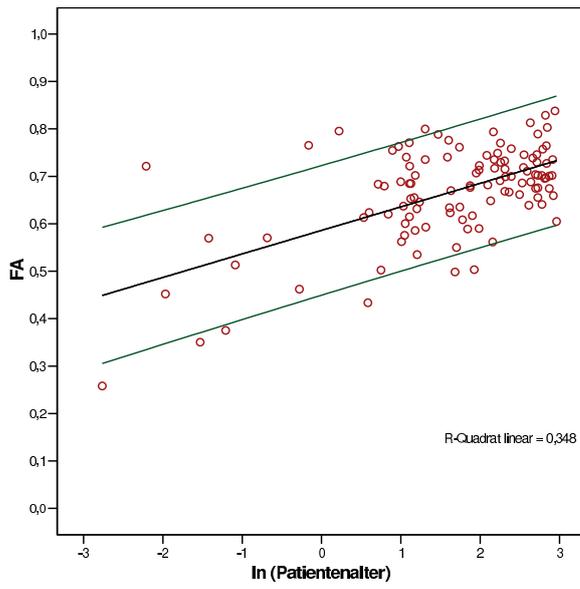
Pedunculus cerebri links



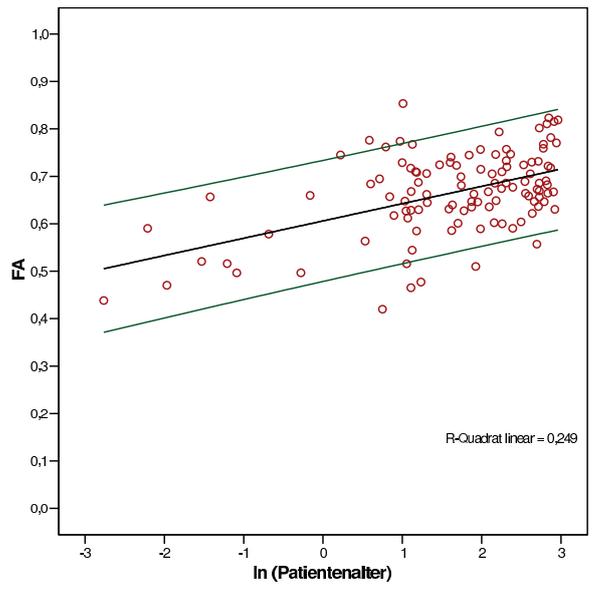
Pedunculus cerebri rechts



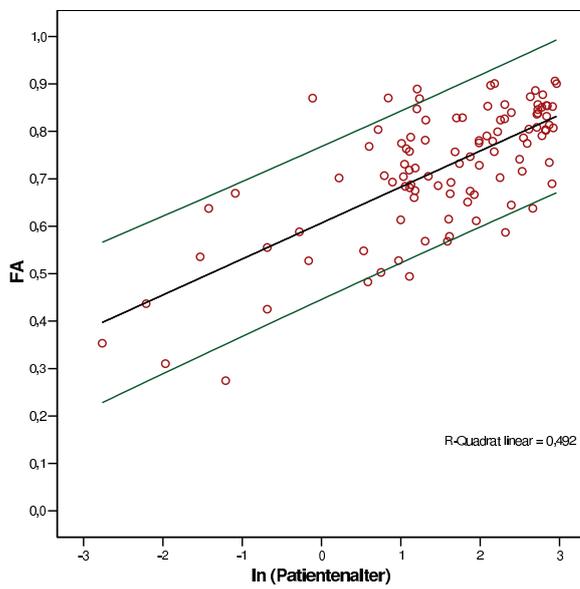
Temporale weiße Substanz links



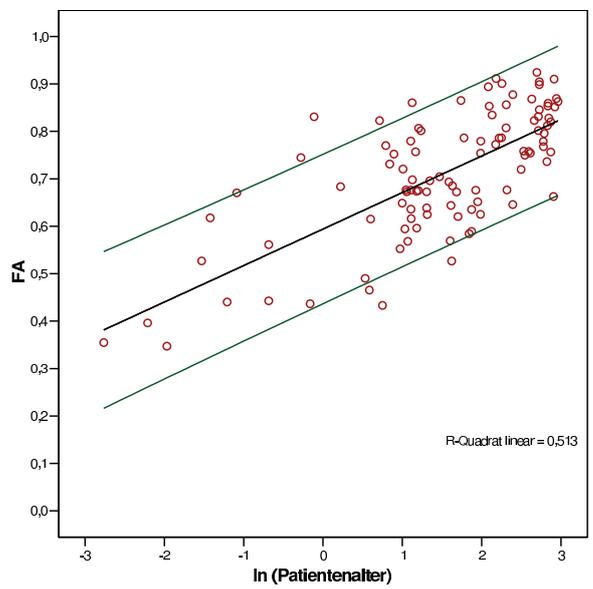
Temporale weiße Substanz rechts



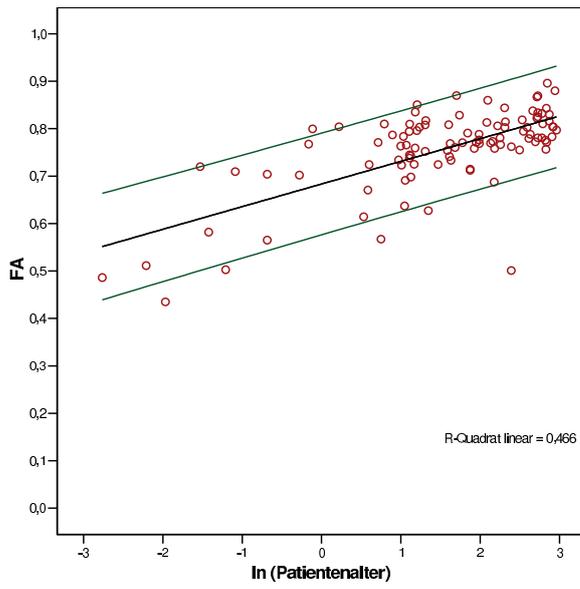
Pons (anterior) links



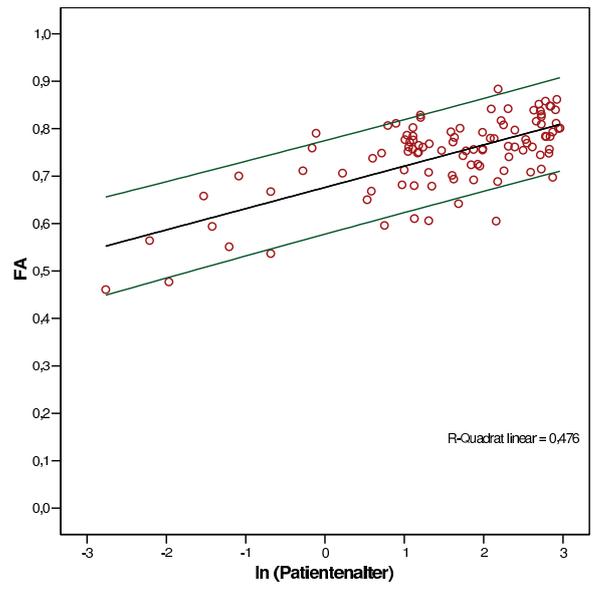
Pons (anterior) rechts



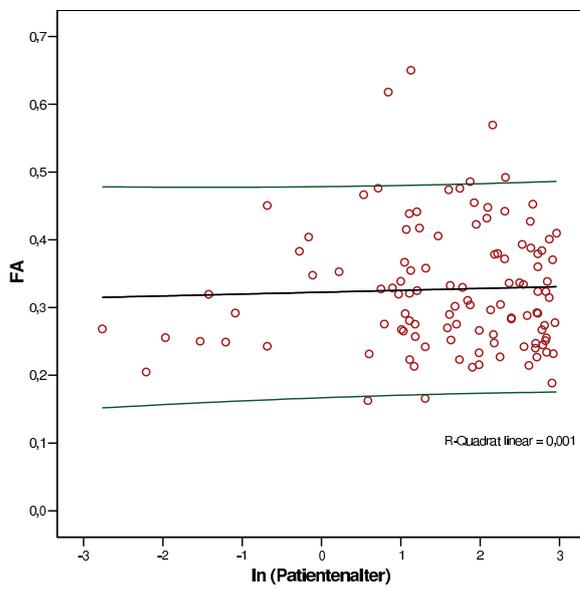
Pons (posterior) links



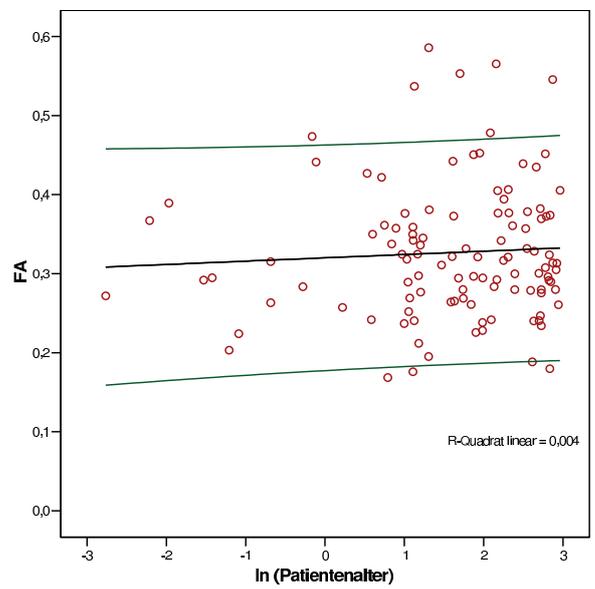
Pons (posterior) rechts



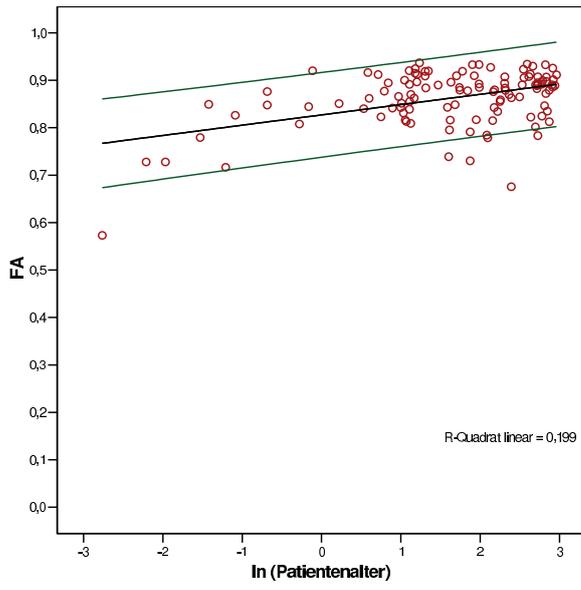
Hippocampus links



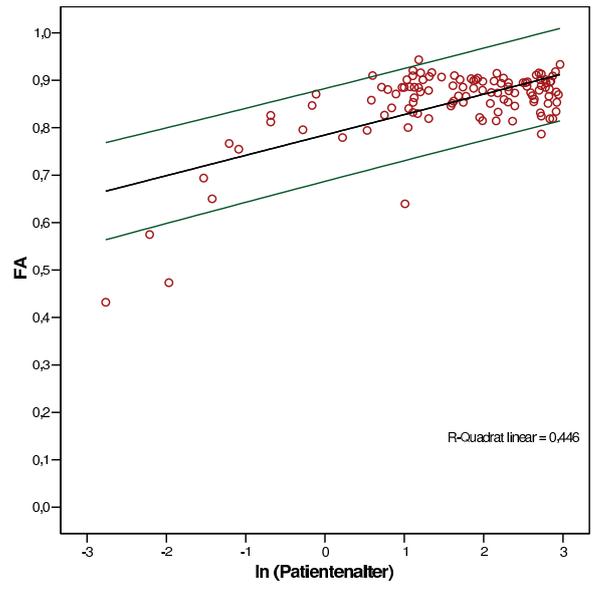
Hippocampus rechts



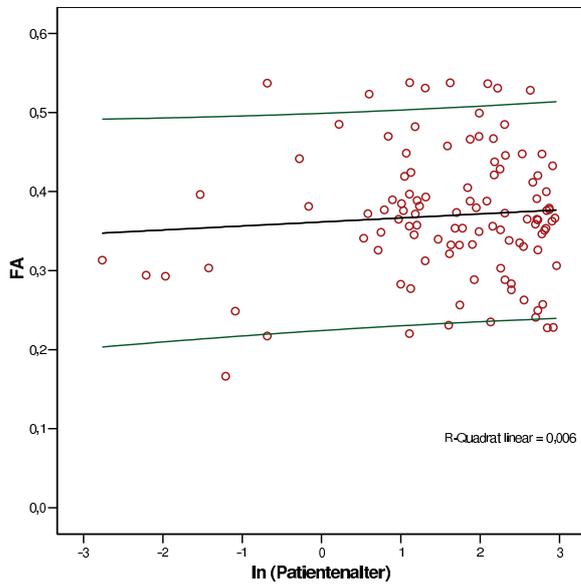
Pedunculus cerebellaris medius links



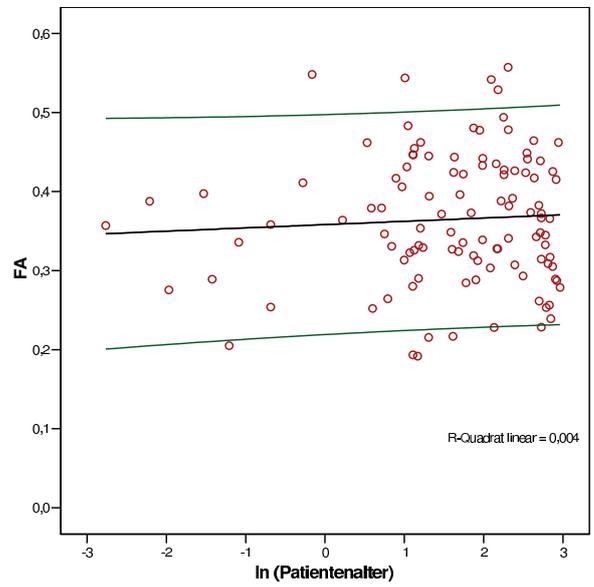
Pedunculus cerebellaris medius rechts



Ventriculus lateralis links



Ventriculus lateralis rechts



A.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. A. Kaiser für die Vergabe dieses Promotionsthemas und für seine freundliche Unterstützung, insbesondere die Möglichkeit, meine Arbeit bei internationalen Konferenzen vorstellen zu können.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn PD Dr. Hans-Joachim Mentzel für die hervorragende Betreuung.

Einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hatte die gute Arbeitsatmosphäre in der Arbeitsgruppe Medizinische Physik. Dafür möchte ich dem Arbeitsgruppenleiter Herrn PD Dr. J. R. Reichenbach und allen anderen Arbeitsgruppenmitgliedern danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Ing. Daniel Güllmar für die Datenberechnungen und für die zahlreichen fachlichen Diskussionen, Herrn Dipl.-Ing. Jan Sedlacik für die ständige Bereitschaft, alle Fragen zur MR-Technologie zu beantworten, Herrn Dipl.-Phys. David Gräbel, sowie Herrn Dr. Karl-Heinz Herrmann für die Hilfe bei der Anwendung von \LaTeX .

Herrn Dr. Rüdiger Vollandt danke ich für die ausführliche statistische Beratung und die Erläuterungen des Statistikprogrammes SPSS.

Ich möchte sehr herzlich meinen Eltern für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung danken.

A.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Löbel
Vorname	Ulrike
Geburtsdatum	3. Februar 1981
Geburtsort	Jena
Familienstand	ledig

Schulbildung

1987 - 1990	Polytechnische Oberschulen "Ernst Thälmann" und "Karl Liebknecht", Jena
1990 - 2000	Albert-Schweitzer-Gymnasium, Jena
2000	Abitur

Studium

2000 - 2006	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
-------------	---

Konferenzbeiträge

Löbel U, Güllmar D, Mentzel HJ, Sedlacik J, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2005a. Diffusion tensor imaging of healthy neonates and children up to adolescence. In European Radiology, ECR Final Program, 15:280, B-648.

Löbel U, Güllmar D, Mentzel HJ, Sedlacik J, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2005b. Diffusion tensor imaging gesunder Neugeborener, Kinder und Jugendlicher. Vortrag, Röntgenkongress, Berlin.

Löbel U, Güllmar D, Mentzel HJ, Sedlacik J, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2005c. Diffusion Tensor Imaging of Healthy Neonates and Children up to Adolescence. In Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 13:253, 1209.

Publikationen in Fachzeitschriften

Karadag D, Mentzel HJ, Güllmar D, Rating T, Löbel U, Brandl U, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2005. Diffusion tensor imaging in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol*, 35(10):980-3.

Mentzel HJ, Karadag D, Güllmar D, Löbel U, Reichenbach JR, Sedlacik J, Seidel J, Brandl U, Kaiser WA. 2006. Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: Results of diffusion tensor imaging in children and adolescents. *Journal of Pediatric Neurology*, 4:27-31.

A.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. H.-J. Mentzel, PD Dr. J. R. Reichenbach, Dipl.-Ing. D. Güllmar, Dipl.-Ing. J. Sedlacik, Dipl.-Phys. D. Gräbel, Dr. K.-H. Herrmann, Dr. R. Vollandt.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,

Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 20. Dezember 2006

Unterschrift des Verfassers