

**Altersbedingte Veränderungen der inneren und äußeren Liquorräume eines  
Normalkollektivs in der Kernspintomographie  
- Entwicklung eines Klassifizierungsschemas aufgrund visueller Beurteilung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von **Stefan Steidl**  
aus Wetzlar

Gießen 2003

**Aus dem**

**Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Abteilung für Neuroradiologie**

Leiter: Prof. Dr. med. H. Traupe

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Traupe

Gutachter: Prof. Dr. Böker

Tag der Disputation: 19.12.2003

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
2	Fragestellung.....	7
3	Patienten und Methodik .....	8
3.1	Technische Ausstattung .....	8
3.1.1	Elektronische Bild- und Datenverarbeitung .....	8
3.1.2	Magnetresonanztomograph .....	8
3.2	Patientenkollektiv .....	9
3.2.1	Stichprobengewinnung .....	9
3.2.2	Einschlusskriterien .....	9
3.2.3	Zusammensetzung und Strukturierung des Patientenkollektivs .....	10
3.2.4	Patientencodierung.....	12
3.3	Schnittebenen .....	13
3.3.1	Auswahl der Schnittebenen .....	13
3.3.2	Anatomie der Schnittebenen .....	13
3.3.2.1	hochparietale Ebene .....	13
3.3.2.2	Ventrikelebene .....	14
3.4	Bildbearbeitung .....	15
3.4.1	Bilddigitalisierung .....	15
3.4.2	Bildaufbereitung und Skalierung .....	16

3.5	Bildsortierungen zur Fragestellung und statistische Methoden .....	23
3.5.1	Interrater-Reproduzierbarkeit einer visuellen Bildsortierung nach Liquorraumgröße .....	23
3.5.2	Scorebildung nach Zunahme der Liquorraumgröße und Reproduzierbarkeit der Scorezuordnung .....	24
3.5.3	Beurteilung der Randbereiche des Scores .....	25
3.5.4	Prozentuale Verteilung der Altersklassen im Scoresystem.....	25
4	Ergebnis .....	26
4.1	Basis der Arbeit .....	26
4.2	Interrater-Reproduzierbarkeit der visuellen Bildsortierung nach Liquorraumgröße .....	27
4.3	Scorebildung nach Zunahme der Weite der Liquorräume.....	28
4.3.1	Reproduzierbarkeit der Zuordnung von Bildern zu einem 10er-Score .....	33
4.3.2	Beurteilung der Randbereiche des 10er-Scores .....	36
4.3.3	Altersverteilung in den Score-Stufen .....	40
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	44
5	Diskussion .....	45
5.1	Probandenauswahl.....	45
5.2	Referenzschnitte .....	46
5.3	Bilderfassung und Bildbearbeitung .....	47

5.4 Beurteilung der Liquorraumgröße .....	48
5.4.1 Halbautomatische und automatische Verfahren .....	49
5.4.2 Visuelle Bildbeurteilung.....	52
5.5 Altersabhängige und geschlechtsspezifische Hirnvolumen- und Liquorraumveränderungen .....	54
5.6 Physiologische Hirnalterungsprozesse und pathologische Hirnatrophie .....	59
5.7 Methodische Grenzen und Aussichten .....	61
6 Zusammenfassung - Summary.....	63
6.1 Zusammenfassung .....	63
6.2 Summary .....	64
7 Anhang .....	65
7.1 MRT-Bildtafeln .....	65
7.1.1 Altersklasse 0 (0-10 Lebensjahre).....	66
7.1.1.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	66
7.1.1.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5.....	71
7.1.2 Altersklasse 1 (11-20 Lebensjahre).....	76
7.1.2.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5.....	76
7.1.2.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5.....	81
7.1.3 Altersklasse 2 (21-30 Lebensjahre).....	86
7.1.3.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5.....	86
7.1.3.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	91
7.1.4 Altersklasse 3 (31-40 Lebensjahre) .....	96
7.1.4.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	96
7.1.4.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	101

7.1.5 Altersklasse 4 (41-50 Lebensjahre) .....	106
7.1.5.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	106
7.1.5.2 Ventrikel Ebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	111
7.1.6 Altersklasse 5 (51-60 Lebensjahre) .....	116
7.1.6.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	116
7.1.6.2 Ventrikel Ebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	121
7.1.7 Altersklasse 6 (61-70 Lebensjahre) .....	126
7.1.7.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	126
7.1.7.2 Ventrikel Ebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	131
7.1.8 Altersklasse 7 (71-80 Lebensjahre) .....	136
7.1.8.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5 .....	136
7.1.8.2 Ventrikel Ebene (Ebene b), Tafel 1-5 .....	141
7.2 Zuordnungsdaten der MRT-Bilder von Ebene a und Ebene b zum 10er-Score .....	146
8 Literaturverzeichnis .....	152
9 Lebenslauf .....	170
10 Danksagung .....	172

## 1 Einleitung

In der neuroradiologischen Bildgebung steht zur nichtinvasiven Diagnostik der Weite von inneren und äußeren Liquorräumen neben der craniellen Computertomographie seit 1986 auch die Kernspintomographie zu Verfügung. Hierbei werden die in wasser- und fetthaltigen Gewebe enthaltenen Protonen der Körperorgane in einem starken konstanten Magnetfeld mittels schwacher gepulster Megahertz-Radiowellen zur Kernspinresonanz angeregt (**Eurolux MTX Roche Lexikon 1999**). Die bei der Untersuchung gewonnenen Daten zur räumlichen Protonenkonzentration (Spindichte) werden in der Regel als zweidimensionale Schnittbilder dargestellt. Mit dieser Bildgebung können neben der physiologischen altersbedingten Hirndegeneration auch krankhafte Atrophien des Hirngewebes mit entsprechender Erweiterung der Liquorräume erfasst werden. Dabei unterscheidet man zwischen diffusen hirnatrophischen Prozessen und den Systematrophien mit Degeneration bestimmter Hirnbereiche (**Masuhr et al. 1992**).

Eine diffuse kortikale zelluläre Degenerationen mit Verminderung der Synapsen und Neurotransmitter führt beispielsweise bei der Alzheimer-Demenz (mit 30% häufigste dementielle Erkrankung) zu intellektuellem Abbau mit Einschränkung von Gedächtnisleistung, Kritikfähigkeit, Auffassungsgabe und logischem Denken. In der neuroradiologischen Bildgebung stellt sich diese Atrophie mit Betonung in temporalen Hirnarealen dar (**De Carli et al. 1994**).

Die Atrophie im Bereich des periventrikulären Marklager vorwiegend frontal bei gleichzeitiger Ventrikelerweiterung findet sich im Rahmen der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE), die in 90% der Fälle als Folge eines Hypertonus (Binswanger-Enzephalopathie) auftritt (**Berlit 1996**).

Der M.Pick stellt eine Systematrophien mit Rindendegeneration von Frontal- und Temporallappen mit klinisch deutlicher Wesensveränderung dar. Betroffen ist der phylogenetisch und ontogenetisch spät reifende Neocortex.

Systematrophien der Stammganglien wie beim M. Parkinson (Degenration von nigrostratalen dopaminerner Neuronen) und der autosomal-dominant vererbten Chorea Huntington (Kaudatum-Atrophie) führen zu typischen extrapyramidal-motorischen Störungen (Masuhr et al. 1992).

Für die Differenzierung von physiologischen zu pathologischen hirnatrophischen Prozessen ist zunächst die Definition der normalen Altersatrophie von Bedeutung.

In dieser Arbeit soll ausschließlich die altersbedingte physiologische Hirnatrophie behandelt werden. Ziel ist der Versuch einer rein visuellen Kategorisierung der durch MRT darstellbaren Altersdegenration mit Hilfe eines Normalkollektivs.

Da keine MRT-Schnittbildsammlung einer gesunden Durchschnittbevölkerung zur Verfügung steht, werden Scans definierter Ebenen von Patienten vom 1. Lebensmonat bis zum 78. Lebensjahr mit anatomisch unauffälligem Befund und geringer klinischer Symptomatik als Datenpool für ein Normalkollektiv verwendet.

Es werden repräsentative Schichtbilder in konstanter Lage zum Ventrikelsystem bei einem Normalkollektiv von 401 Patienten nach Weite der Inneren und äußeren Liquorräume zusammengestellt und die Häufigkeit des Auftretens eines in einem Score festgelegten Bezugsbildes für ein bestimmtes Lebensalter bestimmt.

Methodisch wird der rein visuelle Vergleich zwischen einem individuellen Patientenbild und einem in einer Bildtabelle enthaltenen ähnlichen Bild zugrunde gelegt. Die Zuverlässigkeit der Methode wird zuvor in Testserien ermittelt.

## 2 Fragestellung

In dieser Arbeit soll überprüft werden, ob eine rein visuelle Methode zur Kategorisierung der durch MRT ermittelten altersabhängigen individuellen Größe von inneren und äußeren Liquorräumen eines Normalkollektivs geeignet ist.

Die bereits existierenden Studien zur Volumenbestimmung der Liquorräume verwenden überwiegend automatische oder halbautomatische Bildsegmentationsverfahren und/oder pixelbasierte Flächen- oder Volumenbestimmungen und bedürfen eines relativ hohen technischen Aufwandes (Cotter et al. 1999; Hsu et al. 2002; Andreas et al. 1994). Da in der praktischen Anwendung aber überwiegend eine rein visuelle Beurteilung von CT- und MRT-Bildern zur Beurteilung der Weite der inneren und äußeren Liquorräume durchgeführt wird, müsste sich dieses Vorgehen auch als einfach durchzuführendes Verfahren zur Klassifizierung der physiologischen Hirnatrophie anwenden lassen.

Aus einem als Normalkollektiv definierten Patientenpool standen pro Individuum zwei verschiedene MRT-Schnittebenen zur Beurteilung der inneren und äußeren Liquorräume zur Verfügung. Dabei mussten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Ist bei verschiedenen Untersuchern eine statistisch fassbare Übereinstimmung in der visuellen Beurteilung mit systematischer Zuordnung der individuell zunehmenden physiologischen Altersatrophie feststellbar ?
- 2) Lässt sich aus einem Normalkollektiv ein Score aus repräsentativen Bildern ermitteln, der die normale altersbedingte Zunahme der Liquorräume erfasst, und können individuelle Bilder durch verschiedene Untersucher hinreichend reproduzierbar diesem Score zugeordnet werden ?
- 3) Ist entsprechend dem Lebensalter die Zuordnung zu einem für das Lebensalter repräsentativen Score möglich?
- 4) Wie ist die Altersverteilung innerhalb der einzelnen Scores ?

### 3 Patienten und Methodik

#### 3.1 Technische Ausstattung

##### 3.1.1 Elektronische Bild- und Datenverarbeitung

Zur elektronischen Bild- und Datenverarbeitung stand ein handelsüblicher Personal-Computer mit folgender Systemkonfiguration zur Verfügung:

- Intel Pentium II-Prozessor mit 166 MHz
- Hauptspeicher: 32 MB RAM vom Typ IBM/PS2 DIMM.
- 1,2 GB interne Festplatte
- ATI-Grafikkarte expert 8MB PCI
- 17-Zoll-Monitor: Phillips mit 1024 x 768 Pixel Auflösung
- Magnet-optisches Laufwerk: Fujitsu 3 ½-Zoll extern mit 230 MB je Speichermedium über SCSI
- Drucker: HP Deskjet 695c über LPT
- Scanner: HP ScanJet 4c mit 4 Leuchten-Durchlichtaufsatz ScanJet 4c/T
- Windows 98, Excel 7.0, Adobe Photoshop 3.0, Scan-Software HP DeskScan II

##### 3.1.2 Magnetresonanztomograph

Alle MRT-Aufnahmen wurden mit dem Gerät „Magnetom SP 63“ der Firma Siemens erstellt. Das Gerät ist mit einem Magneten der Feldstärke 1,5 Tesla ausgerüstet. Für diese Studie wurden ausschließlich T2-Aufnahmen verwendet. Die Repetitionszeit TR lag bei ca. 3400ms, die Echozeit bei ca. 95ms und die Aufnahmezeit TA bei 3,54 Sekunden. Die Aufnahmen wurden mit einer Schichtdicke von 6mm in einer orbito-meataler-Einstellung mit einer Kopfspule abgeleitet. Die Bildmatrix lag bei 192 mal 256 Bildpunkten.

## 3.2 Patientenkollektiv

### 3.2.1 Stichprobengewinnung

Da keine MRT-Bilddatensammlung mit Analysen des Schädels eines gesunden Normalkollektives existiert, wurden Patienten, die im Zeitraum von 1989 bis 1995 in der Abteilung für Neuroradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen entsprechend untersucht wurden, erfasst.

Mittels Freitextrecherche im Radiologischen Informationssystem (Monika Med, Firma PURGOLD) wurden Patienten ausgewählt, in deren Befundungstext die Begriffe „altersgemäß“, „altersentsprechend“ oder/und „Normalbefund“ enthalten waren und die eine MRT-Untersuchung des Schädels erhalten hatten .

### 3.2.2 Einschlusskriterien

Ein Patient konnte dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die gesamte Befundung des MRT-Schädels als „altersentsprechend normal“ beurteilt wurde und sich weder ein allgemein-pathologischer Befund (z.B. als Zufallsbefund gewertete Erweiterung von Liquorräumen ohne klinisches Korrelat) noch eine pathologische Veränderung im Sinne der vorgegebenen klinischen Fragestellung (vgl. Tabelle 2 unter 3.2.3) ergab.

Weiterhin mussten die Bildserien der verschiedenen Patienten vergleichbare Schnittführungen enthalten.

Die Größe der Liquorräume war kein Ausschlusskriterium, solange der klinische Befund keinen Hinweis auf einen dementiellen Abbau ergab.

Bei dem durch die Einschlusskriterien ermittelten Patientenkollektiv war also von einer altersnormalen Entwicklung der Hirnatrophie auszugehen.

### 3.2.3 Zusammensetzung und Strukturierung des Patientenkollektivs

Zur besseren Abgrenzbarkeit wurde in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung jeder Patient zu einer von 8 Altersgruppen zugeordnet. Jede Alterklasse umfasst dabei willkürlich einen Zeitraum von 10 Jahren, so dass folgende Altersklassen entstanden:

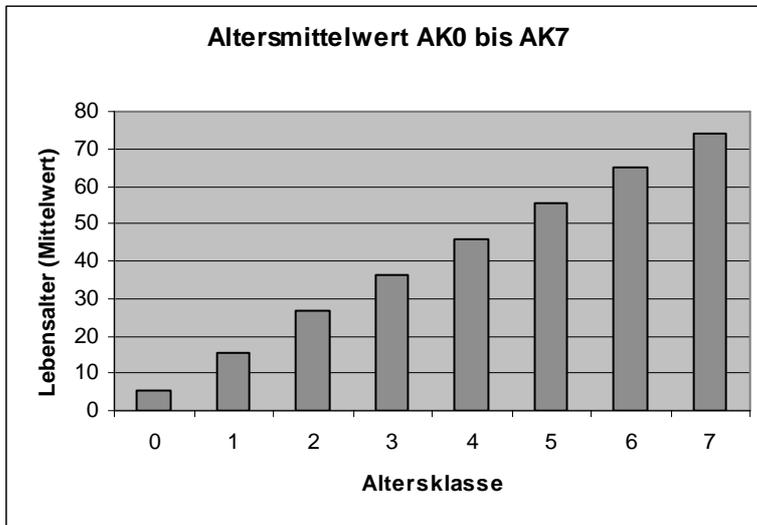
Altersklasse 0	=	Lebensalter 0-10 Jahre
Altersklasse 1	=	Lebensalter 11-20 Jahre
Altersklasse 2	=	Lebensalter 21-30 Jahre
Altersklasse 3	=	Lebensalter 31-40 Jahre
Altersklasse 4	=	Lebensalter 41-50 Jahre
Altersklasse 5	=	Lebensalter 51-60 Jahre
Altersklasse 6	=	Lebensalter 61-70 Jahre
Altersklasse 7	=	Lebensalter 71-80 Jahre

Um eine möglichst gleichmäßige Altersverteilung über alle Altersklassen zu erhalten wurden für jede Klasse circa 50 Patienten ermittelt (vgl. Tabelle 1). Insgesamt wurden 401 Patienten im Alter vom 1.Lebensmonat bis 78 Jahren mit MRT-Untersuchung des Schädels in die Studie aufgenommen, darunter 201 männliche und 200 weibliche Personen.

In der grafischen Auswertung der für jede Klasse errechneten Altersmittelwerte sieht man einen gleichförmigen Altersanstieg über die Altersklassen 0 bis 7. (vgl. Abbildung 1).

**Tabelle 1: Patientenzahl und Altersmittelwert**

Altersklasse	Patientenzahl	männlich	weiblich	Altersmittelwert
0	50	33	17	5,6
1	54	24	30	15,4
2	50	20	30	26,5
3	50	23	27	36,4
4	50	30	20	45,7
5	50	26	24	55,3
6	47	27	20	65,2
7	50	18	32	74,2

**Abbildung 1: Altersmittelwert Alterklasse 0 bis Altersklasse 7**

Die Indikationen zur MRT-Schädel-Untersuchung sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Dabei waren auch Mehrfachnennungen zur Verdachtsdiagnose bei unklarer Klinik möglich.

**Tabelle 2: Indikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung des Schädels**

absolute Anzahl	klinische Fragestellung, Verdachtsdiagnose	relative Zahl in Prozent
8	intracranielle Blutung	1,6
26	Ischämie / TIA / PRIND	5,3
0	Hirnleistungstörungen Erwachsene; Altersdemenz	0
11	Hirnleistungstörungen Kind; Lernschwäche	2,2
22	Entzündungen (bakteriell oder viral)	4,4
7	SHT / Traumafolgen	1,4
50	Krampfanfall	10,1
6	Migräne	1,2
5	Trigeminus-Neuralgie	1
2	Fehlbildungen	0,4
23	Encephalomyelitis dissiminata (EMD); Entmarkungsherde	4,6
7	psychische Störungen	1,4
22	Neoplasien als primär intracranieller Tumor	4,4
30	Neoplasien als Metastase	6,1
41	Neoplasien: AKN/Kleinhirnbrückenwinkel-Tumor	8,3
42	Sonstige Fragestellungen	8,5
11	Fragestellung fehlt	2,2
31	unklare motorische od. sensible Störungen (z.B. periphere Störung)	6,3
23	unklarer Kopfschmerz / Meningismus	4,6
25	unklarer Schwindel / Fallneigung	5,1
23	Ausschluß allgemeine Raumforderung	4,6
22	Hörstörung (Hörminderung / Tinnitus ...)	4,4
5	Sehstörungen / Visusverlust	1
1	Zustand nach nicht-intracranieller OP	0,2
52	Diagnose bekannt/Verlaufs-Kontrolluntersuchung	10,5

### 3.2.4 Patientencodierung

Jeder der für die Studie ausgewählten Patienten erhielt einen eigenen individuellen Patientenindex, der in folgender Reihenfolge Informationen zur Altersklasse (0-7), Geschlecht (m für männlich, w für weiblich), Untersuchungstyp (m für MRT) sowie eine laufende zwei- oder dreistellige Nummer enthält. Der letzte Buchstabe codiert für die Schnittebene (a oder b) wie unter 3.3.1 beschrieben.

### 3.3 Schnittebenen

### 3.3.1 Auswahl der Schnittebenen

Aus den für jeden Untersuchten vorliegenden, in horizontaler Ebene angefertigten T2-Schnittbildserien wurden zwei repräsentative Bilder ausgewählt, die in ihrer Schnitfführung interindividuell gut vergleichbar waren.

Zur Beurteilung der äußeren Liquorräume wurde eine hochparietale Schicht (Ebene a) definiert, die ca. 1,5 cm oberhalb des Ventrikeldaches ausgewählt wurde.

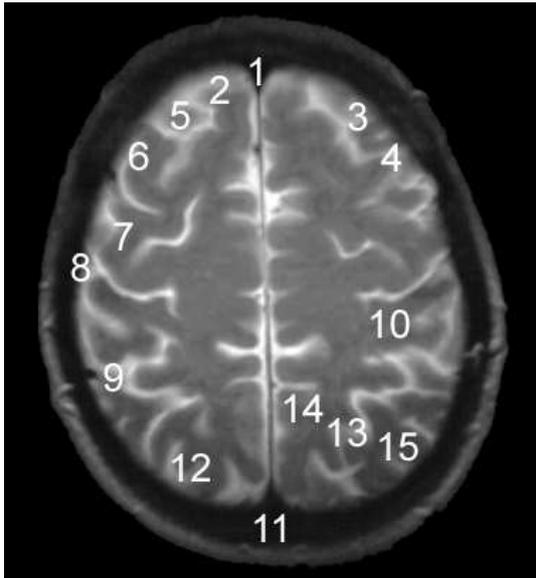
Als Ventrikel Ebene (Ebene b) wurde die Schicht bestimmt, die in Höhe der Epiphyse (Glandula pinealis) schneidet. Beurteilbar sind hier die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel sowie der dritte Ventrikel bei gleichzeitiger Darstellung von Anteilen des äußeren Liquorraums.

### 3.3.2 Anatomie der Schnittebenen

Das zu jedem Patienten ausgewählte MRT-Bildpaar besteht aus einem hochparietalen Schnitt sowie aus einem Schnitt der Ventrikel Ebene. Neben dem in der T2-Darstellung hell abgebildeten liquorführenden System lassen sich weitere anatomische Strukturen des Hirngewebes erkennen.

#### 3.3.2.1 hochparietale Ebene

Die rechte und linke Hirnhälfte werden durch die Fissura longitudinalis [1] geteilt. In dieser Ebene wird der Frontalpol vom Gyrus frontalis superior gebildet [2]. Der Lobus frontalis, welcher durch die Trennung der horizontal verlaufenden Sulci frontalis superior [3] und Sulci frontalis inferior [4] nach occipital den Gyrus frontalis medius [5] und inferior [6] bildet, endet mit dem Gyrus precentralis [7] am Sulcus centralis [8]. Nach occipital verläuft parallel zum Sulcus centralis der Sulcus postcentralis [9] und bildet so den Gyrus postcentralis [10]. Vom Occipitalpol [11] lässt sich am Sulcus parieto-occipitalis [12] der Schläfenlappen abgrenzen, welcher durch den Sulcus intraparietalis [13] in den Lobulus parietalis superior [14] und inferior [15] geteilt wird. (**Sobotta** 1993; **Waldayer** et al. 1993; **Kahle** et al. 1990)

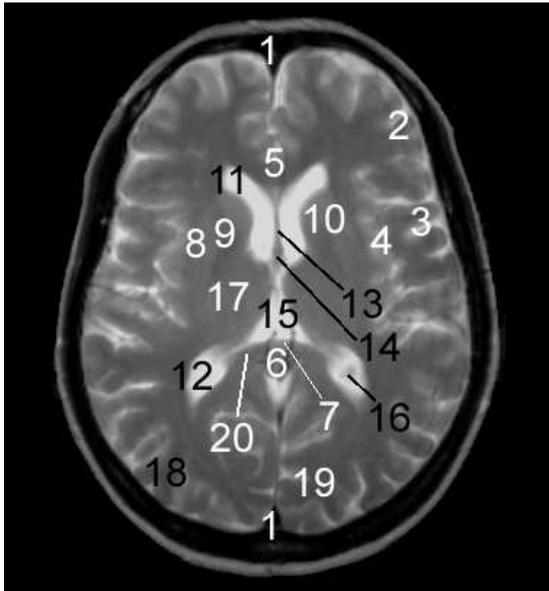
**Abbildung 2: Anatomie Ebene a**

### 3.3.2.2 Ventrikel Ebene

Rechte und linke Hirnhälfte werden durch die Fissura longitudinalis [1] cerebri getrennt. Das Operculum frontalis [2] und das Operculum temporalis [3] bedecken die Inselregion [4]. Der Interhemisphärenspalt endet im Bereich des Balkens, der die Hirnhälften verbindet, frontal am Genu corporis callosi [5] und occipital am Splenium corporis callosi [6]. In diesem Bereich ist auch ein Anteil der Epiphyse [7] sichtbar. Von der Inselregion [4] nach medial erkennt man den Nucleus lentiformis (Putamen und Globus pallidus) [8] sowie Strukturen der Capsula interna [9] mit dem Crus anterior und dem Crus posterior. Der Caput nuclei caudati [10] wölbt sich in die laterale Wand der Seitenventrikel-Vorderhörner [11]. Die Ventriculi lateralis erstrecken sich nach occipital mit den Cornua posteriores [12] in den Hinterhauptlappen. Das Septum pelucidum [13] mit dem spaltförmigen Cavum septi pellucidi wird von der medialen Wand der Vorderhörner gebildet und mündet in die Columna fornicis [14]. Der dritte Ventrikel [15] steht über die Foramina interventricularia mit den Seitenventrikeln und über den Aquaeductus cerebri mit dem vierten Ventrikel in Verbindung. Im Bereich des Daches des dritten Ventrikel (lamina tectoria ventriculi tertii) befindet sich der Plexus choroideus ventriculi tertii, der mit seinen Ausläufern bis in die Hinterhörner der Seitenventrikel reicht und hier den Plexus choroideus ventriculi lateralis [16] bildet. Der Thalamus [17] setzt sich aus den drei Kerngebieten Nucleus anterior, Nucleus lateralis und Nucleus medialis zusammen. Im Bereich des Okzipitallappens zeigen sich die unregelmäßig angeordneten Gyri occipitalis [18].

Die Sehrinde (Area striata) ist vorwiegend im Bereich des hinteren Interhemisphärenspaltes am Sulcus calcarinus [19] lokalisiert und erstreckt sich bis auf ein kleines Gebiet des Okzipitallappens. Teile der Hippocampus-Formation [20] lassen sich ebenfalls darstellen. (Sobotta 1993; Waldayer et al. 1993; Kahle et al. 1990)

**Abbildung 3: Anatomie Ebene b**



### 3.4 Bildbearbeitung

#### 3.4.1 Bilddigitalisierung

Da eine direkte digitale Übertragung der ausgewählten Schnittbilder vom MRT-Archiv auf eine zur Bildbearbeitung geeigneten Workstation oder einen Personalcomputer nicht möglich war, mussten die analogen Bilder von der archivierten Röntgenbildfolie (AGFA) mittels Durchlichtscanner abgelichtet werden.

Der verwendete Scanner HP Scan Jet 4c mit 4-Leuchten-Durchlichtaufsatz ermöglichte bei 8 Bit Grauwertbreite die Erfassung von 256 Graustufen.

Die MRT-Bildmatrix von 192x256 pro Einzelbild nimmt auf der Röntgenbildfolie eine Fläche von 8,5x8,5cm (entspricht 3,56 inches bei 1 inch = 2,54 cm) ein. Die Auflösung des Folieneinzelbildes liegt daher bei etwa 54 x 71 dpi. Eine Scanauflösung von 200x200 dpi wurde daher als ausreichend angesehen.

Mit Hilfe der Scanner-Software HP DeskScan II wurde zunächst eine Voransicht der Bildfolie gescannt. Im Programm wurde als Bildtyp „Grauskala“ mit 256 Graustufen ausgewählt, so dass jedem Bildpunkt ein Grauwert zugeordnet wurde und kein Rasterbild entstand. Der ebenfalls auszuwählende Druckpfad wurde für den Drucker HP Deskjet 695c vorgewählt, wodurch eine optimale Bildkalibrierung für die spätere Druckausgabe automatisch erfolgte. Nach Auswahl des entsprechenden Einzelbildes für die Ebene a und Ebene b aus der Voransicht und Anpassung von Helligkeit und Kontrast über die Funktion „Automatische Belichtung“ wurde der endgültige Scanvorgang durchgeführt. Die so erstellte digitale Bilddatei wurde im verlustfreien Bild-Kompressionsverfahren TIFF auf einem magnetoptischen Speichermedium abgelegt.

### 3.4.2 Bildaufbereitung und Skalierung

Zunächst wurden alle Bildbeschriftungen (Patientenname, Aufnahmezeitpunkt usw.) mit Hilfe des pixelorientierten Bildeditors „Adobe Photoshop 3.0“ entfernt und der Bildhintergrund geschwärzt.

Um ein Bildmaterial zu erhalten, welches unabhängig von der individuellen Schädelform eine Beurteilung der inneren und äußeren Liquorräume ermöglicht, wurde eine einheitliche Größenanpassung des Bildes durchgeführt.

Hierzu wurde zunächst das Standardgrößenverhältnis von Schädelhöhe und -breite für die Ebene a und für die Ebene b ermittelt. Dazu wurden aus jeder Altersklasse vier Patienten beliebig ausgewählt und für die Ebene a und Ebene b jeweils der fronto-occipitale und der parieto-parietale Durchmesser auf der Röntgenbildfolie ausgemessen. Anschließend wurde das durchschnittliche Verhältnis von fronto-occipitalem und parieto-parietalem Durchmesser errechnet. Für die Ebene a ergab sich ein Verhältnis von 1:1,17 und für die Ebene b ein Verhältnis von 1:1,2. (vgl. Tabelle 3)

**Tabelle 3:****Durchschnittliches Größenverhältnis von Breite zu Länge für Ebene a und Ebene b**

MRT Ebene a			
AK 0	Durchmesser in cm		
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm13	6,99	5,77	1,211
mm15	6,43	5,61	1,146
wm105	7,49	5,79	1,293
wm112	6,95	5,32	1,306
AK 1			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm163	7,42	5,77	1,285
wm102	6,81	6,31	1,079
wm103	7,57	6,96	1,087
wm104	7,24	5,79	1,25
AK 2			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
wm111	7,28	5,78	1,259
wm113	7,62	6,27	1,215
mm134	6,41	5,28	1,214
mm137	7,42	6,4	1,159
AK 3			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm123	7,02	5,8	1,21
mm12	7,32	6,15	1,19
wm133	6,79	6,2	1,095
wm144	7,57	6,31	1,199
AK 4			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm123	6,91	6,16	1,121
mm135	7,26	6,1	1,19
wm163	6,27	5,72	1,096
mm125	7,12	6,72	1,059
AK 5			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm114	6,86	6,35	1,08
mm116	6,67	5,79	1,151
wm111	7,18	5,72	1,255
wm112	6,81	6,07	1,121
AK 6			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm113	6,97	5,28	1,32
mm132	5,78	5,28	1,094
wm147	3,57	3,01	1,186
wm157	7,52	6,73	1,117
AK 7			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
wm141	6,13	5,03	1,218
mm13	6,71	5,49	1,222
mm142	6,27	5,68	1,103
mm155	5,56	4,9	1,134

**Durchschnittliches Größenverhältnis  
Ebene a: 1,17**

MRT Ebene b			
AK 0	Durchmesser in cm		
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm101	8,1	6,1	1,327
mm102	8,15	6,07	1,342
mm104	7,82	5,89	1,327
wm82	7,37	5,56	1,325
AK 1			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm121	8,1	6,25	1,296
wm104	8,33	5,97	1,395
wm115	8,03	6,27	1,28
wm12	7,09	5,21	1,36
AK 2			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm114	8,08	6,48	1,246
mm121	8,08	6,25	1,292
wm103	7,37	5,54	1,33
wm104	7,72	5,84	1,321
AK 3			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm105	7,9	6,5	1,215
mm111	7,87	6,76	1,164
mm115	7,75	6,17	1,256
wm121	7,87	5,92	1,329
AK 4			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm111	7,98	6,68	1,194
mm113	8,28	6,55	1,264
wm144	7,25	6,13	1,182
wm15	8,2	6,58	1,246
AK 5			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm107	6,92	5,59	1,237
wm101	8,05	6,22	1,294
wm104	8,1	6,76	1,198
wm105	7,85	6,45	1,217
AK 6			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm101	7,77	6,22	1,249
mm113	7,8	6,22	1,254
wm104	7,82	6,5	1,203
wm143	7,87	6,27	1,255
AK 7			
Bildname:	fronto-occipital:	parieto-parietal:	Verhältnis
mm133	6,9	5,28	1,306
wm117	7	6,39	1,095
wm135	7,02	6,1	1,15
wm136	7,98	6,73	1,185

**Durchschnittliches Größenverhältnis  
Ebene b: 1,2**

Für eine einfachere Bildbearbeitung wurde das Größen-Längen-Verhältnis der Schädelform für die Ebene a auf 1:1,18 und für Ebene b auf 1:1,25 definiert, so dass die Einzelbilder der Ebene a mit der Photoshop-Funktion „Bildgröße“ auf einen fronto-occipitalen Längendurchmesser von 5cm und eine parito-parietale Breite von 4,2 cm eingerichtet wurde. Die Ebene b wurde auf einen fronto-occipitalen Durchmesser von 5cm und eine Breite von 4 cm skaliert.

Zum Nachweis, dass keine Bildinformationen durch die Bildmanipulation verloren gingen, wurden 12 Bilder der Ebene b aus der Altersklasse 4 ausgewählt und diese einerseits bei automatischer proportionaler Anpassung der Breite auf einen Längendurchmesser von 5cm gebracht; andererseits erfolgte die nicht-proportionale Bildverzerrung auf 5cm x 4 cm.

Über „Adobe Photoshop 3.0“ wurden nun Pixelzählungen für die Graustufen „Liquor“ und „Hirngewebe“ durchgeführt. Dabei wurden gleiche Grauwertstufen auf die proportionalen und die nicht-proportionalen Bilder angewendet. Das errechnete Verhältnis zwischen Liquor und Hirngewebe blieb unabhängig von der Skalierungsart praktisch konstant. (vgl. Tabelle 4, Abbildung 6 und Abbildung 7)

**Tabelle 4:**

Vergleich des Verhältnisses von Liquor zu Hirngewebe in Abhängigkeit zur Skalierungsart

		<u>Liquor</u>	<u>Hirngewebe</u>	<u>Verhältnis</u>
		Pixelzahl	Pixelzahl	
<b>4mm111b</b>	verzerrt	2621	58359	1 / 22,2
	proportional	2797	62039	1 / 22,1
<b>4mm123b</b>	verzerrt	2194	62131	1 / 28,3
	proportional	2358	66479	1 / 28,2
<b>4mm135b</b>	verzerrt	2235	62289	1 / 27,8
	proportional	2319	64535	1 / 27,8
<b>4mm13b</b>	verzerrt	4886	52022	1 / 10,6
	proportional	5129	54651	1 / 10,6
<b>4mm173b</b>	verzerrt	1960	68619	1 / 35,0
	proportional	5129	54651	1 / 35,0
<b>4mm204b</b>	verzerrt	2354	63881	1 / 27,1
	proportional	2528	69357	1 / 27,4
<b>4wm144b</b>	verzerrt	5479	60529	1 / 11,0
	proportional	5938	65402	1 / 11,0
<b>4wm15b</b>	verzerrt	3518	44616	1 / 12,7
	proportional	3565	45040	1 / 12,6
<b>4wm164b</b>	verzerrt	2540	64592	1 / 25,4
	proportional	2719	68757	1 / 25,3
<b>4wm24b</b>	verzerrt	5092	58587	1 / 11,5
	proportional	5182	59680	1 / 11,5
<b>4wm42b</b>	verzerrt	3044	50214	1 / 16,5
	proportional	3298	54304	1 / 16,5
<b>4wm81b</b>	verzerrt	2007	59158	1 / 29,5
	proportional	2011	59371	1 / 29,5

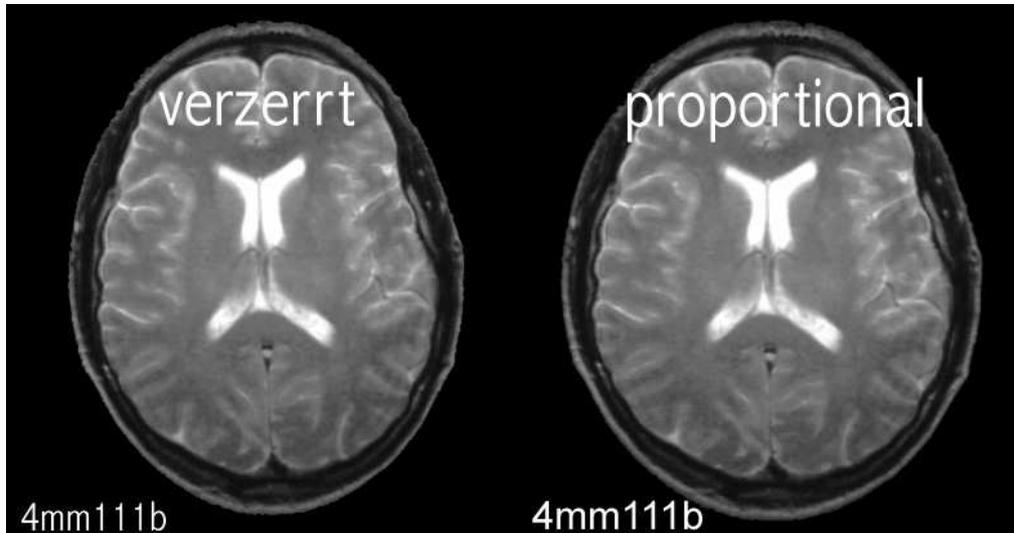
  

verzerrt	constantes Maß von Länge zu Breite auf 5cm:4cm
proportional	constantes Längenmaß von 5cm bei proportionaler Breite

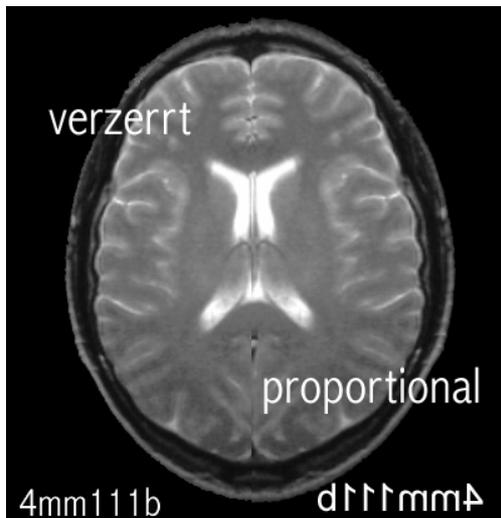
Beim visuellen Vergleich von proportionalen und nicht proportionalen Bildern wird zwar eine unterschiedliche Schädelform sichtbar, allerdings hat dies keinen Einfluss auf die Beurteilung von Liquorraum und Hirngewebe, da beim Vorgang des „Verzerrens“ Liquor und Hirngewebe gleichermaßen verändert werden.

Beim direkten Vergleich einer proportionalen zur verzerrten Hirnhälfte des gleichen Patienten kann man in der Spiegelbildarstellung keinen Unterschied visuell erfassen. (vgl. Abbildung 4 und Abbildung 5)

**Abbildung 4: Vergleich von proportionaler und nicht-proportionaler Bildskalierung**



**Abbildung 5: Spiegelbild-Vergleich proportionaler und nicht-proportionaler Skalierung**



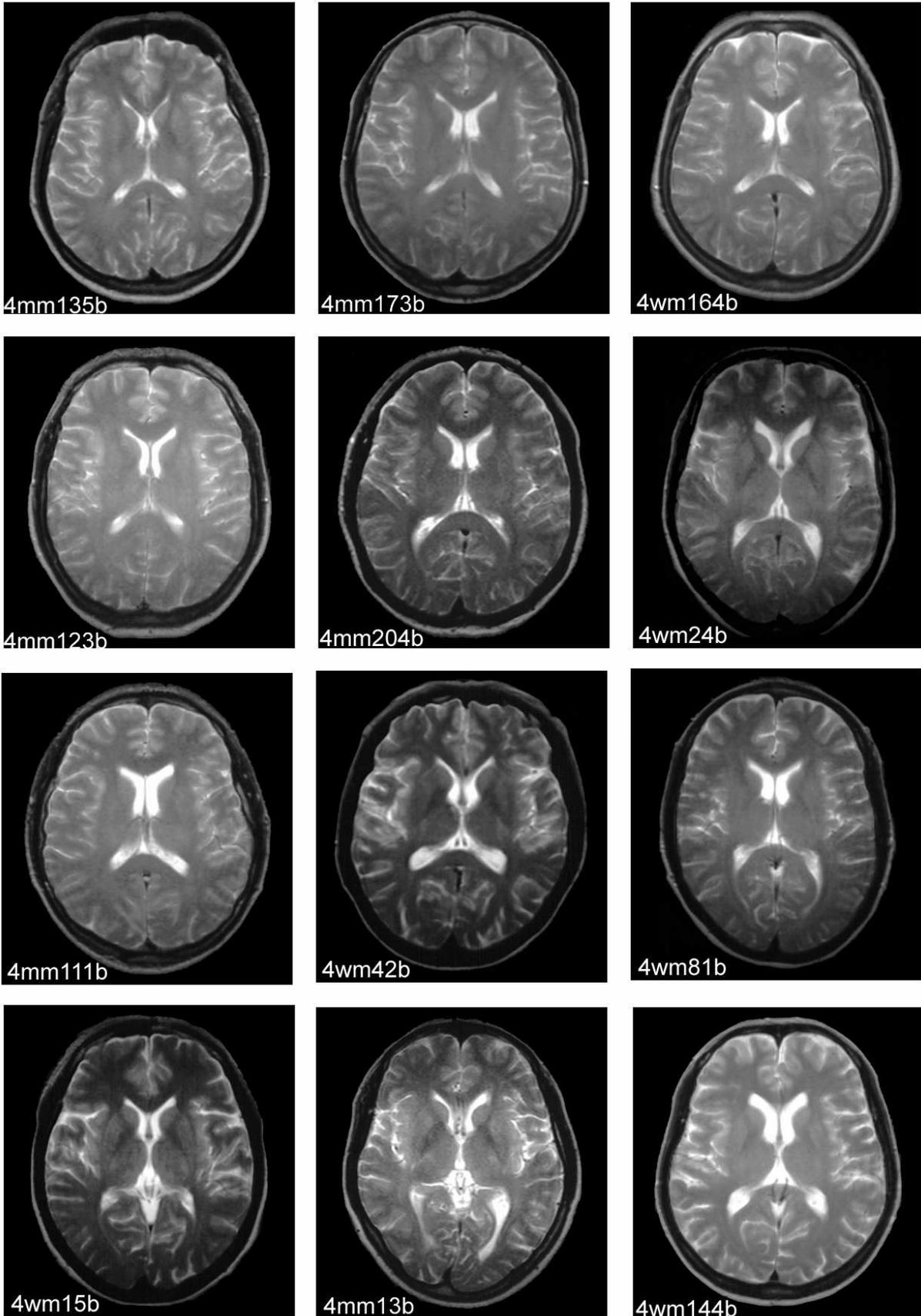
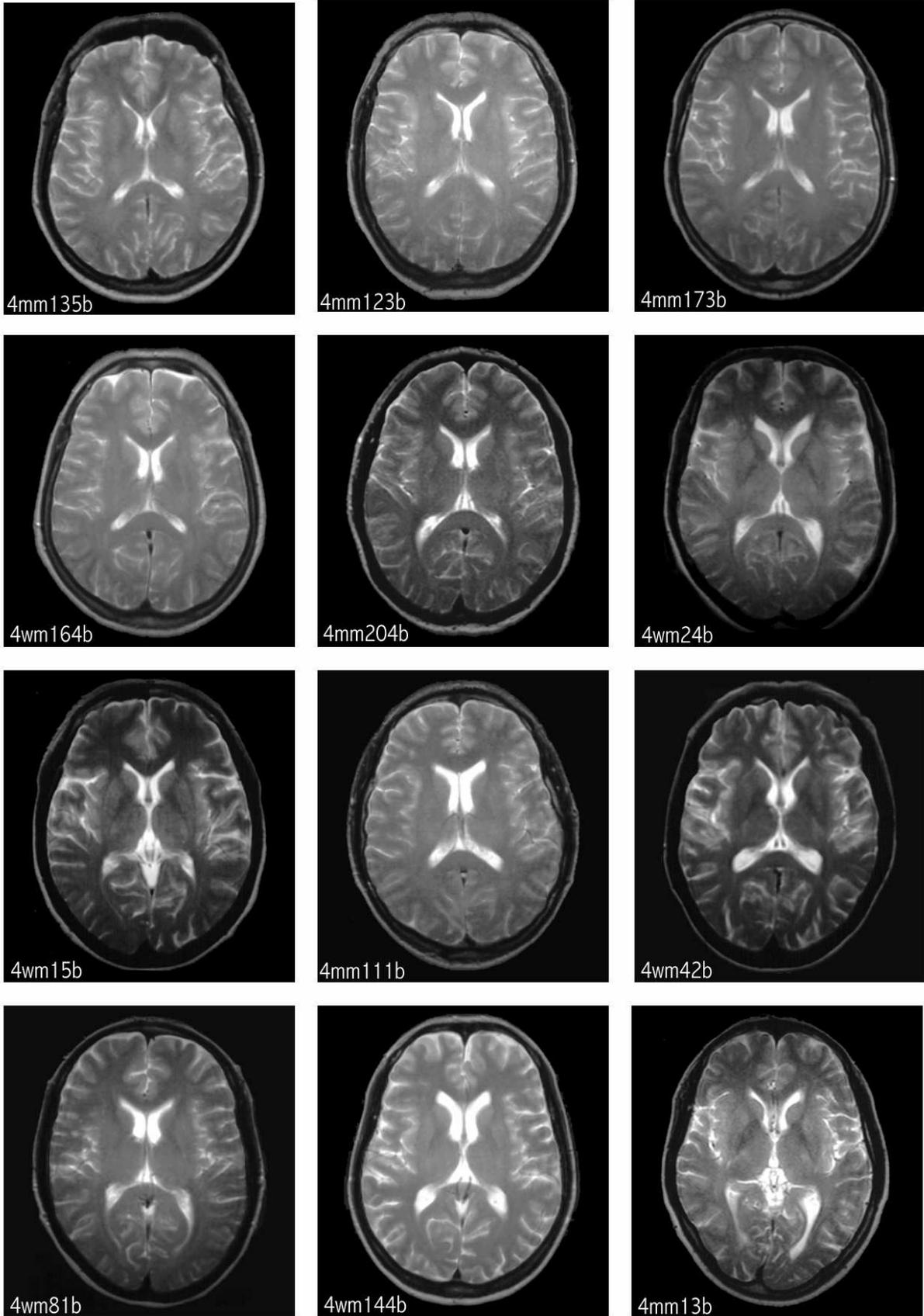
**Abbildung 6: Ebene b, MRT-Bilder proportionale Skalierung**

Abbildung 7: Ebene b, MRT-Bilder durch Verzerrung skaliert



Nach Hintergrundschwärzung und Skalierung der Ebenen wurden die Bilder mit dem unter 3.2.4 beschriebenen Patientenindex beschriftet. Die Einzelbilder wurden anschließend zu Tableaus zu je 12 Bildern (vgl. Kapitel 7; MRT-Bildtafeln) zusammengefasst und dann mit einem Tintenstrahldrucker HP Deskjet 695c (300x600 dpi; SW-Modus) auf Fotopapier (Tetenal digital, spectra jet Glossy paper, Photostärke) ausgedruckt. Nach dem Ausschneiden in die Einzelbilder konnten vergleichende Bildsortierungen durchgeführt werden.

### 3.5 Bildsortierungen zur Fragestellung und statistische Methoden

#### 3.5.1 Interrater-Reproduzierbarkeit einer visuellen Bildsortierung nach Liquorraumgröße

Zum Nachweis, dass eine visuelle Bildsortierung der Liquorräume nach aufsteigender Größe durch verschiedene Untersucher reproduzierbare Reihenfolgen ergeben, wurden aus der Altersklasse 4 alle 50 zur Verfügung stehenden MRT-Bilder der Ebene b von insgesamt vier in der neuroradiologischen Beurteilung erfahrenen Untersuchern in der Reihenfolge nach zunehmender Liquorraumgröße sortiert.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde eine Kendall-Konkordanz-Analyse durchgeführt. Diese Methode dient der Quantifizierung von Übereinstimmungen (Konkordanz) ordinaler (in Reihenfolgen sortierter) Datensätze verschiedener Beurteiler und macht eine Angabe darüber, wie sicher eine Rangstufung erkannt wird. Der dabei errechnete Konkordanzkoeffizient  $W$  ist ein Maß für den Grad der Abweichung von einer angenommenen vollständigen Übereinstimmung.

Bei einer großen Zahl von Rangobjekten (50 MRT-Bilder) ist die Möglichkeit einer ähnlichen Scorezuordnung (hohe Konkordanz) alleine durch die Menge der Objekte sehr groß, so dass ein relativ kleiner Wert für  $p$  (=hohe Übereinstimmung) vorab zu erwarten war. Eine komplette Diskkordanz würde nur bei einer vollständig gegenläufigen Rangsortierung entstehen.

Durch wiederholte (insgesamt 500malige) Zufallsauswahl von sechs Bildern wurde die Objektzahl verringert und wiederholt eine Kendall-Konkordanz-Analyse durchgeführt. (Bortz et al. 1990)

### 3.5.2 Scorebildung nach Zunahme der Liquorraumgröße und Reproduzierbarkeit der Scorezuordnung

Von einem sehr erfahrenen Neuroradiologen wurden für die Ebene a und Ebene b aus dem gesamten Pool von 401 Patienten jeweils 10 Bilder unabhängig von der Altersklasse ausgewählt, die repräsentative Stufen (Scores) einer zunehmenden physiologischen Altersatrophie mit entsprechender Zunahme der Liquorraumgröße kategorisieren.

Anschließend wurden alle verbleibenden Bilder des Pools so zu diesem 10er-Score zugeordnet, dass jeweils nur gleichartige Atrophiestufen in einem Score enthalten waren. Innerhalb eines Scores gab es keinerlei Rangfolge der zugeteilten Bilder. Die Sortierung erfolgte unabhängig von Altersklasse oder Geschlecht und richtete sich ausschließlich nach der visuellen Beurteilung der Liquorräume. (vgl. Score-Tafeln, Abbildung 8a/8b und Abbildung 9a/9b unter 4.3)

Um nachzuweisen, dass MRT-Bilder mit gleichartigen Atrophie-Stufen reproduzierbar einem bestimmten Score zuordenbar sind, wurden 50 zufällig aus dem gesamten Patientenpool ausgewählte Bilder von insgesamt 6 neuroradiologischen Untersuchern (Ratern) den 10 Score-Stufen zugeordnet. Eine Größensortierung der Liquorräume innerhalb einer Score-Stufe sollte dabei nicht erfolgen.

Zur statistischen Beurteilung, wie sicher die Zuordnung in die jeweilige Scoregruppe erfolgt bzw. ob einem Score die gleichen Bilder zugeteilt wurden, konnte eine „Kappa-Statistik“ angefertigt werden. Über diese kann die Konkordanz eines nominalen Datensatzes (Daten ohne Rangfolge) errechnet werden. (**Bortz et al. 1990**)

Das für jeden einzelnen Score ermittelte p beschreibt dabei, ob eine Übereinstimmung der Score-Inhalte vorliegt.

Nach Kendall-Konkordanz-Analyse (vgl. 3.5.1) konnte errechnet werden, wie hoch die Übereinstimmung der Interrater bei der Rangzuordnung war.

### 3.5.3 Beurteilung der Randbereiche des Scores

Aus dem Gesamtpool wurden von einem sehr erfahrenen Neuroradiologen weitere 10 Bilder so ausgewählt, dass jedes dieser Auswahlbilder eindeutig nur einer der Score-Stufen zugehörig war. Die so ermittelte Sortierung der Auswahlbilder wurde als „Golden Standard“ bezeichnet.

Insgesamt 6 neuroradiologische Untersucher mussten nun diese Auswahlbilder erneut den vorgegebenen Score-Stufen ebenfalls eindeutig zusortieren. Diese Zuordnungen der Auswahlbilder zum Score wurde dann mit dem „Golden Standard“ verglichen.

Die statistische Beurteilung erfolgte auch hier durch die „Kappa-Statistik“ und Kendall-Konkordanz-Analyse. (Bortz et al. 1990) Für den direkten Vergleich von der Score-Zuordnung der 10 Auswahlbilder durch die Rater (Rater Score) mit dem „Golden Standard“ ließ sich nur eine grafische Auswertung erstellen.

### 3.5.4 Prozentuale Verteilung der Altersklassen im Scoresystem

Über die in 3.5.2 dargestellte Bildung des Scores und anschließende Einordnung aller 401 Patienten in dieses Score-System (vgl. Kapitel 7; Zuordnungsdaten der MRT-Bilder von Ebene a und b zum 10er-Score) lässt sich die absolute Häufigkeit einer Altersklasse für jeden Score errechnen. In einer Boxplot-Grafik wurden sowohl der Mittelwert als auch die Streuungen dargestellt.

Weiterhin konnte die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer Altersklasse innerhalb eines Scores bestimmt werden.

#### HINWEIS:

Die im Ergebnisteil dargestellten Daten, die nach den Methoden „Kendall-Konkordanz-Analyse“ und „Kappa-Statistik“ ermittelt wurden, sind vom Institut für Medizinische Informatik von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik unter Leitung von Dr. R.-H. Bödeker errechnet worden.

## 4 Ergebnis

### 4.1 Basis der Arbeit

Zur rein visuellen Beurteilung der physiologischen altersabhängigen Änderung der Liquorraumgröße anhand von T2-gewichteten MRT-Bildern des Schädels standen 401 Patienten zur Verfügung.

Durch definierte Einschlusskriterien sollte sichergestellt sein, dass bei den ausgewählten Patienten ein altersentsprechender Normalbefund ohne pathologische Veränderungen vorlag.

Eine gleichmäßige Altersverteilung (Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung vom 1. Lebensmonat bis 78 Jahren) konnte durch Bildung von 8 Altersdekaden (Altersklasse 0-7) mit jeweils etwa gleicher Patientenzahl erreicht werden.

Zwei repräsentative interindividuell vergleichbare Schnittführungen (hochparietale Ebene a und Ventrikelebene b) wurden zur Bewertung der inneren und äußeren Liquorräume bestimmt. Der Nachweis, dass eine elektronische Bildverarbeitung mit Skalierung der Bilder auf eine Standardgröße zu keiner Verfälschung des Verhältnisses von Liquorraum zu Hirngewebe ergibt, wurde durch Auszählung von Pixelzahlen sowie durch einen visuellen Vergleich erbracht. (vgl. 3.4.2)

Nach Abschluss der Bildbearbeitung standen je Ebene 401 Einzelbilder zur Sortierung zur Verfügung.

#### 4.2 Interrater-Reproduzierbarkeit der visuellen Bildsortierung nach Liquorraumgröße

Aus der Altersklasse 4 (Lebensalter 41-50 Jahre) wurden 50 Bilder der Ebene b von vier in der Neuroradiologie erfahrenen Untersuchern nach zunehmender Liquorraumgröße in Reihe sortiert (vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 5:**

**MRT, Ebene b, Altersklasse 4, sortiert nach Liquorräumen von eng nach weit**

laufende Nr. Patientenindex	Untersucher			
	HP	TA	TR	RE
13	11	25	13	11
15	20	16	15	18
23	1	1	1	1
24	16	38	21	24
25	14	10	11	19
31	13	17	23	6
34	15	23	10	16
42	21	27	27	23
43	35	39	34	40
45	23	19	33	34
51	2	2	4	5
55	44	44	44	27
61	42	42	50	31
65	38	50	41	43
72	32	43	30	28
74	36	46	36	41
81	28	29	12	25
84	50	32	42	49
91	31	34	38	38
94	34	30	35	44
95	30	36	25	30
102	33	45	47	26
111	39	37	26	37
113	37	28	40	45
122	19	18	24	20

laufende Nr. Patientenindex	Untersucher			
	HP	TA	TR	RE
123	7	13	7	2
125	24	12	28	32
135	3	3	2	3
143	49	35	49	47
144	40	40	32	35
155	27	22	31	15
163	4	6	3	13
164	5	5	8	4
165	12	7	14	12
172	29	20	22	29
173	6	4	9	9
175	41	26	39	42
181	8	9	5	8
194	9	11	6	14
204	17	15	17	10
205	46	41	46	36
211	22	31	19	17
214	26	21	20	33
224	45	48	43	50
225	25	24	29	21
231	18	14	18	7
232	43	49	37	39
233	10	8	16	22
234	47	33	48	48
235	48	47	45	46

Zur Errechnung des Grades der Übereinstimmung dieser Rangsortierungen wurde eine Kendall-Konkordanz-Analyse durchgeführt.

Hierbei ergab sich, dass durch die große Anzahl (50 Bilder) der zu sortierenden ordinalen Objekte eher eine Übereinstimmung in den Rangbildung zu erwarten war bzw. eine komplette Diskonkordanz nur bei völlig gegenläufiger Sortierung auftreten würde.

Daher erfolgte die Reduzierung der Objektzahl durch wiederholte (insgesamt 500mal) zufällige Auswahl von 6 Bildern mit Auswertung der daraus gebildeten Rangreihen.

Der auf diesem Weg ermittelte Konkordanz-Koeffizient lag bei 0,889 mit  $p < 0.001$ .

Die hohe Konkordanz ist Hinweis dafür, dass rein visuell die Abstufungen der Liquorraumgröße von unterschiedlichen Untersuchern in gleicher oder ähnlicher Form reproduzierbar erfolgt.

Ob die Rangreihen einer tatsächlichen Zunahme der Liquorraumgröße entsprechen, könnte nur durch objektive Messverfahren wie Bildsegmentation, Pixelzählung und Volumetrie ermittelt werden. Auf diese Verfahren wurde aber verzichtet, weil ausschließlich die Reproduzierbarkeit der Rangreihen durch visuelle Beurteilung nachgewiesen werden sollte.

#### 4.3 Scorebildung nach Zunahme der Weite der Liquorräume

Zur Kategorisierung der Altersatrophy wurden aus den 401 Bildern je Ebene 10 repräsentative Scans unabhängig von Alter und Geschlecht so ausgewählt, dass stufenweise die physiologische Zunahme der Liquorraumgröße dargestellt wurde. Die Reihenfolge der 10 Bilder wurde als Score bezeichnet. (vgl. Score-Tafeln Abbildung 8a/8b und Abbildung 9a/9b)

Abbildung 8a: Score-Tafel für Score 1 bis 6, Ebene a

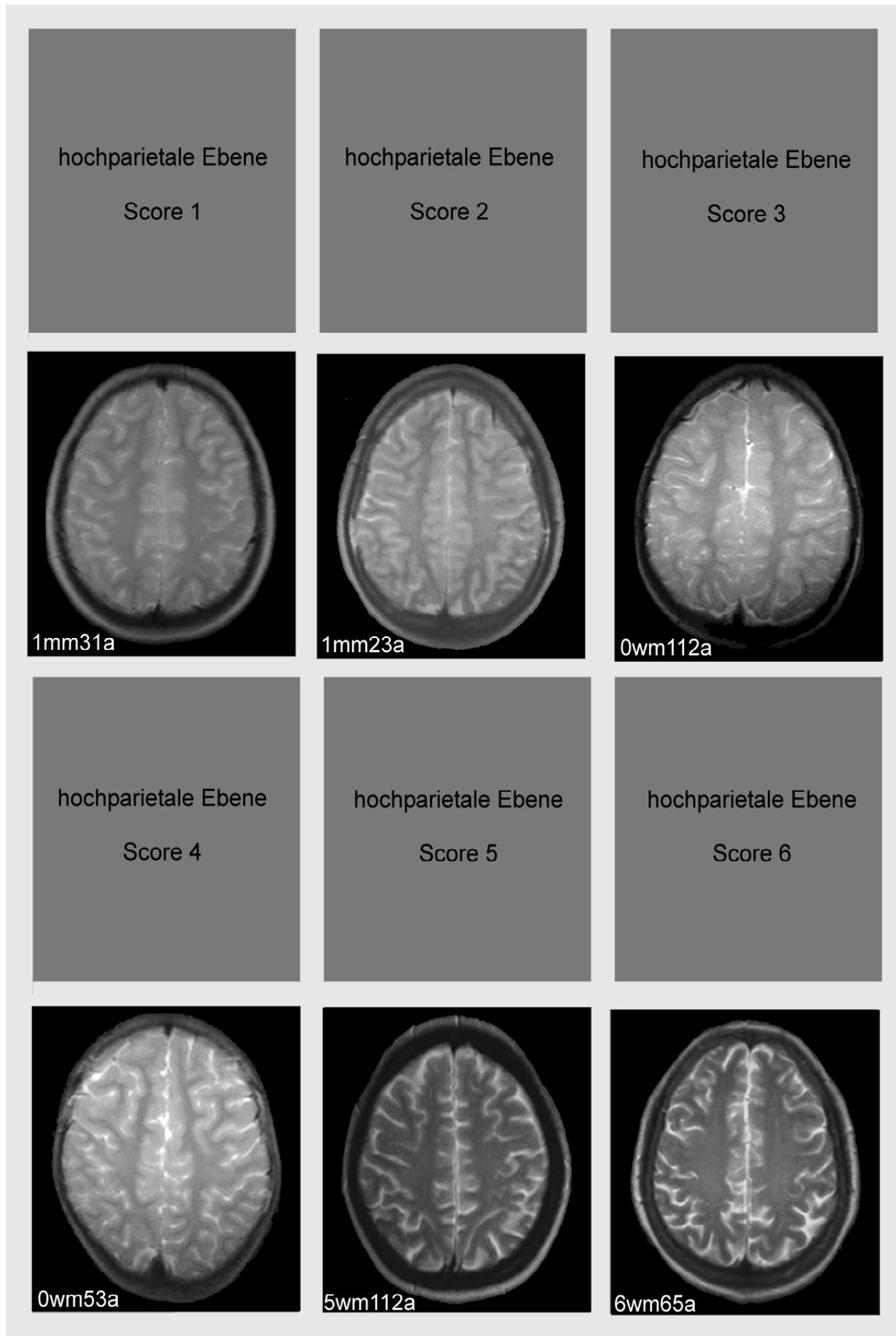


Abbildung 8b: Score-Tafel für Score 7 bis 10, Ebene a

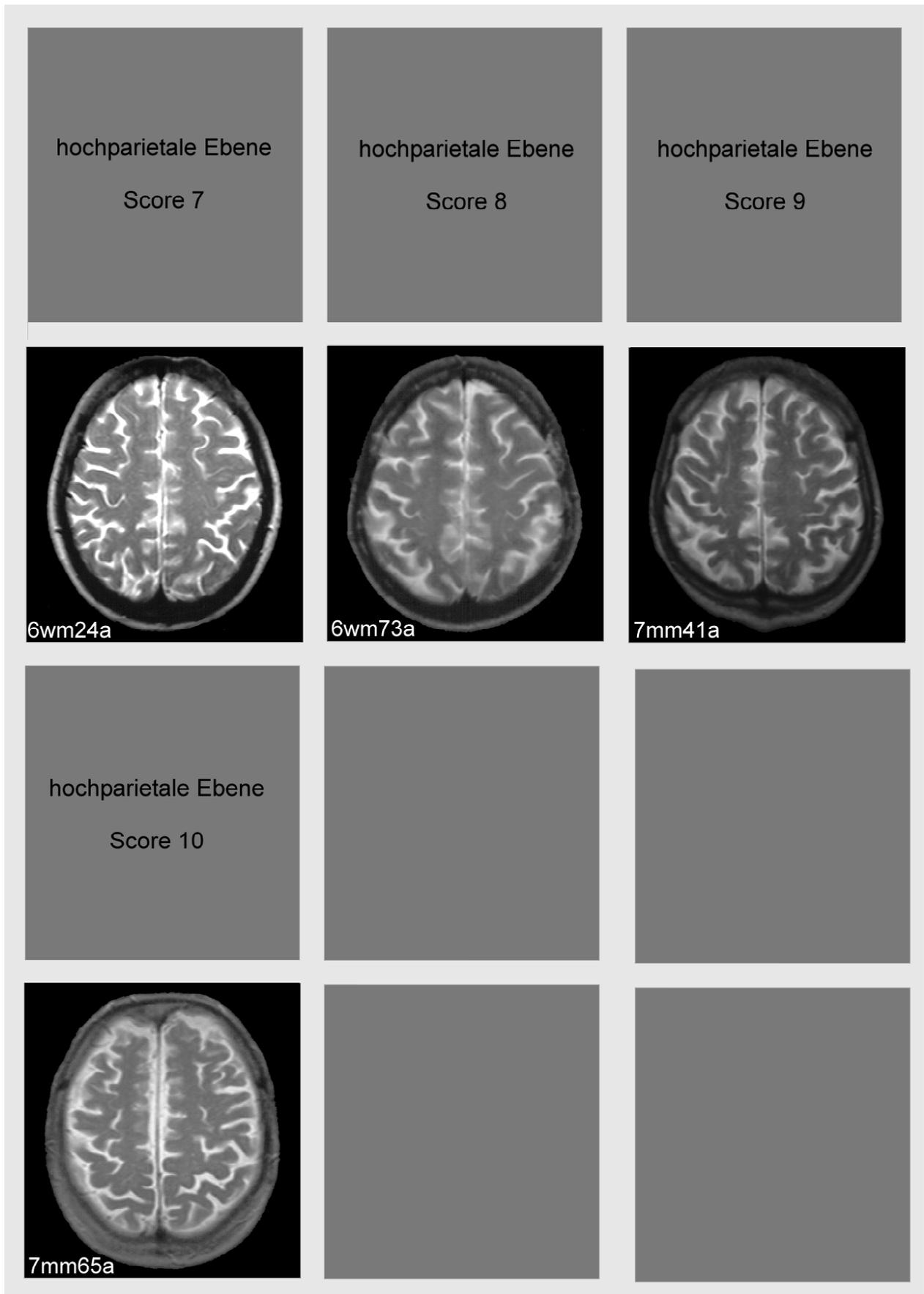
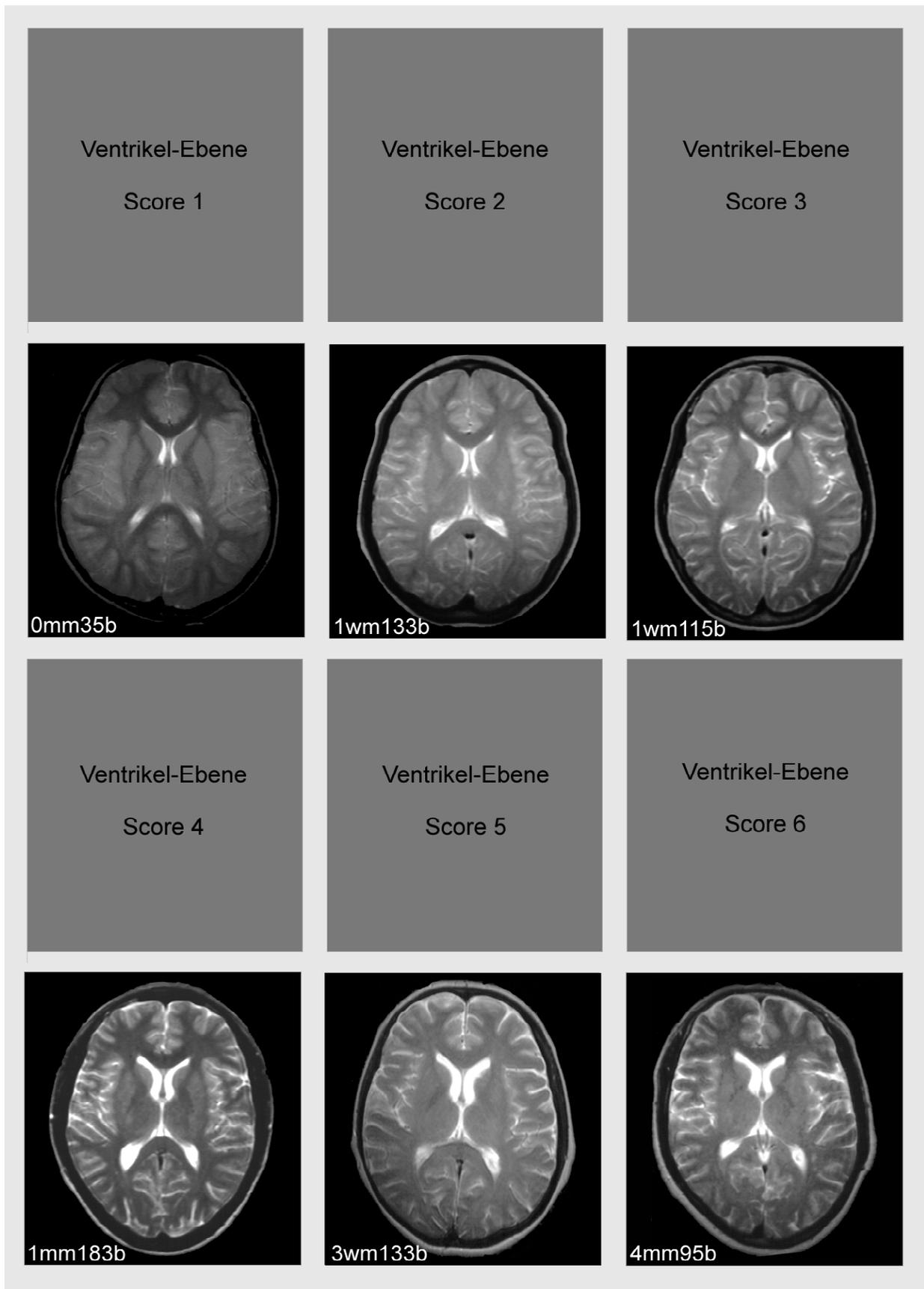
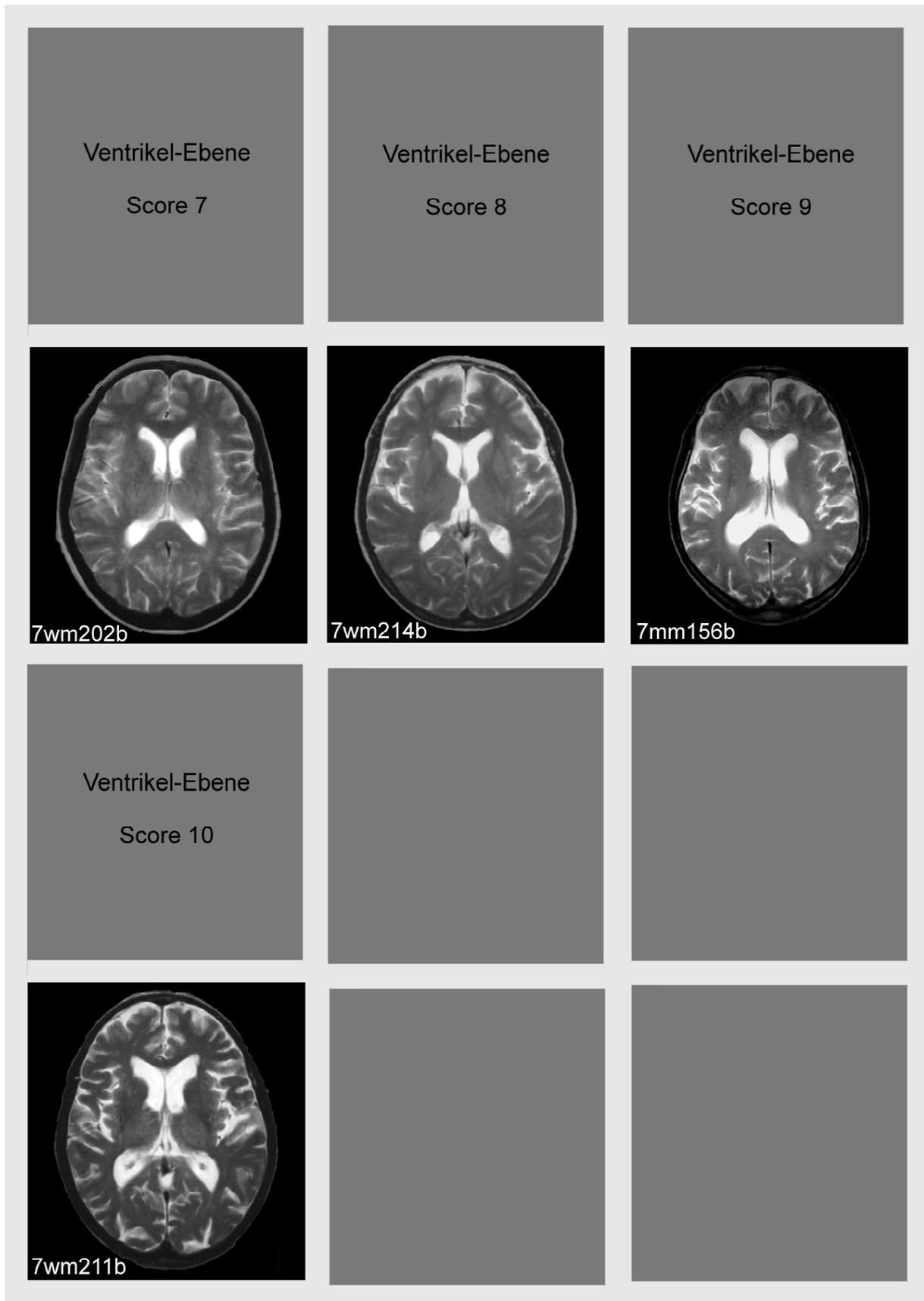


Abbildung 9a: Score-Tafel für Score 1 bis 6, Ebene b



**Abbildung 9b: Score-Tafel für Score 7 bis 10, Ebene b**

## 4.3.1 Reproduzierbarkeit der Zuordnung von Bildern zu einem 10er-Score

Aus dem gesamten Patientenpool wurden 50 Bilder pro Ebene zufällig ausgewählt und den Score-Stufen durch 6 Untersucher (Rater) zugeordnet (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7).

**Tabelle 6: Sortierung von 50 Scans der Ebene a zum 10er-Score**

Ebene A	Untersucher					
	to	so	er	hp	tr	gr
Patienten-Index	Score	Score	Score	Score	Score	Score
6mm71a	10	7	8	7	9	10
6wm105a	8	5	4	5	7	6
2wm64a	5	8	5	4	8	5
2wm22a	4	4	4	4	6	4
0mm174a	1	2	1	2	1	2
7wm14a	7	8	9	9	9	8
2wm182a	6	10	9	9	8	9
3mm61a	5	6	6	4	5	4
0mm104a	1	2	3	2	4	2
1mm131a	1	1	3	2	3	1
4mm225a	4	7	5	7	7	5
1mm185a	2	1	4	2	3	1
3wm173a	4	4	6	4	5	4
7wm136a	6	7	7	7	8	8
0mm42a	1	1	4	4	4	1
1mm121a	2	3	4	3	3	3
4wm23a	2	4	3	3	4	3
4wm122a	7	8	8	9	6	7
2mm123a	1	6	4	6	4	5
0mm35a	1	2	1	2	2	1
4wm163a	6	6	5	6	5	4
6wm163a	5	4	4	4	5	5
6mm76a	10	10	9	9	7	9
0mm113a	1	2	2	1	2	2
2mm134a	3	6	4	4	3	3
1mm93a	5	4	3	2	2	2
5mm116a	8	8	7	7	6	7
2wm154a	4	4	4	4	4	4
2wm125a	5	8	7	8	7	8
7wm217a	10	8	10	8	8	10
5mm121a	8	6	6	6	7	8
0wm63a	1	1	2	2	2	1
7mm15a	5	6	5	6	5	5
3wm161a	4	4	3	4	4	4
3wm202a	7	8	7	9	7	7
0mm31a	1	3	3	3	3	2
1mm33a	2	4	4	4	3	3
6wm157a	8	8	8	8	9	8
3wm145a	6	6	6	5	7	5
6mm84a	10	8	9	8	8	7
1wm42a	1	1	1	1	1	1
6mm135a	9	9	8	9	5	8
1mm73a	1	2	3	1	3	2
4wm42a	10	9	10	9	8	10
0mm13a	2	3	4	2	3	3
3mm153a	6	8	6	8	5	7
2wm175a	4	4	4	4	4	2
6wm147a	6	6	5	6	5	5
5wm135a	6	6	7	6	6	6
6wm13a	9	7	9	7	7	8

**Tabelle 7: Sortierung von 50 Scans der Ebene b zum 10er-Score**

Ebene B Patienten-Index	Untersucher					
	to	so	er	hp	tr	gr
5wm101b	4	6	5	5	7	5
7wm145b	3	3	3	4	6	4
6mm107b	6	7	4	7	9	9
6wm151b	8	9	8	9	9	8
6mm161b	6	7	6	7	8	5
5mm144b	5	8	5	7	7	4
4wm224b	5	6	6	5	7	4
2mm51b	6	5	4	5	7	7
7wm14b	10	10	9	10	10	9
4wm231b	6	4	3	4	4	5
7wm217b	10	10	10	10	10	9
6mm106b	8	7	8	7	8	8
6wm66b	8	7	9	7	9	6
7mm31b	7	9	10	9	9	7
2mm176b	3	3	4	3	4	8
4mm155b	4	5	4	5	4	7
1mm51b	3	6	5	5	5	4
1mm32b	2	3	2	3	3	3
1wm83b	1	2	1	2	2	2
2wm35b	3	5	3	4	5	3
3mm114b	4	6	6	6	6	3
1mm23b	1	3	2	2	2	2
0wm112b	1	2	1	2	2	2
6mm44b	3	6	3	6	6	4
7wm222b	8	10	8	10	9	6
6wm65b	4	6	3	6	8	6
0wm63b	1	2	4	1	1	2
1mm201b	9	6	8	6	9	8
4wm24b	5	5	4	5	5	7
6wm157b	6	9	5	8	6	7
6mm145b	5	8	7	8	6	8
2wm113b	4	7	5	7	5	4
1wm42b	1	3	4	2	2	2
0wm34b	1	3	3	3	3	3
2wm131b	2	4	3	4	3	4
2wm155b	3	6	4	5	4	6
4mm84b	4	9	7	8	4	7
2mm86b	3	4	5	4	5	6
4mm34b	4	4	4	4	4	4
4wm165b	5	4	4	4	9	9
7wm37b	7	7	9	7	9	9
7wm211b	9	10	10	10	10	10
0mm113b	1	2	1	1	1	2
6mm62b	8	8	8	8	8	9
1wm191b	1	6	2	5	6	5
7wm136b	10	10	10	10	10	10
2mm72b	4	8	7	8	9	4
5mm102b	5	4	5	4	4	3
1mm163b	1	3	2	2	2	1
1wm103b	2	4	3	4	3	2

Die Auswertung der Daten erfolgte nach der Kendall-Konkordanz-Analyse sowie durch Bestimmung der Kappa-Statistik für die Ebene a (vgl. Tabelle 8) und die Ebene b (vgl. Tabelle 9).

**Tabelle 8: Auswertung der Sortierung von 50 Scans der Ebene a zum 10er-Score**

<b>Ebene A</b>				
Kappa				
score	Kappa	Standard- Error	Z	Prob>Z
1	0.37778	0.036515	10,3459	<.0001
2	0.23012	0.036515	6,3022	<.0001
3	0.29182	0.036515	7,9918	<.0001
4	0.30995	0.036515	10,9532	<.0001
5	0.19837	0.036515	5,4326	<.0001
6	0.23051	0.036515	6,3127	<.0001
7	0.20000	0.036515	5,4772	<.0001
8	0.20455	0.036515	5,6017	<.0001
9	0.21147	0.036515	5,7913	<.0001
10	0.23611	0.036515	6,4662	<.0001
Overall	0.26740	0.012706	21,0457	<.0001

Kendall's Coefficient				
Concordance	F	Num OF	DF	Prob>F
0.89940	44,7015	48,6667	243,333	<.0001

**Tabelle 9: Auswertung der Sortierung von 50 Scans der Ebene b zum 10er-Score**

<b>Ebene B</b>				
Kappa				
score	Kappa	Standard- Error	Z	Prob>Z
1	0.23924	0.036515	6,552	<.0001
2	0.33824	0.036515	9,263	<.0001
3	0.24370	0.036515	6,6739	<.0001
4	0.16480	0.036515	4,5132	<.0001
5	0.15082	0.036515	4,1303	<.0001
6	0.13246	0.036515	3,6276	0.0001
7	0.08613	0.036515	2,3589	0.0092
8	0.29097	0.036515	7,9684	<.0001
9	0.14093	0.036515	3,8596	<.0001
10	0.70805	0.036515	19,3908	<.0001
Overall	0.23504	0.012558	18,7166	<.0001

Kendall's Coefficient				
Concordance	F	Num DF	DF	Prob>F
0.83997	26,245	48,6667	243,333	<.0001

Bei der Ebene a zeigt sich in der Kappa-Statistik, dass die Zusammensetzung der Scoreinhalte sehr ähnlich ist, also mit relativ guter Sicherheit die Zuordnung in die Scoregruppen möglich ist. Nur für die Ebene b finden sich in Score 6 und Score 7 uneinheitliche Scoreinhalte.

Der Kendall-Konkordanz-Koeffizient ergibt eine gute Übereinstimmung der Rater für das Erkennen der Rangfolge für die physiologische Zunahme der Altersatrophie sowohl in der Ebene a als auch in der Ebene b.

Unsicherheiten in der Einordnung der Liquorräume zur Scoregruppe für die Ebene b können daraus resultieren, dass hier nicht nur das innere Liquorraumsystem (Seitenventrikel und dritter Ventrikel) zur Darstellung kommt, sondern auch äußere Liquorräume abgebildet werden, wobei inneres und äußeres System nicht immer gleiche Atrophie-Stufen aufweisen müssen.

Regionale atrophische Prozesse können also die visuelle Zuordnung der Liquorraumgröße in ein Score-System erschweren.

Insgesamt kann man aber feststellen, dass die Zusammensetzung von Bildern innerhalb eines Scores relativ einheitlich ist und dass es kaum Abweichungen zwischen den Beurteilern in Bezug auf die Reihenfolge nach zunehmender Liquorraumgröße gibt.

#### 4.3.2 Beurteilung der Randbereiche des 10er-Scores

Zur Beurteilung, wie sicher die visuelle Zuordnung im Randbereich der Scores möglich ist, wurden aus dem Gesamtpool von Patienten jeweils für Ebene a und Ebene b erneut 10 Bilder ausgewählt, welche eindeutig jeweils nur einer Score-Stufe zugeordnet werden mußten. Diese 10 Auswahlbilder wurden als „Golden Standard“ bezeichnet. Von sechs Untersuchern mussten nun die Auswahlbilder des „Golden Standard“ ebenfalls eindeutig den Scorestufen zugeordnet werden.

**Tabelle 10: „Golden Standard“-Sortierungen für Ebene a**

Ebene a	Golden Standard						
	tr	si	go	hp	ko	gu	er
0wm61a	1	1	2	1	1	1	1
0mm62a	2	2	1	2	2	2	2
0wm71a	3	3	3	3	3	3	3
2wm63a	4	4	5	4	4	4	4
3wm25a	5	8	7	5	7	5	5
5mm164a	6	6	8	7	10	6	8
7wm224a	7	5	6	6	6	7	7
7wm37a	8	7	4	8	5	8	6
4mm172a	9	9	10	9	8	9	9
4mm214a	10	10	9	10	9	10	10

**Tabelle 11: „Golden Standard“-Sortierungen für Ebene a**

Ebene b	Golden Standard						
	tr	si	go	hp	ko	gu	er
0wm72b	1	1	3	1	6	1	2
2wm103b	2	2	1	2	1	2	1
4mm123b	3	4	5	3	2	3	4
4wm164b	4	3	2	4	3	4	3
6wm105b	5	7	4	6	4	5	5
5mm77b	6	5	7	5	5	9	6
5mm55b	7	6	6	7	7	6	7
5mm37b	8	8	8	8	8	7	8
6mm135b	9	9	10	9	10	8	9
6mm71b	10	10	9	10	9	10	10

Durch die Kendall-Konkordanz-Analyse lässt sich zeigen, dass sowohl für die Ebene a als auch für Ebene b die Rangabstufungen sicher erkannt werden.

Bei der Beurteilung, wie hoch die Übereinstimmung bei der Zuordnung zur jeweiligen Scoregruppe (Score 1-10) ausfällt, zeigt sich in der Kappa-Statistik (vgl. Tabelle 12 und Tabelle 13), dass gerade in den Randscores eine sichere Scorezuordnung erfolgt. Das ist damit zu erklären, dass die Randbereiche die minimalen bzw. maximalen Merkmalsausprägungen darstellen und dies wohl visuell am ehesten zu differenzieren ist. In den mittleren Scores ist die Zuweisung eines Bildes zu einer bestimmten Scoregruppe eher uneinheitlich. Besonders deutlich zeigt sich dies für die Ebene b, in der sich gleichzeitig innere und äußere Liquorräume abbilden und so die Merkmalsausprägung der Liquorraumgröße nach beiden Systemen erfolgen muss.

**Tabelle 12: Auswertung „Golden Standard“ Ebene a**

		<b>Ebene A</b>			
Kappa		Standard-	Z	Prob>Z	
score	Kappa	Error			
1	0.62963	0.081650	7,7114	<.0001	
2	0.62963	0.081650	7,7114	<.0001	
3	1.00000_	0.081650	12,2474	<.0001	
4	0.62963	0.081650	7,7114	<.0001	
5	0.11111	0.081650	1,3608	0.0868	
6	0.18519	0.081650	2,268	0.0117	
7	0.03704	0.081650	0,4536	0.3251	
8	0.03704	0.081650	0,4536	0.3251	
9	0.40741	0.081650	4,9897	<.0001	
10	0.33333	0.081650	4,0825	<.0001	
Overall	0.40000	0,027217	14,6969	<.0001	

Kendall's Coefficient				
Concordance	F	Num OF	DF	Prob>F
0.91448	53,4646	8,66667	43,3333	<.0001

**Tabelle 13: Auswertung „Golden Standard“ Ebene b**

		<b>Ebene B</b>			
Kappa		Standard-	Z	Prob>Z	
score	Kappa	Error			
1	0.33333	0.081650	4,08248	<.0001	
2	0.11111	0.081650	1,36083	0.0868	
3	0.18519	0.081650	2,26805	0.0117	
4	0.11111	0.081650	1,36083	0.0868	
5	0.18519	0.081650	2,26805	0.0117	
6	0.11111	0.081650	1,36083	0.0868	
7	0.11111	0.081650	1,36083	0.0868	
8	0.62963	0.081650	7,71136	<.0001	
9	0.18519	0.081650	2,26805	0.0117	
10	0.40741	0.081650	4,9897	<.0001	
Overall	0.23704	0.027217	8,7093	<.0001	

Kendall's Coefficient				
Concordance	F	Num DF	DF	Prob>F
0.8882	39,7289	8,6667	43,3333	<.0001

Für den direkten Vergleich von Score-Zuordnungen der Auswahlbilder (z-Achse: Score (Rater)) und dem „Golden Standard“ (x-Achse: Golden standard) wurde die Häufigkeit (y-Achse: Frequency) der Bildzuordnungen grafisch erfasst. (vgl. Abbildung 10 und Abbildung 11)

**Abbildung 10: grafischer Vergleich „Goldstandard“ und Rater-Score für Ebene a**

### Ebene A

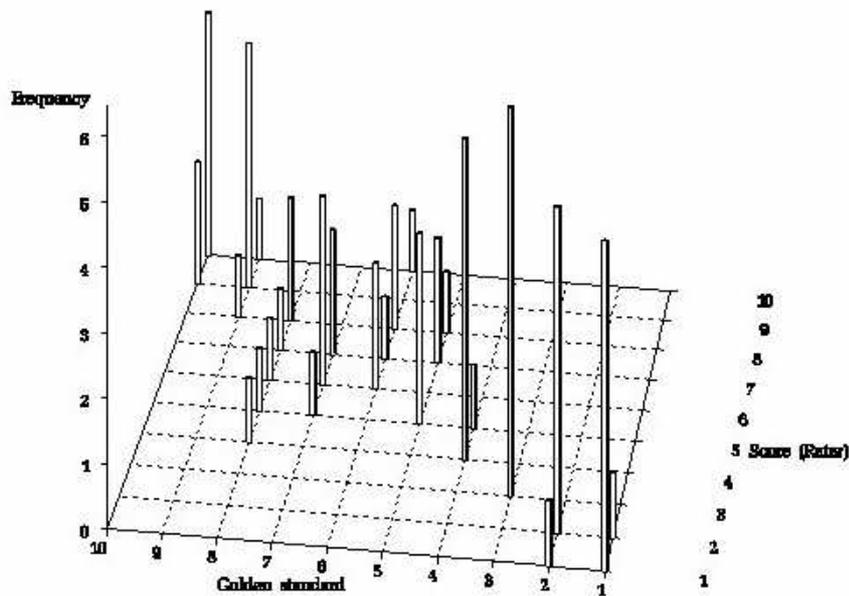
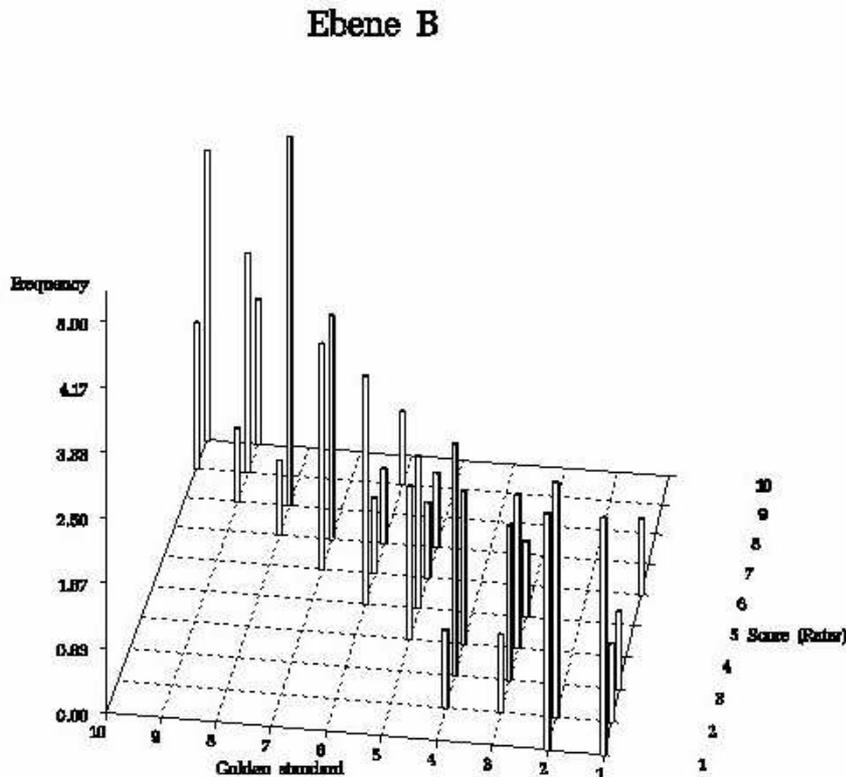


Abbildung 11: grafischer Vergleich „Golden Standard“ und Rater-Score für Ebene b



In den Darstellungen ist erkennbar, dass bei der Ebene b die Score-Zuordnungen der verschiedenen Rater uneinheitlicher ausfällt und im Vergleich zum „Golden Standard“ in den mittleren Scoreklassen (Score 5 bis Score 8 für Ebene a und Score 2 bis Score 7 für Ebene b) die Übereinstimmungen innerhalb der Gruppen niedriger ist.

#### 4.3.3 Altersverteilung in den Score-Stufen

Nach dem Nachweis, dass Liquorräume durch visuelle Größenbeurteilung in einer Rangfolge sortierbar sind (Kendall-Konkordanz-Analyse), konnte ein Score mit zehn zu differenzierenden Stufen der physiologischen Altersatrophie gebildet werden. Anschließend wurden alle 401 Patienten diesen Score-Stufen zugeordnet (vgl. Anhang Kap. 7.2). Die absolute Zuordnung eines Einzelbildes zu einer bestimmten Score-Stufe ist zwar vor allem in den mittleren Score-Bereichen eher unsicher (Kappa-Statistik), allerdings kann durch einen großen Patientenpool eine höhere Übereinstimmung in der Scorezuteilung erreicht werden. Eine große Zahl von Objekten führt eher zu einer Konkordanz auch in der Kappa-Statistik. Nach entsprechender Sortierung konnte die prozentuale Häufigkeit einer Altersklasse für jede Score-Stufe ermittelt werden (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15).

**Tabelle 14: Ebene a, prozentuale Häufigkeit von Altersklassen im Score-System**

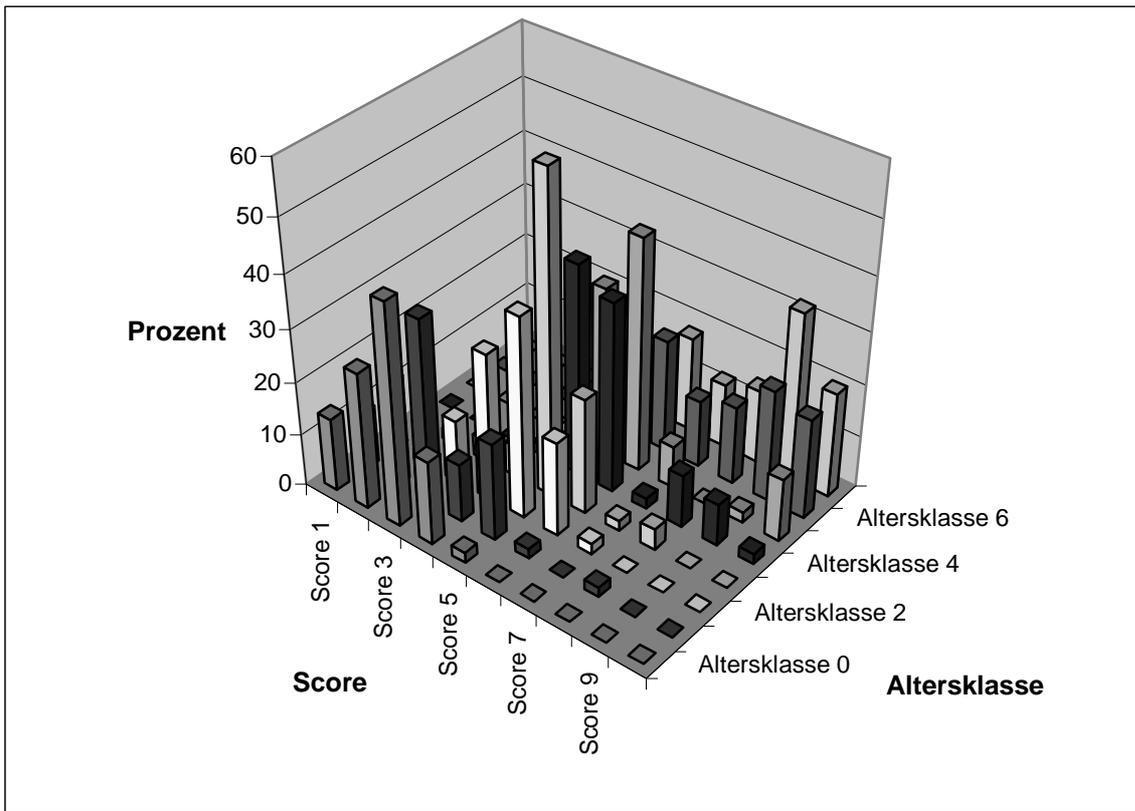
		prozentuale Häufigkeit der Altersklasse AK im Score							
Ebene A	AK 0	AK 1	AK 2	AK 3	AK 4	AK 5	AK 6	AK 7	
Score 1	14	11,11	0	0	0	0	0	0	
Score 2	26	20,37	2	2	0	0	0	0	
Score 3	42	35,19	12	4	0	0	0	0	
Score 4	16	11,11	28	6	2	2	0	0	
Score 5	2	18,52	38	60	40	32	10,64	4	
Score 6	0	1,85	18	22	36	44	21,28	18	
Score 7	0	0	2	2	2	8	12,77	12	
Score 8	0	1,85	0	4	10	0	14,89	14	
Score 9	0	0	0	0	8	2	21,28	32	
Score 10	0	0	0	0	2	12	19,15	20	

**Tabelle 15: Ebene b, prozentuale Häufigkeit von Altersklassen im Score-System**

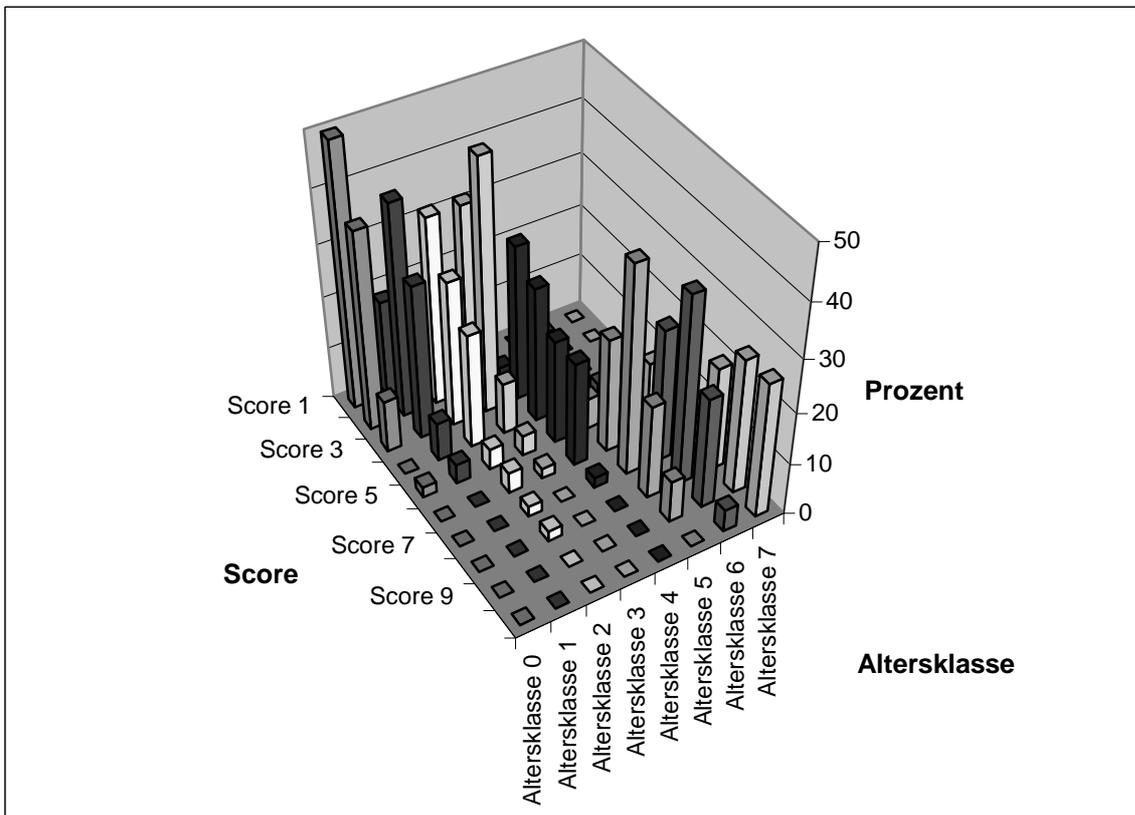
		prozentuale Häufigkeit der Altersklasse AK im Score							
Ebene B	AK 0	AK 1	AK 2	AK 3	AK 4	AK 5	AK 6	AK 7	
Score 1	50	18,52	2	0	0	0	0	0	
Score 2	38	40,74	36	36	2	0	0	0	
Score 3	10	29,63	28	48	30	0	0	0	
Score 4	0	7,41	22	10	26	6	2,13	0	
Score 5	2	3,7	4	4	20	6	8,51	8	
Score 6	0	0	4	2	20	22	2,13	14	
Score 7	0	0	2	0	2	40	25,53	6	
Score 8	0	0	2	0	0	18	36,17	20	
Score 9	0	0	0	0	0	8	21,28	26	
Score 10	0	0	0	0	0	0	4,26	26	

Bei der prozentualen Verteilung erkennt man sowohl für Ebene a als auch für Ebene b, dass mit steigender Altersklasse auch die Score-Stufe ansteigt. Mit zunehmendem Lebensalter ist also eine Zunahme der Liquorraumgröße verbunden. Dies lässt sich auch in der grafischen Darstellung der Werte verdeutlichen (vgl. Abbildung 12 und Abbildung 13).

**Abbildung 12: prozentuale Verteilung der Altersklassen für Ebene a im Score-System**

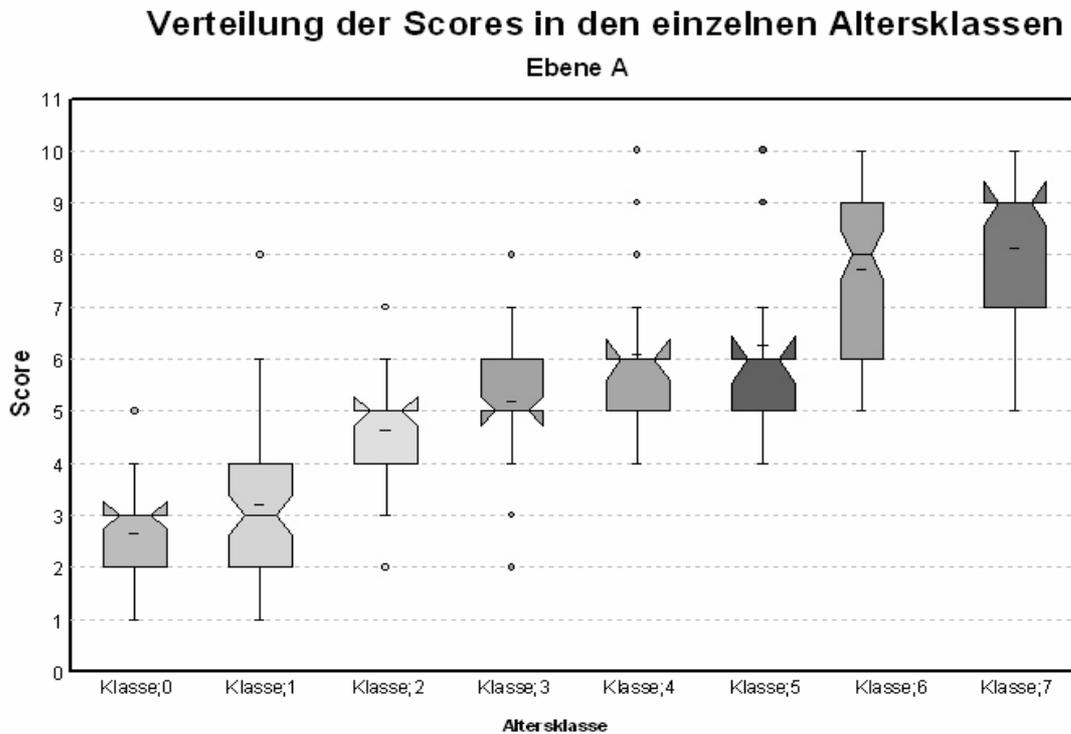


**Abbildung 13: prozentuale Verteilung der Altersklassen für Ebene b im Score-System**

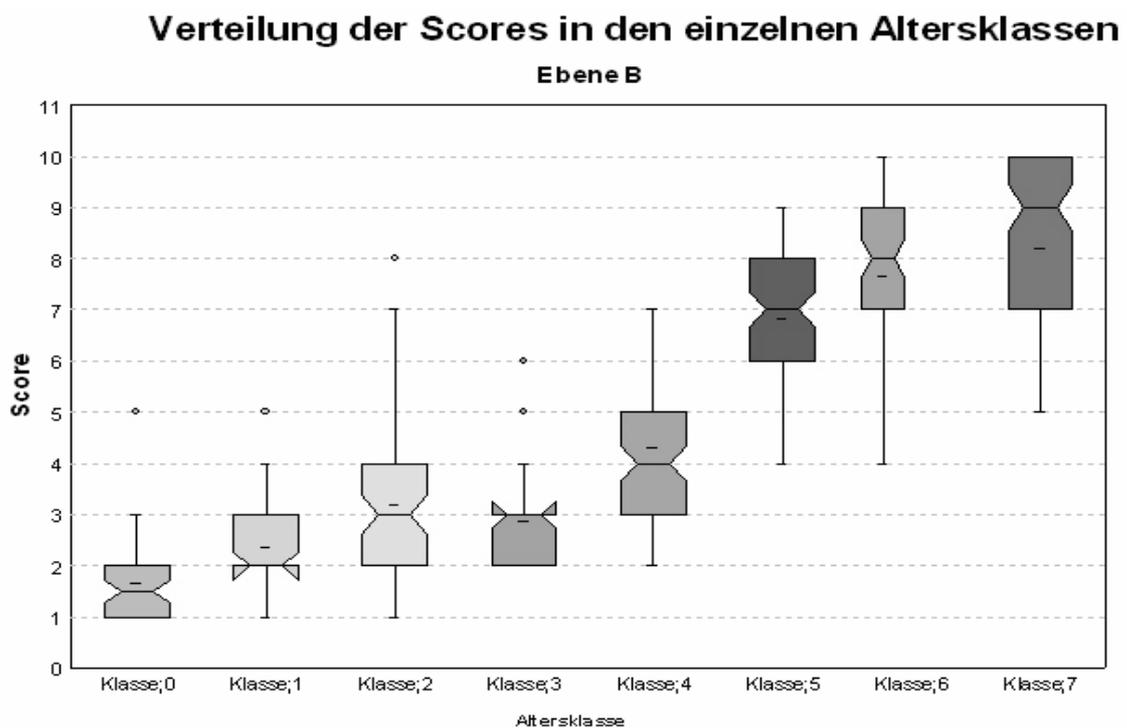


Mit Hilfe eines Boxblots lassen sich die Scoreverteilungen in den Altersklassen mit Mittelwert und Streuungs-Maßen darstellen (vgl. Abbildung 14 bis Abbildung 16).

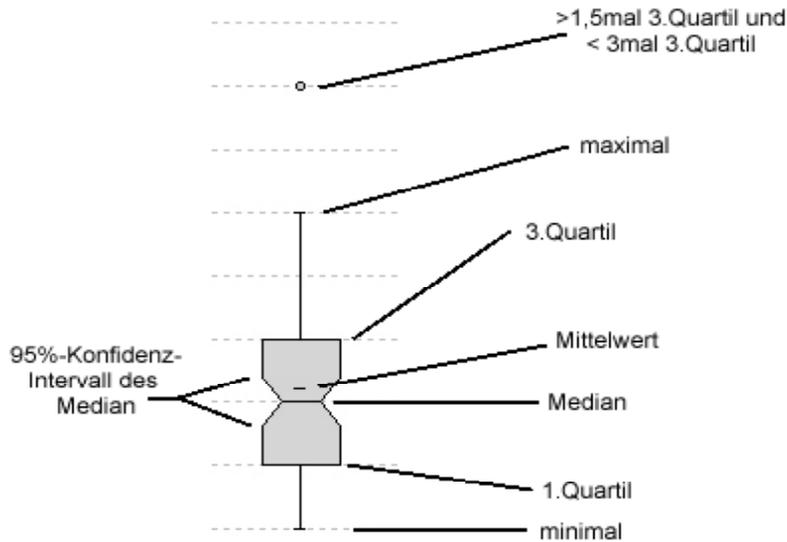
**Abbildung 14: Boxplot Ebene a**



**Abbildung 15: Boxplot Ebene b**



**Abbildung 16: Bildlegende zur Boxplot-Grafik**



#### 4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studie konnte zeigen, dass T2-gewichtete MRT-Bilder des Schädels nach zunehmender Liquorraumgröße visuell geordnet werden können.

Es war möglich einem Score mit 10 Stufen, die repräsentativ die sichtbare alterphysiologische Hirnatrophie kategorisieren sollen, MRT-Scans reproduzierbar zuzuordnen.

Besonders im Randbereich des Score-Systems war eine sichere Zuordnung möglich, da sich die maximale und die minimale Atrophie-Stufe offensichtlich besonders gut abgrenzen ließen. Im mittleren Scorebereich zeigte sich, dass zwar grundsätzlich die Zunahme der Liquorraumgröße gut erkannt wurde (hohe Konkordanz), die sichere Zuordnung zu einem bestimmten Score aber schwieriger war (inhomogene Score-Inhalte).

Für jede Score-Stufe konnte die prozentuale Häufigkeit von Altersdekaden angegeben werden.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die visuell erfassbare Liquorraumgröße in T2-gewichteten transversalen MRT-Darstellungen des Gehirns zur Beschreibung der altersphysiologischen Hirnatrophie untersucht.

### 5.1 Probandenauswahl

Im Sinne einer retrospektiven Querschnittsstudie wurden insgesamt 401 Patienten, welche in einem Zeitraum von 1989 bis 1995 an der Justus-Liebig-Universität in Gießen untersucht wurden, aus einem Alterszeitraum von einem Lebensmonat bis 78 Jahren in 8 Altersgruppen erfasst. Jede Altersgruppe umfasste dabei zehn Lebensjahre, so dass eine relativ gleichmäßige Lebensalter-Verteilung erreicht werden konnte. In den bisher vorliegenden Studien zur Beschreibung der Altersentwicklung des Gehirns wurden häufig entweder nur bestimmte Altersbereiche wie beispielsweise Kinder und Jugendliche (**De Bellis** et al. 2001 und **Giedd** et al. 1996) oder Patientenkollektive ohne oder nur mit einer groben Alterseinteilung (z.B. zwei Altersklassen wie bei **Pfefferbaum** et al. 1994) betrachtet. Bei **Gur** et al. (2001) findet sich zwar eine Gliederung der Altersklassen in 10-Jahres-Schritten, allerdings umfasst diese Untersuchung nur die Altersspanne vom 18. bis 49. Lebensjahr mit insgesamt 116 Probanden.

In einer Untersuchung von **Katzman** (1999) wurden von 1000 asymptomatischen und gesunden Studien-Patienten MRT-Untersuchungen in Bezug auf pathologische Veränderungen beurteilt. Dabei fanden sich bei 18% der Untersuchten pathologische „Zufallsbefunde“. Nur ca. 0,08% zeigten dabei eine über die Altersnorm gesteigerte Atrophie oder eine vasculäre Enzephalopathie.

Durch die vorgegebenen Einschlusskriterien in der vorliegenden Studie wurden nur solche Patienten berücksichtigt, für die im Rahmen einer visuellen Bild-Beurteilung durch einen Neuroradiologen vorab ein „altersnormaler“ Liquorraumbefund beschrieben wurde. Pathologische „Zufallsbefunde“, wie sie auch in einer gesunden Normalbevölkerung offensichtlich auftreten, wurden dadurch vermieden.

Entscheidend für die Aufnahme des Patienten in die Studie war, dass bildmorphologisch keine Pathologika erkennbar waren; insbesondere durfte keine Hirnatrophie vorliegen.

## 5.2 Referenzschnitte

Als repräsentative Schnittebenen wurden im Horizontalschnitt-Verlauf eine hochparietale Ebene (1,5cm oberhalb des Ventrikeldaches) zur Beurteilung der äußeren Liquorräume und die Ventrikel Ebene mit Darstellung des rechten und linken Ventrikels auf Schnitthöhe der Epiphyse ausgewählt.

**Wang** et al. (2002(2) und 2001) wählten für ihre Messung der Seitenventrikelgröße eine coronare Schichtung. Allerdings war hier die Summation mehrerer Bilder der Coronarebene nötig, um die Größe adäquat zu erfassen. Für eine rein visuelle Beurteilung der Liquorräume zeigt sich in der von uns verwendeten transversalen Ebene die beste Übersicht über die Größe der Seitenventrikel. **Whalley** et al. (2000) weisen in ihrer Studie darauf hin, dass zur korrekten Volumenbeurteilung einer Struktur diese in ihrer maximalen Flächenausdehnung abgebildet sein sollte. Auch **Tang** et al. (2001), **Doraiswamy** et al. (1994), **Steen** et al. (1995) und **Rovaris** et al. (2000) verwendeten für ihre Studien zur Liquorraumbeurteilung eine transversale Schnittführung.

Bei **Gur** et al. (2002) werden zur Größenbeurteilung der äußeren Liquorräume sagittale Schnitte untersucht. Hierbei waren aber zur kompletten Bewertung der Liquorraumgröße von temporal nach frontal ebenfalls mehrere Schnittbilder notwendig.

In der jetzt vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe der untersuchten hochparietalen Schnittführung keine lokalisierte umschriebene Hirnregion bewertet werden; vielmehr sollte eine gute Übersicht über das äußere Liquorraumsystem von occipital nach frontal gegeben sein.

In der Ventrikel Ebene bildet sich neben den inneren Liquorräumen auch das äußere Liquorraumsystem ab. Da eine Hirnatrophie mit konsekutiver Erweiterung der Liquorräume aber nicht unbedingt das innere und äußere System gleichermaßen betrifft, sondern beispielsweise bei M.Pick die Frontalhirnatrophie mit Erweiterung des frontalen äußeren Liquorraums verläuft (**Masuhr** 1996) und bei der Alzheimer-Demenz (**Wang** 2002(1)) auch die Seitenventrikel erweitert sind, sollten in dieser Arbeit die inneren und äußeren Liquorräume auf getrennten Schnitten betrachtet werden. In der Ventrikel Ebene wurde daher ausschließlich die Weite der Seitenventrikel bewertet, während das äußere Liquorraumsystem in der hochparietalen Ebene beschrieben wurde.

### 5.3 Bilderfassung und Bildbearbeitung

Zur visuellen Liquorraumbestimmung bei MRT-Bildern ist ein hoher Kontrast zwischen Liquorraum und Hirnparenchym notwendig. Dies wird am besten bei T2-gewichteten Bildern erreicht (**Walhund** et al. 1996). Die kontrastreiche T2-Darstellung (Relaxationszeit für Liquor ca. 2200 Millisekunden) wurde bereits in mehreren Studien (**Blatter** et al. 1995; **Drayer** 1988; **Harris** et al. 1994; **Jernigan** et al. Jan. 1990; **Kohn** et al. 1991; **Tanna** et al. 1991; **Lim** et al. 1989) zur Untersuchung der Liquorräume verwendet.

Die auf Röntgenfilm vorliegenden Einzelbilder dieser Studie wurden mit einem Durchlichtscanner auf einen MS-Windows-Personalcomputer übertragen. Um einen Bilddatenverlust zu vermeiden, lag die Scanner-Auflösung (200x200 dpi) deutlich höher als die tatsächliche Bildauflösung der vorliegenden Einzelbilder auf der Röntgenfolie (54x71 dpi). Durch den Scanvorgang kam es zu einer Reduktion des Grauwertumfanges von 12-bit auf 8-bit (256 Graustufen) bei allen untersuchten Bildern. Durch **Blatter** et al. (1995) konnte gezeigt werden, dass durch Reduktion des Grauwertbereichs um die Hälfte keine Verfälschung der Ergebnisse zu befürchten ist, vorausgesetzt, diese Reduktion betrifft alle Bilder gleichermaßen wie bei unserer Studie.

Bereits von **Pfefferbaum** et al. (1994) wurde der Einfluss unterschiedlicher Kopfgrößen auf die Beurteilung von Liquorraum und Gehirn beschrieben. Gerade bei der rein visuellen Beurteilung der Bilder ist eine Größenanpassung sinnvoll. Dies wurde auch von **Mathalon** et al. (1993) beschrieben. Auch bei **Eritaia** et al. (2000) wurden MRT-Bilder zur Volumenbestimmung zunächst auf eine einheitliche Größe verändert. Bei **Blatter** et al. (1995) wird das ermittelte Hirnvolumen mit einem Korrekturfaktor zum Ausgleich der Kopfgröße multipliziert.

In dieser Studie erfolgte die Größen- und Formanpassung mit Hilfe des pixelorientierten Bildeditors „Photoshop“. Für die hochparietale Ebene sowie für die Ventrikelschnitte wurde ein standardisiertes Größenverhältnis definiert. Dies erfolgte unter Berücksichtigung von Stichprobenmessungen für Schädellänge und Schädelbreite und dem hieraus ermittelten Verhältnis.

Die nicht-proportionale Bildanpassung führt zwar für das Einzelbild zu einer Verzerrung. Da allerdings alle Bilder gleichermaßen verändert werden und der Vorteil einer fehlenden Beeinflussung des Beurteilenden durch die Schädelform überwiegt, wurde ein derartiges Verfahren als geeignet für diese Arbeit angesehen.

#### 5.4 Beurteilung der Liquorraumgröße

Ziel dieser Arbeit war es, unter anderem eine rein visuelle Beurteilungs-Methode zur Beschreibung der Liquorraumgröße zu entwickeln.

Frühe Verfahren zur Bestimmung der Liquorraumgröße waren zunächst das Pneumoenzephalogramm, später waren zur nicht-invasiven Diagnostik lineare Messungen ausgewählter Hirnregionen (z.B. größte Distanz zwischen den Vorderhörnern, Anzahl sichtbarer Sulci und andere), gefolgt von Pixelzählungen, im CT-Bild (**Nagata** et al. 1987) angewandt worden. Die visuelle Beurteilung der Liquorräume durch einen erfahrenen Neuroradiologen hat vor allem im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert (**Kohlmeyer** 1989). Entscheidender Vorteil ist die Unabhängigkeit von technisch und zeitlich aufwendigen computergestützten Meßmethoden.

Bei vielen Studien wird die Festlegung der Liquorraumgröße allerdings nicht ausschließlich visuell wie in dieser Arbeit oder beispielsweise in Studien von **Salonen** et al. (1997) und **Yue** et al. (1997) durchgeführt, sondern oft durch Bestimmung von Schwellenwerten für die anschließende computergestützte Erkennung von Liquorraum bzw. Hirngewebe (**Lim** et al. 1989). Auch die Festlegung einer „region of interest“ (ROI), die als Bildstruktur im Einzelbild von einem Untersucher manuell umzeichnet wird, um anschließend eine computergestützte Volumenberechnung durchzuführen (**Whalley** et al. 2001), ist ein häufig angewendetes Verfahren.

Voraussetzung solcher Computeranalysen ist eine entsprechende technische Ausstattung mit ausreichender Rechenleistung. Bei einer rein visuellen Methode sind solche Grundlagen zur Bilderfassung nicht notwendig.

Ein großes Problem der computerunterstützten Volumetrie ist die korrekte Bildsegmentation, d.h. die Klassifikation mit Zuordnung einzelner Bildpunkte zu einer Gewebe-Klasse (graue Hirnsubstanz, weiße Hirnsubstanz und Liquorraum). In verschiedenen Studien sind hierfür automatische und halbautomatische (ROI und Schwellenwertbestimmung) Verfahren angewendet worden, die diese Differenzierung durchführen sollen. Volumetrische Studien befassen sich dabei nicht ausschließlich mit der Beschreibung von Liquorräumen wie in der vorliegenden Arbeit; auch das Volumen anderer Hirnanteile (z.B. Nucleus lenticularis in einer Untersuchung von **Murphy** et al. 1992; Corpus callosum bei **Schaefer** et al. 1990) wurde bestimmt. Einschränkend muß aber angemerkt werden, dass viele (halb-)automatische Volumetrieverfahren im Methoden-Ablauf mindestens einen manuellen bzw. visuellen Arbeitsschritt beinhalten oder diesen sogar zur Validierung heranziehen.

#### 5.4.1 Halbautomatische und automatische Verfahren

Eine vollständige Unabhängigkeit von der visuellen Bildbeurteilung kann also auch durch (halb-)automatische Verfahren offensichtlich nicht erreicht werden.

Zum Verständnis für das Vorgehen bei verschiedenen automatisierten Segmentationsverfahren mit ihren visuellen Teilschritten sollen im folgenden solche Studien betrachtet werden, die nicht ausschließlich das Liquorsystem volumetrisch vermessen, sondern gleichermaßen Aussagen zum Volumen anderer Hirnstrukturen treffen.

Bei der Schwellenwertbestimmung werden Bildpunkte mit gleichen Grauwerten zusammengefasst und einem bestimmten Gewebetyp (Hirnparenchym oder Liquor) zugeordnet (**Reiss** et al. 1996; **DeCarli** et al. 1994; **Nagata** et al. 1987; **Sisodiya** et al. 1995). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Bildhelligkeit (**Harris** 1994) einen Einfluss auf die halbautomatische Bildsegmentation mittels Schwellenwertbestimmung hat. Auch Bildinhomogenitäten in der Grauwertdarstellung (**Lim** et al. 1989), die durch Unregelmäßigkeiten im Magnetfeld oder in der Radiofrequenz entstehen können, müssen bei einer Segmentation durch Schwellenwertbestimmung zunächst korrigiert werden. Dies kann beispielsweise durch eine Filterroutine in der Bildbearbeitung oder durch Werte-Egalisierung nach manueller Auswahl von Bildregionen gleicher Substanzklassen (**Bonar** et al. 1993) erfolgen. Für unsere Arbeit war aber keine nachträgliche Helligkeits- oder Kontrastangleichung notwendig, da das menschliche visuelle System Kontrastunterschiede ausgleichen kann (**Lim** et al. 1989).

Oft wird die Segmentation halbautomatisch durch Umfahrung einer Hirnregion im Sinne einer ROI durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt (**Murphy** et al. 1992; **Coffey** et al. 1998; **Coffey** et al. 1992; **Foundas** et al. 1998; **Jack** et al. 2002). Eine weitere Methode ist die manuelle Definition eines Pixels mit anschließender Zusammenfassung von solchen Bildpunkten mit der gleichen Abbildungseigenschaft zu einer ROI (**Gasparini** et al. 2001). Da sich die manuelle Segmentation letztlich auch auf eine rein visuelle und somit subjektive Beurteilung der Hirn-Liquor-Grenze durch einen Untersucher stützt, ist die visuelle Erfassung der Liquorraumgrenzen auch für die vorliegende Fragestellung als geeignet anzusehen.

Eine vollautomatische Bildsegmentation, wie sie zum Beispiel von **Duta** und Sonka (1998) entwickelt wurde, kann nach Festlegung neuroanatomischer Grenzen durch ein Punktverteilungsmodell Formen erlernen und wiedererkennen. **Worth** et al. (1998) stellen aber fest, dass es bisher kein automatisches Verfahren gibt, welches mit gleicher Präzision wie ein menschlicher Experte arbeitet.

Einen großen Einfluss auf diese automatischen und halbautomatischen Verfahren hat auch der Partial-Volumen-Effekt. Bildpunkte, die ein Volumen darstellen und sich aus einem zweidimensionalen Bildpunkt (Pixel) und der Schichtdicke des Einzelbildes zusammensetzen, werden als Voxel (**Jernigan** et al. 1991) bezeichnet. Der Partial-Volumen-Effekt entsteht für solche Voxel, die die Grenzflächen zwischen Liquorraum und grauer bzw. weißer Hirnsubstanz abbilden und Bildeigenschaften zweier unterschiedlicher Gewebearten gleichzeitig vereinen (**Wang** et al. 2001). Wie bei **Wang** et al. (2002) beschrieben, werden Bildpunkte an der Grenzfläche zwischen weißer Hirnsubstanz und Liquor häufig als graue Hirnsubstanz im Rahmen einer automatischen Segmentation fehlinterpretiert. Beim Vergleich zwischen der manuell durch ROI ermittelten Liquorraumgröße und einer automatischen Bildsegmentation konnte diese Untersuchung eine Unterschätzung der inneren Liquorräume von durchschnittlich 18,5% für die automatisierte Methode nachweisen. Bei einer visuellen Methode können durch anatomische Kenntnisse diese Grenzflächen durch den Untersucher leicht identifiziert und in der Beurteilung berücksichtigt werden.

Die Bedeutung einer visuellen Bildbeurteilung wird auch bei **Courchesen** et al. (2000) deutlich. Hier wurde zur Validierung der automatischen Pixelerkennung ein Vergleich mit einer manuellen ROI-Bildsegmentation durchgeführt. Dabei wurden beide Segmentationsbilder deckungsgleich übereinander gelegt. Allein der visuelle Eindruck einer Differenz in der Überdeckung wurde zur Validierung herangezogen.

Nach Festlegung der Liquorraum-Hirngrenzen im zweidimensionalen Bild mit den verschiedenen Segmentationsverfahren ist zur Ermittlung des Liquorvolumens (nach Multiplikation mit der Schichtdicke) die Summation mehrerer Einzelbilder notwendig, um das dreidimensionale Volumen zu erhalten (**Murphy** et al. 1992; **Christiansen** et al. 1993; **Meuller** et al. 1998). In einer Arbeit von **Eritaia** et al. (2000) wurde festgestellt, dass durchaus nicht alle Einzelbilder einer Probanden-Untersuchung segmentiert und aufsummiert werden müssen, um eine Volumenaussage zu machen. Trotzdem ist für mehrere Einzelbilder der zeitaufwendige Segmentationsprozess notwendig, um eine sichere Aussage über das Liquorvolumen zu erhalten. Für die komplette manuelle Markierung (ROI) aller Schnittbilder eines Gehirnvolumens wird beispielsweise ein Zeitaufwand von circa 1 Stunde bei **Cotter** et al. (1999), für die Markierung des Hippocampus circa 30 Minuten (**Hsu** et al. 2002) angegeben. Als besonders aufwendig ist die Markierung des äußeren Liquorsystems mit Hilfe der manuellen Segmentationsverfahren anzusehen. Hierbei führt vor allem die komplexe und filigrane Struktur der Liquorräume und der grauen Substanz zur zeitintensiven Bearbeitung. Durch die von **Andreas** et al. (1994) entwickelten Programme „Brainplot“ und „Brainmap“ ist die automatische Strukturierung der Hirnoberfläche möglich. Dabei wird für jedes Voxel-Element ein „Krümmungsindex“ ermittelt, der die relative Position eines Voxel zur Hirnwindung angibt. Auch hierfür ist aber eine zeitintensive (ca. 2 Stunden pro Untersuchung) Vorbereitung des Bildmaterials nötig.

Eine Möglichkeit zur Zeitersparnis bei der Volumetrie stellt das Cavalieri-Prinzip (**Mayhew** et al. 1991; **Cotter** et al. 1999) dar. Hierzu werden parallele Schichten einer konstanten Dicke durch das zu messende Volumen gelegt. Die auf der Stirnseite der Schichten abgebildete Volumenfläche wird mit Hilfe eines aufprojizierten Messfeldes (100-200 Messpunkte) ermittelt. Anschließend kann durch Summation nur jeder n-ten Schicht (hier: 5-6 Schichten) bei vorbekannter Schichtdicke das Volumen errechnet werden.

Andererseits stellen auch **Tisserand** et al. (2002) fest, dass automatische oder halbautomatische Volumenbestimmungen insgesamt weniger genau als die visuelle ROI-Erfassung durch einen Untersucher arbeiten. Sie verwendeten zur Untersuchung des frontalen Cortex die Voxel-Morphometrie mit automatischer Erkennung von Voxels mit grauer Hirnsubstanz und das halbautomatische „Talairach-Boxes“-Verfahren, bei dem ein 3-D-Koordinatensystem anhand definierter anatomischer Landmarken manuell ausgerichtet wird. So entstehen 1056 Volumenelemente gleicher Größe, für die jeweils die Zuordnung zu einer Gewebeklasse automatisch erfolgt. Abschließend wird dann das Gesamtvolumen durch Summation aller Einzelvolumina einer Gewebeklasse ermittelt.

#### 5.4.2 Visuelle Bildbeurteilung

In der vorliegenden Arbeit war zur rein visuellen Beurteilung der Liquorräume keine zeitaufwendige Bildsegmentation notwendig. Die Trennung von Liquor und Hirngewebe mit Bestimmung der Flächengröße auf dem repräsentativen Einzelbild erfolgte alleine subjektiv durch erfahrene Untersucher. Die Ermittlung eines absoluten Liquorvolumens kann mit einem visuellen Verfahren nicht gelingen. Über den Gesamteindruck der abgebildeten Liquorstrukturen auf dem MRT-Bild kann aber durch Erfahrung und Kenntnis der anatomischen Strukturen auf die relative Liquorraumgröße geschlossen werden. Insgesamt ist die visuelle Bildbeurteilung für Bildstörungen weniger anfällig als (halb-) automatische Verfahren zur Gewebeerkenntnis.

Die Bildung eines Scoresystems mit sichtbaren Stufen einer Atrophie, wie sie in dieser Arbeit erfolgte, sollte helfen, den subjektiven Bildeindruck beschreibbar und vergleichbar zu machen.

Mit repräsentativen Bildern eine visuelle Beurteilung für Liquorräume durch einen Bildvergleich durchzuführen, wurde auch in anderen Studien beschrieben (**Yue** et al. 1997; **Salonen** et al. 1997). Teilweise war sogar nur die rein verbale Beschreibung der Atrophieausdehnung als Gradeinteilung für die Liquorraumausdehnung vorgegeben (**Wahlund** et al. 1990 und 1996). Dabei konnte im direkten Vergleich zwischen der visuellen Beurteilung und einer automatischen Gewebetyp-Segmentierung mit anschließender Volumenberechnung für den Liquorraum eine hohe Übereinstimmung statistisch bewiesen werden (**Wahlund** et al. 1990).

Da also offensichtlich selbst eine rein verbale Bildbeschreibung zur Erfassung von Atrophiestufen des Gehirns geeignet ist, muss dies auch für die Ermittlung der Liquorraumgröße mit Hilfe von repräsentativen Bildern eines Scores wie in der vorliegenden Arbeit möglich sein. Die Methode, mit Hilfe eines 10-stufigen Scores die Liquorraumgröße zu ermitteln, wurde auch von **Longstreth** et al. (2000) und **Yue** et al. (1997) beschrieben. Für beide Studien wurde mit Hilfe einer Kappa-Statistik gezeigt, dass die Interrater-Übereinstimmung hoch ist. Auch in der vorliegenden Studie wurde der subjektive Bildeindruck mit Hilfe eines Rangsystems einheitlich erfasst. Dabei konnte der statistische Nachweis erbracht werden, dass das menschliche visuelle System die Liquorraumgröße differenzieren und hinreichend sicher und reproduzierbar (Kappa-Statistik und Kendall-Konkordanz-Analyse) einem Scoresystem zuordnen kann. Die Bildsegmentation und Beurteilung der Liquorraumgröße erfolgt beim visuellen Verfahren gleichzeitig. Geringe Streuungen bei der Zuordnung eines komplexen MRT-Bildes in das Scoresystem sind aufgrund der Einfachheit der Methode ohne hohen technischen und zeitlichen Aufwand akzeptabel. Die Genauigkeit der Zuordnung war für die hochparietale Ebene etwas höher. Die Unsicherheiten bei der Beurteilung der Ventrikel Ebene sind eventuell durch die gleichzeitige Abbildung des äußeren Liquorsystems in dieser Schnittführung zu erklären. Möglicherweise kommt es hierdurch zu einer Beeinflussung des Raters in dieser Ebene.

**Coffey** et al. (1992) verwendeten zur Beschreibung der seitlichen Ventrikel und des äußeren Liquorsystems ebenfalls ein Scoresystem. Die Zuordnung zu fünf verbal definierten Rangstufen wurde ebenfalls von erfahrenen Neuroradiologen durchgeführt und zeigte eine Übereinstimmung in der Erfassung der Altersentwicklung mit einer zusätzlich angefertigten halbautomatischen ROI-Methode.

**Longstreth** et al. (2000) fanden für ihr Patientenkollektiv mit Hilfe eines Graduierungssystems eine Zunahme der Liquorraumgröße mit steigendem Lebensalter. Unser Scoresystem wurde durch Auswahl von zehn repräsentativen Bildern mit sichtbar steigenden Atrophie-Stufen aus dem Normalkollektiv durch einen erfahrenen Neuroradiologen gebildet. **Salonen** et al. (1997) ermittelten die Liquorraumerweiterung entsprechend unserer Methode ebenfalls mit repräsentativen Standardbildern. Auch sie konnten die physiologische Altersatrophie nachweisen.

## 5.5 Altersabhängige und geschlechtsspezifische Hirnvolumen- und Liquorraumveränderungen

In der vorliegenden Arbeit soll die altersphysiologische Hirnalterung bei Männern und Frauen MR-morphologisch erfasst und in visuell differenzierbaren Score-Stufen dargestellt werden. Zunächst erfolgt die Zuordnung aller 401 Patientenbilder des von uns gebildeten Normalkollektivs in die zehn Atrophie-Score-Stufen. Anschließend konnte statistisch die Häufigkeit des Auftretens eines Lebensalters (gruppiert in Altersdekaden) in jeder dieser Score-Stufen ermittelt werden. Dabei zeigt sich eine relativ große Variabilität in der Alterszusammensetzung der Stufen, aber eben eine deutliche Tendenz, dass mit höherem Lebensalter auch eine Zunahme des sichtbaren Liquorraums auftritt. (vgl. Abbildung 12 bis Abbildung 15)

In anderen Untersuchungen (**Coffey** et al. 1992; **Christiansen** et al. 1994; **Guttmann** et al. 1997; **Blatter** et al. 1995; **Yue** et al. 1997; **Coffey** et al. 2001) ist ebenfalls dargestellt worden, dass es mit zunehmendem Lebensalter insgesamt zu einer Zunahme des Liquorvolumens kommt. Dabei finden sich aber unterschiedliche Aussagen zur Ausprägung der Erweiterung für die inneren und äußeren Liquorräume sowie teilweise geschlechtsabhängige Veränderungen. Auch der Zeitpunkt, an dem die Erweiterung des Liquorsystems beginnt, wird kontrovers diskutiert. Weiterhin werden in unterschiedlichen Untersuchungen auch Alterungsprozesse für spezielle Gewebetypen (graue und weiße Substanz) oder Hirnregionen (z.B. frontaler Cortex) dargestellt.

Bei **Giedd** et al. (1996) zeigt sich in einer Untersuchung für den Zeitraum vom 4. bis 18. Lebensjahr, dass das Seitenventrikelvolumen mit dem Lebensalter zunimmt. Dabei kommt es bei Jungen ab dem 11. Lebensjahr zu einer deutlicheren Vergrößerung der Seitenventrikel. Geschlechtsunabhängig fand sich eine signifikante Ventrikelasymmetrie zugunsten einer Erweiterung des linken Ventrikels. **Jernigan** et al. (1991) konnten ebenfalls eine altersabhängige Erweiterung innerer und äußerer Liquorräume im untersuchten Altersabschnitt von 8-35 Lebensjahren nachweisen. Eine Asymmetrie wurde dabei aber nicht angegeben.

Von **Pfefferbaum** et al. (1994) wird bis zum 4. Lebensjahr anhand einer MRT-Studie mit halbautomatischer Bildauswertung an 161 Probanden im Lebenszeitraum von 3 Monaten bis 70 Jahren zunächst eine Volumenzunahme für den Cortex beschrieben, erst dann ist eine Rückbildung der Rindenstrukturen zu beobachten. In einer weiteren MRT-Studie von **Jernigan** et al. (1990) wird festgestellt, dass es mit Zunahme der Ventrikelweite zu einer Abnahme der grauen Substanz im Altersbereich vom 8. bis 39. Lebensjahr kommt. **Gur** et al. (2001) konnten ebenso eine Reduktion der grauen Substanz im Zeitraum von 18-49 Lebensjahren beschreiben. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass der neurohistologische Prozess, der die Gewebeabnahme verursacht, MR-morphologisch letztlich nicht erkennbar ist. Neuroanatomisch ist eventuell gerade bei Kindern die Rückbildung des Dendriten-Anteils ursächlich. Graue Substanz setzt sich aus Dendriten und Neuronen zusammen. Es gibt keinen Anlass zu der Annahme, dass schon bei Kindern und Jugendlichen die Neuronenzahl im Verlauf des Lebensalters abnimmt (**DeBellis** 2001).

**Foundas** et al. (1998) beschreiben eine lineare altersbedingte Zunahme des Seitenventrikelvolumens im Altersbereich vom 21. bis 84. Lebensjahr, wobei **Grant** et al. (1987) dies nur für Männer nachweisen konnte. **Courchesen** et al. (2000) zeigte an einem Kollektiv von 116 Patienten im Alterszeitraum von 18 Monaten bis 80 Jahren mit Hilfe eines halbautomatischen Messverfahrens eine lineare Volumenzunahme mit Verdoppelung des gesamten Liquorvolumens in der Lebenszeitspanne ab dem 2. bis zum 55. Lebensjahr für Männer und Frauen gleichermaßen. Interessant ist dabei die Feststellung, dass der Liquorvolumenanteil am gesamten intracraniellen Volumen bis zum frühen Jugendalter konstant bei ca. 7-9% verbleibt; erst dann nimmt mit Rückgang des Hirnvolumens im weiteren Altersverlauf auch der Liquoranteil bis 25% im hohen Lebensalter zu.

Auch in unserer Studie ließ sich bereits für junge Patienten eine Liquorvolumenzunahme im äußeren und inneren Liquorsystem anhand einer höheren Scorezuordnung mit zunehmendem Lebensalter beschreiben. (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15).

Für die altersbedingten Veränderungen der weißen Substanz werden kontroverse Angaben in der Literatur gemacht. **Guttman** et al. (1998) beschreiben als neuroanatomisches Korrelat der Hirnalterung beim Erwachsenen eine Volumenabnahme der weißen Substanz mit konsekutiver Liquorerweiterung bei nur geringer Veränderung der grauen Hirnsubstanz.

Andere Autoren sehen ebenfalls eine altersbedingte Volumenreduktion für die weiße Substanz; so zum Beispiel bei **Smith** et al. (2000) im Rahmen einer MRT-Kohortenstudie an 52 formalinfixierten Hirnpräparaten (Lebensalter 80 bis 95 Jahre) durch eine halbautomatische Auswertung. An einem Kollektiv von 43 Probanden im Lebenszeitraum von 24 bis 82 Lebensjahren ließ sich durch ein ROI-Verfahren bei **Passe** et al. (1997) diese Volumenreduktion aber nicht bestätigen.

Auch regionale, nicht-pathologische Unterschiede in der Erweiterung des äußeren Liquorsystems wurden beschrieben. So stellen **Tisserand** et al. (2002) fest, dass der frontale Cortex eine besonders ausgeprägte Altersatrophie zeigt. **Jernigan** et al. (1991 und 2000) und **Coffey** et al. (1992) konnten ebenfalls eine Zunahme der äußeren Liquorräume als Folge einer Abnahme der Cortex-Substanz vorwiegend im frontalen Bereich nachweisen. Von **Murphy** et al. (1992) wurde für 27 männliche Probanden im Alterszeitraum von 19 bis 92 Jahren festgestellt, dass die linksseitigen äußeren Liquorräume sich weiter darstellen als die rechten, ohne dass eine Asymmetrie der Seitenventrikel vorhanden war. Im Gegensatz dazu konnte **Coffey** et al. (1998) für ein älteres Kollektiv mit 330 mittels MRT untersuchten Probanden (66-96 Lebensjahre) mit Hilfe eines halbautomatischen Verfahrens keine Asymmetrie in der altersbedingten äußeren Hirnatrophie beschreiben. Für die äußeren Liquorräume fand sich aber eine signifikant stärkere altersphysiologische Zunahme bei Männern, was auch von **Matsumae** et al. (1996) anhand einer halbautomatischen MRT-Bildsegmentation an 49 Probanden im Lebensalter von 24 bis 80 Jahre nachgewiesen wurde.

Durch eine MRT-Bildgebung mit anschließender halbautomatischer Bildanalyse konnte gezeigt werden, dass Männer ein um ca. 10% größeres Hirngesamtvolumen als Frauen besitzen (**Blatter** et al. (1995) mit 194 Patienten im Lebensalter von 16 bis 65 Jahre). Bei männlichen Kindern wurde ebenfalls ein größeres Hirnvolumen als bei Mädchen beschrieben, wie eine MRT-Studie an 30 Patienten im Lebensalter von 7 bis 11 Jahren von **Caviness** et al. (1996) beweist.

Es zeigt sich aber auch im Altersverlauf eine stärkere Erweiterung der Liquorräume für Männer (**Xu** et al. 2000; 331 MRT-Patienten durch ROI-Verfahren) und für Jungen (**De Bellis** et al. 2001; 118 MRT-Patienten im Lebensalter 6 bis 17 Jahren). Auch Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden teilweise mit lokalisierten physiologischen Atrophievorgängen in Verbindung gebracht (**Coffey** et al. (2001). **Walhund** et al. (1990)) konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht nachweisen.

Geschlechtsspezifische und regionale Unterschiede wurden in der vorliegenden Studie nicht differenziert. Die ausgesuchten Repräsentativ-Bilder sollen bewusst die Atrophie-Stufen eines gemischten Kollektivs abbilden. Regional unterschiedliche Atrophie-Ausprägungen, die eine eindeutige Scorezuteilung des Einzelbildes erschweren, können aber für Streuungen in der Zuordnung in unserer Studie verantwortlich sein.

Einen deutlich späteren Beginn der zerebralen Altersatrophie weisen die CT-gestützten Studien von **Takeda** et al. (1984; Apr. 1985; Mar. 1985) nach. Diese beschreiben eine altersabhängige Weitenzunahme der inneren und äußeren Liquorräume für Frauen erst ab einem Alter von 50, bei Männern ab 40 Jahren. Auch **Nagata** et al. (1987) erkennen eine Altersatrophie im CT erst ab einem Lebensalter von 50 Jahren. Bei einer vergleichenden Volumetrie mittels Bestimmungen von Volumina an Untersuchungsphantomen und anschließender MRT- und CT-Bildgebung finden sich zwar für die MRT-Untersuchung im Vergleich zur CT-Untersuchung im halbautomatischen ROI-Verfahren ähnliche Volumenwerte (**Cramer** et al. 1990), allerdings besteht eine deutlich schlechtere Beurteilbarkeit der äußeren Liquorräume im CT aufgrund knochenbedingter Aufhärtungsartefakte (**Kohn** et al 1991). Dies dürfte die Ermittlung des Atrophiebeginns im CT erschweren. Weiterhin ist mit einer MRT-Untersuchung ein besserer Gewebekontrast im Vergleich zum CT zu erreichen (**Xu** et al. 2000).

Einige MRT-Studien zur Altersentwicklung des Gehirns sind als Longitudinal-Studien ausgelegt. Bei **Sullivan** et al. 2002 wurden 215 Probanden im Lebensalter von 70 bis 82 Jahren im Abstand von vier Jahren untersucht. Die Auswertung erfolgte ebenso wie bei **Resnick** et al. (2000) (116 Patienten im Lebensalter von 59 bis 85 Jahren mit einem Untersuchungsabstand von 1 Jahr) und **Mueller** et al. (1998) (46 Patienten im Alter von 65 bis 95 Jahren mit Untersuchungsabstand von 1 Jahr) durch ein halbautomatisches Verfahren. **Tang** et al. (2001) führte die Bildauswertung von 66 Patienten, welche im Abstand von durchschnittlich 4,4 Jahren untersucht wurden, mit Hilfe des Cavalieri-Prinzips durch. Alle diese Studien zeigen zusammenfassend eine Hirnatrophie mit Liquorraumerweiterung bei zunehmendem Lebensalter, teilweise auch mit hirnregionaler Betonung.

Für eine longitudinale Studienform wurde von **Smith** et al. (2001) ein spezielles vollautomatisches Segmentationsverfahren (SIENA-Methode: Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy) entwickelt, welches durch den direkten Vergleich zweier Bilder, die mit zeitlichem Abstand vom gleichen Individuum angefertigt wurden, Pixel- oder Geometrie-Differenzen erkennt und darstellt. Damit sind auch Atrophie-Prozesse als Bildveränderungen fassbar. Diese Methode verlangt aber zur Darstellung einer Atrophie mindestens zwei zeitlich getrennte Untersuchungen bei der gleichen Person. Außerdem ist ein relativ aufwendiges Anpassungsverfahren beider Bilder an geometrische Veränderungen, bedingt durch verschiedene Aufnahmebedingungen (z.B. verschiedene Schädelpositionen im MR-Scanner), notwendig. Eine Rechendauer von unter 1 Stunde für einen handelsüblichen LINUX-PC wird vom Autor als mittlerer Bearbeitungszeitraum angegeben.

Das in dieser Arbeit beschriebene rein visuelle und damit schnellere und weitaus einfachere Beurteilungsverfahren ist nicht ausschließlich auf Querschnittstudien anwendbar. Auch für die longitudinale Erfassung der individuellen Hirnatrophie ist es geeignet. Bei **Walhund** et al. (1996) wird im Rahmen einer Longitudinal-Studie ebenfalls zur visuellen Erfassung der Liquorraumgröße ein 5-stufiges Rangsystem angewendet. Allerdings erfolgte die Bildzuordnung nicht durch Vergleich der Probandenbilder mit repräsentativen Schnitten, vielmehr gab es lediglich eine verbale Beschreibung des Erweiterungsgrades. Auch für diese Methode wurde die Intrarater-Reliabilität wie in unserer Studie durch eine Kappa-Statistik nachgewiesen.

Zusammenfassend lässt sich für die vorliegende Arbeit feststellen, dass, wie in der Literatur beschrieben, die physiologische Hirnalterung mit der Erweiterung von inneren und äußeren Liquorräumen einhergeht. Ein Zeitpunkt, ab dem Hirnalterung beginnt, konnte auch durch unsere Studie nicht ermittelt werden. Es zeigte sich aber auch schon in den „jungen“ Altersklassen mit steigendem Lebensalter eine gleichzeitige Zunahme der Liquorraumgröße. Welcher Hirngewebetyp (weiße oder graue Substanz) eine Volumenreduktion mit konsekutiver Erweiterung des Liquorsystems bedingt, ist auch in dieser Arbeit nicht feststellbar, da eine Segmentierung in graue und weiße Substanz nicht erfolgte. Regional unterschiedliche Hirnalterungsprozesse, die in verschiedenen Arbeiten vermutet werden, dürften auch in unserem Patientenkollektiv anzunehmen sein.

Hierdurch wäre auch die Interrater-Streuung bei der rein visuellen Liquorbeurteilung zum Teil erklärbar, da regionale Liquorveränderungen auch die visuelle Bewertung des Gesamt-Liquorraums beeinflussen und erschweren können. Prinzipiell ist aber festzustellen, dass auch regionale Veränderungen mit einem entsprechend differenzierten Scoresystem beschreibbar sind.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede werden ebenfalls in der Literatur kontrovers diskutiert und wurden in unserer Studie mit einem Mischkollektiv nicht weiter differenziert.

Der Anstieg des durchschnittlichen Lebensalters bei zunehmendem Scorewert diente bei der vorliegenden Untersuchung zum Beweis, dass die Score-Stufen einen physiologischen Alterungsprozess eines Normalkollektivs repräsentativ abbilden können.

Ziel war es, ein allgemeines Graduierungssystem zu entwickeln, das die Beschreibung visuell erkennbarer Liquorraumerweiterungen mit Hilfe eines Scores auf einfache Weise ermöglicht.

## 5.6 Physiologische Hirnalterungsprozesse und pathologische Hirnatrophie

Im Rahmen der physiologischen Hirnalterung lassen sich MRT-morphologisch nicht nur zerebrale Atrophien mit konsekutiver Erweiterung des Liquorraums darstellen. Weitere Veränderungen sind nach **Khujneri** et al. (1997) erkennbar. Hierzu gehören fokale Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz, wie zum Beispiel im Bereich um die Vorderhörner als Folge eines peri-ependymalen Flüssigkeitsübertritts oder Hyperintensitäten im Bereich des Virchow-Robin-Raumes (perivaskulärer Liquorraum) sowie lokale Eisenablagerungen im Stammganglienbereich, die sich in der T2-Darstellung aber hypointens darstellen. Für die T2-Hyperintensitäten wurde ein halbautomatisches Segmentationsverfahren von **Payne** et al. 2001 entwickelt, welches aber ebenfalls hohe Bearbeitungszeiten (30 bis 45 Minuten) benötigt. Auch **Salonen** et al. (1997) beschreiben ab einem Lebensalter von 60 Jahren eine Zunahme der T2-Signalintensität für die weiße Substanz. Als Leukoaraiosis oder leukenzephalopathische Veränderungen werden unspezifische bilaterale symmetrische Veränderungen der weißen Substanz (Marklagerläsionen) mit hyperintenser Darstellung in der T2-Bildgebung bezeichnet (**Bischoff** et al. 1997), wobei ein pathomorphologisches Korrelat nicht sicher bekannt ist. Es wird aber vermutet, dass eine Mikroangiopathie mit zunehmender Einengung der mikroarteriellen Lumina zu Perfusionsdefiziten und damit zu ischämischen Marklager-schädigungen führt (**Leys** et al. 1999).

Besonders die MRT-Bildgebung ist geeignet, um diese Läsionen darzustellen (**Haring** 2002). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Frequenz für das Auftreten solcher Veränderungen (**Longstreth** et al. 2001). Auch **Christiansen** et al. (1994) konnte in einer MRT-Studie mit 142 Patienten im Lebensalter zwischen 21 und 80 Lebensjahren zeigen, dass Hyperintensitäten im Bereich der weißen Hirnsubstanz mit zunehmendem Lebensalter in Zahl und Größe vermehrt auftreten. In der Altersgruppe der 21- bis 30-jährigen ließen sich bei circa 20% der Probanden Marklagerläsionen darstellen, bei den 71- bis 80-jährigen Patienten lag die Häufigkeit für den Nachweis der Hyperintensitäten sogar bei 100% ohne geschlechtsspezifische Unterschiede. Eine Korrelation zur ebenfalls untersuchten altersabhängigen Erweiterung der Ventrikel war jedoch bei ihnen nicht beweisbar, konnte aber von **DeCarli** et al. (1995) und **de Leeuw** et al. (2000) in einer halbautomatischen Analyseverfahren beschrieben werden. Eine arterielle Hypertonie scheint nach **DeCarli** et al. (1995) ein Risikofaktor für das Auftreten von Hyperintensitäten im Marklager-Bereich zu sein.

Bei der Betrachtung der altersabhängigen und geschlechtsspezifischen Veränderungen in Bezug auf das Kleinhirn konnte weder durch **Nopoulus** et al. (1999) noch durch **Luft** et al. (1997) eine Atrophie im Bereich des Cerebellums festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wird von **Xu** et al. (2000) eine altersabhängige Cerebellum-Atrophie im Rahmen einer MRT-Untersuchung an 331 Patienten mit halbautomatischer Bildauswertung erwähnt. Bei **Koller** et al. (1981) wurde eine Atrophie nur im Bereich des Vermis Cerebelli beschrieben, ohne dass diese eine Korrelation zum Lebensalter erkennen ließ. Für den 3. Ventrikel, der in unserer Studie nicht untersucht wurde, konnte ebenfalls eine Volumenzunahme im Alterungsprozess nachgewiesen werden (**Coffey** et al. 1992).

Bedingt durch die von uns verwendeten Schnittebenen, sind solche MR-morphologischen Altersveränderungen nicht sichtbar. Ziel der Studie war ausschließlich die Beurteilung der Liquorraumgröße. Die Kenntnis über weitere Altersveränderungen, die auf einfache Weise visuell erfasst werden können, ist aber zum Allgemeinverständnis des Hirnalterungsprozesses sicherlich von Bedeutung.

Zahlreiche pathologische Prozesse des zentralen Nervensystems zeigen eine Liquorraumdilatation. Die altersnormale Ventrikelerweiterung kann gegenüber dem pathologischen Normaldruckhydrozephalus durch eine überproportionale Ventrikelerweiterung im Vergleich zu den äußeren Liquorräumen bei entsprechender Klinik differenziert werden. Die Alzheimer-Demenz als häufigste neurodegenerative Erkrankung zeigt eine Atrophie mit Betonung des Temporallappens (**Khujneri** et al. 1997; **Bottino** et al. 2002). Auch Postmortem-Studien (**Miller** et al. 1980) zeigen die bildmorphologisch erkennbare Atrophie von Hirnsubstanz bei der Alzheimer-Demenz. Fixationsbedingte Hirnschrumpfungen durch Formalin sind bei solchen Studien aber zu beachten (**Matsumae** et al. 1996). Bei Untersuchungen mit der craniellen Computertomographie konnten Erweiterungen des Liquorsystems bei der Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden (**Shear** et al. 1995; **Creasy** et al. 1986). Ebenso kann man bei einem Alkoholmissbrauch eine Liquorraumerweiterung beobachten (**Pfefferbaum** et al. 1993). Für die Multiple Sklerose wird eine Dilatation der Seitenventrikel von **Brex** et al. (2000) im MRT beschrieben.

Eine einfache Erfassung und Beurteilung der physiologischen Hirnalterung, wie in dieser vorliegenden Arbeit beschrieben, hat daher im klinischen Alltag ihre Bedeutung in der Abgrenzung einer altersnormalen Liquorraumgröße gegenüber pathologischen Prozessen.

### 5.7 Methodische Grenzen und Aussichten

Die Studie wurde als retrospektive Querschnittsstudie angelegt. Damit erfasst sie als Momentaufnahme die Zusammensetzung des betrachteten Kollektivs. Die tatsächliche Altersentwicklung eines Individuums wurde nicht untersucht. Auch konnte nicht sicher ausgeschlossen werden, ob schwerwiegende Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie; **Coffey** et al. 1998) mit Beeinflussung der Gehirnalterung oder –entwicklung zum Zeitpunkt der Bildgebung vorlagen. Durch die Ausschlusskriterien sollte aber ein Kollektiv gebildet werden, das zumindest MR-morphologisch keine signifikanten Pathologika wie zum Beispiel zerebrovaskulär bedingte Läsionen aufwies.

Die Bewertung eines dreidimensionalen Volumens aus einer zweidimensionalen Darstellung ist stark abhängig von der Schnitfführung und der Form des Volumens. Durch Auswahl der transversalen Schnitte in definierten Ebenen sind aber gute Beurteilungsbedingungen geschaffen worden.

Eine rein visuelle Bewertung des Gesamt-Liquorsystems wird sicherlich auch durch hirnregionale Atrophieprozesse mit dann nicht eindeutig zuordenbarem Atrophie-Score erschwert.

Zur tatsächlichen Volumetrie der Liquorräume haben halbautomatische und automatische Segmentationsverfahren sowie computergestützte Volumenberechnungen ihren Stellenwert. Dies gilt vor allem für Untersuchungen im Grundlagenbereich zur Hirnalterung. Zur Erfassung des zerebralen Atrophiegrades in einer MRT-Untersuchung sind sie aber im klinischen Alltag wegen des hohen Zeit- und Arbeitsaufwandes eher nicht geeignet. Eine rein visuelle Beurteilung der Atrophie anhand von definierten Vergleichsbildern stellt nach unseren Ergebnissen ein sicheres, einfaches und schnelles Verfahren dar. Vorteil ist vor allem die rasche Beherrschung und Reproduzierbarkeit dieser Methode. Auch Bildartefakte (Inhomogenität, schwacher Kontrast, Randunschärfen und der Partial-Volumen-Effekt) sind vom menschlichen visuellen System leichter erkennbar und in die Beurteilung gut einzubeziehen.

Interrater-Differenzen durch die subjektive Beurteilung sind sicherlich ein Problem dieser Methode. Diese bestehen aber bei allen nicht-automatisierten Beurteilungsmethoden. Sogar bei den halbautomatischen ROI- oder Segmentationsverfahren spielt der subjektive Eindruck eine Rolle. Genaue Volumenangaben können bei einer rein visuellen Methode nicht erwartet werden, sind aber für den klinischen Einsatz in der Regel auch nicht erforderlich. Die große Zeitersparnis spricht aber im klinischen Alltag durchaus solange für die Verwendung einer visuellen Methode, bis eine rechnergestützte Bildanalyse sicher und ausreichend schnell möglich ist.

Es bleibt weiter zu untersuchen, ob man mit dem Scoresystem in der Lage ist, pathologische Prozesse zu erkennen, die mit einer übermäßigen Hirnatrophie einhergehen. Dabei ist es eventuell sogar möglich, auch für ausgewählte Krankheitsbilder einen Atrophiescore mit Vergleichsbildern zu erstellen. Weiterhin ergibt sich die Möglichkeit, ein entsprechendes Scoresystem auch für die cranielle Computertomographie zu entwickeln.

## 6 Zusammenfassung - Summary

### 6.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, eine Klassifizierung der altersphysiologischen Hirnatrophie durch visuelle Beurteilung der inneren und äußeren Liquorräume im MRT zu erreichen.

Durch vorgegebene Einschlusskriterien wurden 401 Patienten mit vorbeschriebener altersnormaler Liquorraumweite aus einem Alterszeitraum vom 1. Lebensmonat bis zum 78. Lebensjahr ermittelt. Durch Gliederung in 8 Gruppen im Abstand von einem Dezenium mit jeweils etwa gleicher Anzahl an Patienten war eine gleichmäßige Altersverteilung zu erreichen. Aus dem für jeden Patienten vorliegenden Bildmaterial wurden eine definierte transversale T2-gewichtete hochparietale Ebene zur Bewertung der äußeren Liquorräume und eine Ventrikelebene auf einen Personalcomputer zur Bildbearbeitung übertragen. Es erfolgte zur besseren Beurteilung ein Größen- und Formenvergleich des Schädelbildes für jeden Schnitt. Anschließend standen 401 Einzelbilder pro Ebene zur visuellen Sortierung in aufsteigender Liquorraumgröße zur Verfügung.

Es konnte statistisch (Kendall-Konkordanz-Analyse) gezeigt werden, dass es durch verschiedene Untersucher im Rahmen einer rein visuellen Beurteilung möglich ist, eine vorgegebene Bildersammlung reproduzierbar in gleicher Reihenfolge nach aufsteigender Liquorraumgröße zu ordnen.

Nach Festlegung von zehn möglichen visuell zu differenzierenden Atrophiestufen aus allen zur Verfügung stehenden Patientenbildern konnte ein repräsentativer Score für jede Ebene mit Vergleichsbildern, die die altersphysiologische Hirnatrophie abbilden, erstellt werden.

Durch eine erneute statistische Auswertung (Kendall-Konkordanz-Analyse und Kappa-Statistik) konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Rater mit hoher Sicherheit und gut reproduzierbar die Einzelbilder den Scorestufen zuordnen können.

Nach Zuordnung aller 401 Patientenbilder in den 10er-Score konnte für beide untersuchten Ebenen gezeigt werden, dass mit steigendem Lebensalter eine zunehmende Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume als Zeichen einer physiologischen Atrophie verbunden ist.

Mit Hilfe des Scoresystems ist es also möglich, einen Atrophiegrad reproduzierbar zu bewerten und zu beschreiben. Damit existiert für den klinischen Alltag eine sichere und schnelle Methode, ohne großen technischen Aufwand eine rein visuelle Beurteilung mit Beschreibung einer Liquorraumerweiterung durchzuführen.

## 6.2 Summary

The study aimed at classifying cerebral atrophy as determined by different stages of life. As means of assessment the inner as well as the outer cerebrospinal fluid spaces were visualised via MRI.

401 patients were selected due to preset selection criteria, their age ranging from the first month up to the age of 78. The values of their respective CSF widths comply with the standard values for the specific age groups as described above. From the whole number of 401 patients 8 equally sized groups at decade intervals were formed in order to make up for a homogenous distribution. A defined T2-weighted high-parietal level for outer cerebrospinal fluid space assessment and a ventricle level were generated from the pictures of every patient and transferred to a PC for further processing. To achieve a better basis for assessment, size and form of the skull were adapted for each tomographic cut. Subsequently, 401 single pictures per level were available to be visually sorted according to the ascending order of cerebrospinal fluid space size.

By using the Kendall concordance analysis approach it was statistically proved that within a purely visual assessment diverse examiners were able to reproducibly sort a previously specified collection of pictures in the same order according to ascending cerebrospinal fluid space size. Taking the whole range of pictures into consideration ten different phases of atrophy were defined for visual classification. Consequently, it was possible to determine a representative score for each level. Pictures which image the cerebral atrophy as determined by different stages of life functioned as comparative values.

At a second evaluation using the Kendall concordance analysis as well as the Kappa statistics it turned out that the different participating examiners were easily able to assign the single pictures to the scores set. There was little default, the whole process proved to be well reproducible.

Resulting from the allocation of all 401 pictures to one of the ten specified scores a correlation of advancing patient age to an increasing dilation of the inner and outer CSF spaces as physiologic atrophy symptom could be proved.

So the score system allows a reproducible description and evaluation of an atrophic stage, presenting the clinical routine with an excellent and fast method to visually assess and describe a cerebrospinal fluid space dilation employing only a minimum of technical effort.

## 7 Anhang

### 7.1 MRT-Bildtafeln

7.1.1 Altersklasse 0 (0-10 Lebensjahre)

7.1.1.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.1.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.2 Altersklasse 1 (11-20 Lebensjahre)

7.1.2.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.2.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.3 Altersklasse 2 (21-30 Lebensjahre)

7.1.3.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.3.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.4 Altersklasse 3 (31-40 Lebensjahre)

7.1.4.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.4.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.5 Altersklasse 4 (41-50 Lebensjahre)

7.1.5.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.5.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.6 Altersklasse 5 (51-60 Lebensjahre)

7.1.6.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.6.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

7.1.7 Altersklasse 6 (61-70 Lebensjahre)

7.1.7.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

7.1.7.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

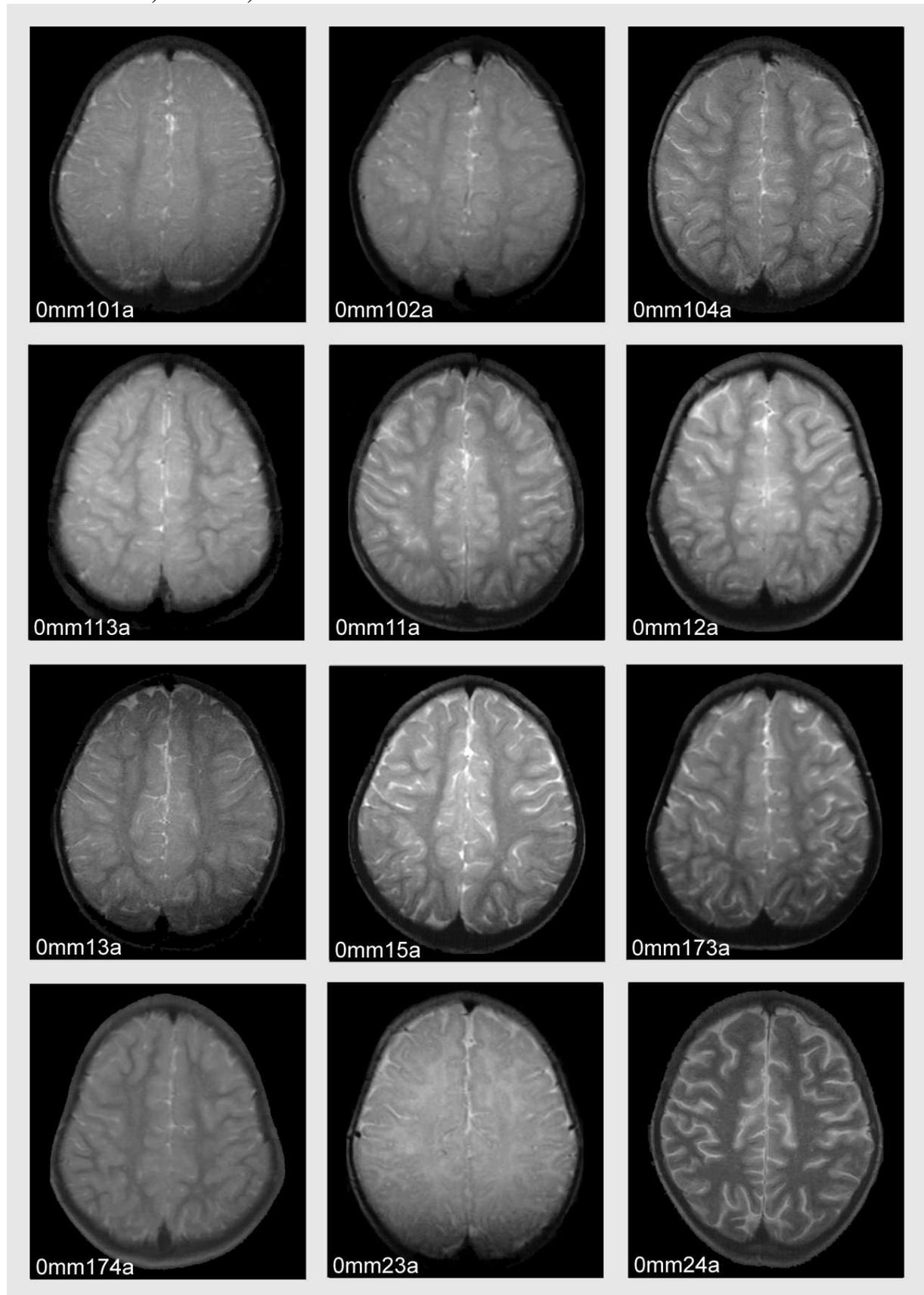
7.1.8 Altersklasse 7 (71-80 Lebensjahre)

7.1.8.1 hochparietal (Ebene a), Tafel 1-5

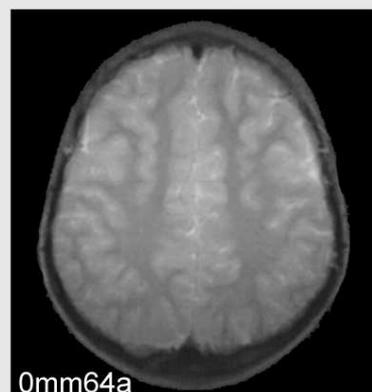
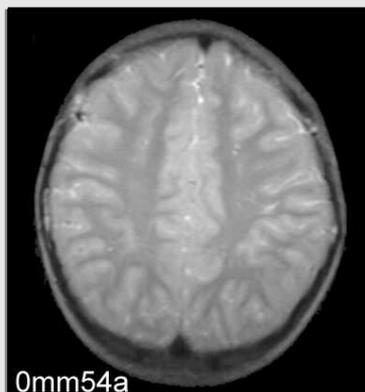
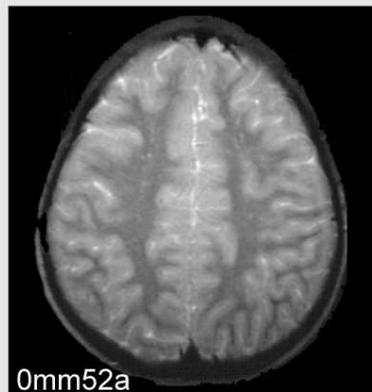
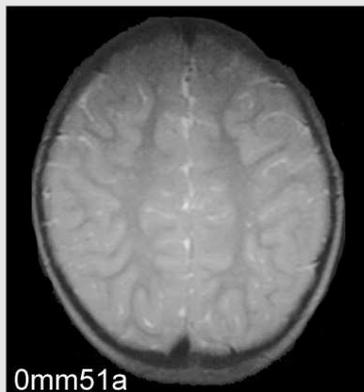
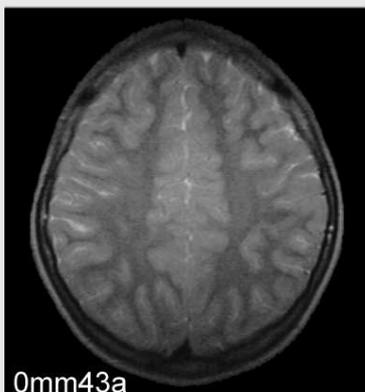
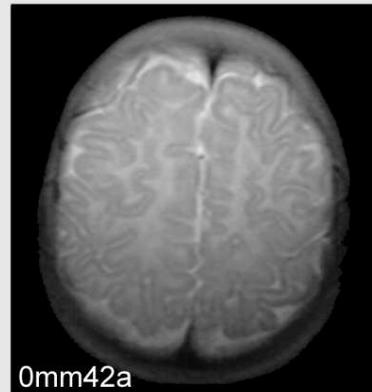
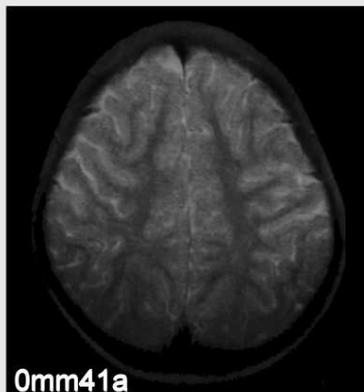
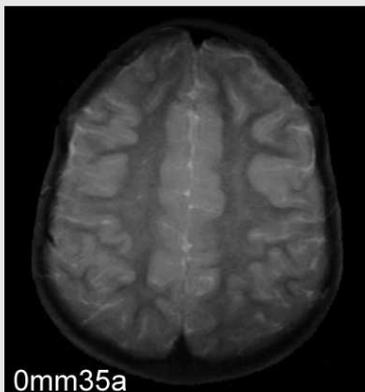
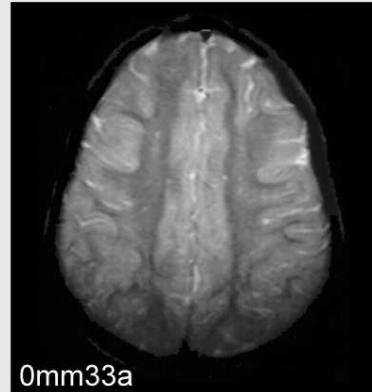
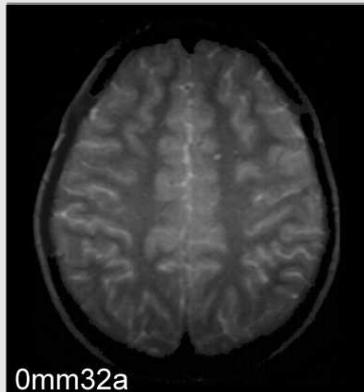
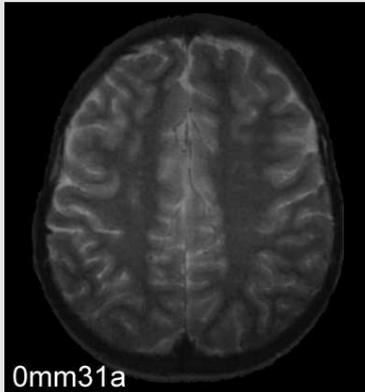
7.1.8.2 Ventrikelebene (Ebene b), Tafel 1-5

### 7.2 Zuordnungsdaten der MRT-Bilder von Ebene a und Ebene b zum 10er-Score

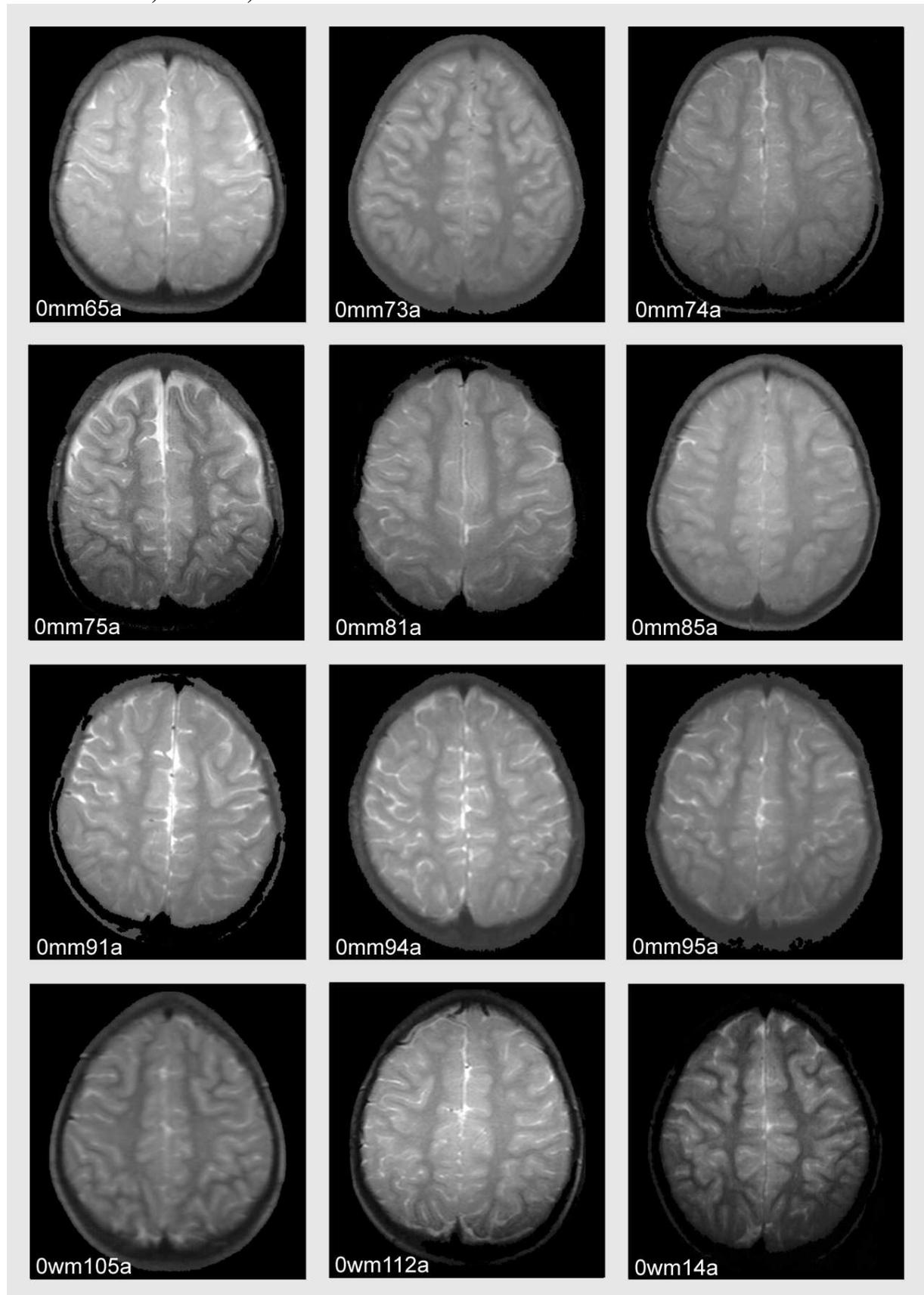
## Altersklasse 0, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



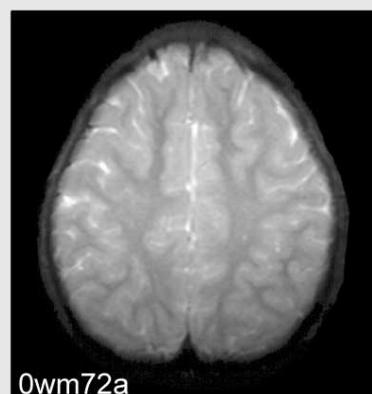
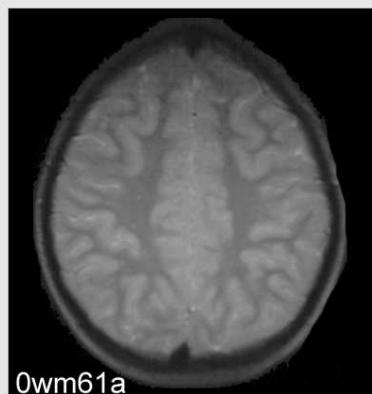
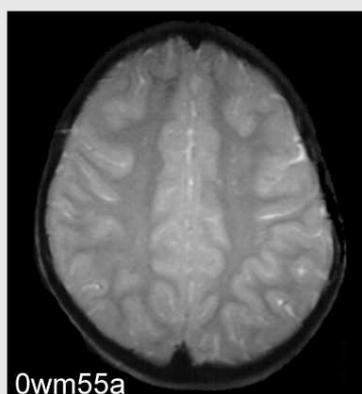
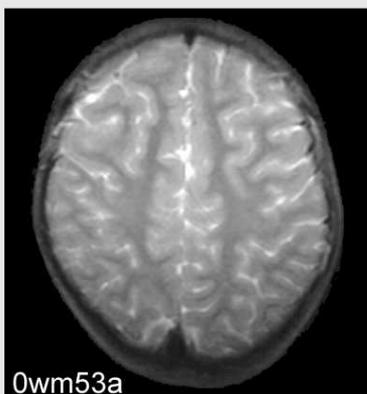
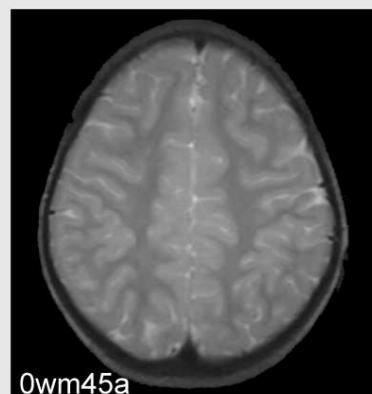
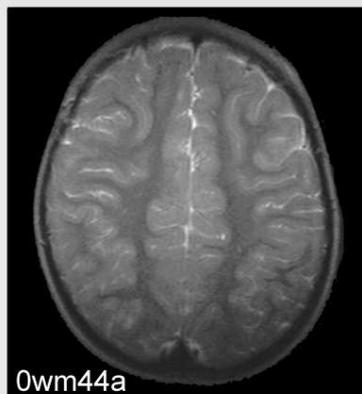
## Altersklasse 0, Ebene a, Bildtafel 2 von 5

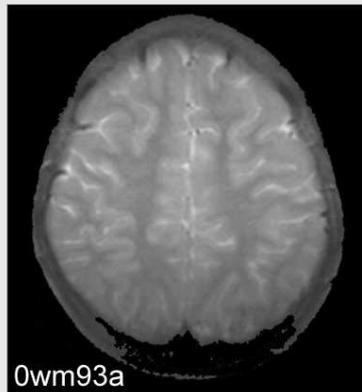
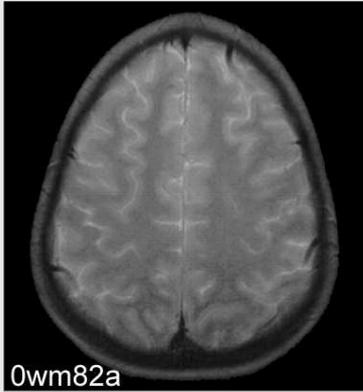


## Altersklasse 0, Ebene a, Bildtafel 3 von 5

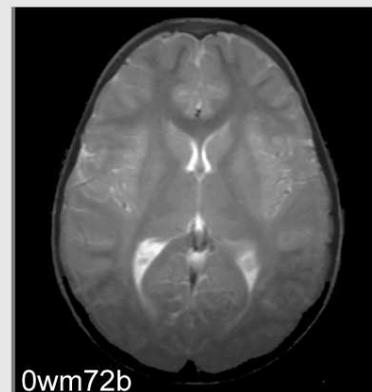
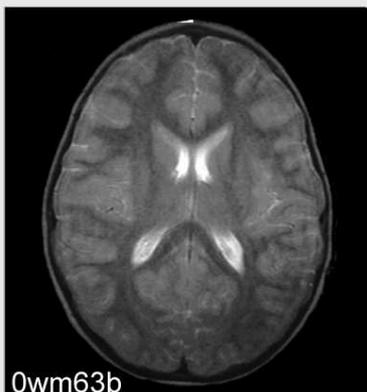
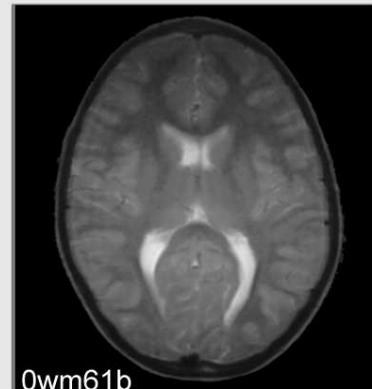
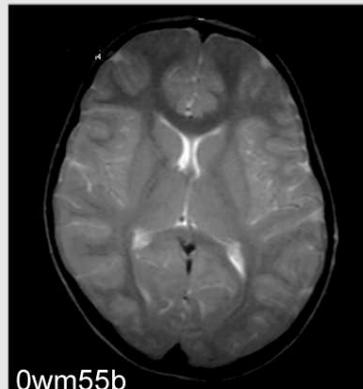
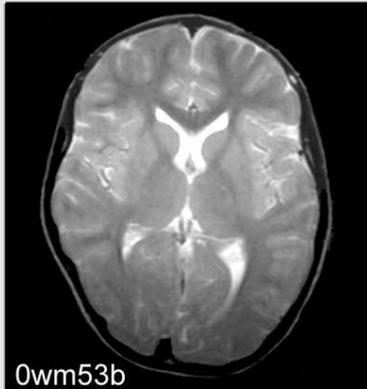
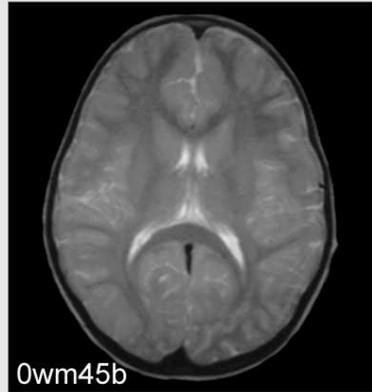
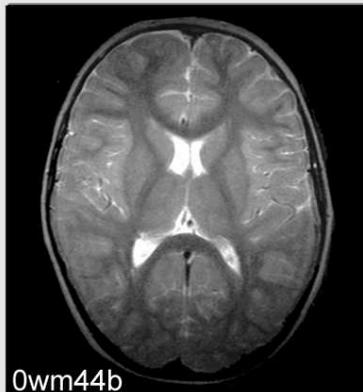
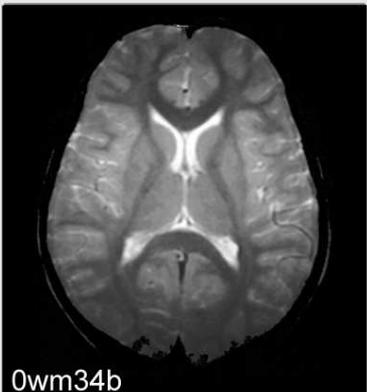
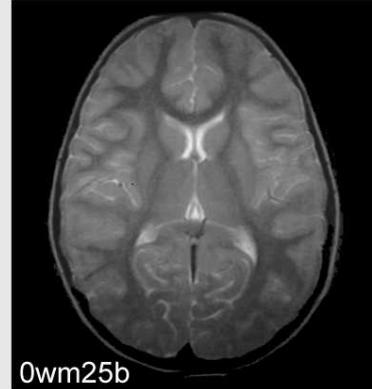
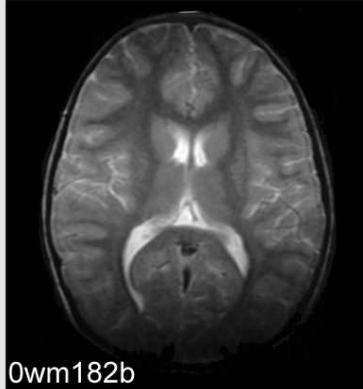
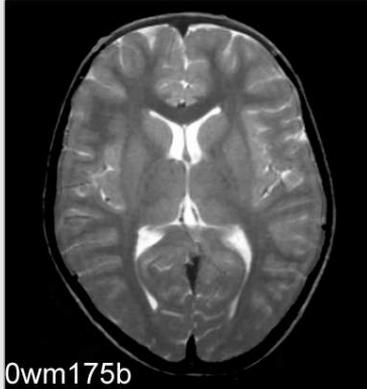


## Altersklasse 0, Ebene a, Bildtafel 4 von 5

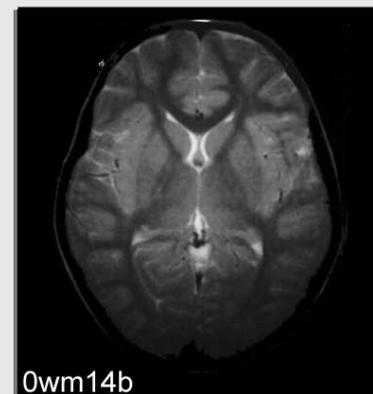
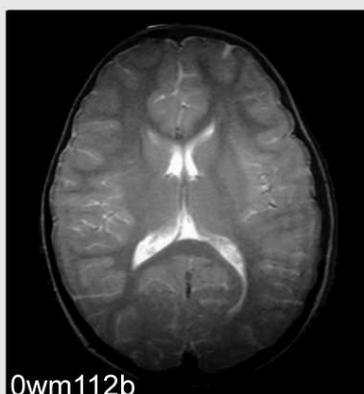
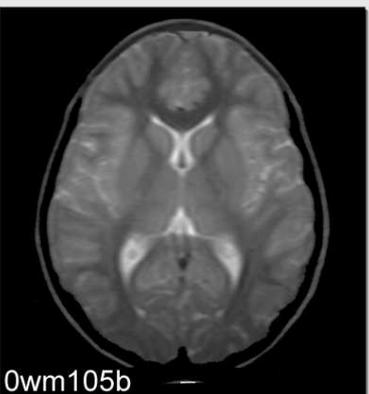
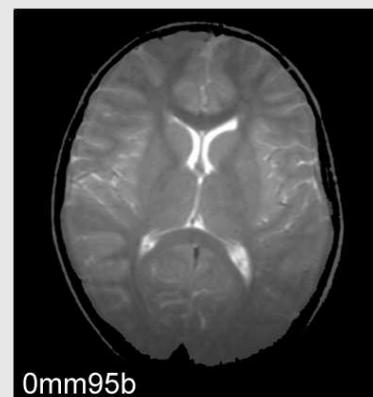
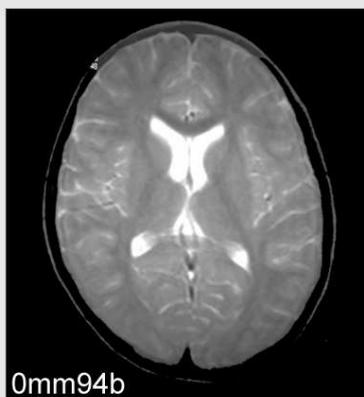
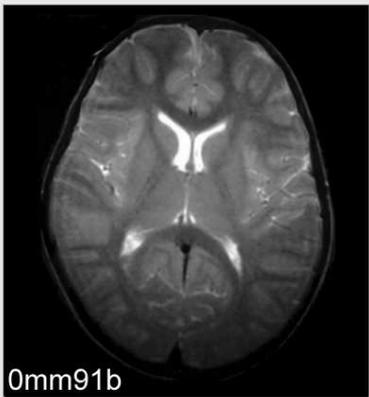
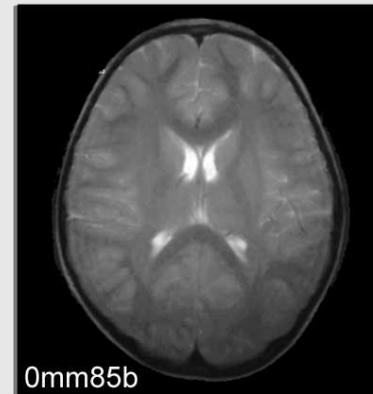
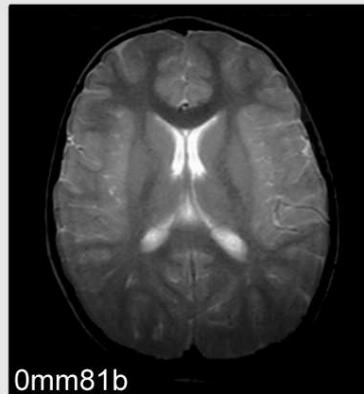
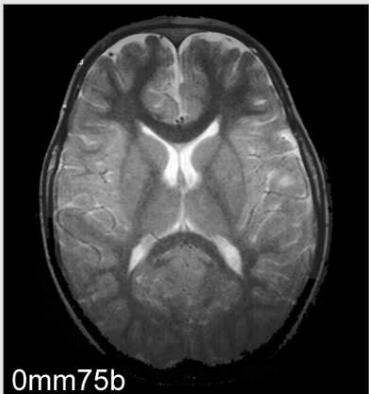
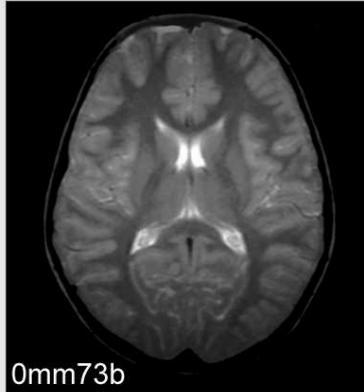
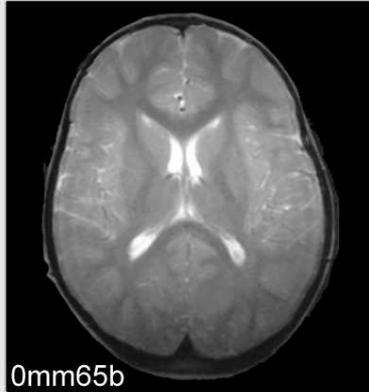


**Altersklasse 0, Ebene a, Bildtafel 5 von 5**

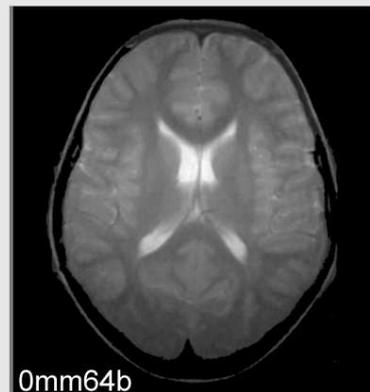
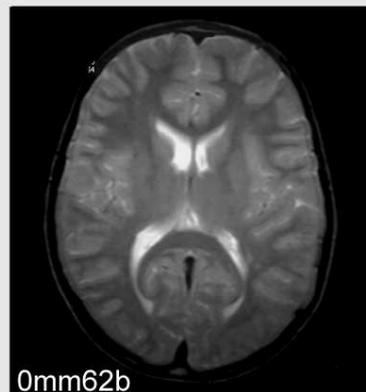
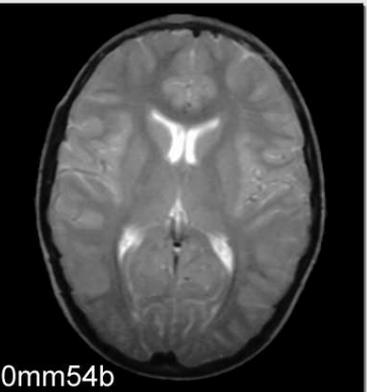
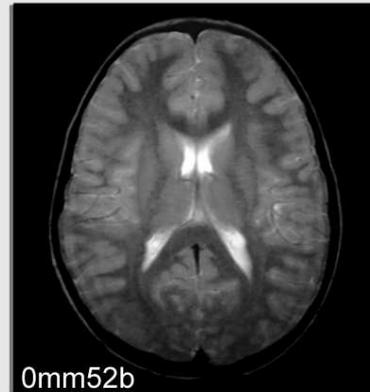
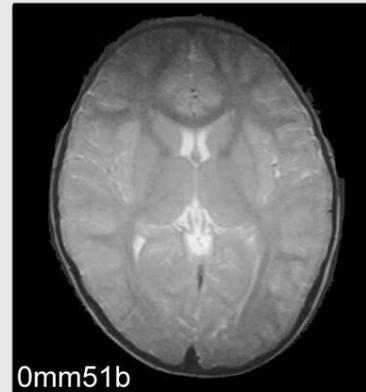
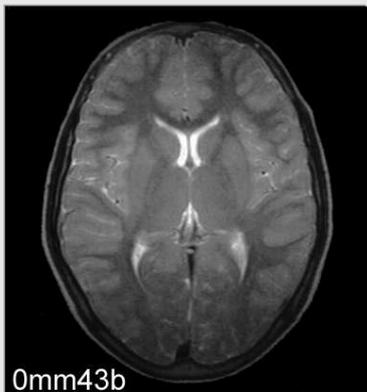
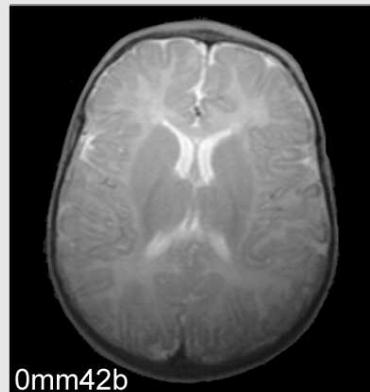
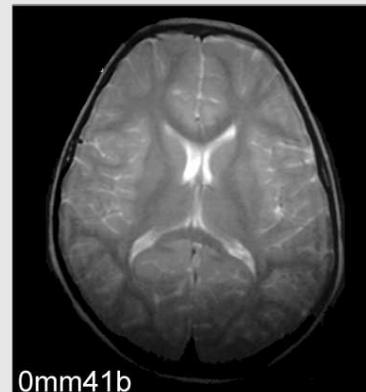
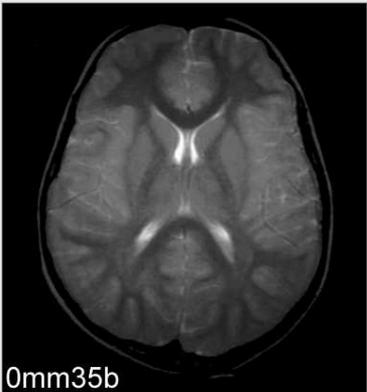
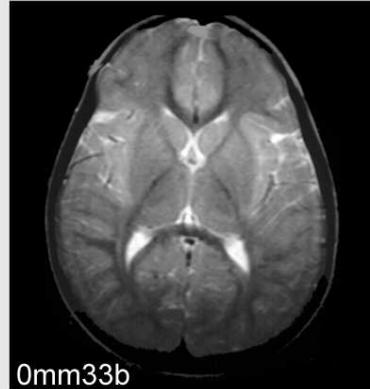
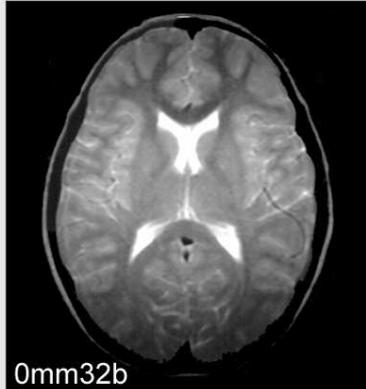
## Altersklasse 0, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



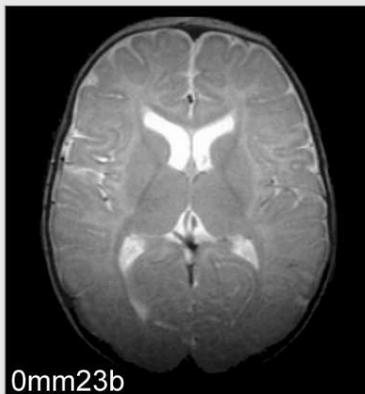
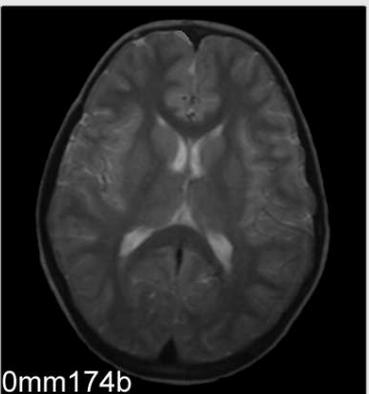
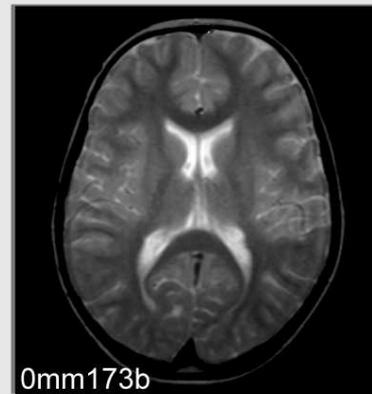
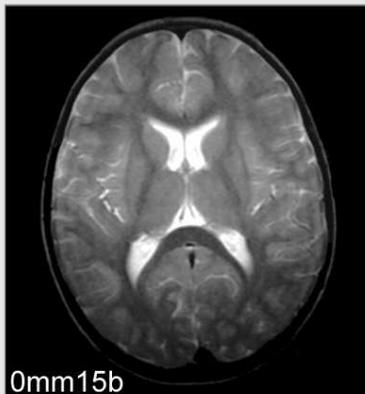
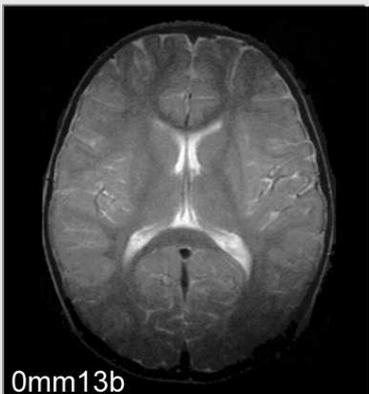
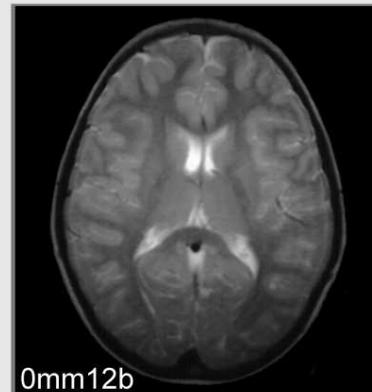
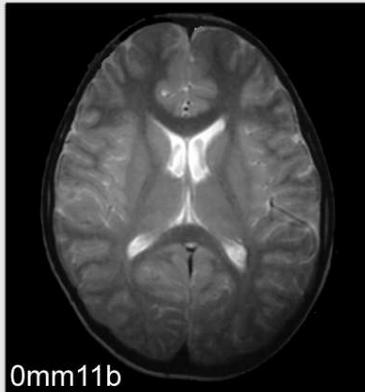
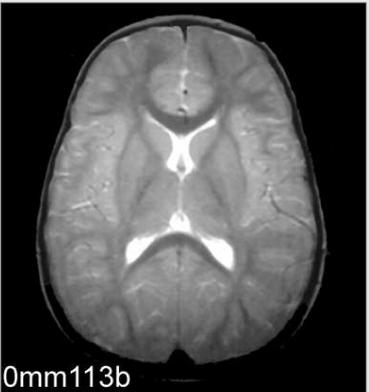
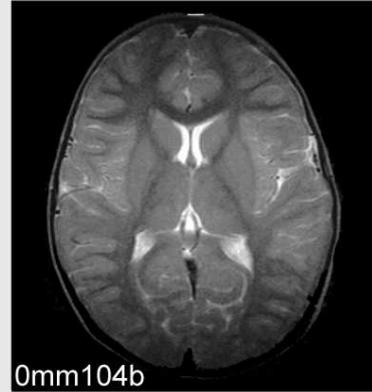
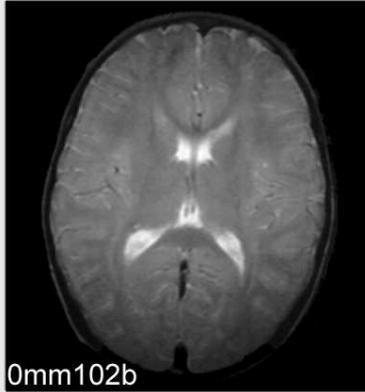
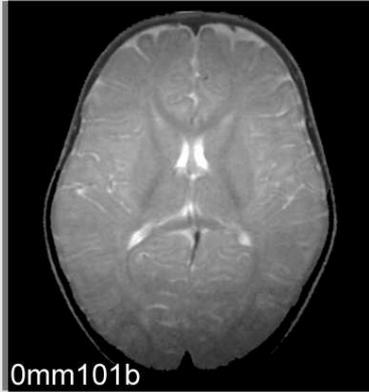
## Altersklasse 0, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



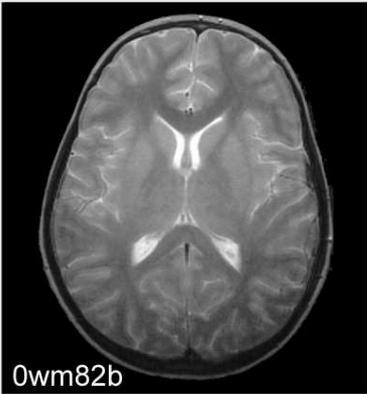
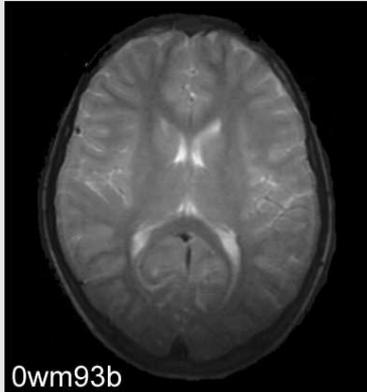
## Altersklasse 0, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



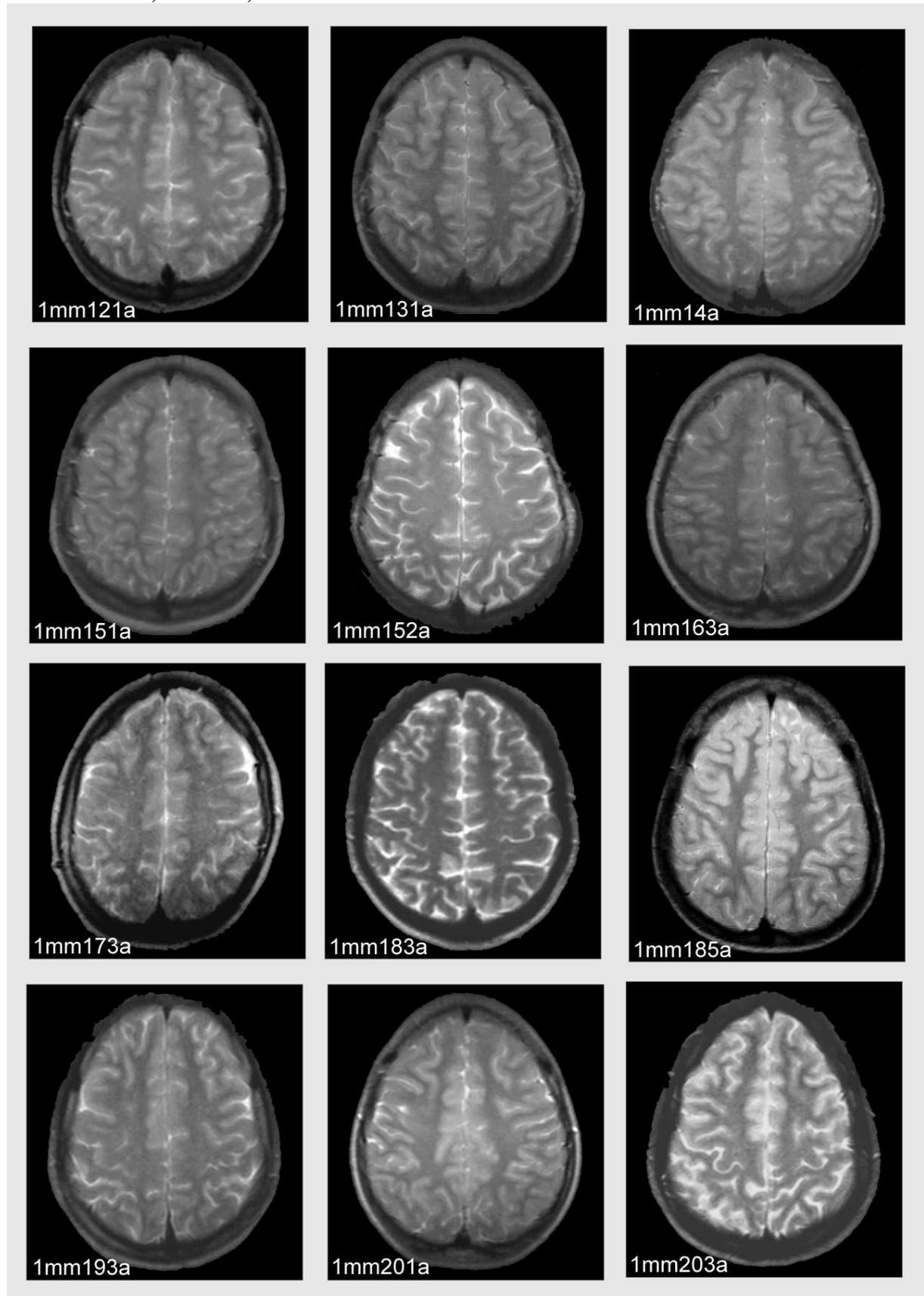
## Altersklasse 0, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



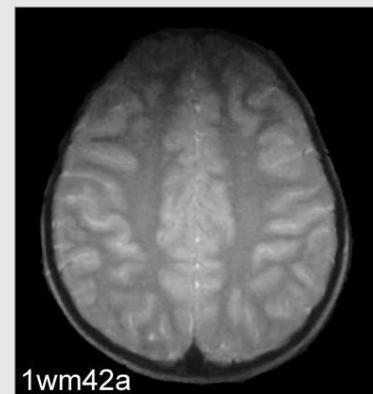
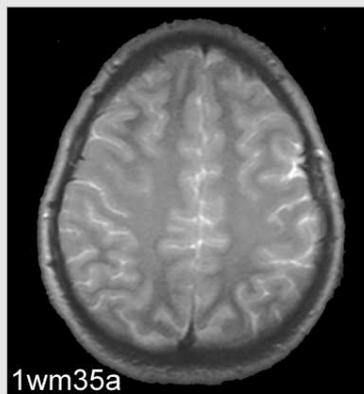
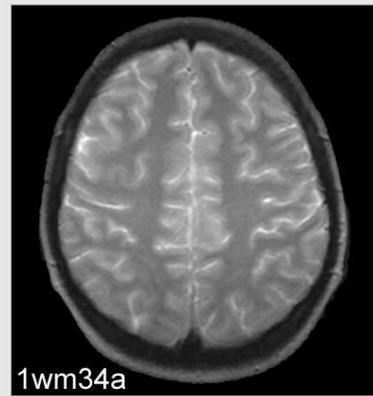
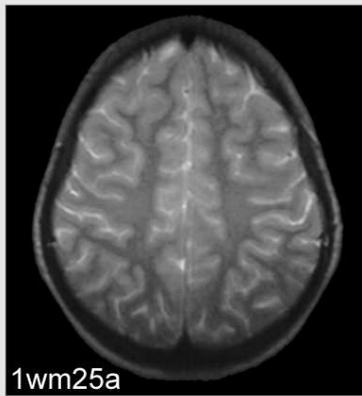
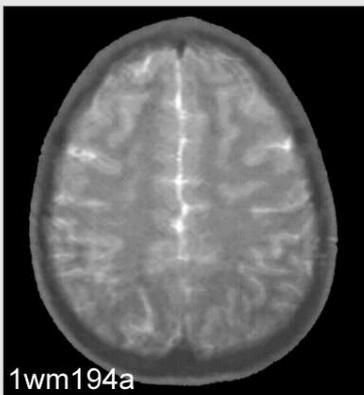
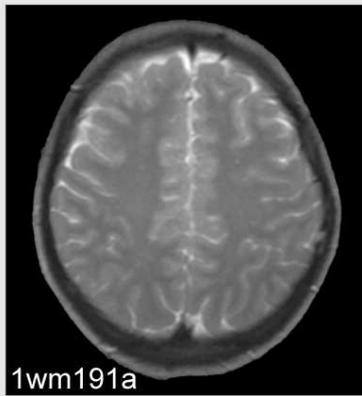
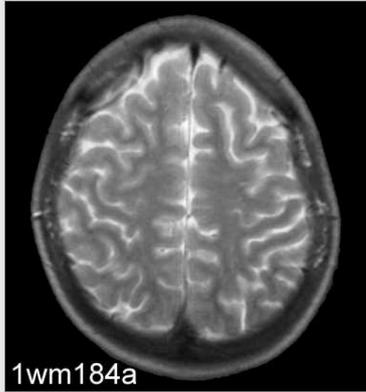
**Altersklasse 0, Ebene b, Bildtafel 5 von 5**



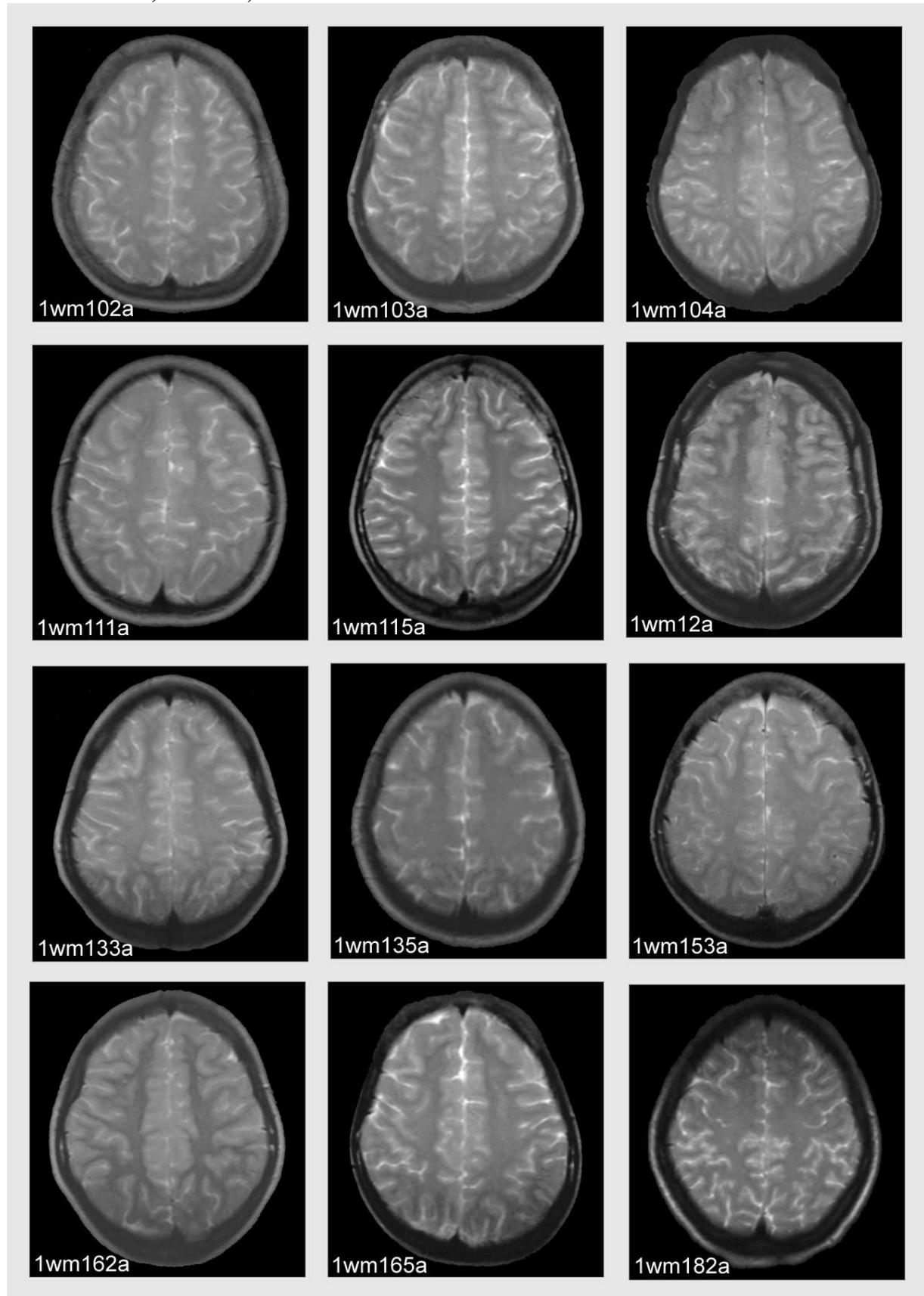
## Altersklasse 1, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



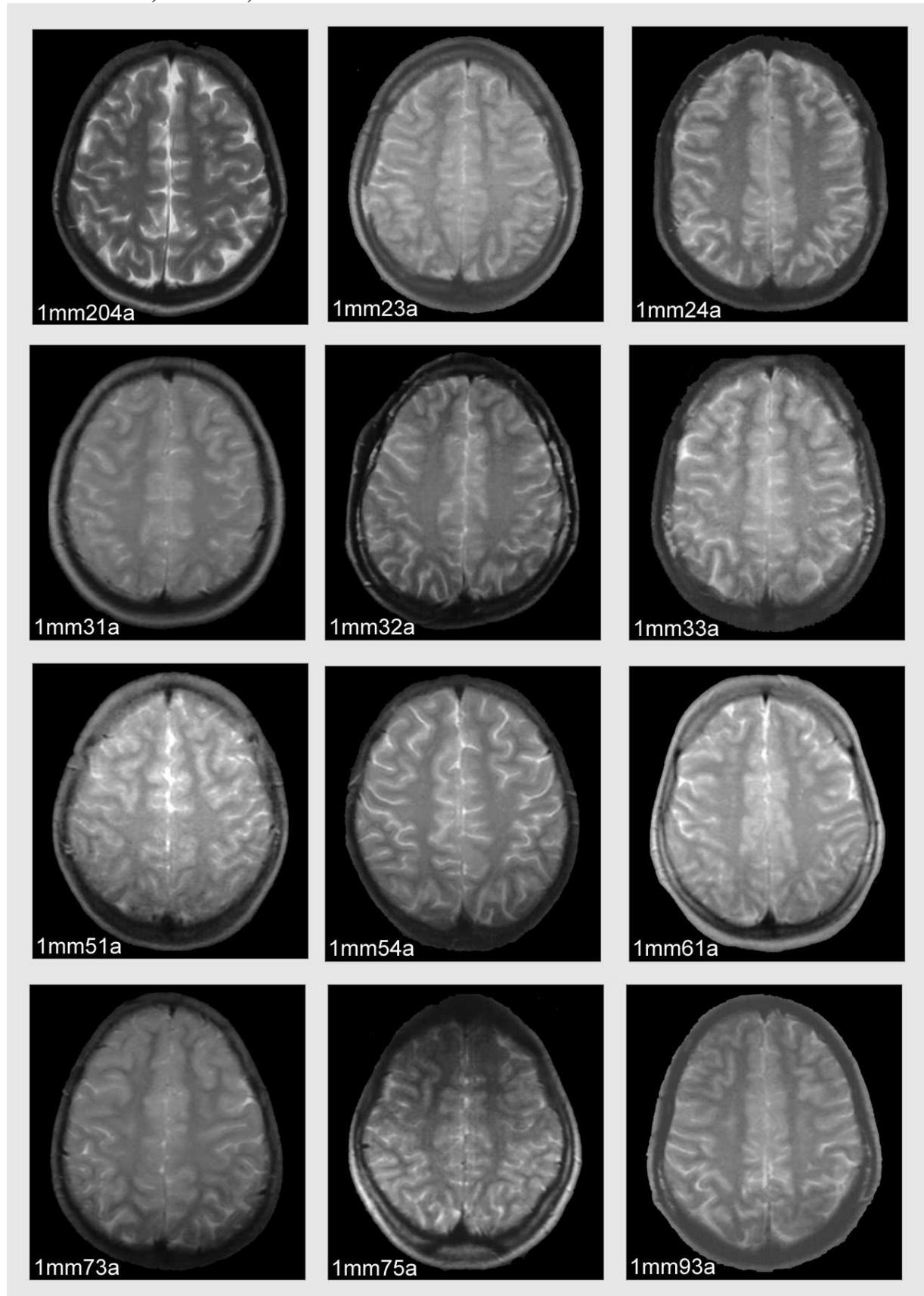
## Altersklasse 1, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



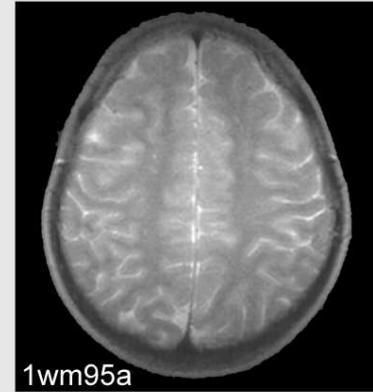
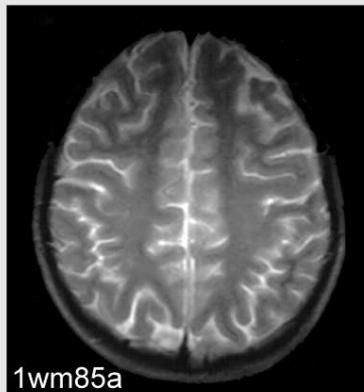
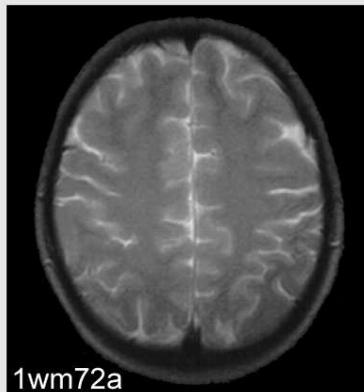
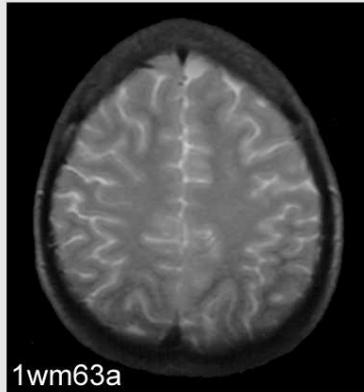
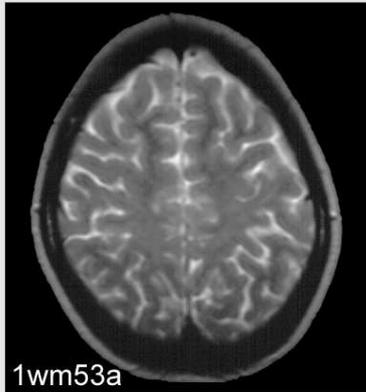
## Altersklasse 1, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



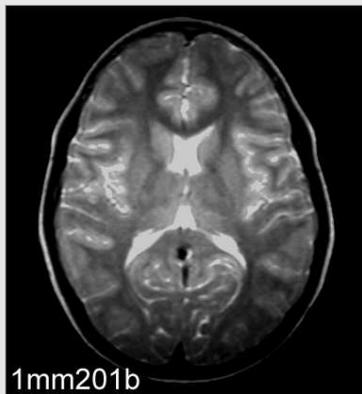
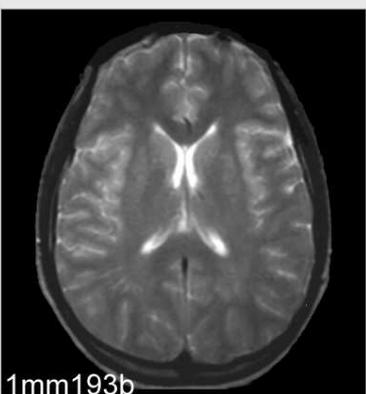
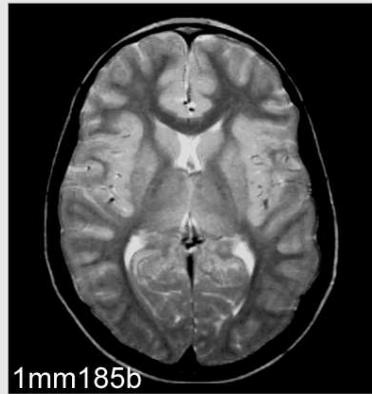
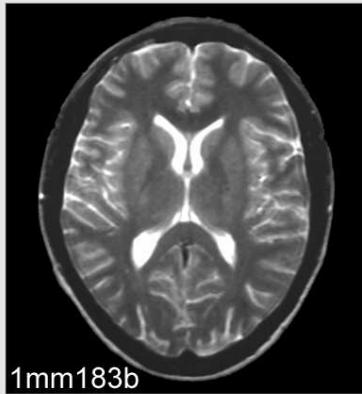
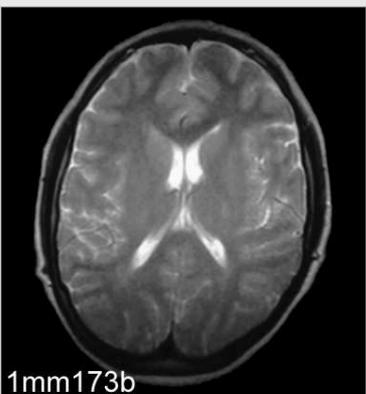
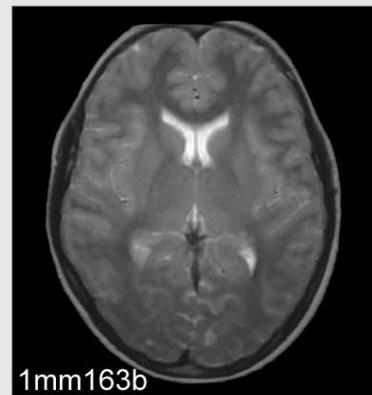
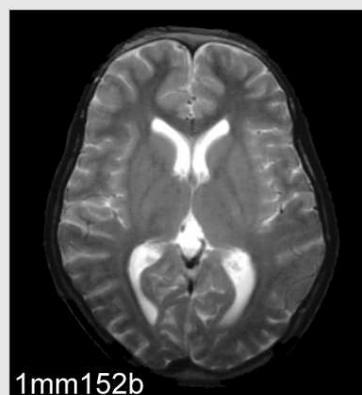
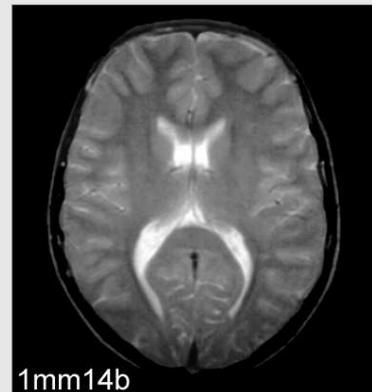
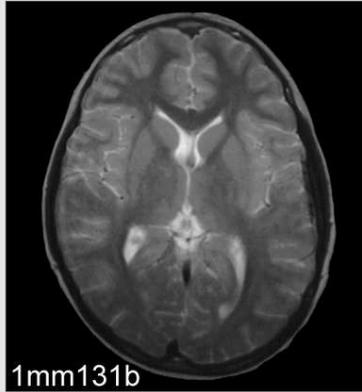
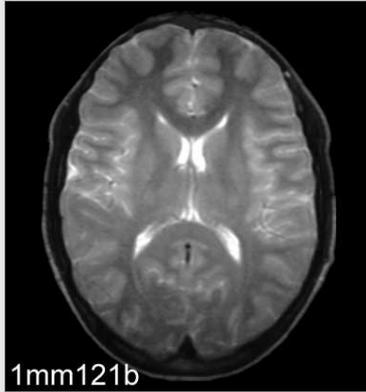
## Altersklasse 1, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



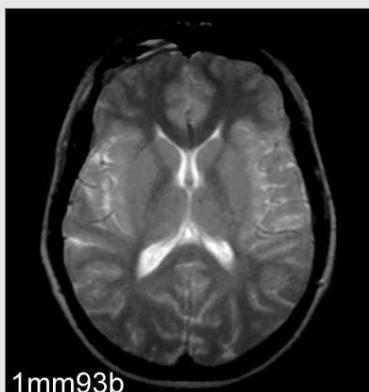
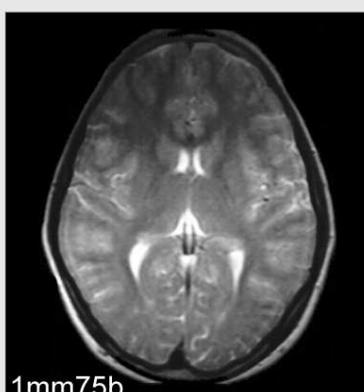
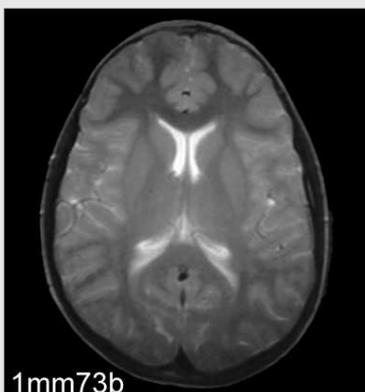
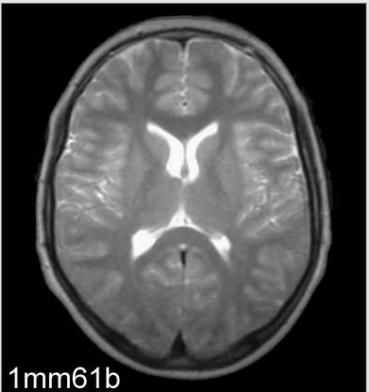
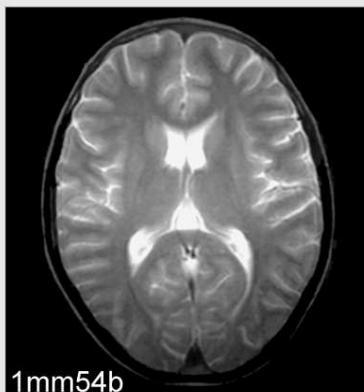
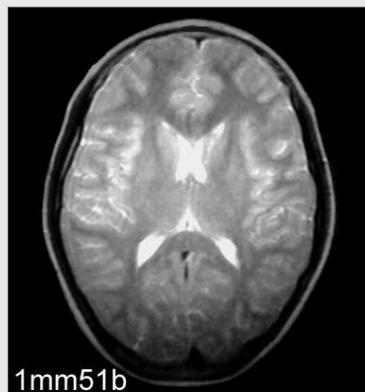
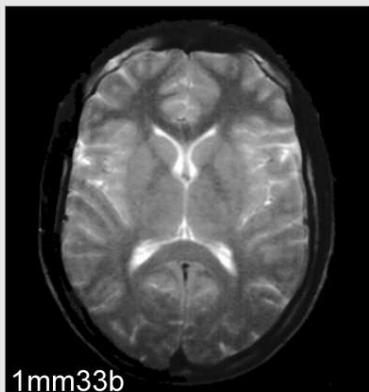
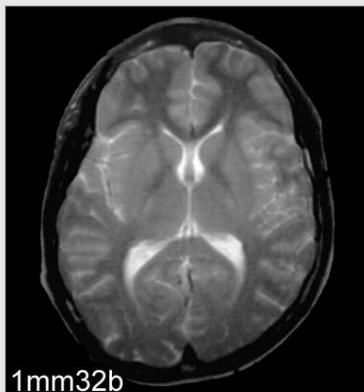
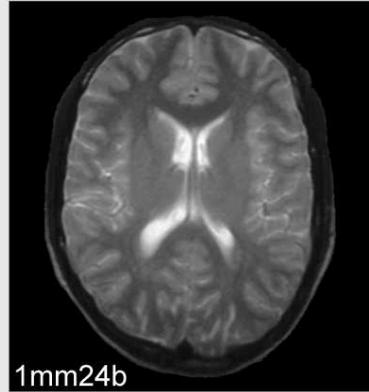
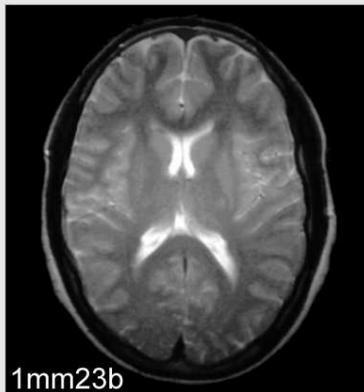
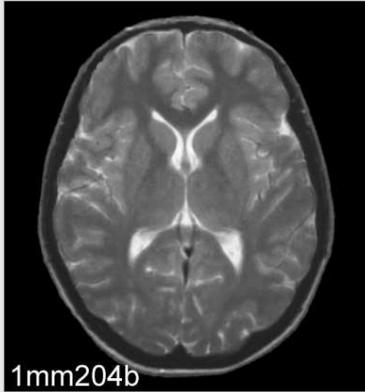
## Altersklasse 1, Ebene a, Bildtafel 5 von 5



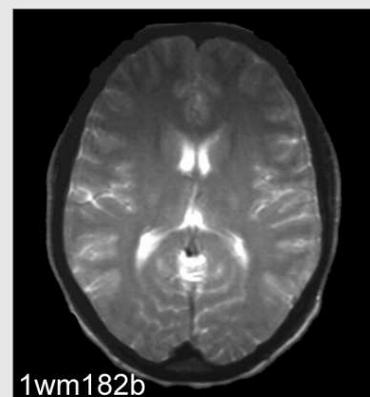
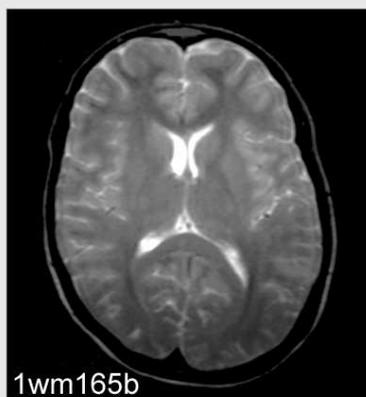
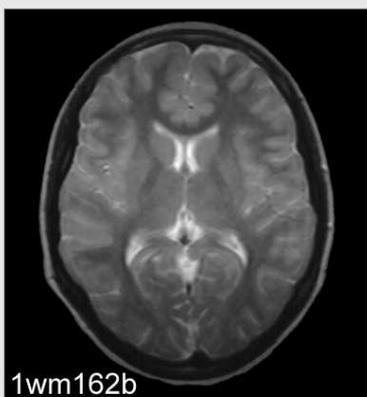
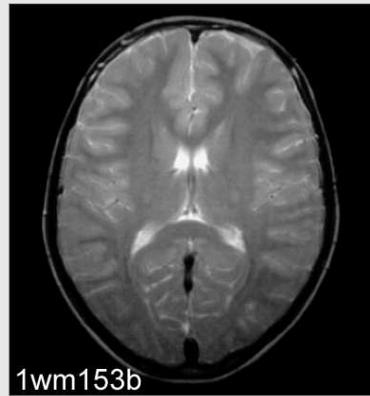
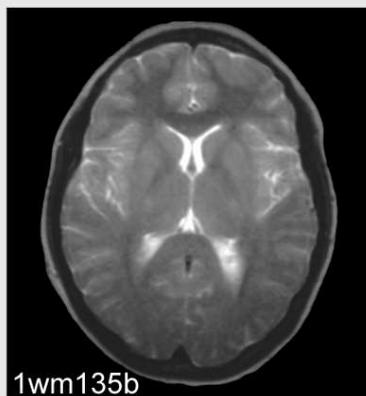
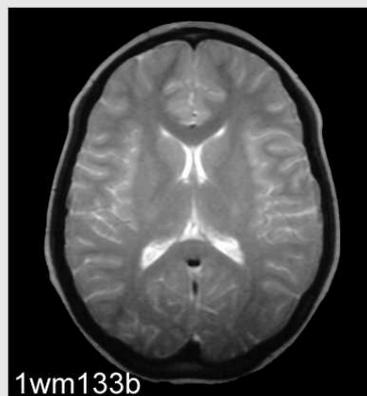
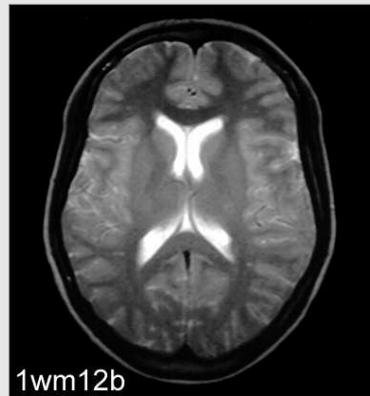
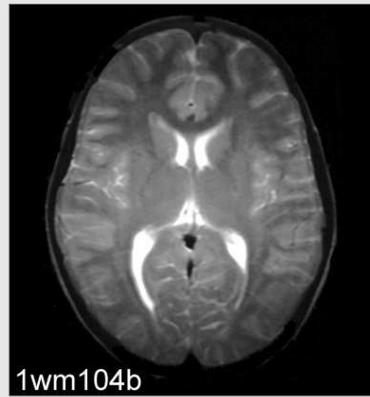
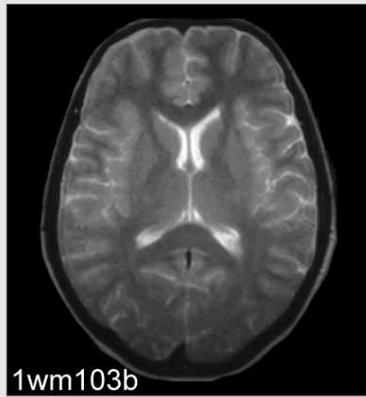
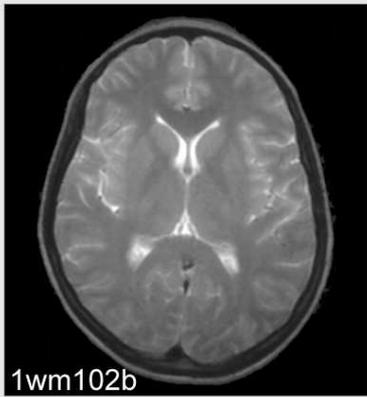
## Altersklasse 1, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



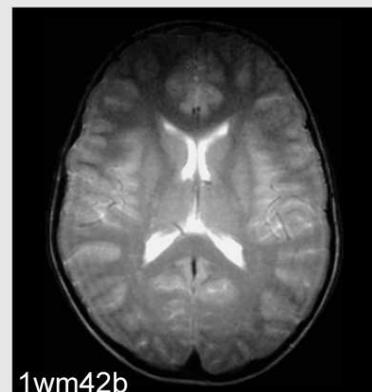
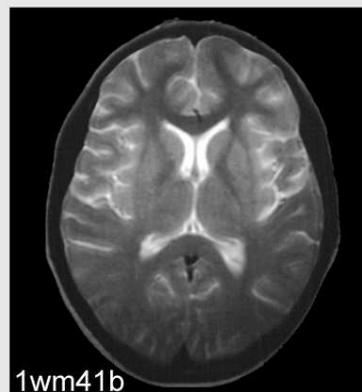
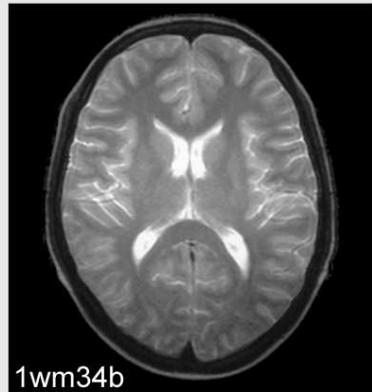
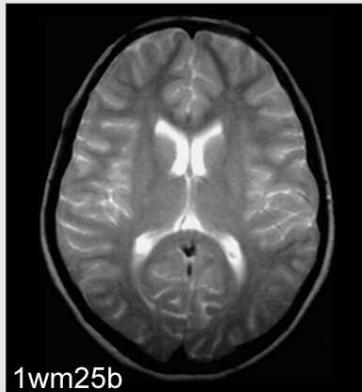
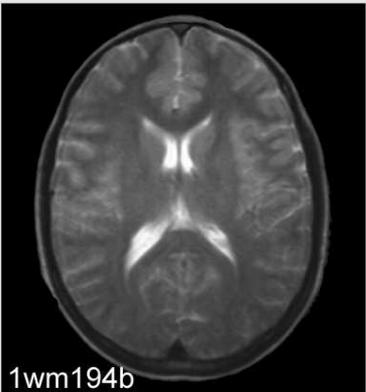
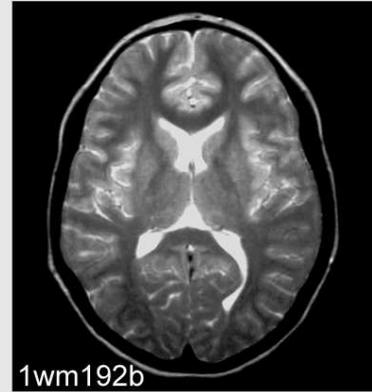
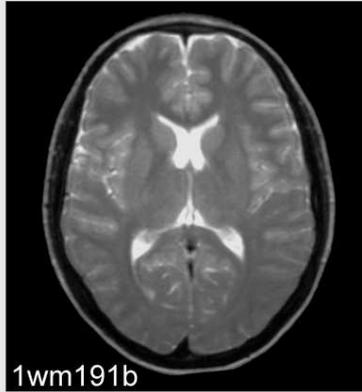
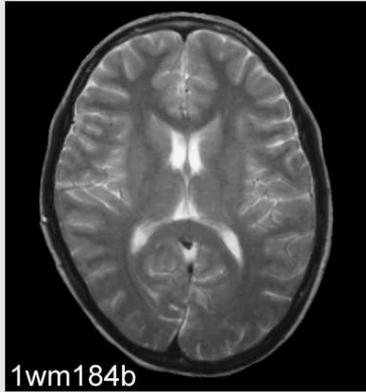
## Altersklasse 1, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



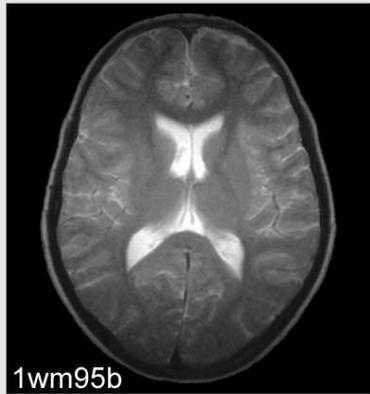
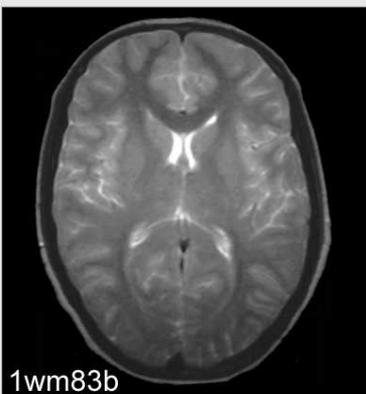
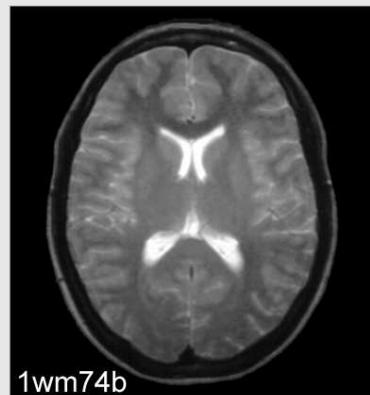
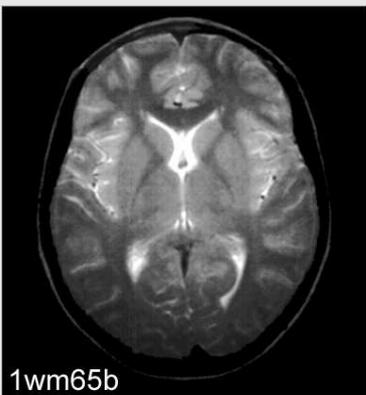
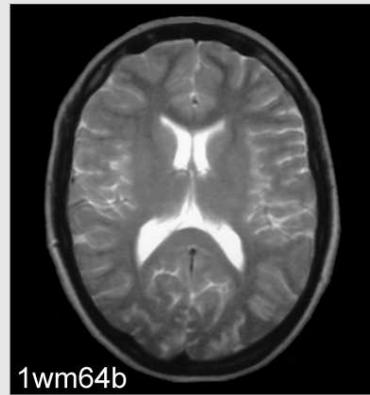
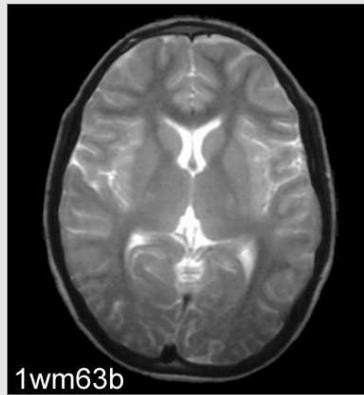
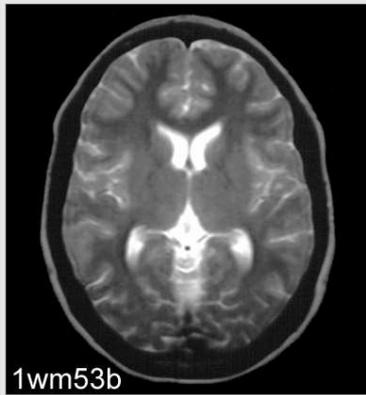
## Altersklasse 1, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



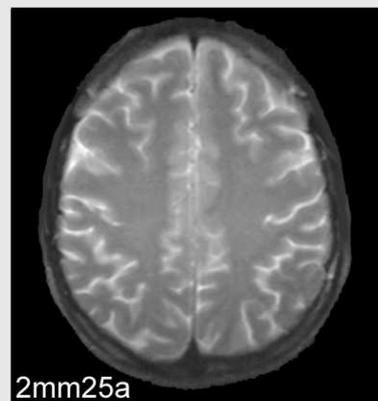
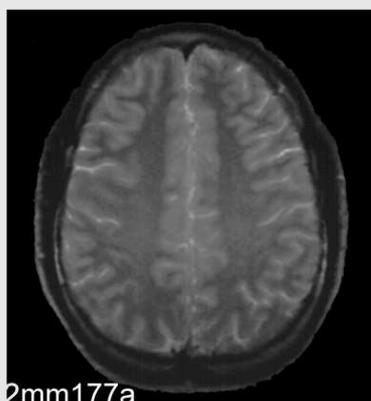
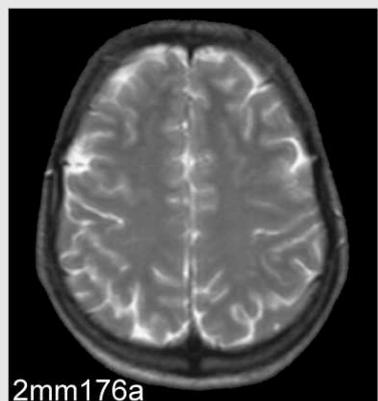
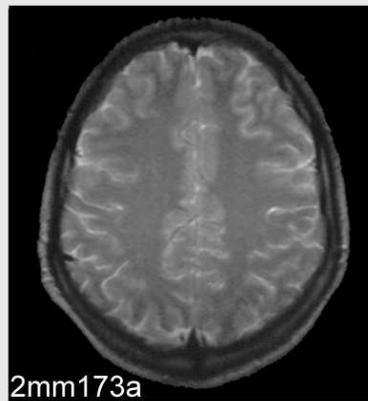
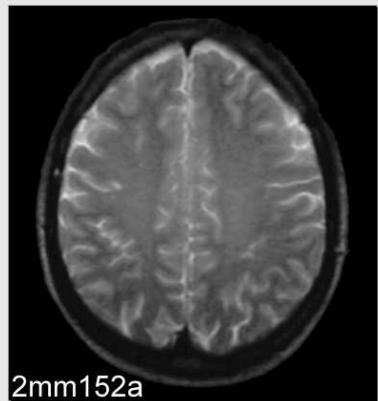
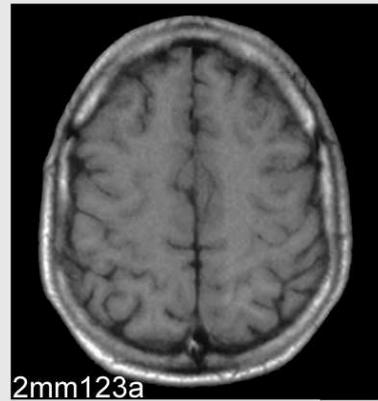
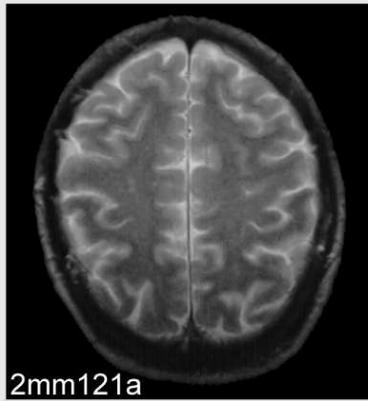
## Altersklasse 1, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



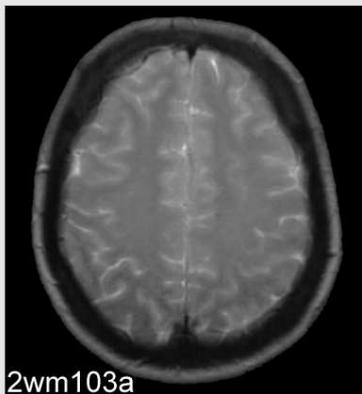
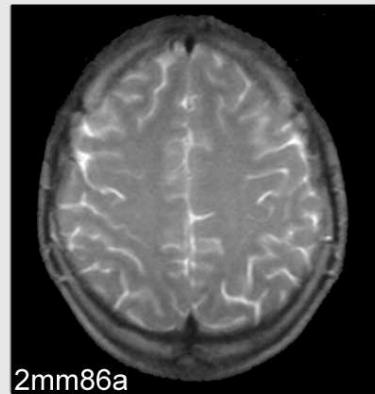
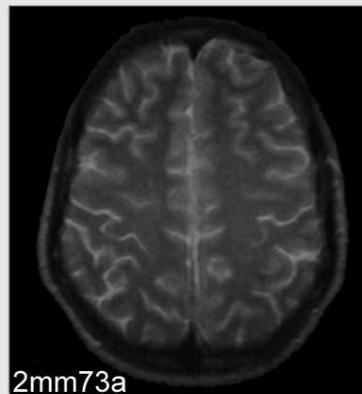
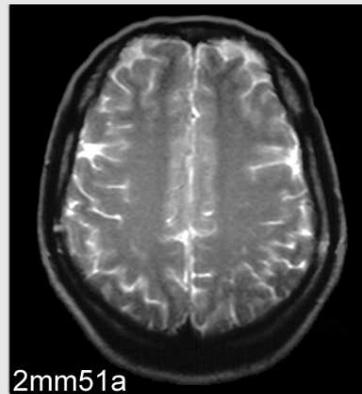
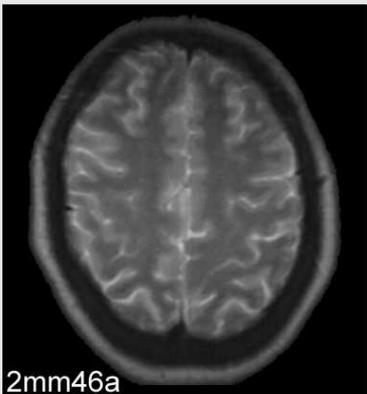
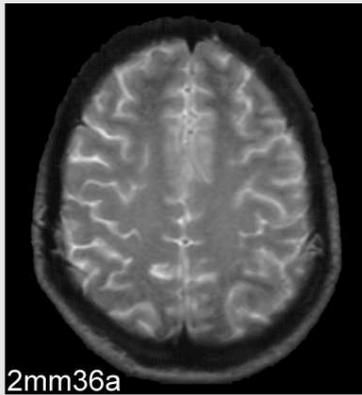
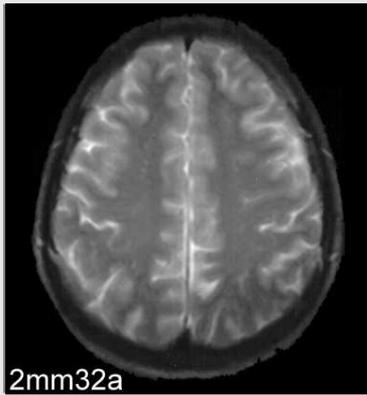
## Altersklasse 1, Ebene b, Bildtafel 5 von 5



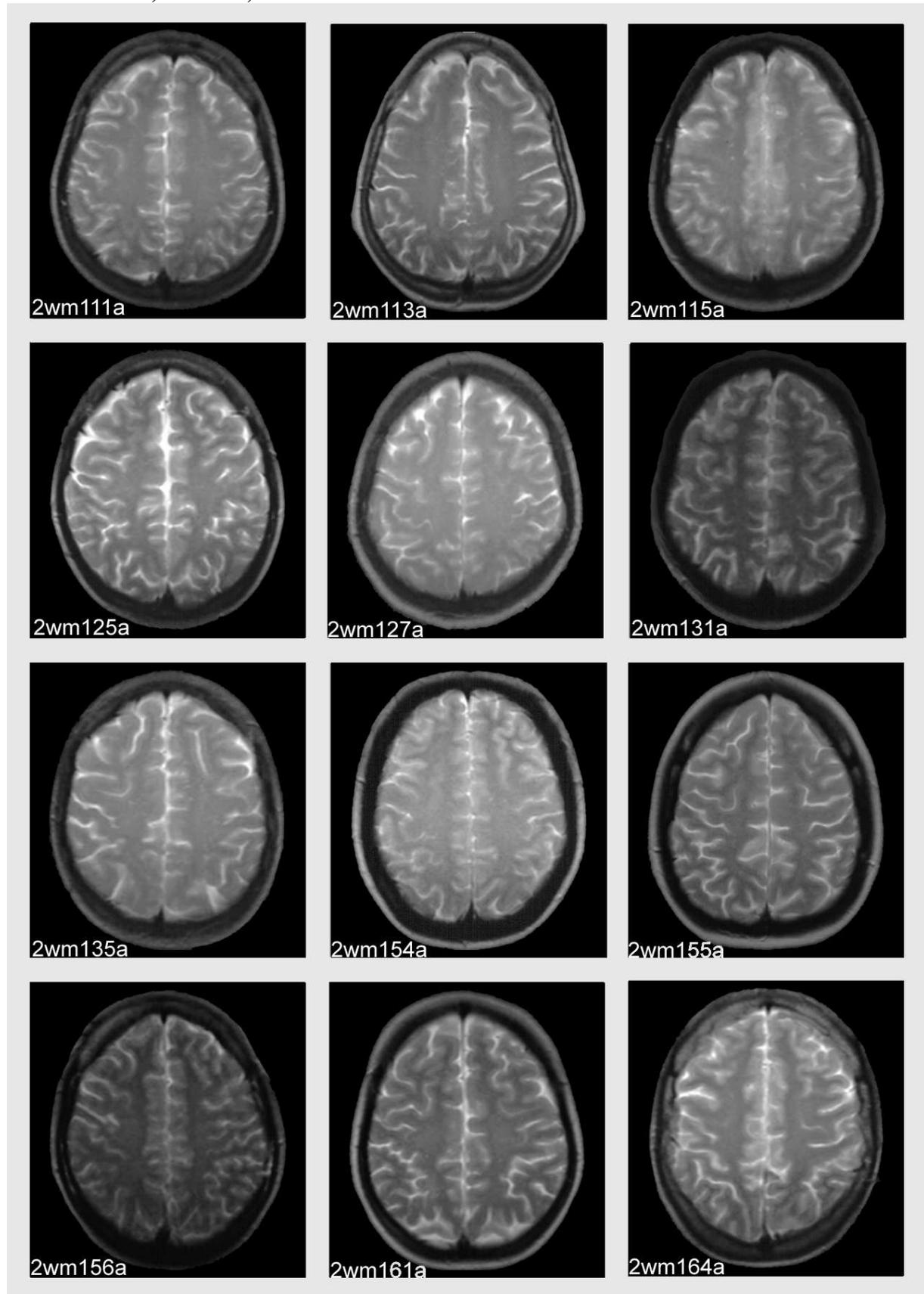
## Altersklasse 2, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



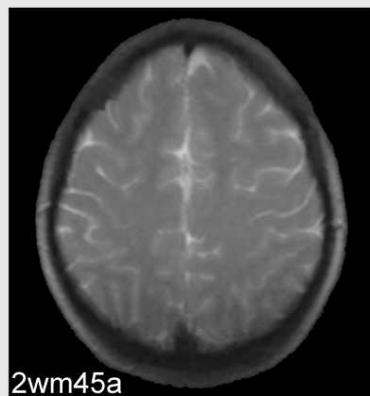
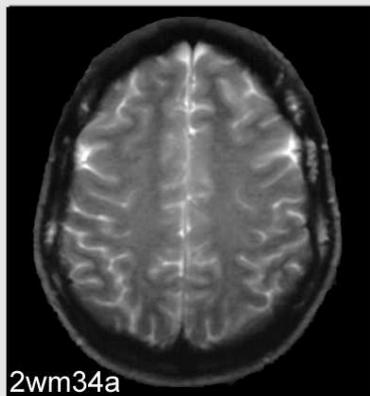
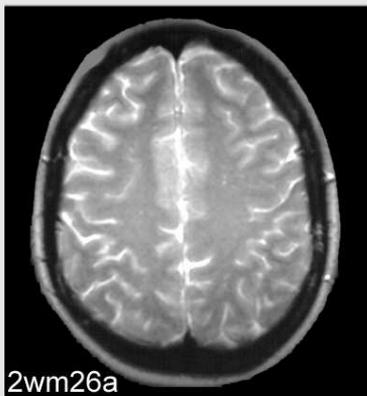
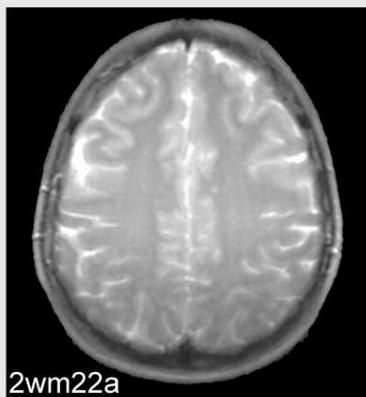
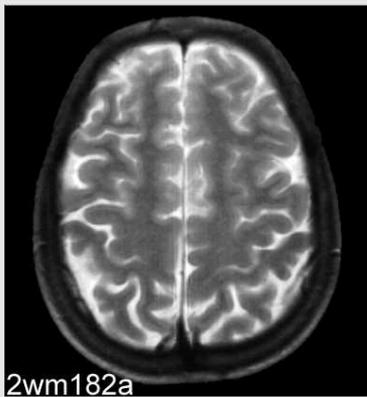
## Altersklasse 2, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



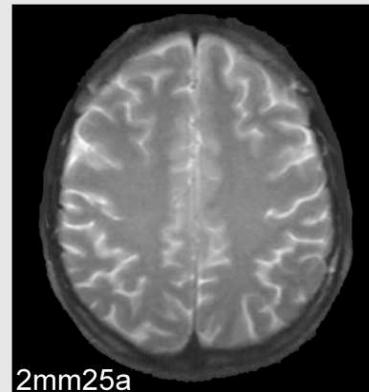
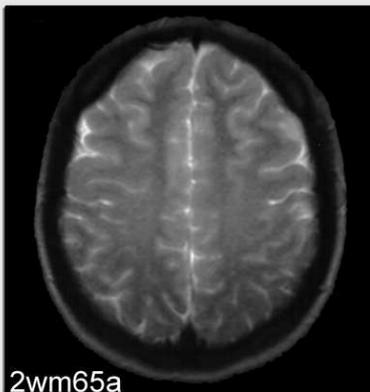
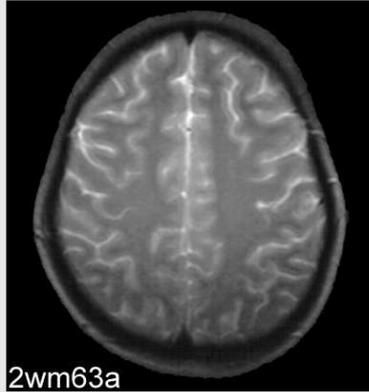
## Altersklasse 2, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



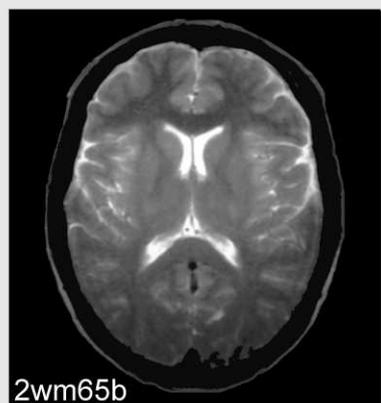
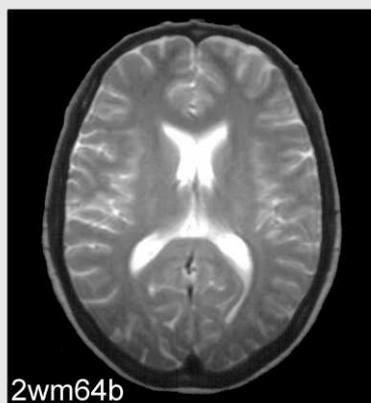
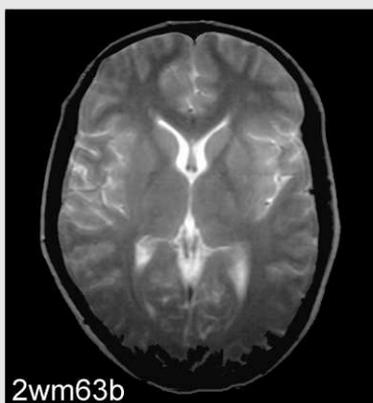
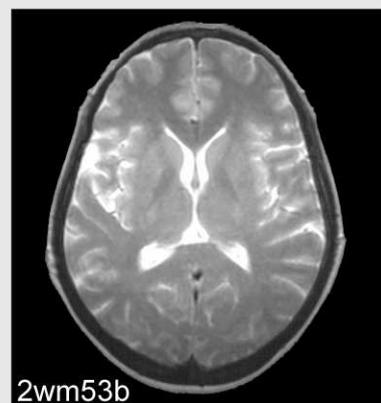
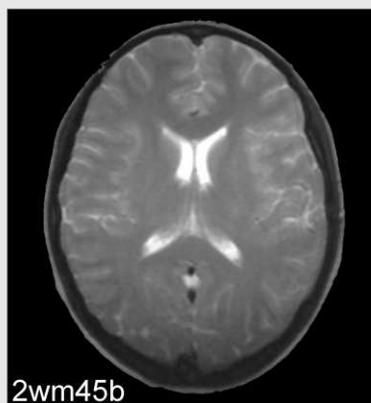
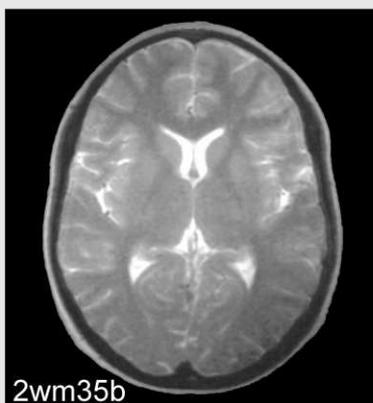
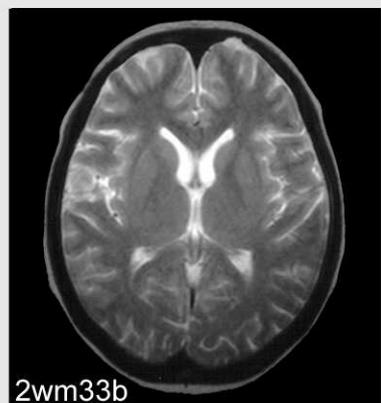
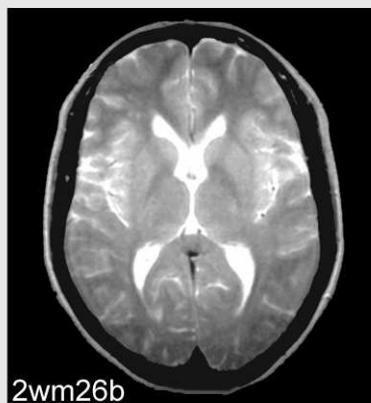
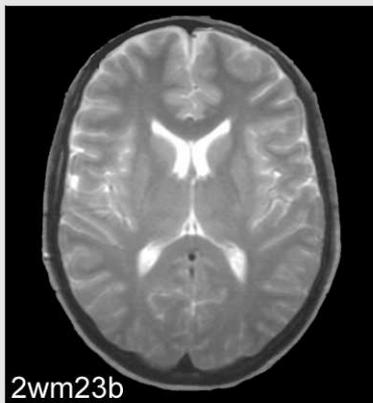
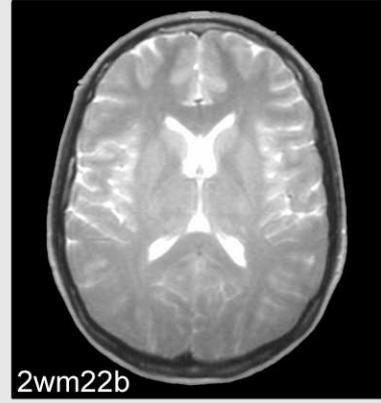
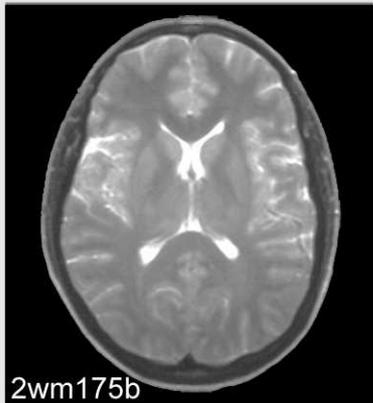
## Altersklasse 2, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



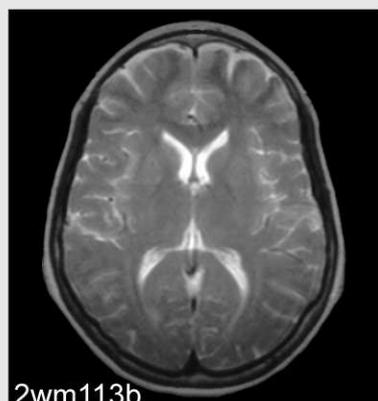
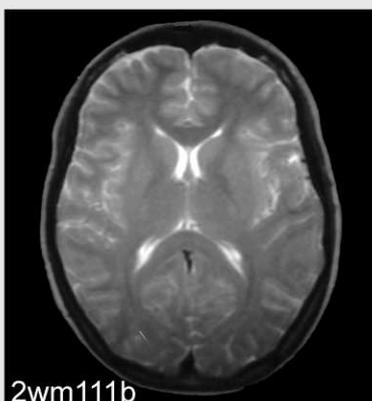
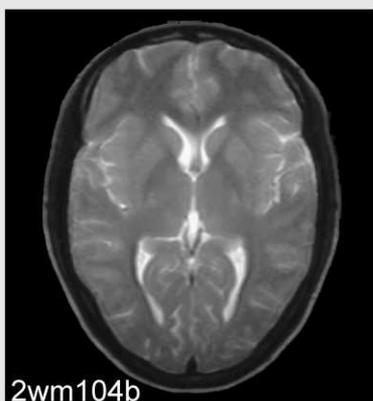
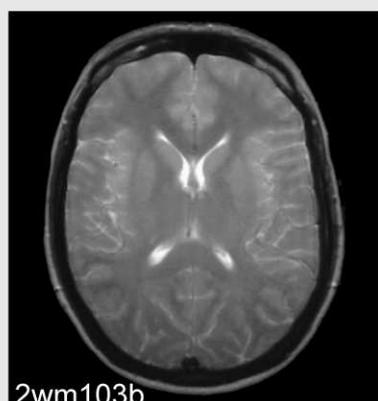
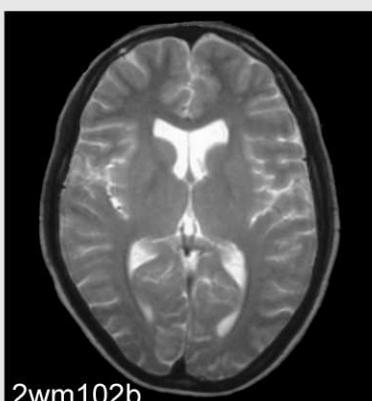
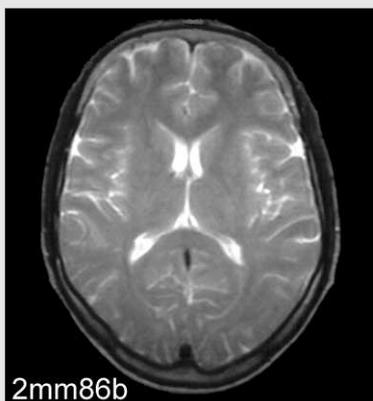
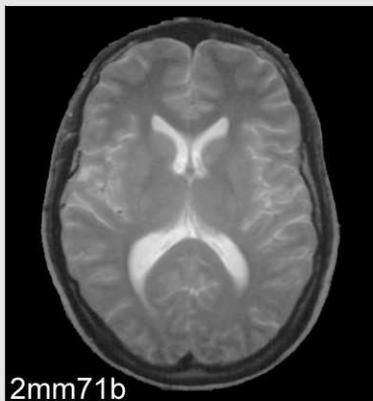
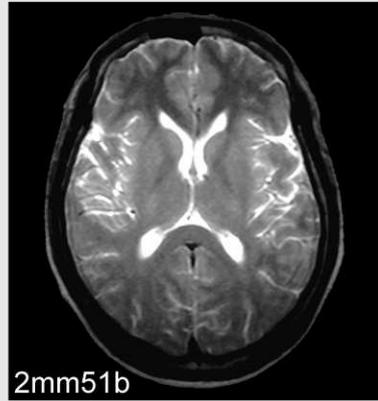
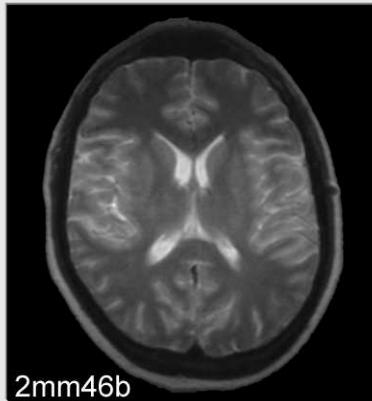
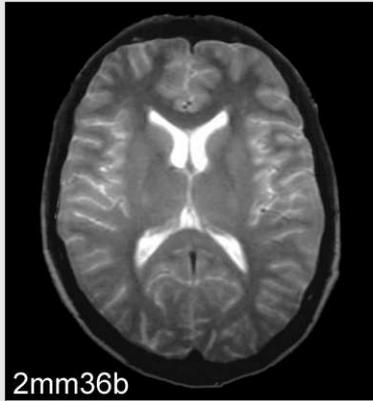
Altersklasse 2, Ebene a, Bildtafel 5 von 5



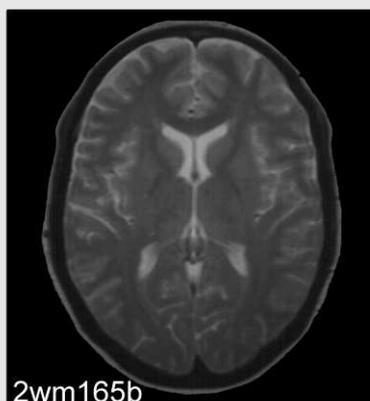
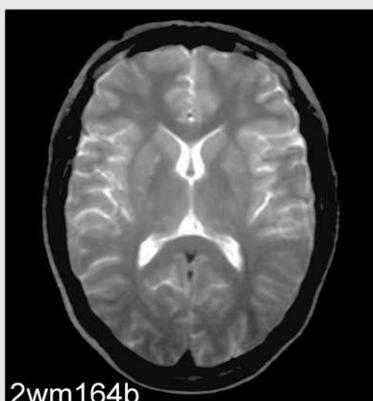
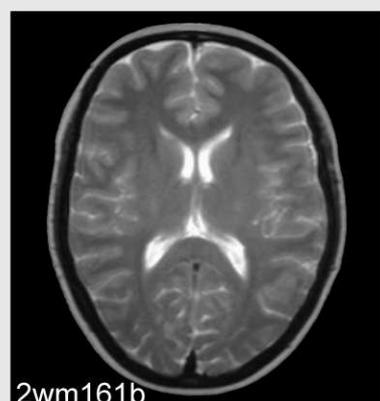
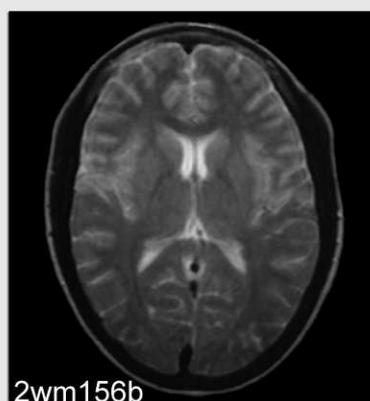
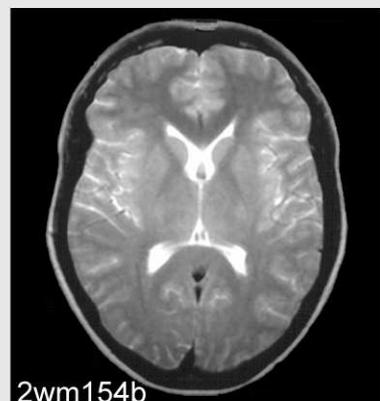
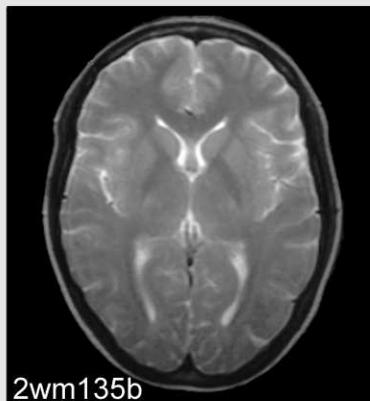
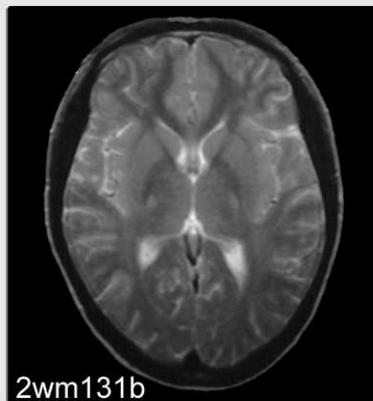
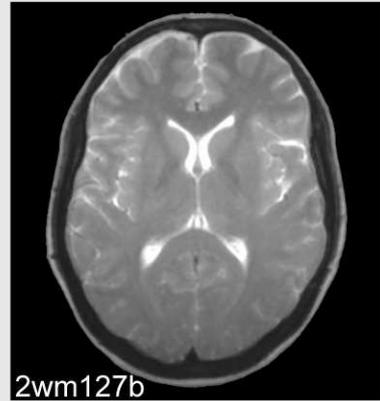
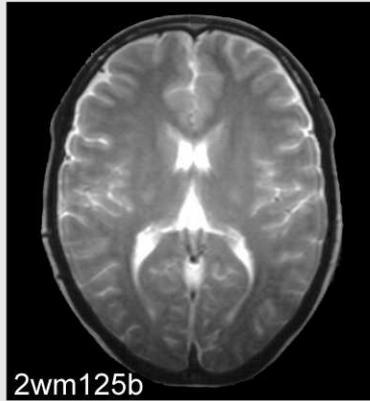
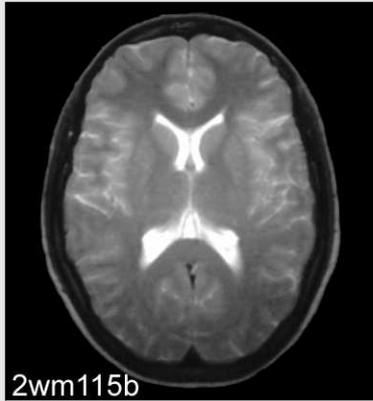
## Altersklasse 2, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



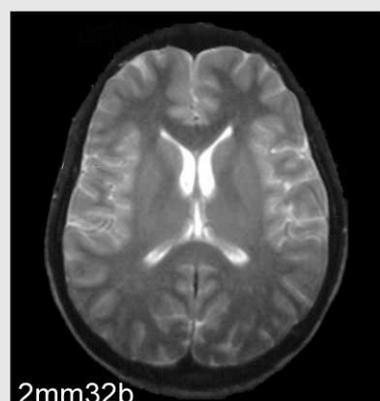
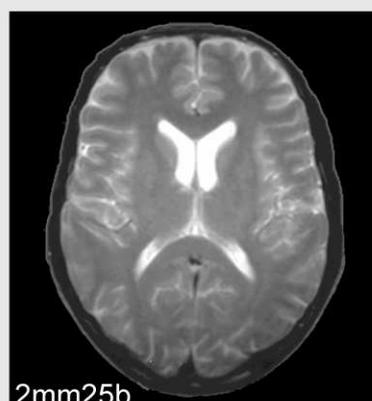
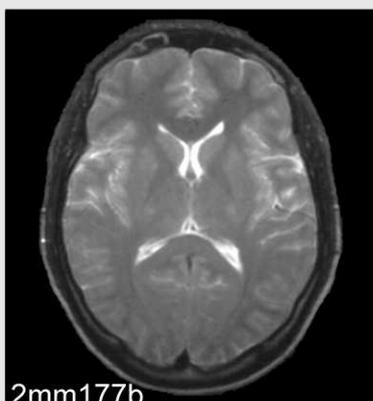
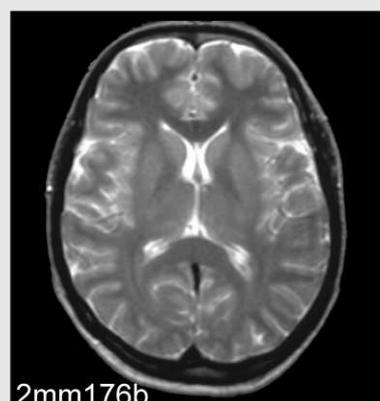
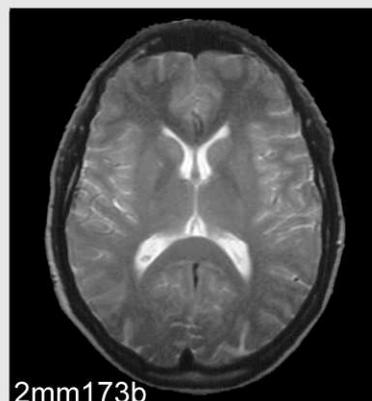
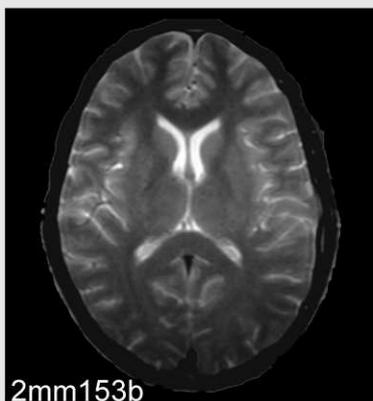
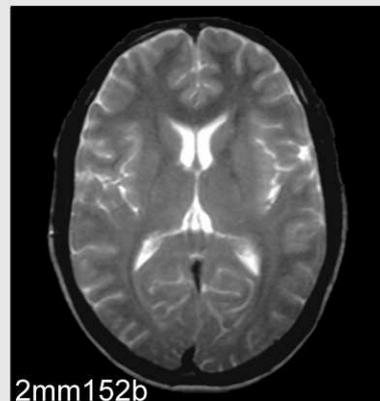
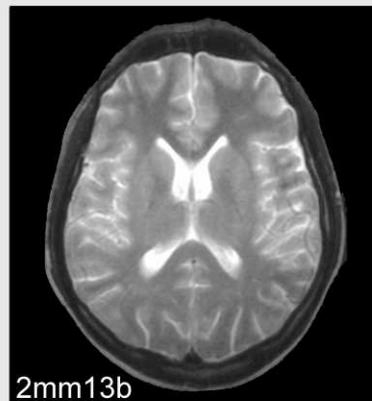
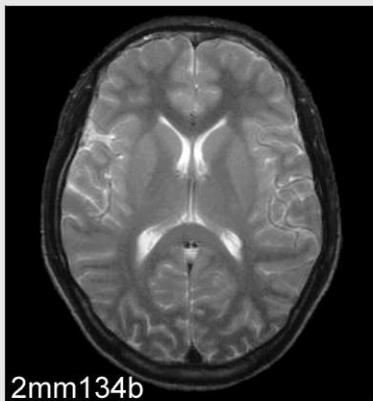
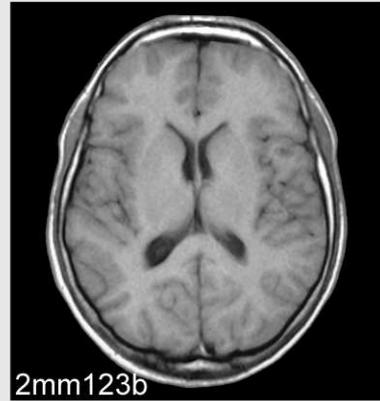
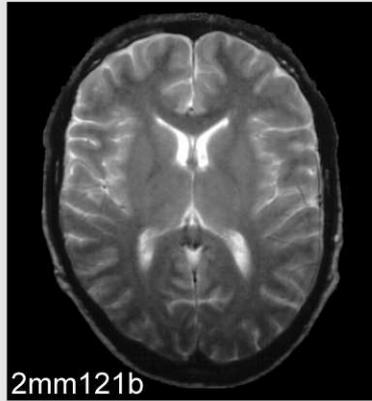
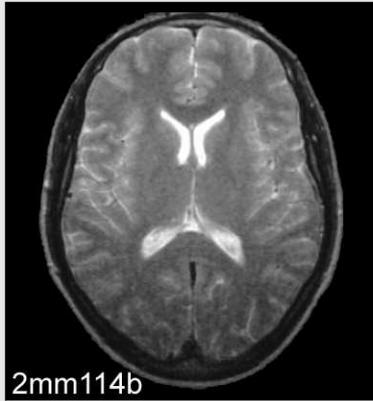
## Altersklasse 2, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



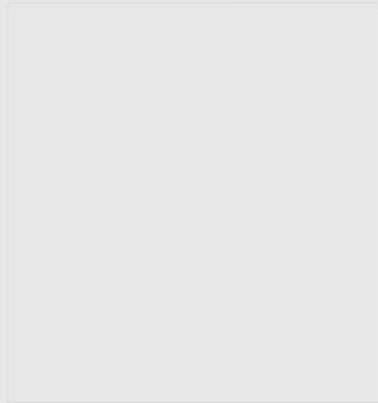
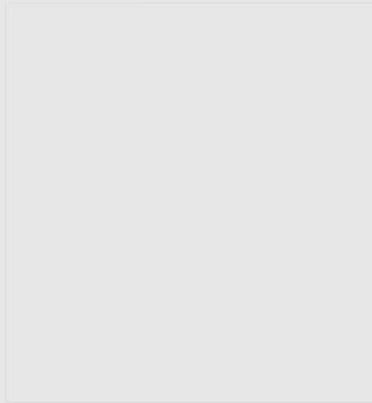
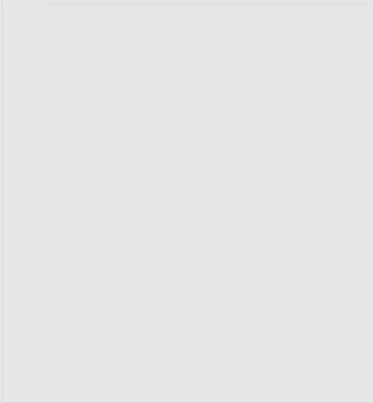
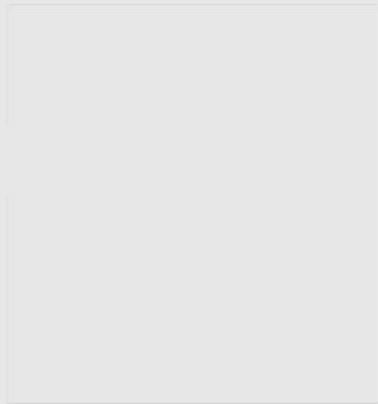
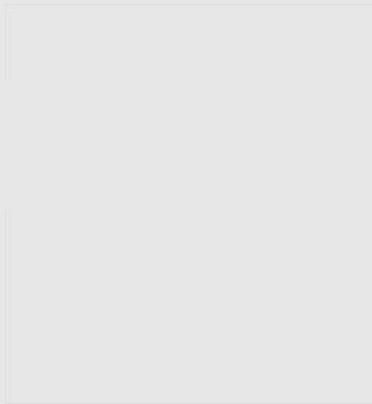
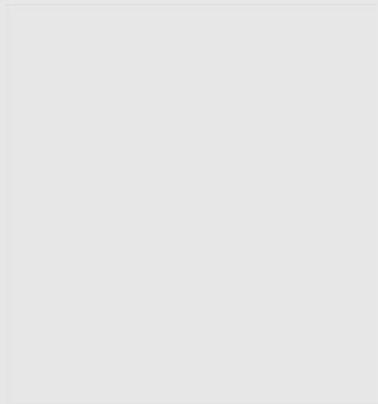
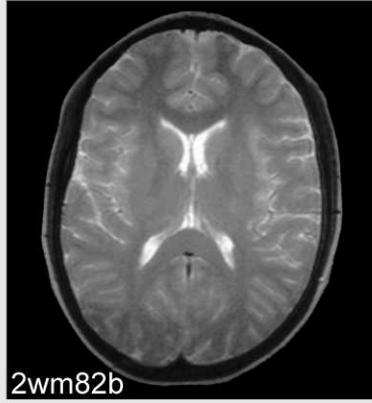
## Altersklasse 2, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



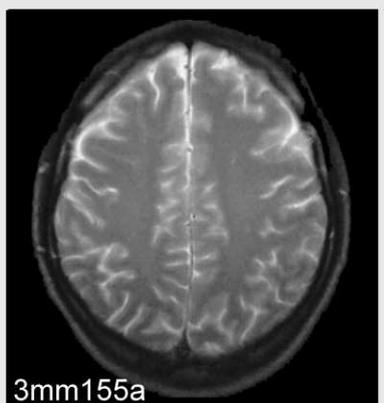
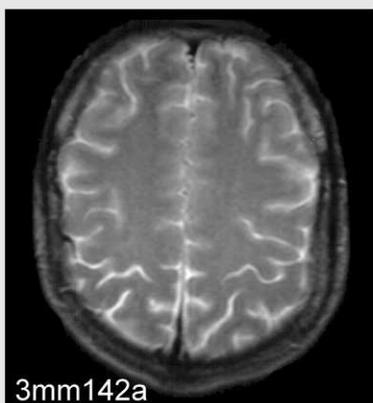
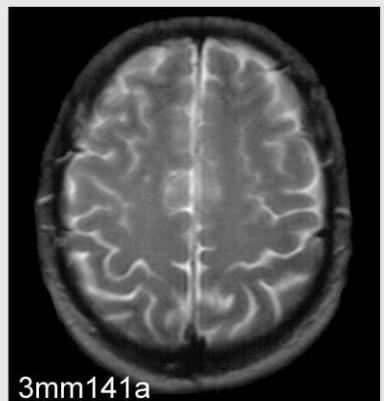
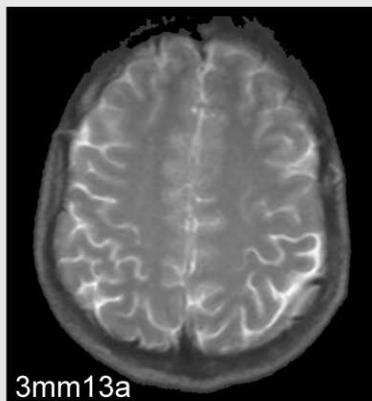
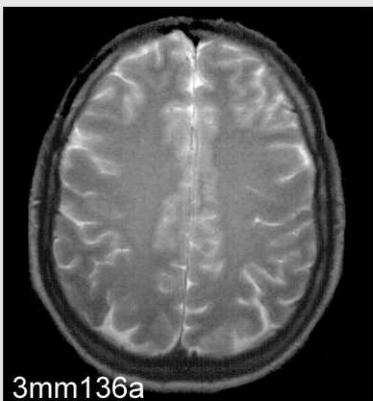
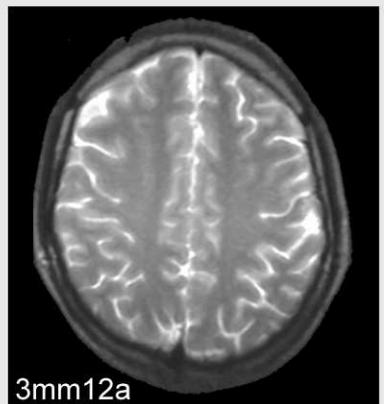
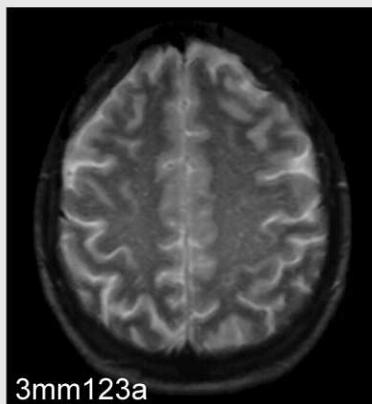
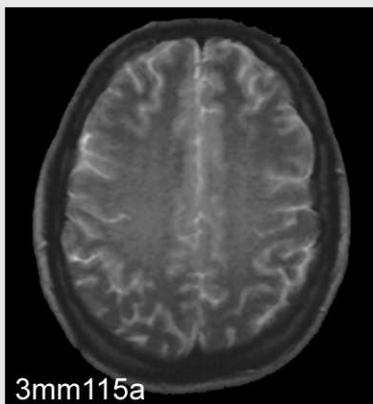
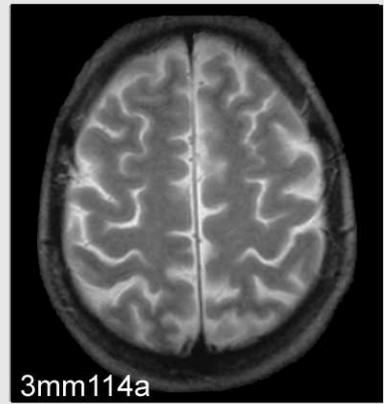
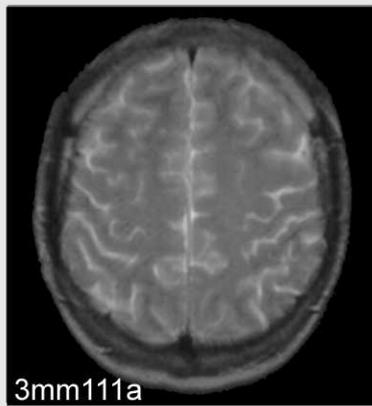
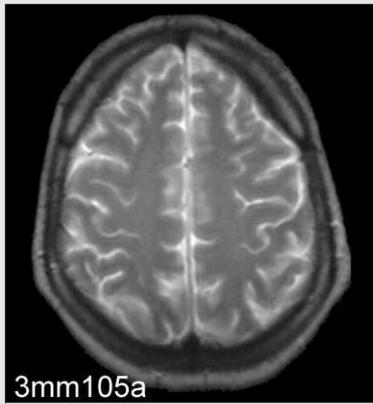
## Altersklasse 2, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



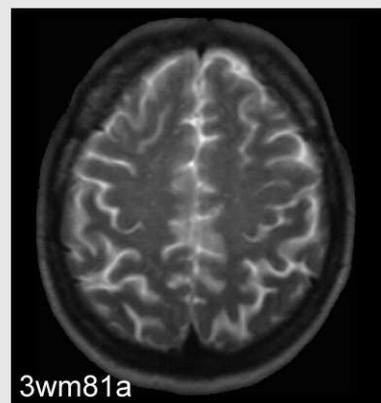
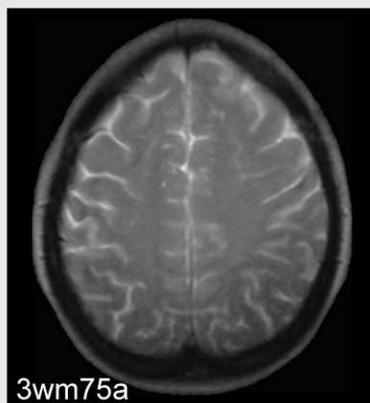
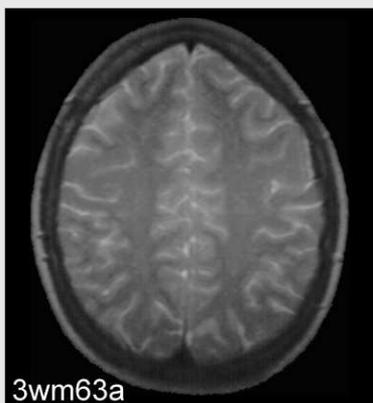
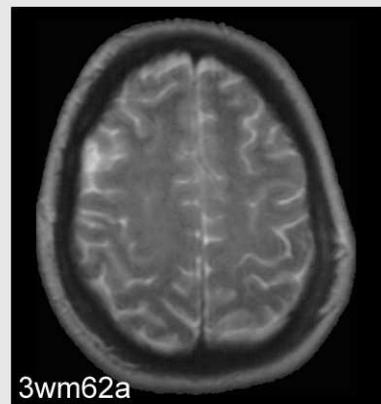
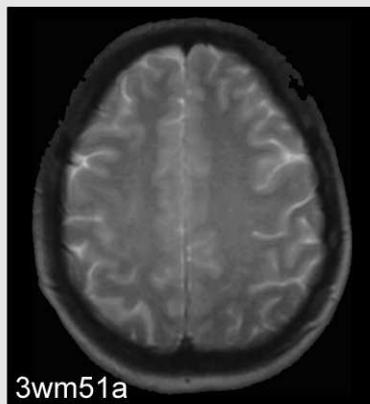
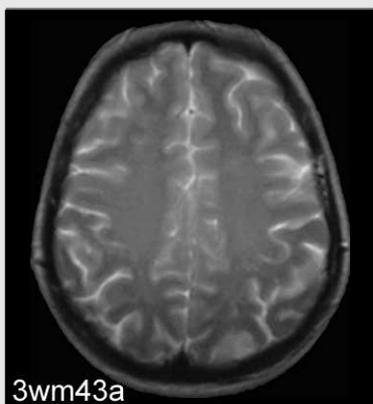
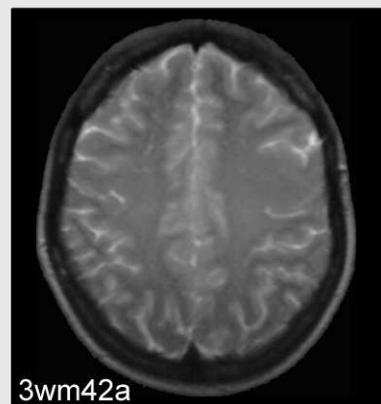
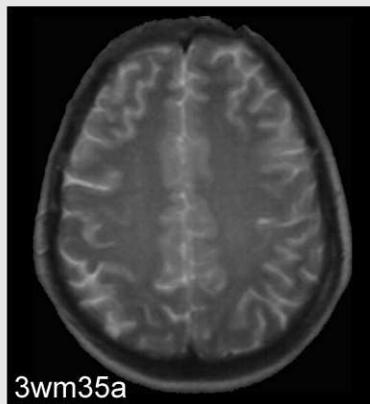
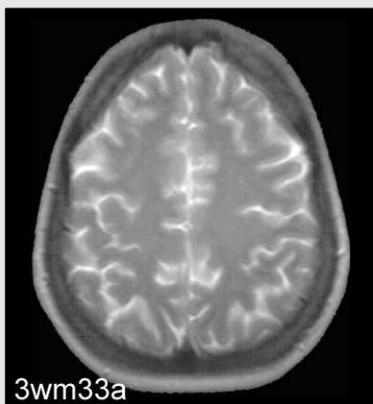
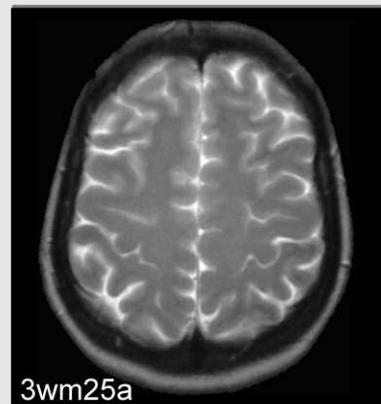
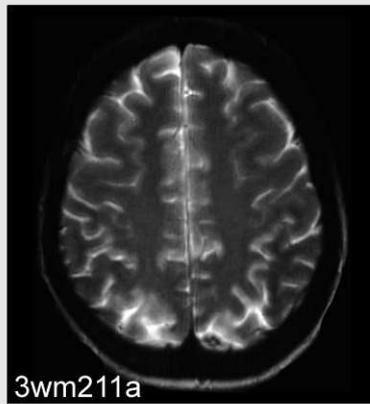
**Altersklasse 2, Ebene b, Bildtafel 5 von 5**



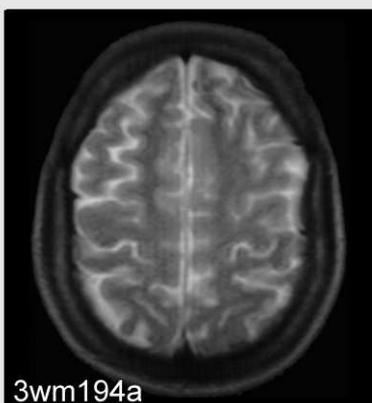
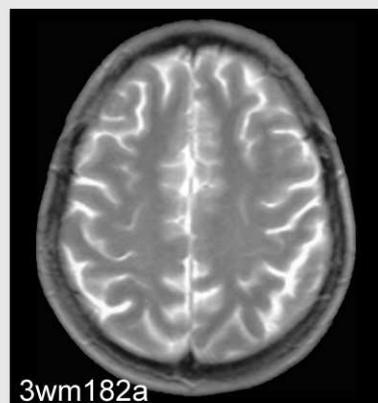
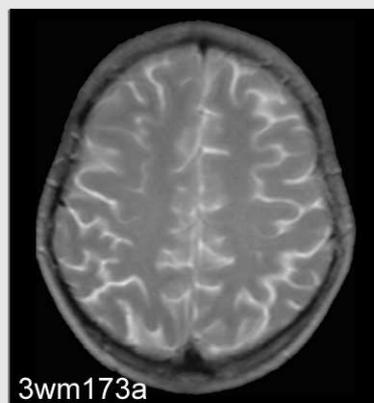
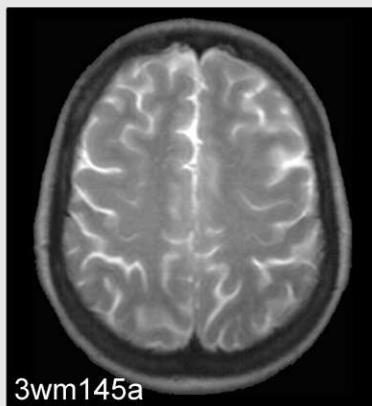
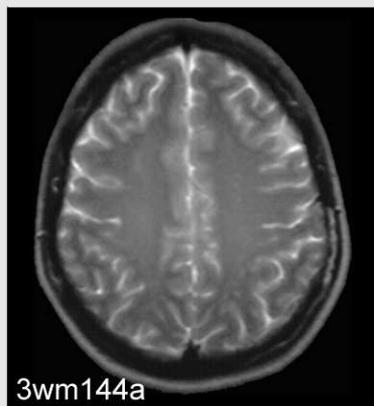
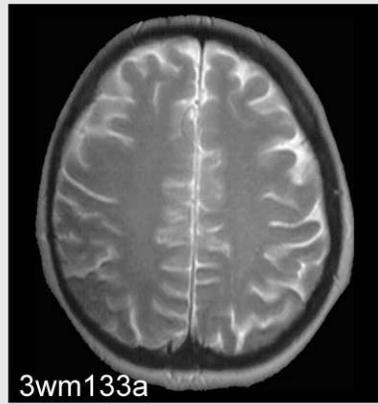
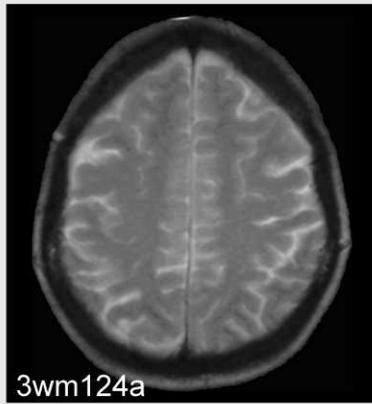
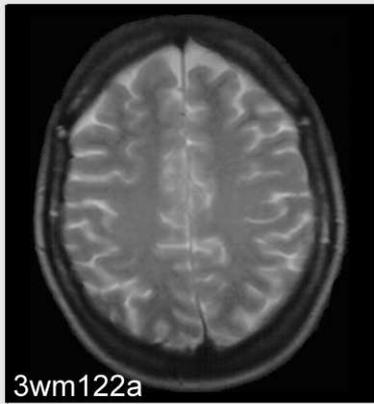
## Altersklasse 3, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



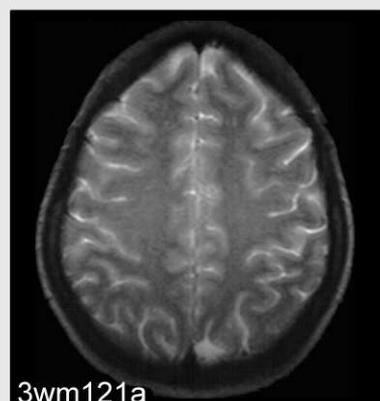
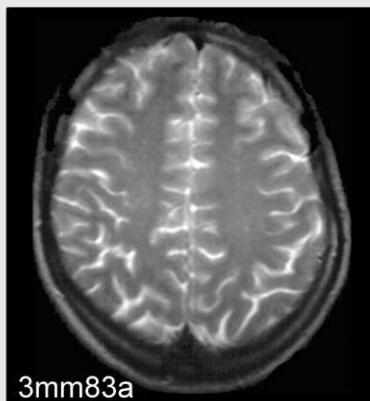
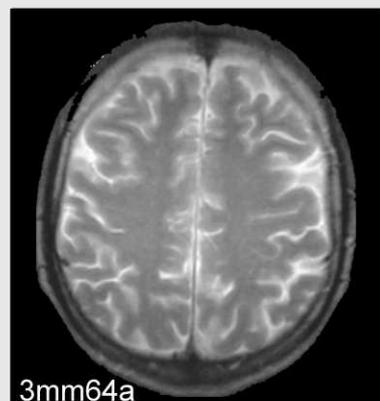
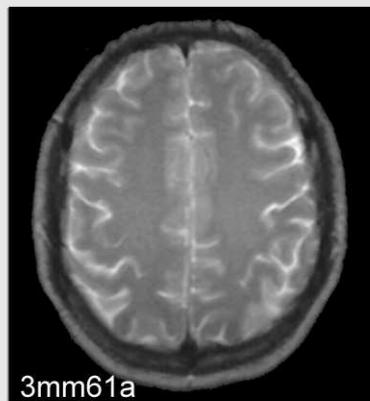
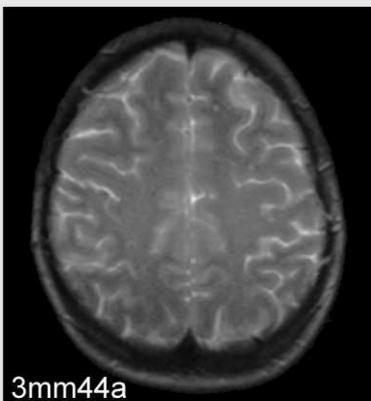
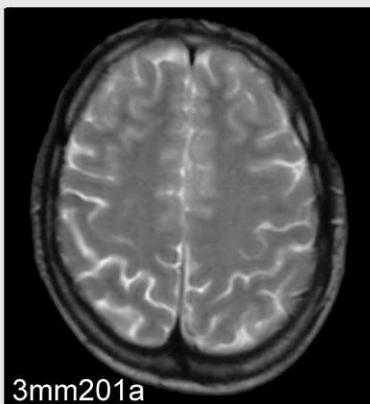
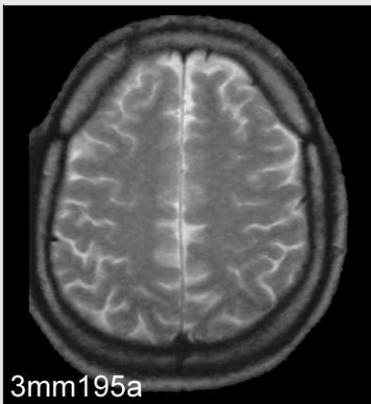
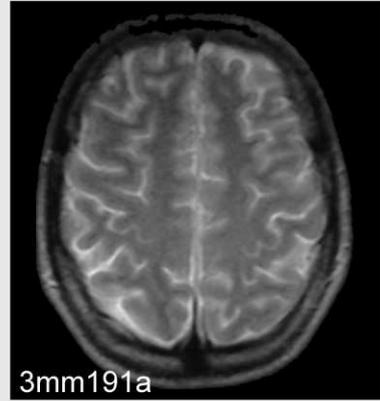
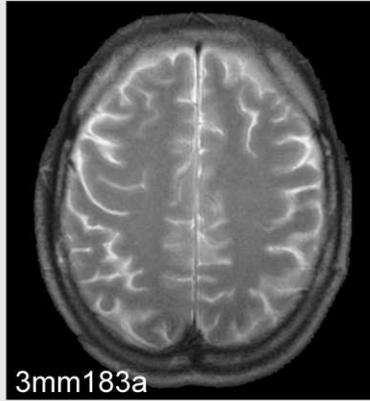
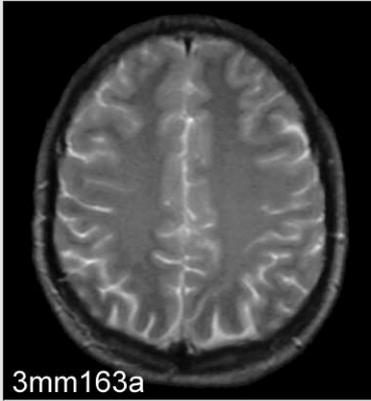
## Altersklasse 3, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



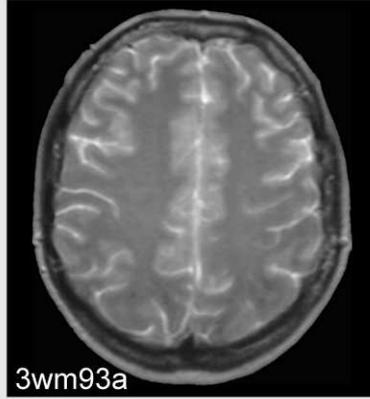
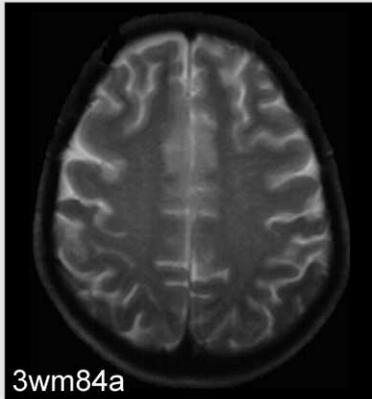
## Altersklasse 3, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



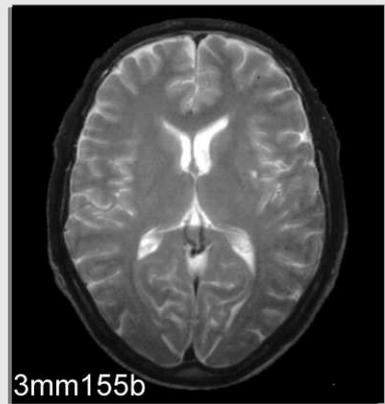
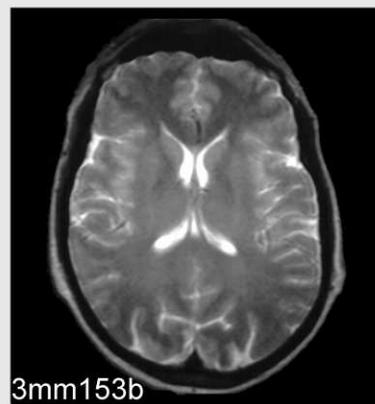
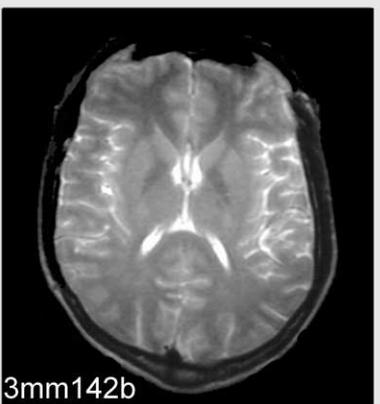
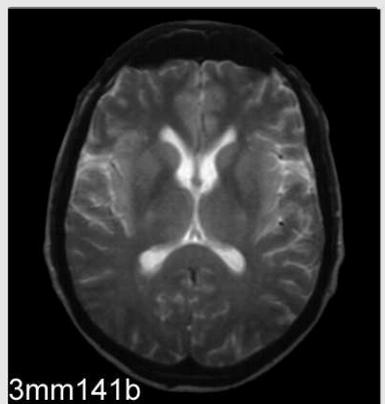
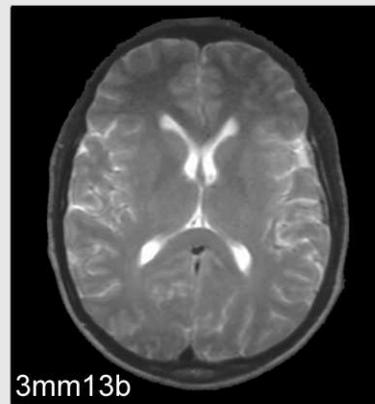
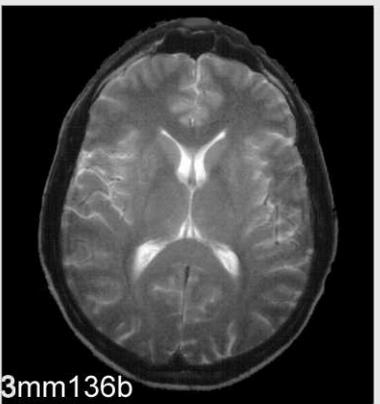
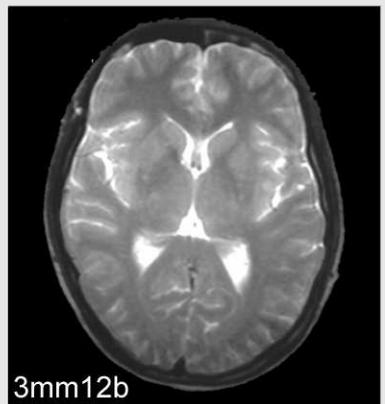
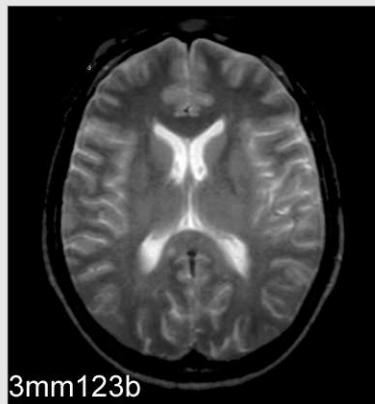
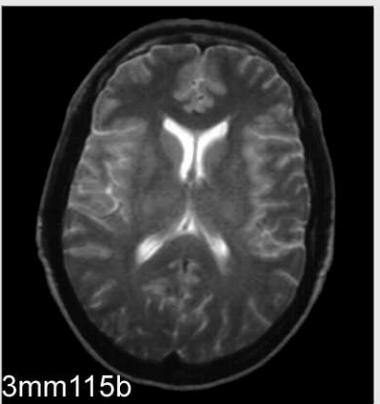
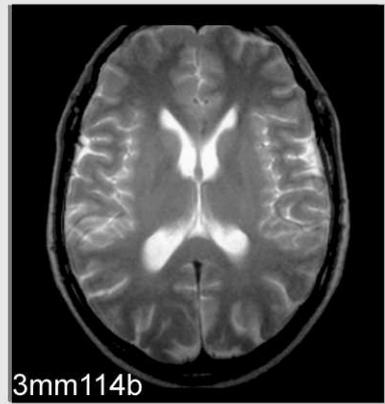
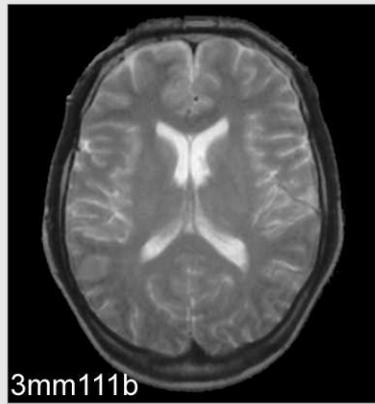
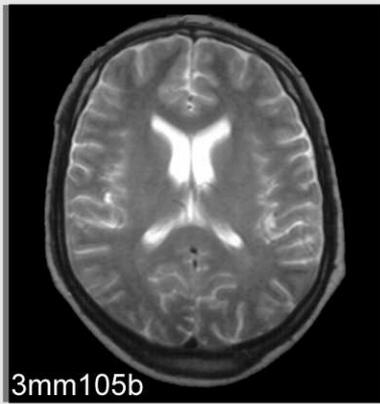
## Altersklasse 3, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



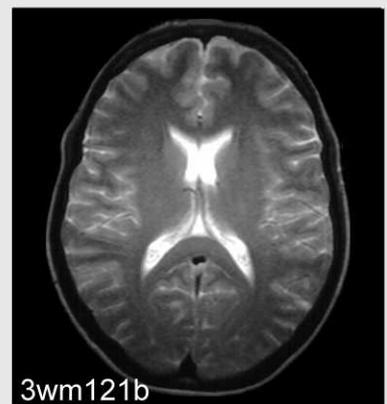
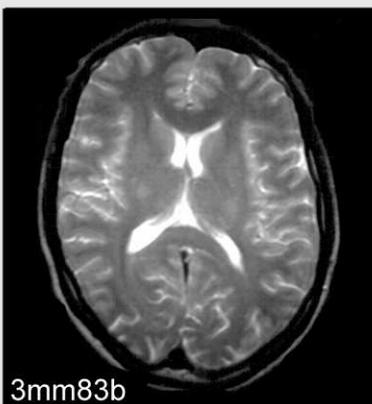
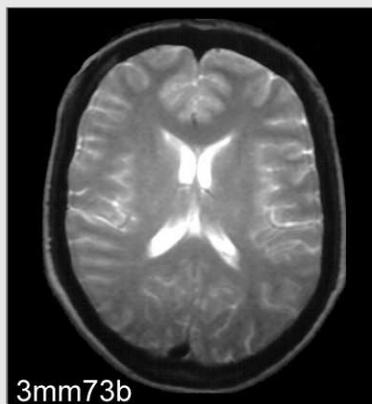
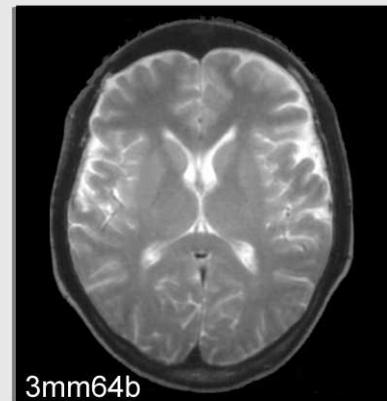
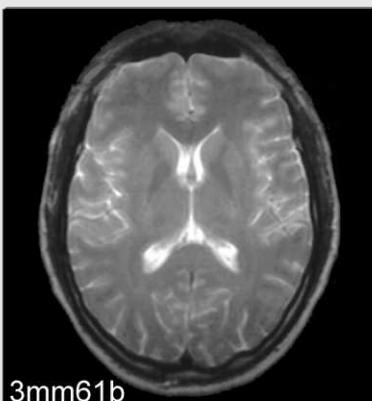
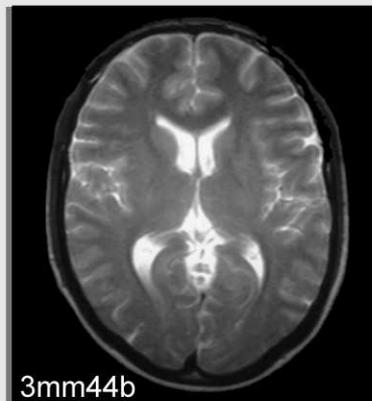
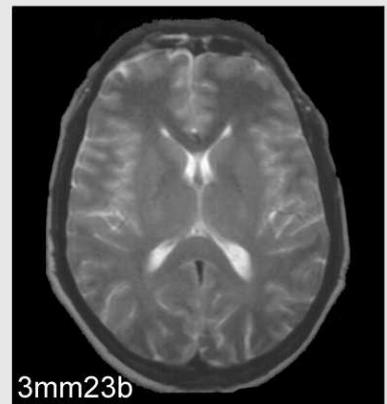
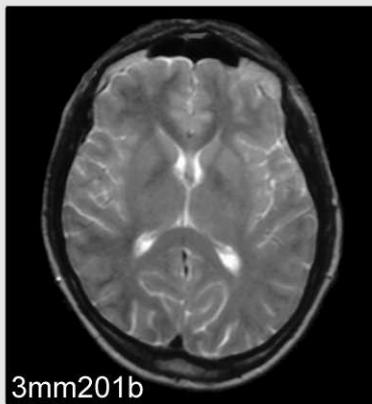
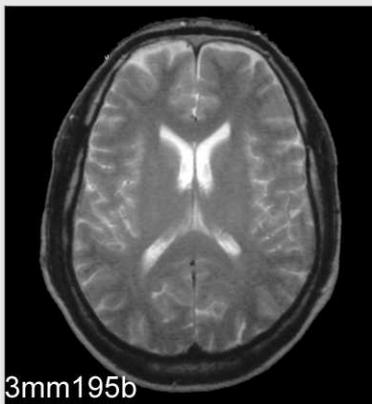
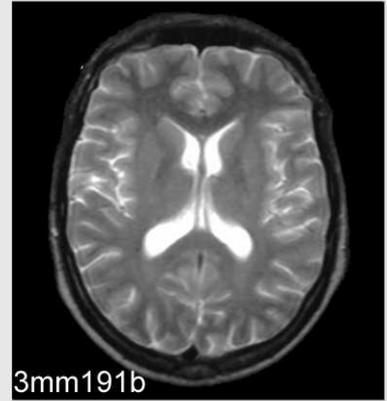
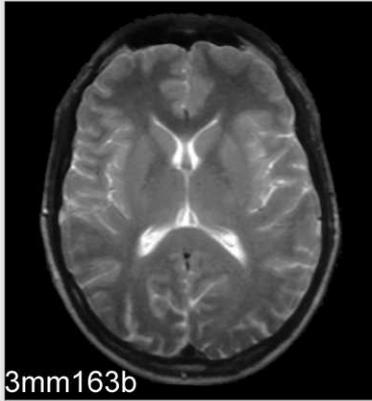
**Altersklasse 3, Ebene a, Bildtafel 5 von 5**



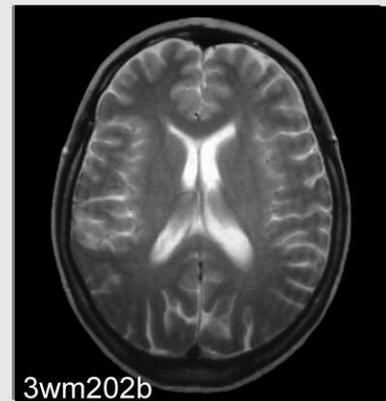
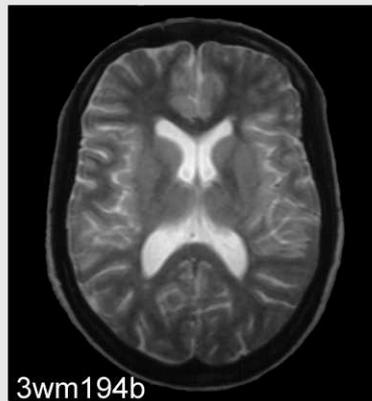
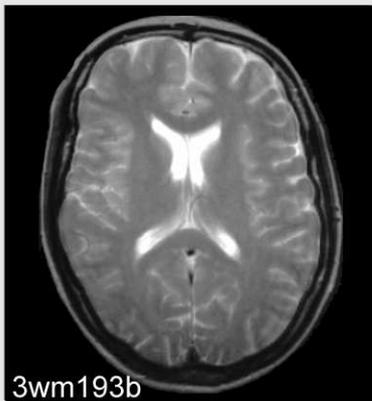
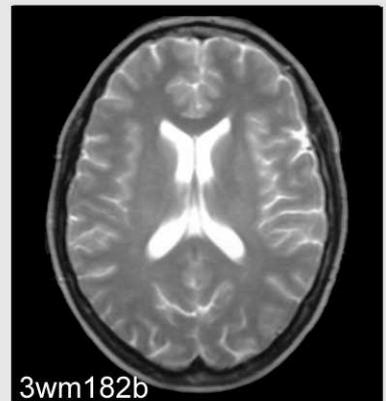
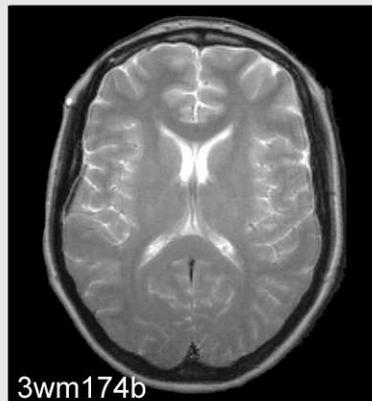
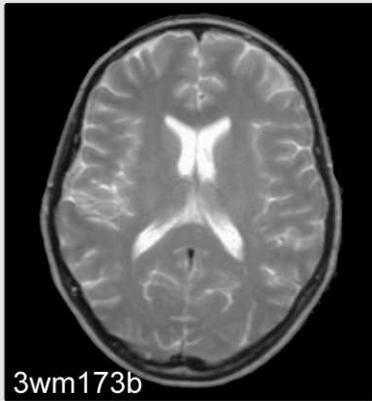
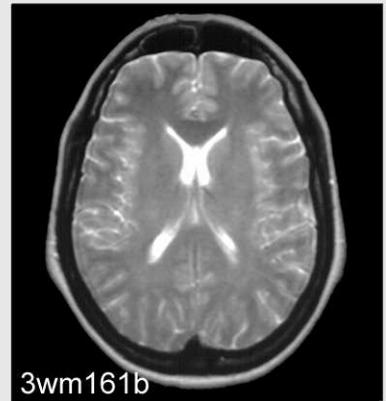
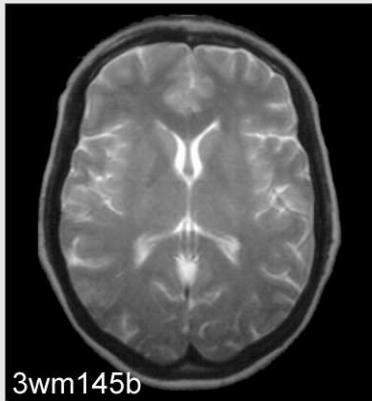
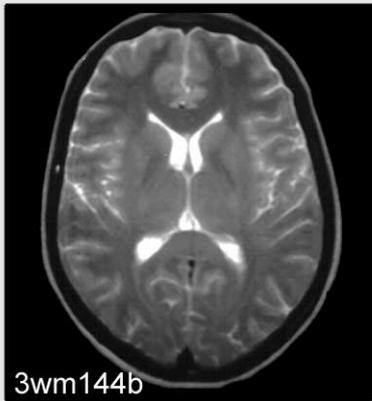
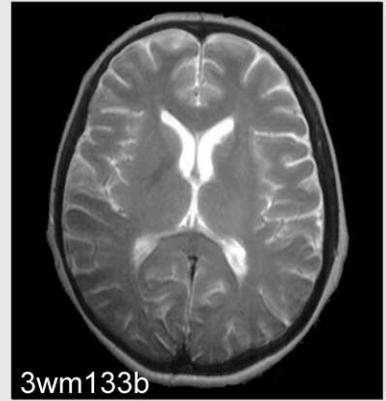
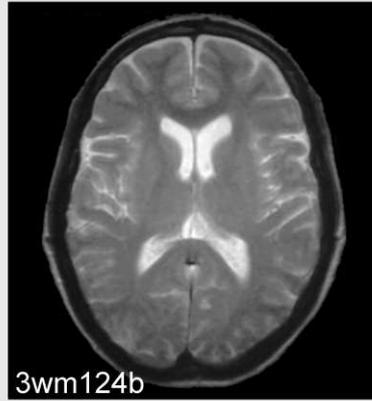
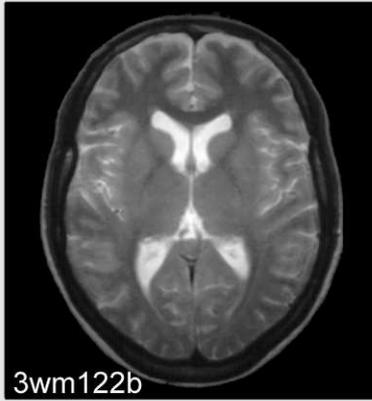
Altersklasse 3, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



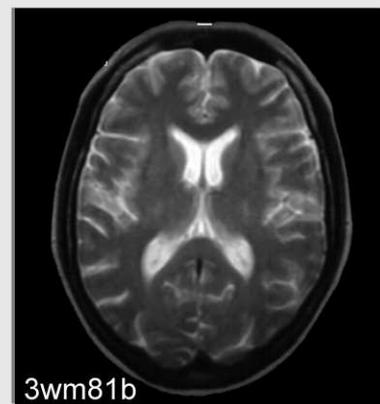
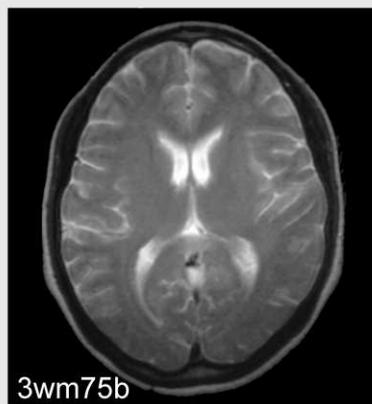
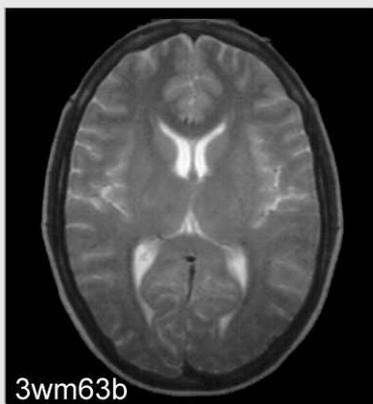
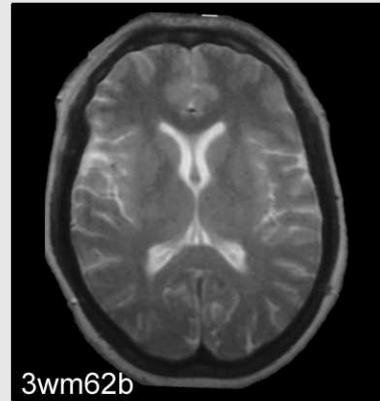
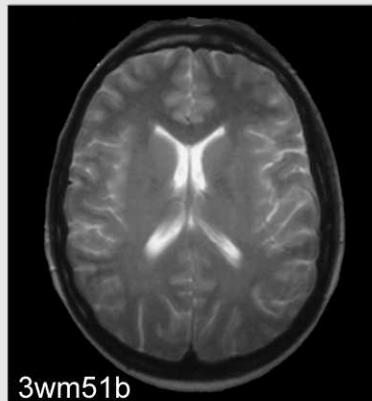
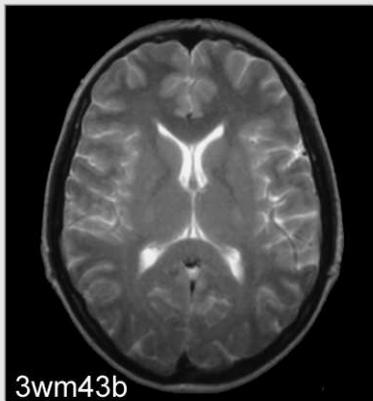
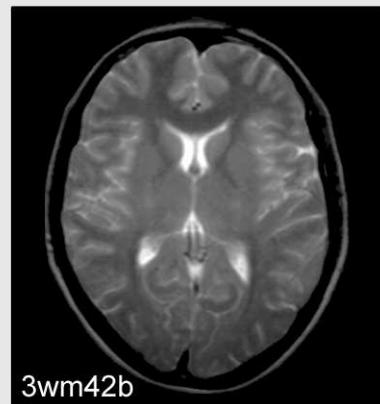
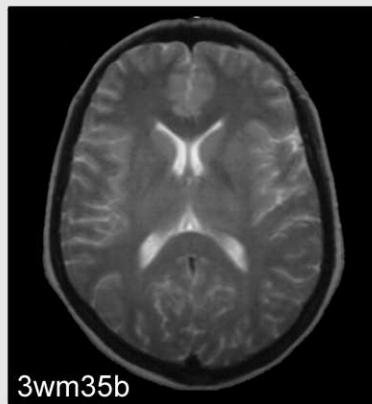
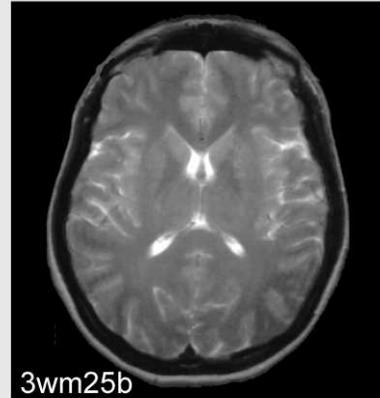
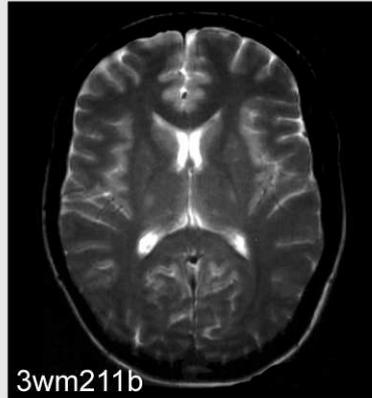
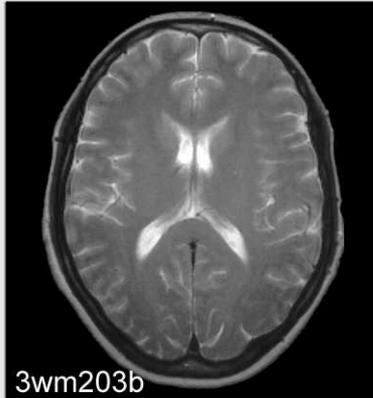
## Altersklasse 3, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



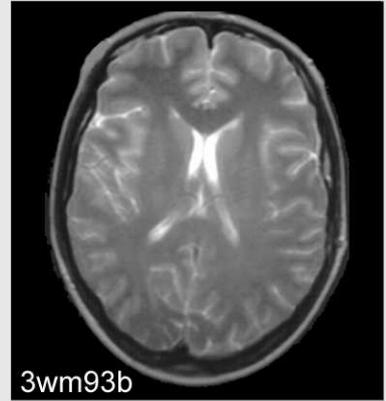
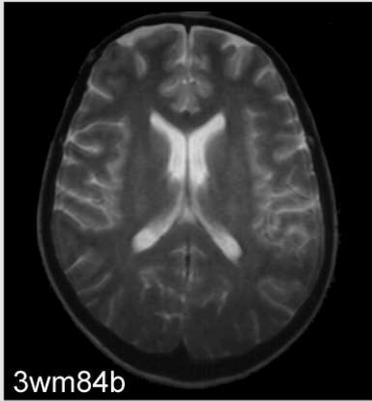
Altersklasse 3, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



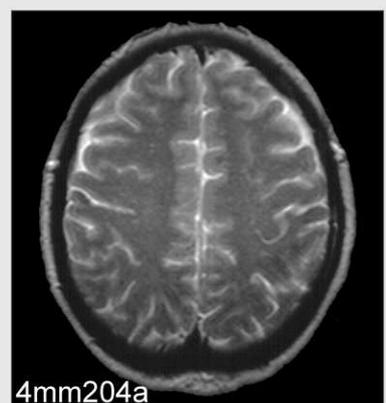
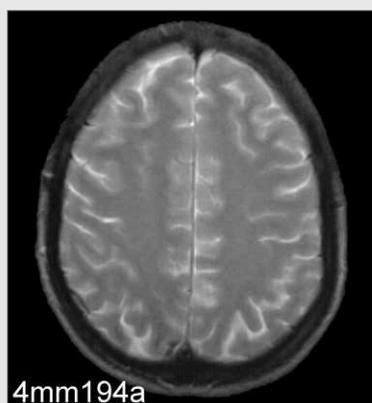
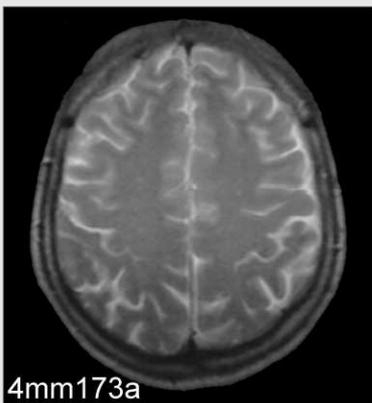
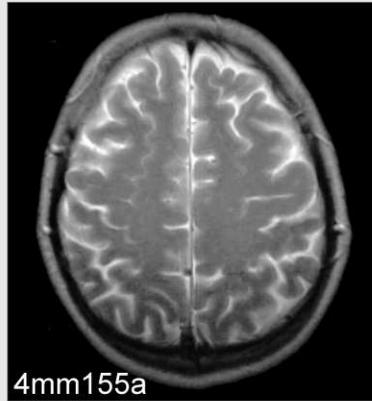
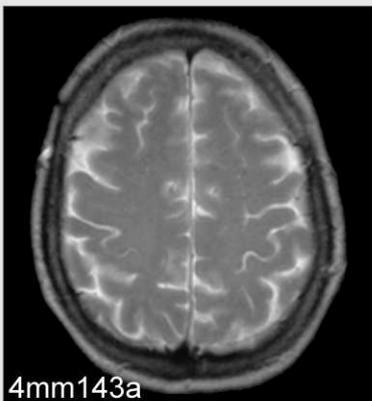
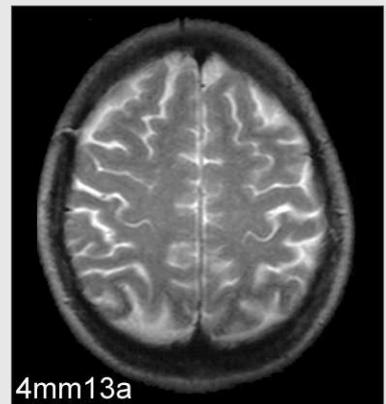
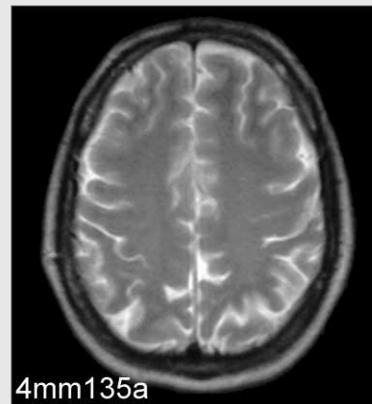
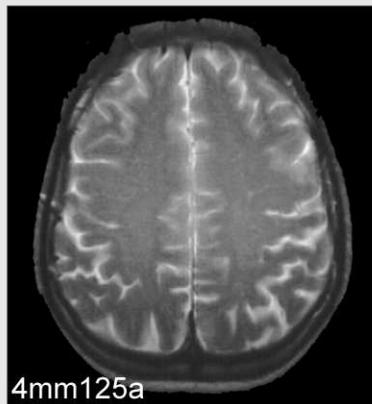
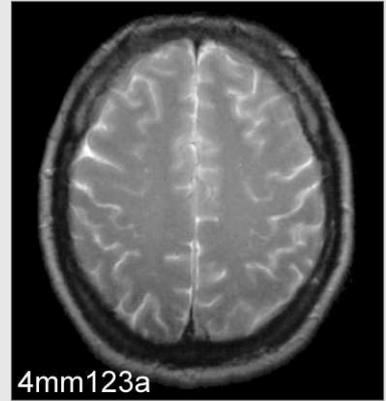
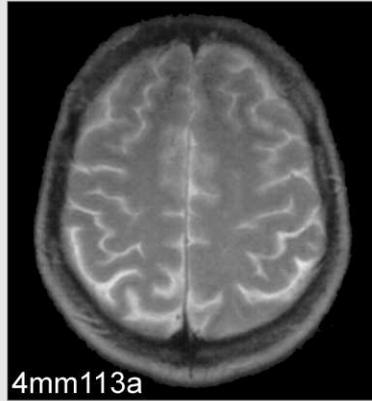
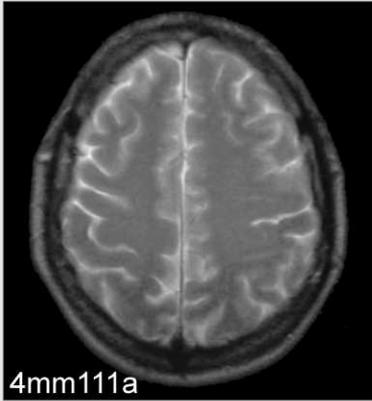
## Altersklasse 3, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



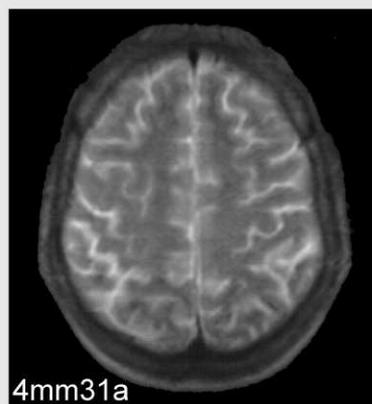
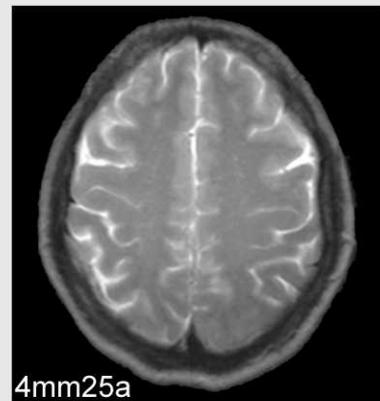
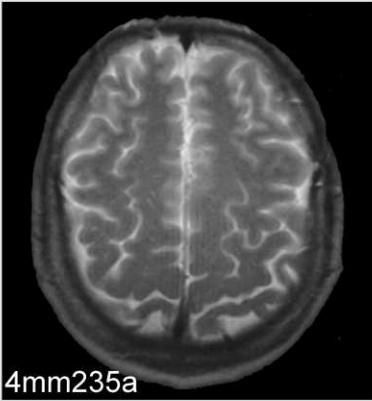
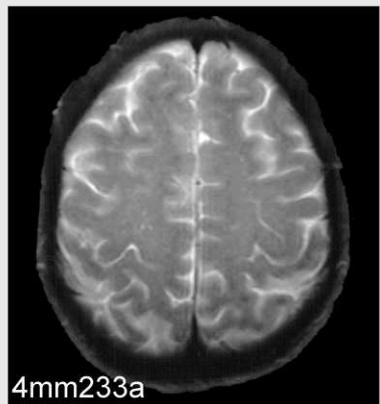
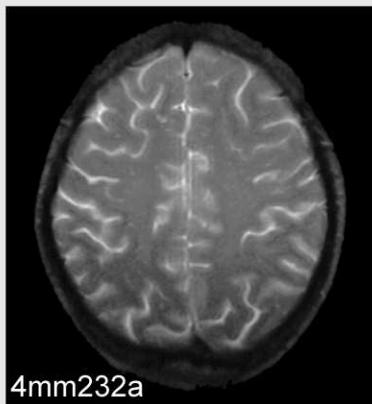
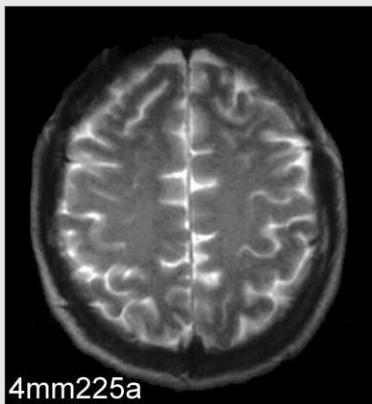
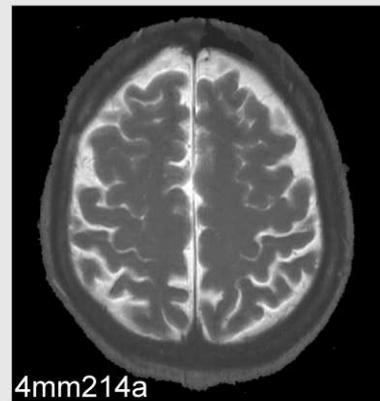
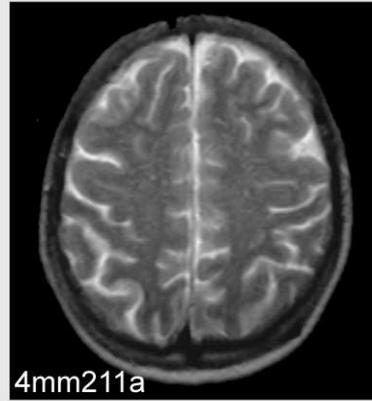
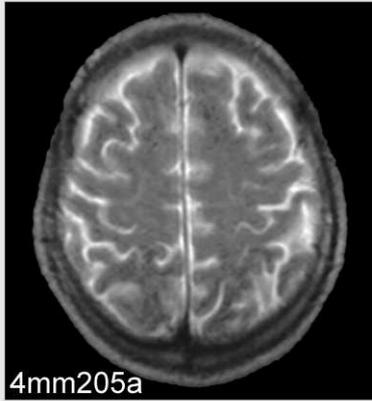
**Altersklasse 3, Ebene b, Bildtafel 5 von 5**



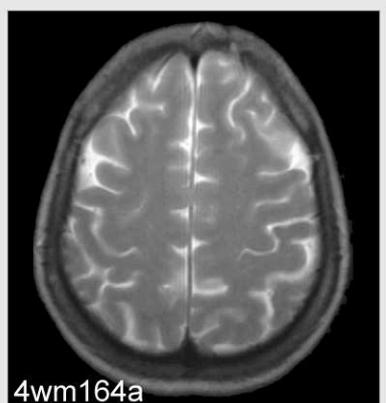
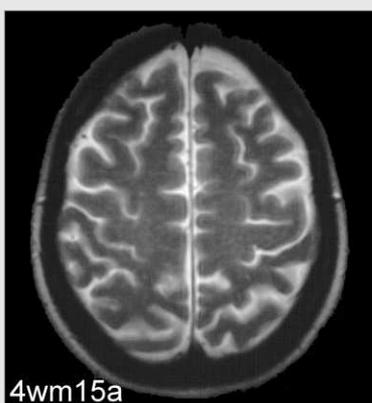
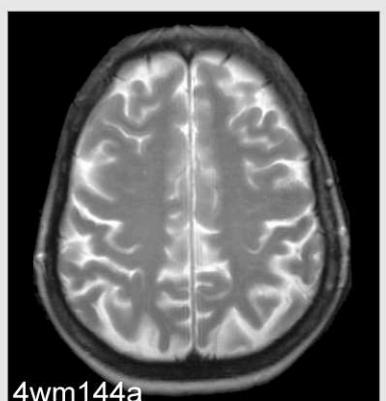
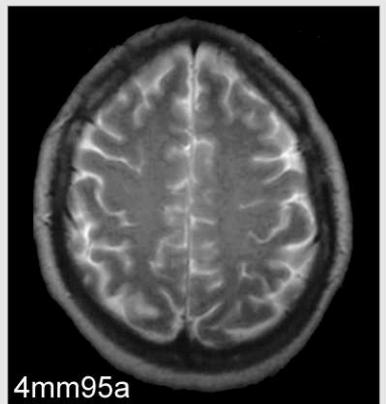
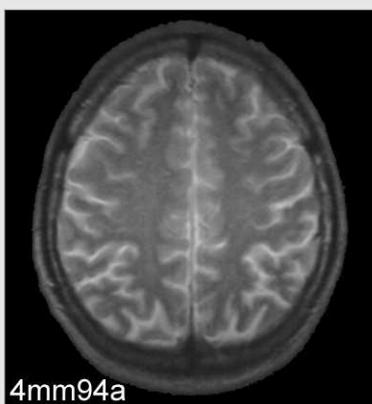
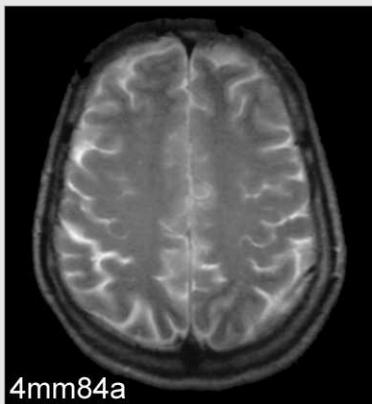
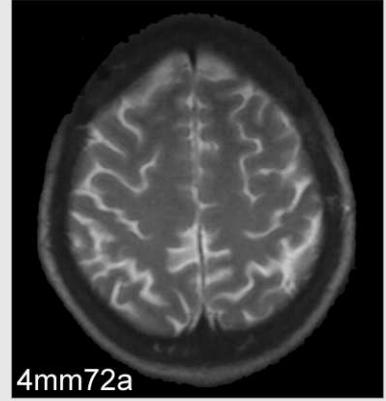
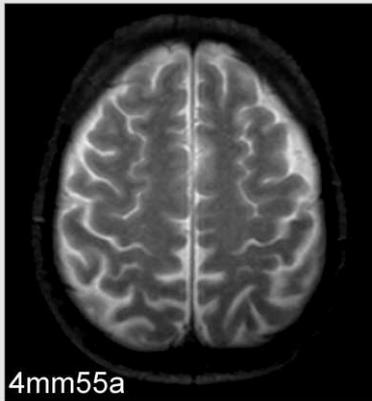
## Altersklasse 4, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



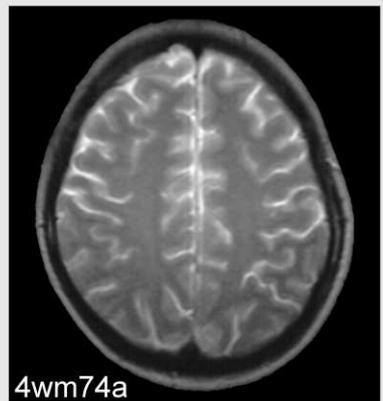
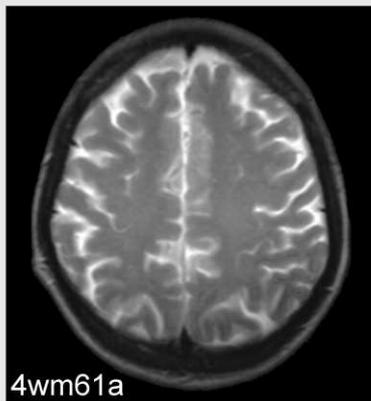
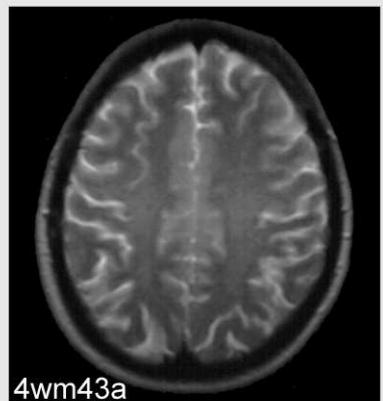
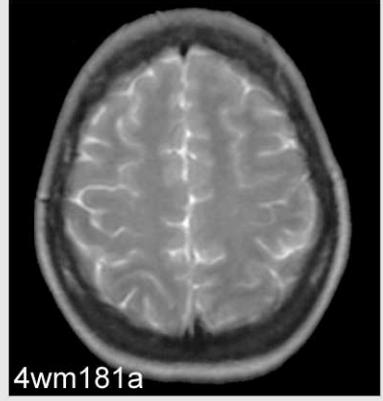
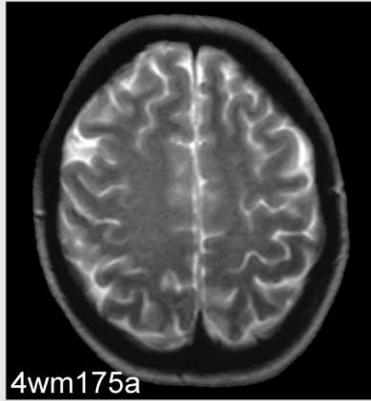
Altersklasse 4, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



## Altersklasse 4, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



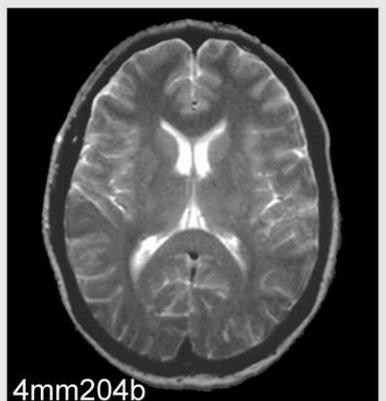
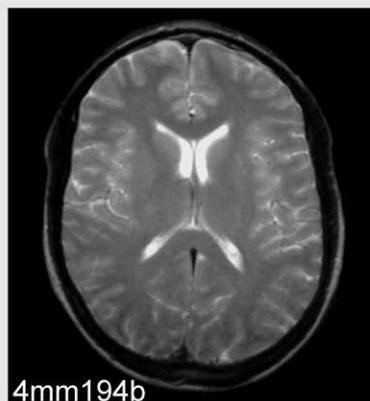
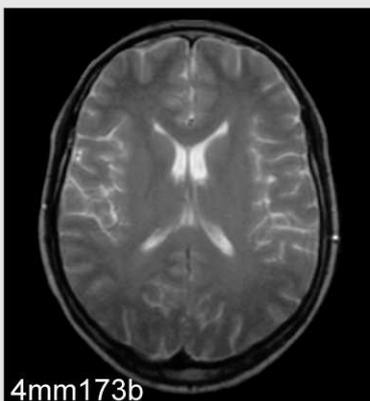
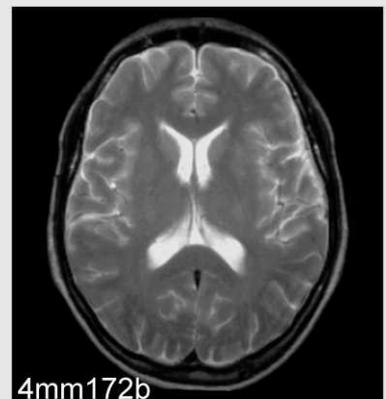
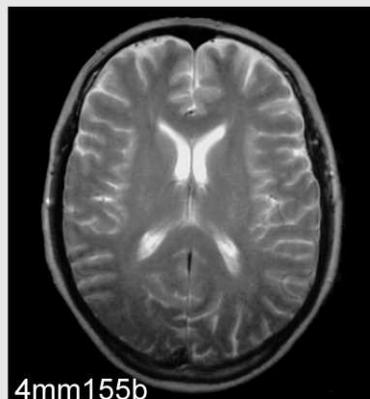
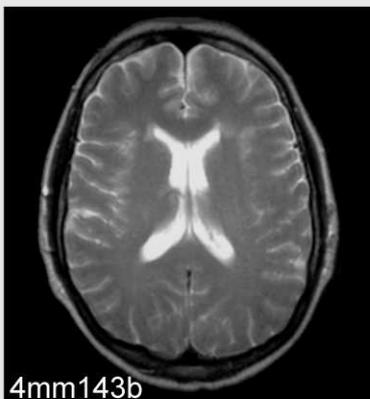
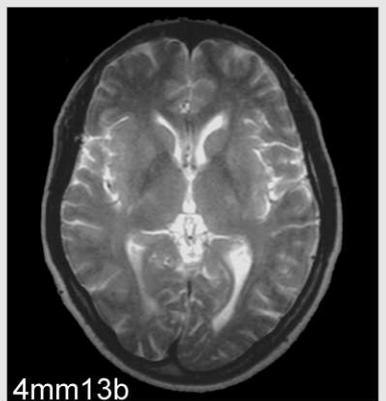
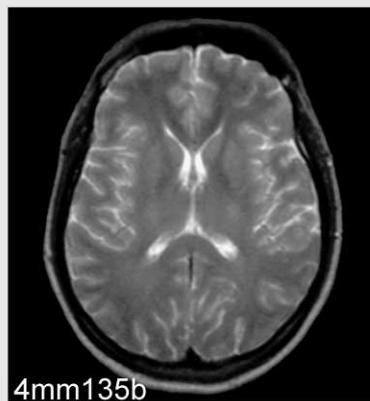
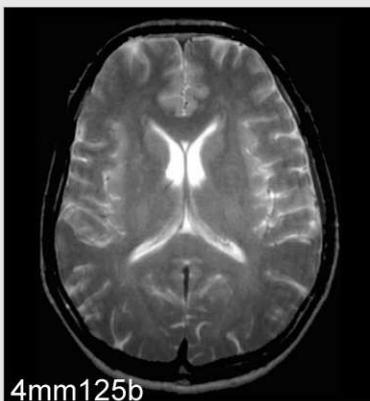
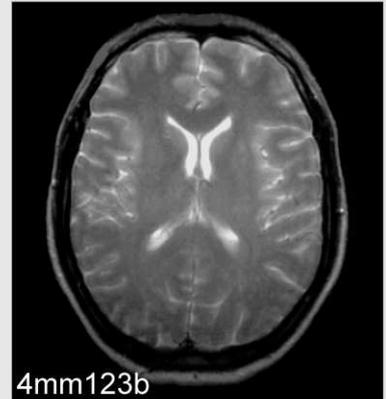
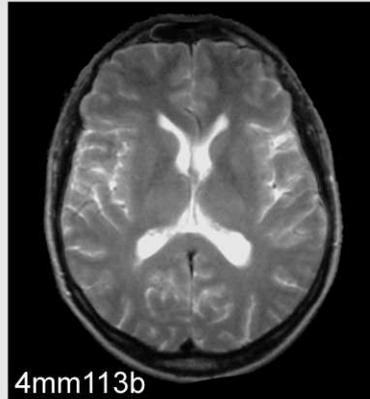
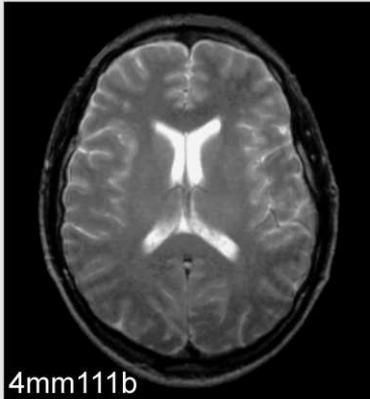
Altersklasse 4, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



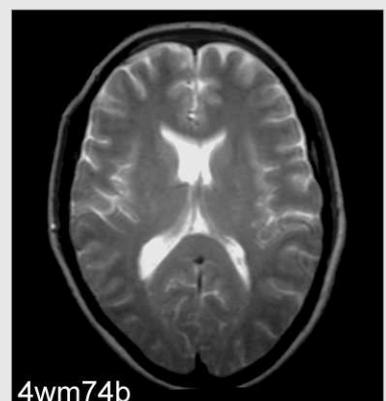
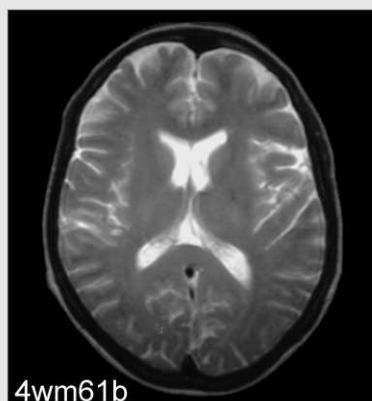
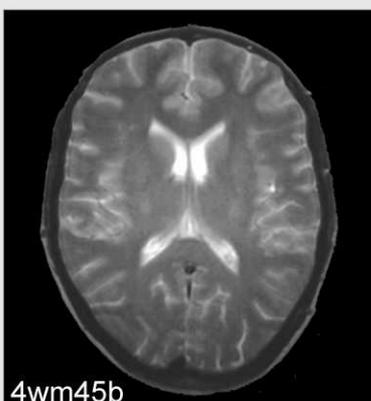
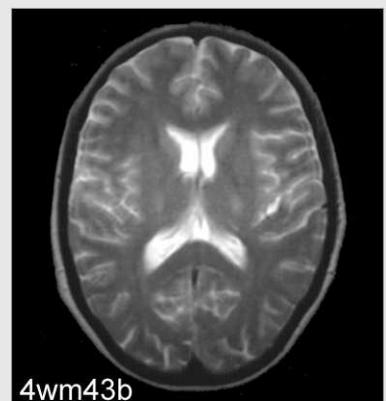
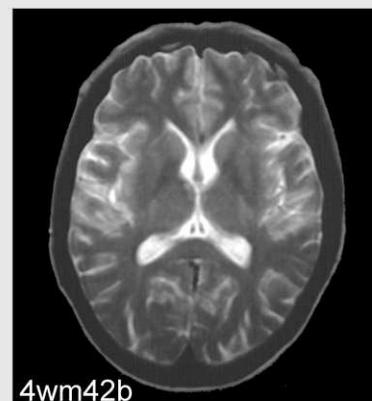
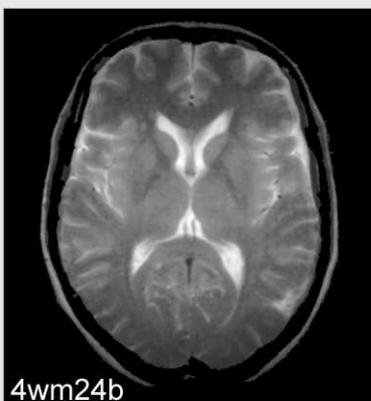
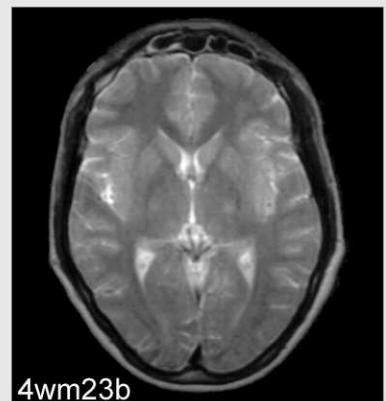
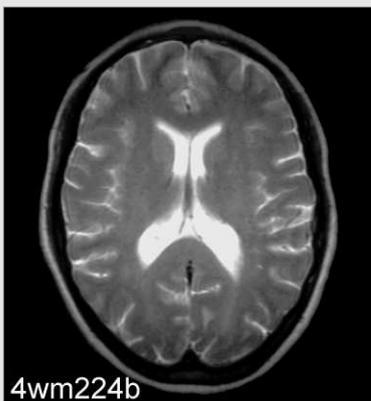
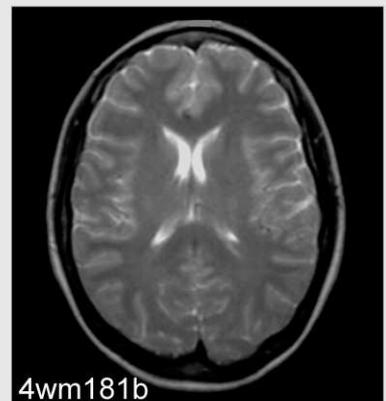
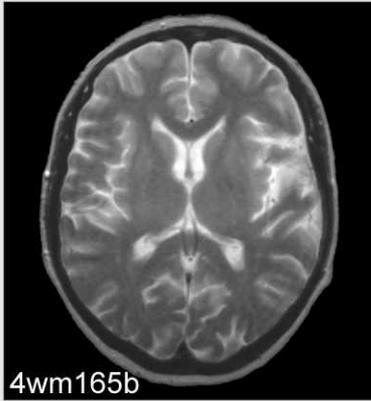
**Altersklasse 4, Ebene a, Bildtafel 5 von 5**



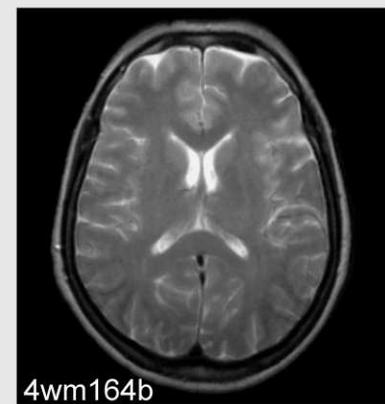
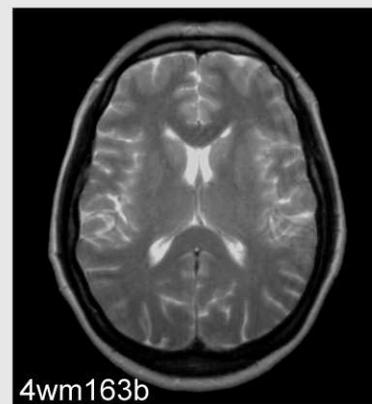
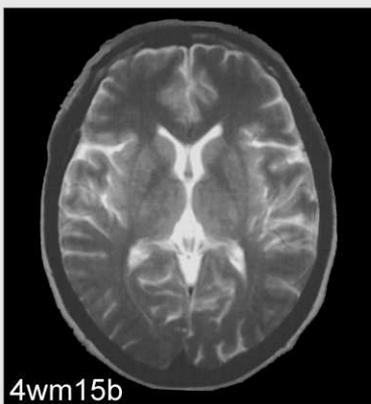
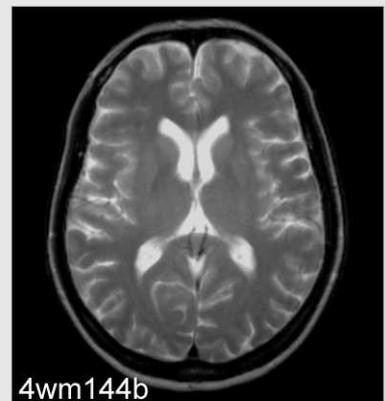
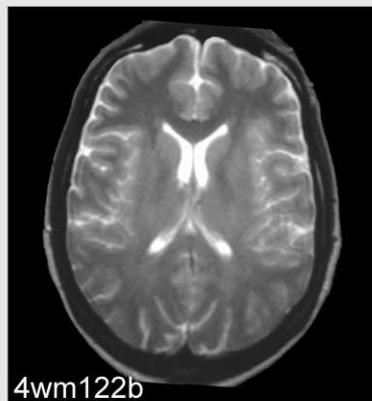
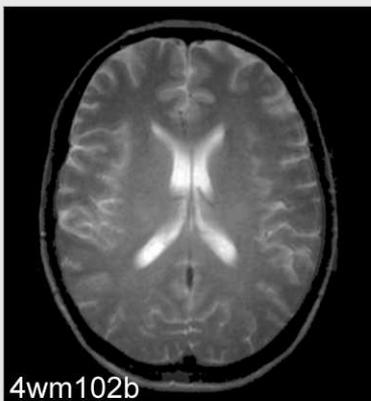
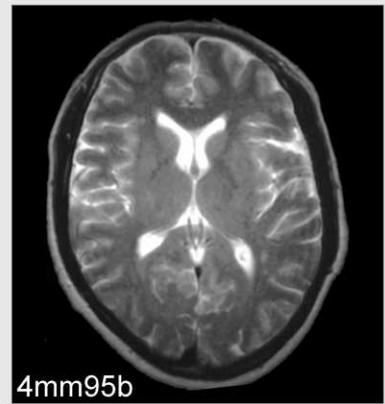
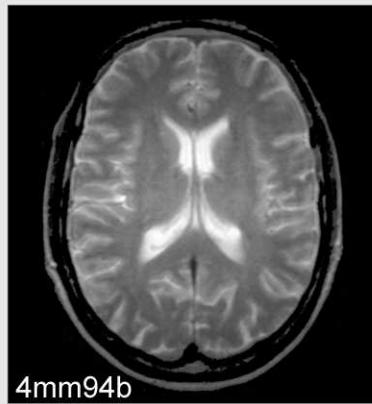
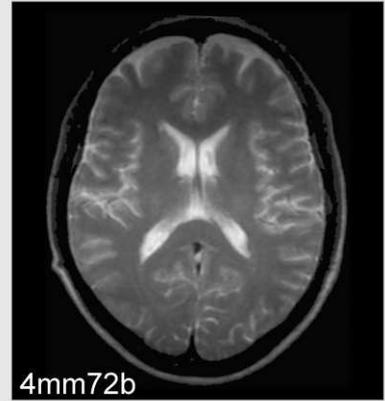
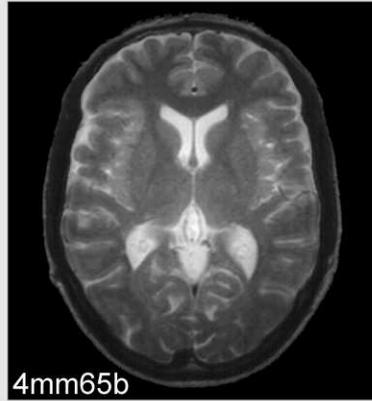
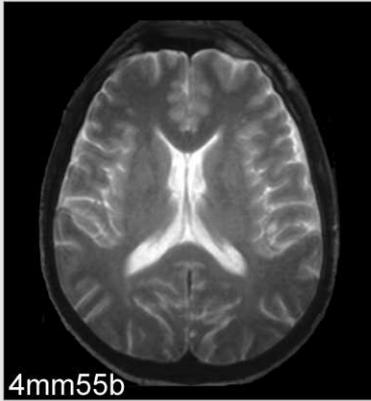
## Altersklasse 4, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



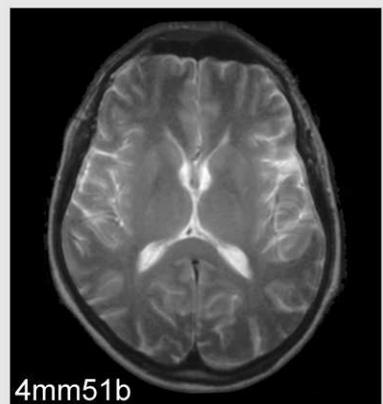
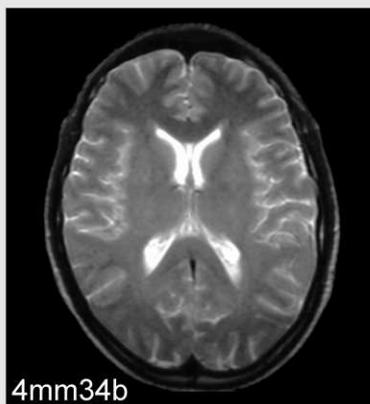
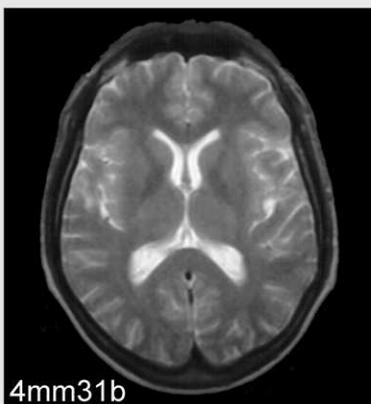
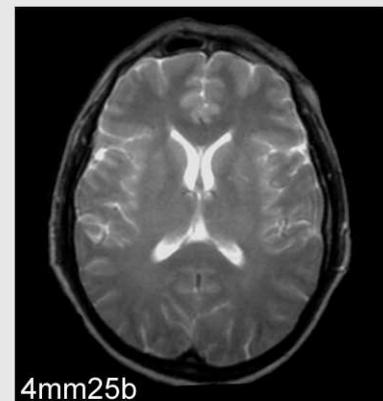
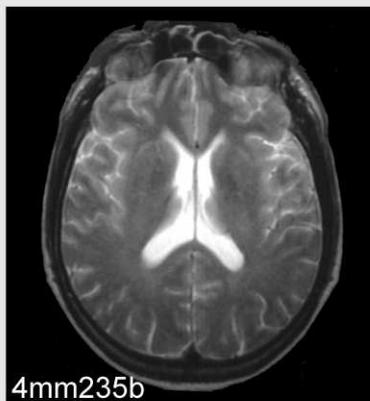
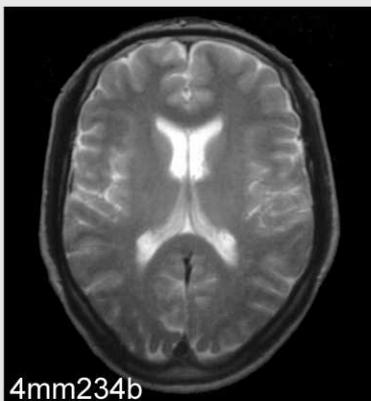
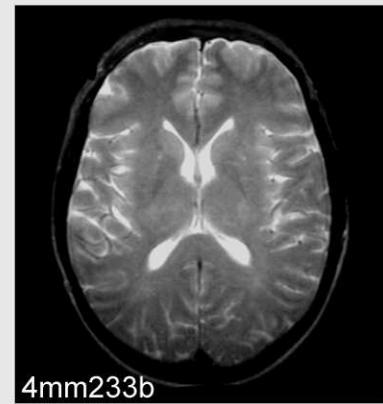
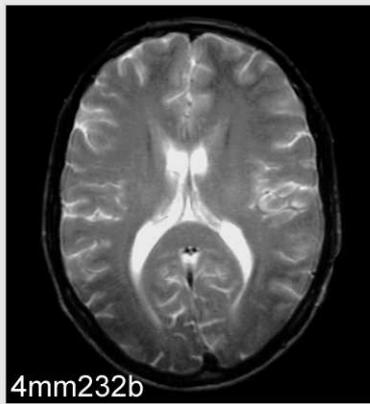
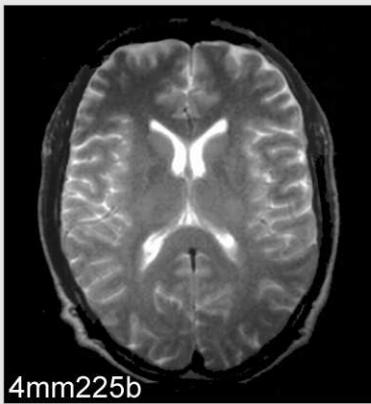
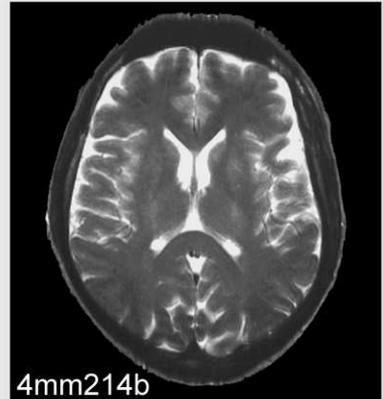
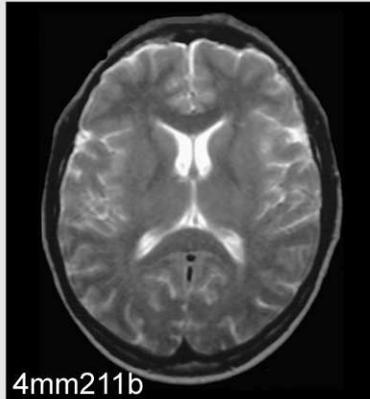
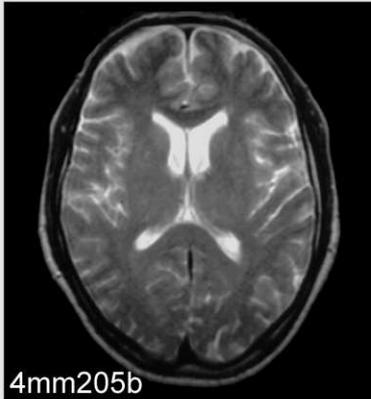
## Altersklasse 4, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



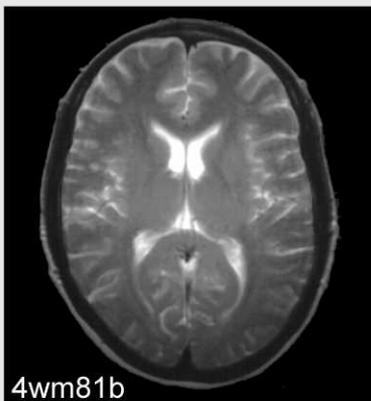
## Altersklasse 4, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



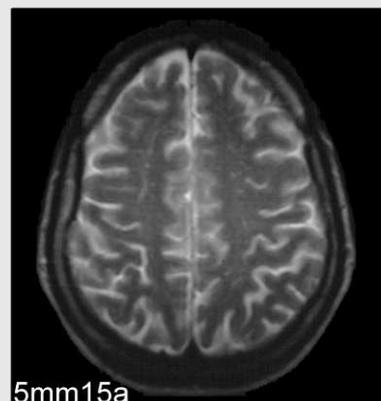
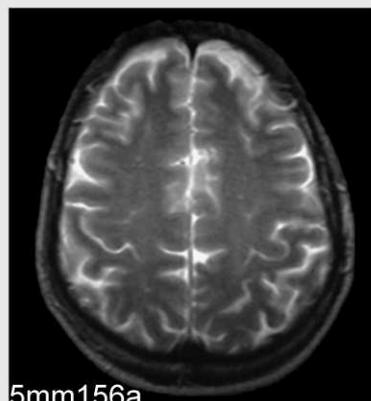
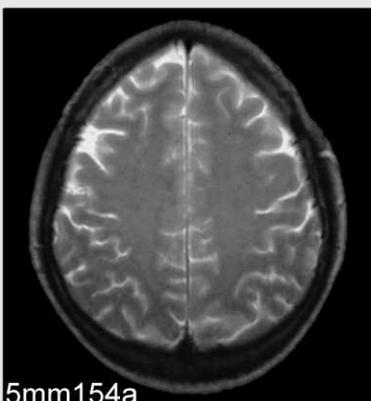
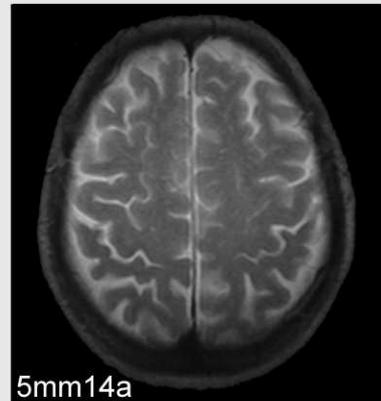
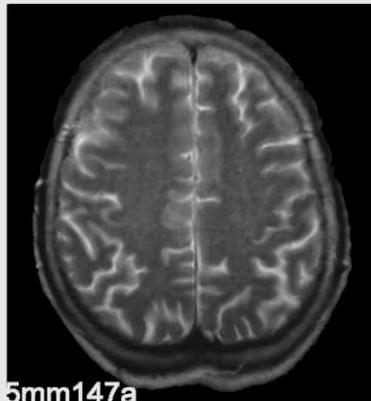
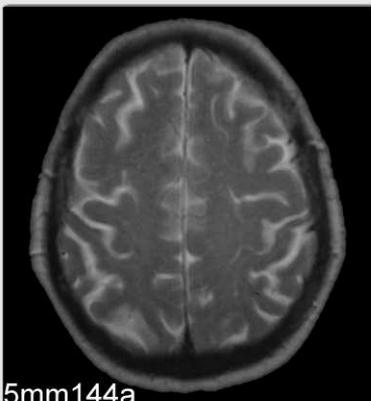
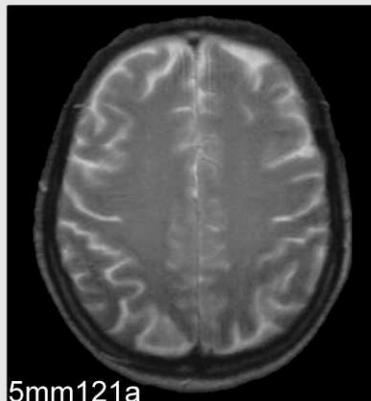
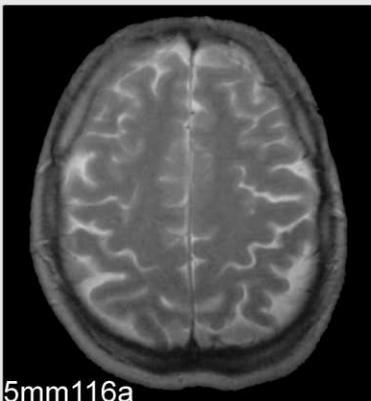
## Altersklasse 4, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



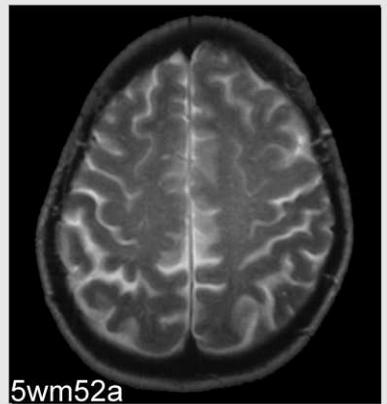
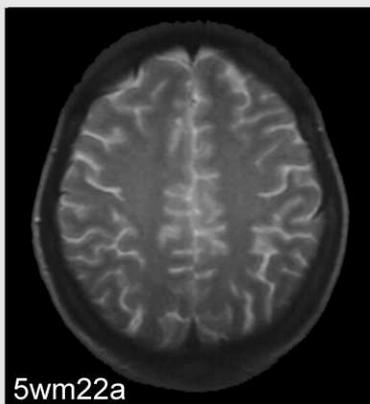
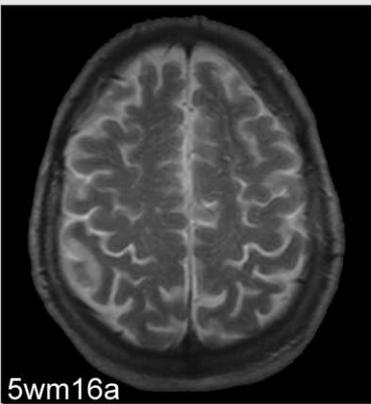
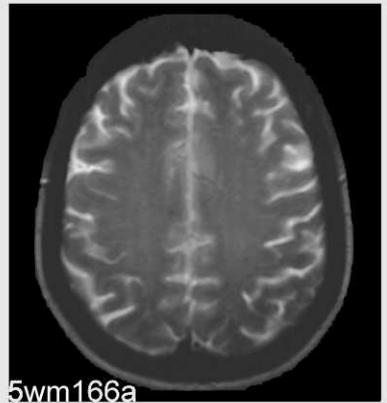
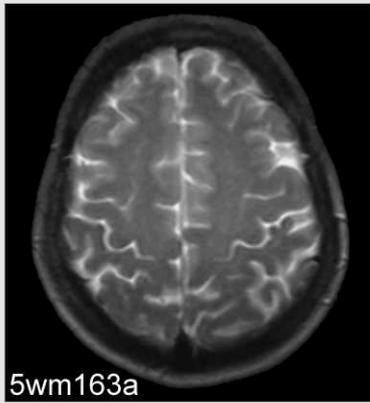
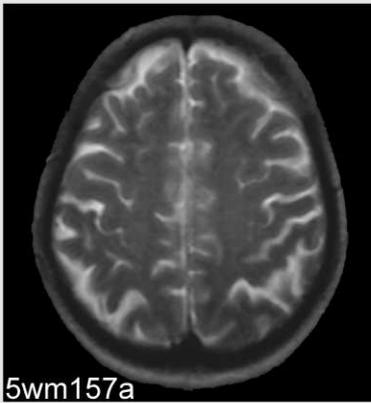
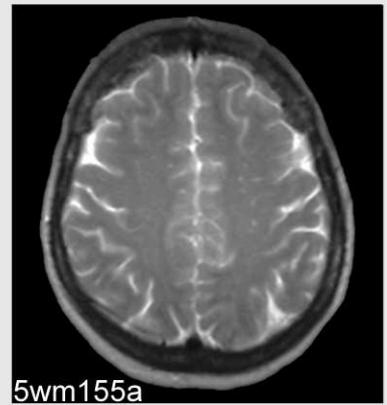
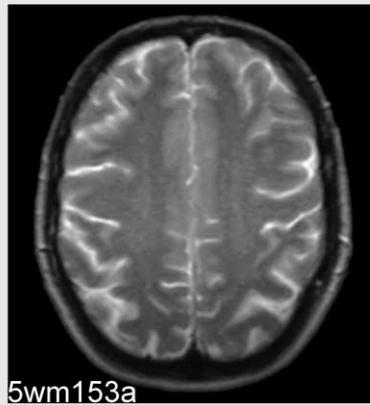
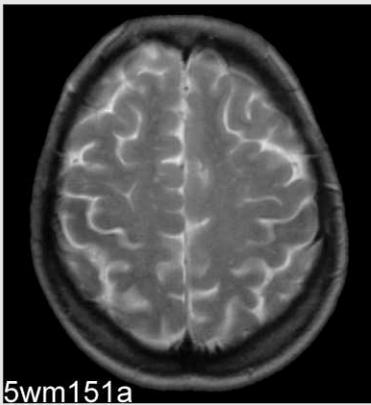
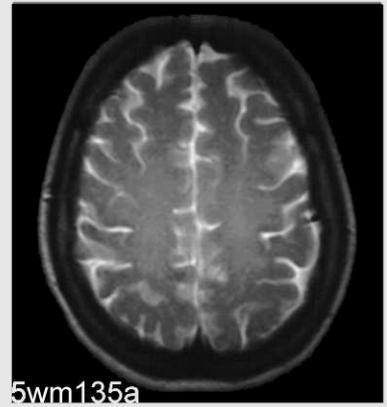
**Altersklasse 4, Ebene b, Bildtafel 5 von 5**



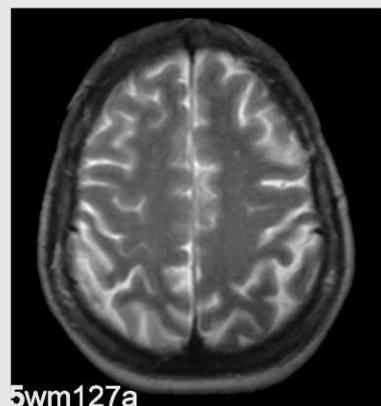
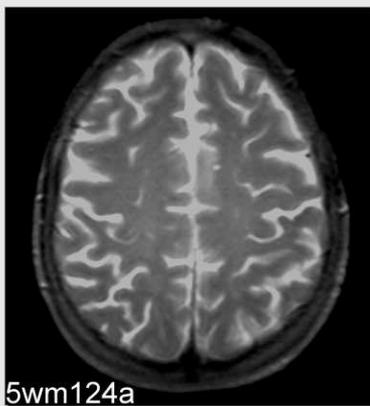
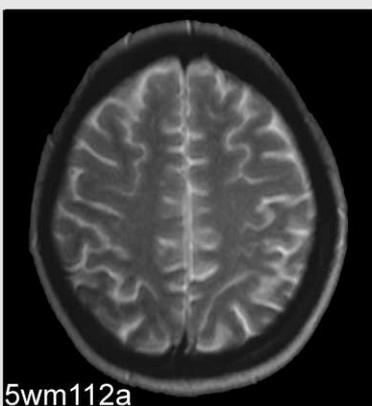
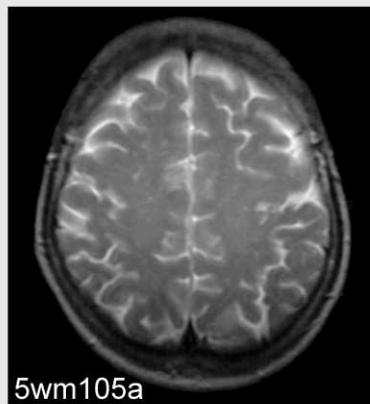
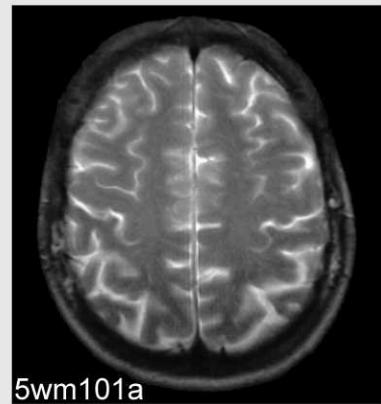
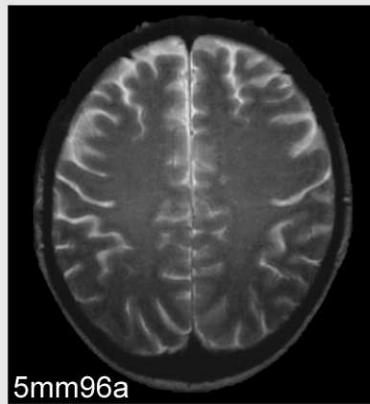
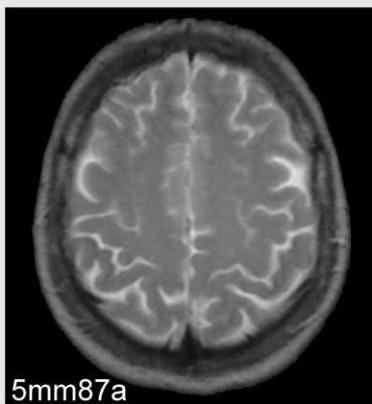
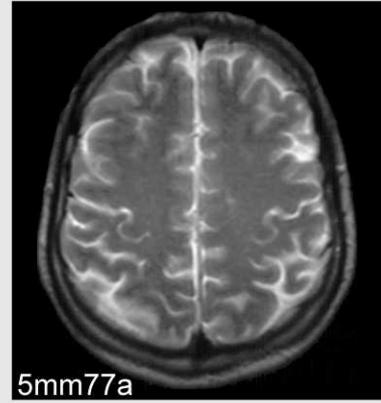
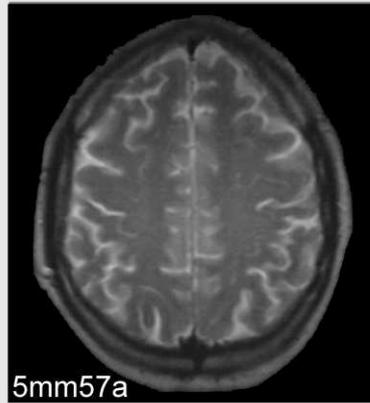
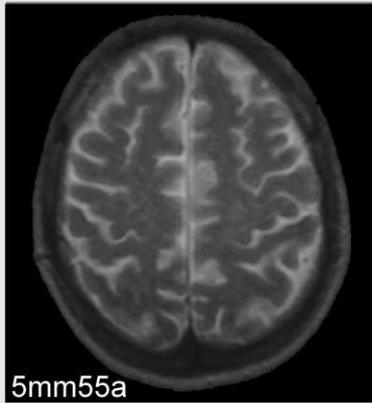
Altersklasse 5, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



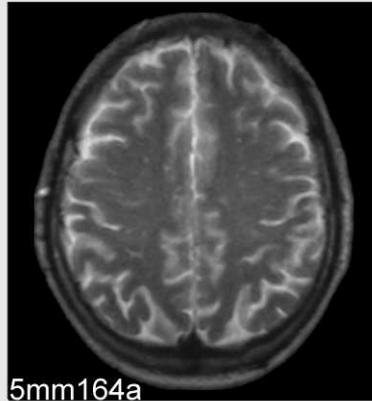
Altersklasse 5, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



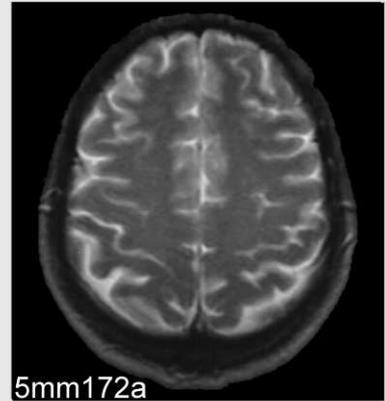
## Altersklasse 5, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



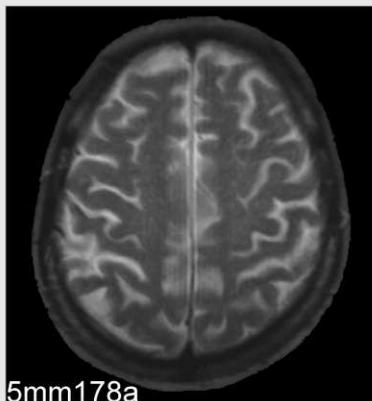
Altersklasse 5, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



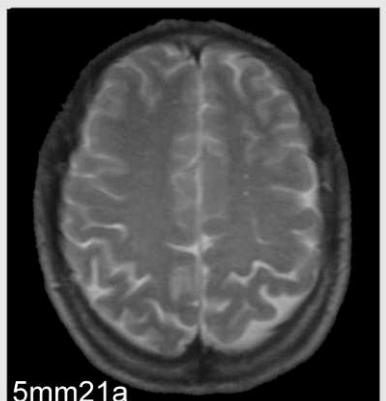
5mm164a



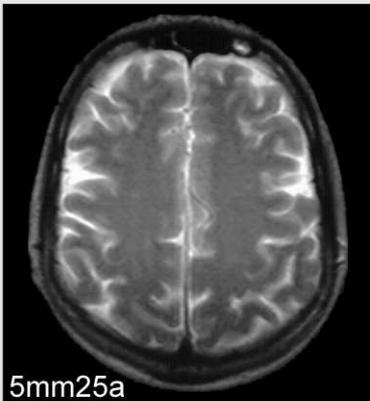
5mm172a



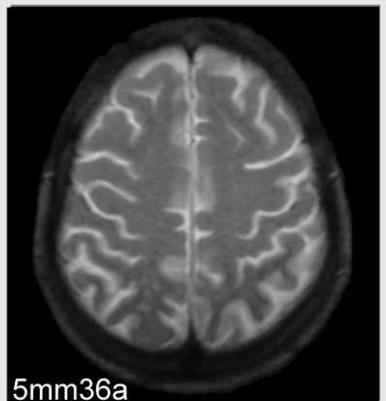
5mm178a



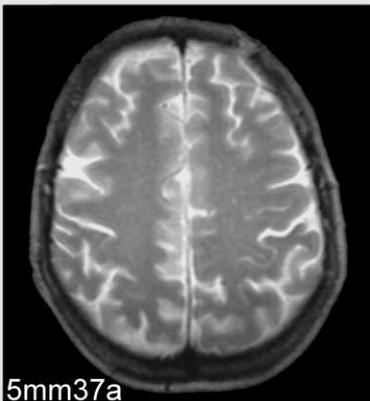
5mm21a



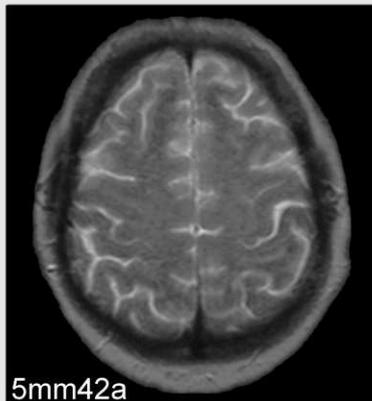
5mm25a



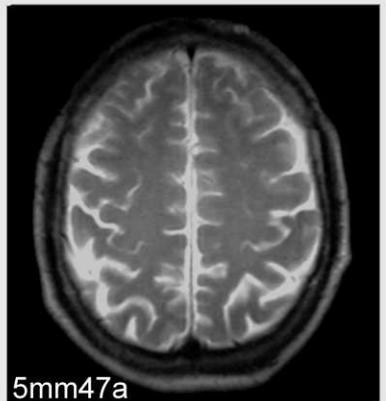
5mm36a



5mm37a

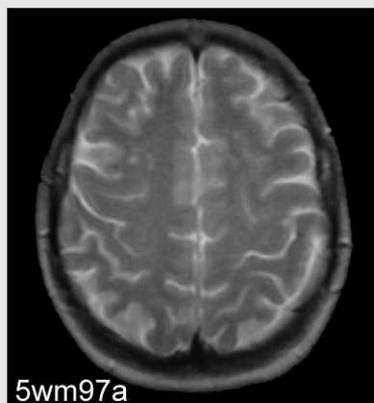
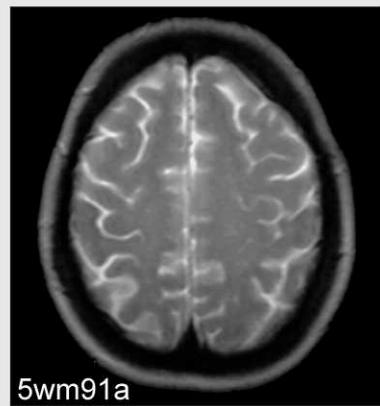
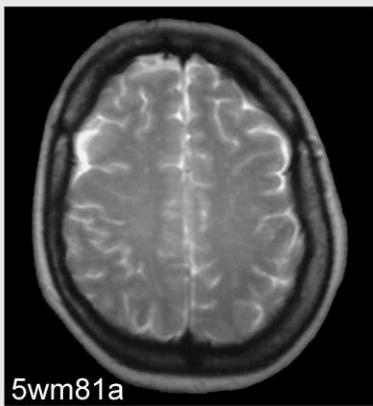
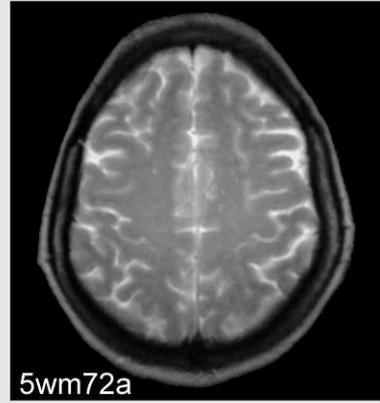
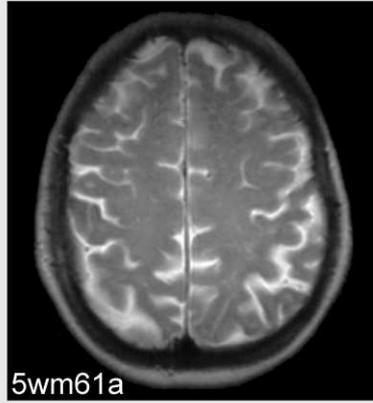
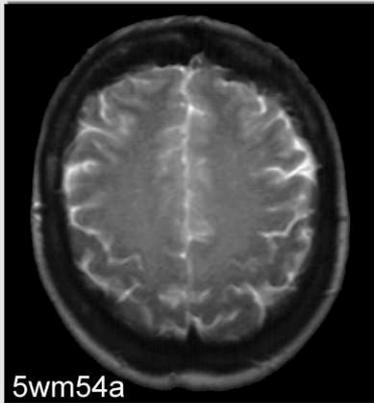


5mm42a

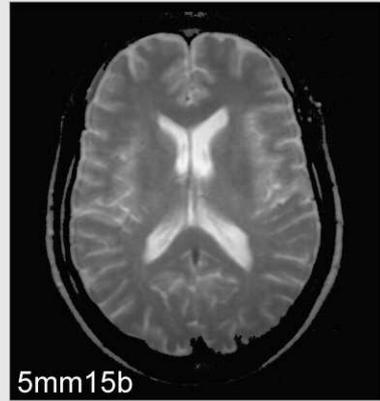
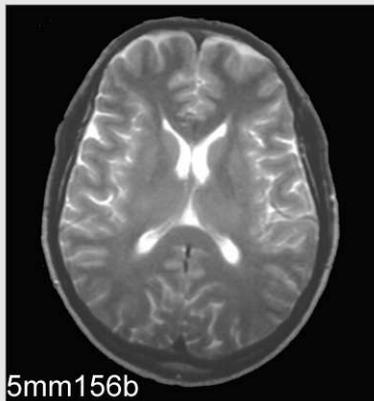
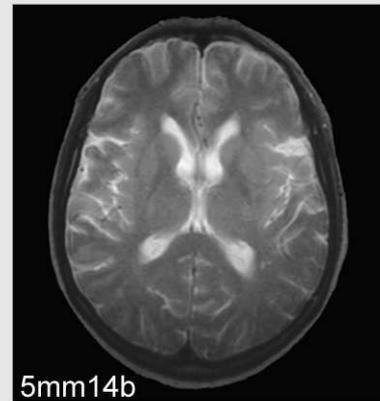
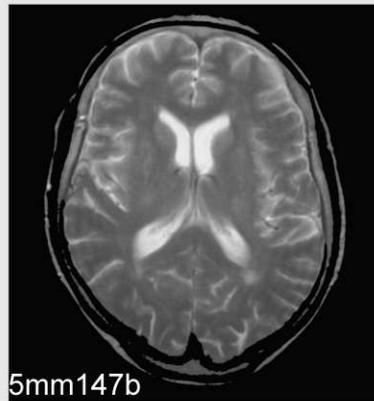
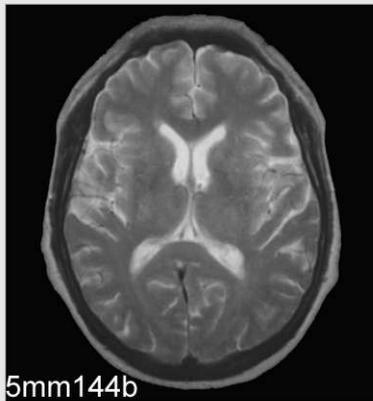
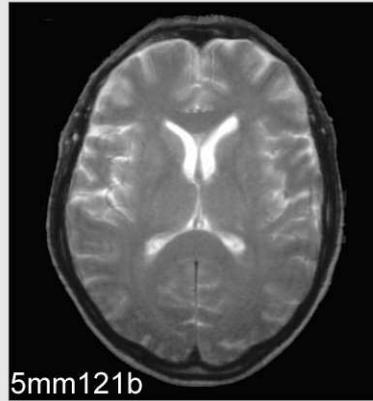
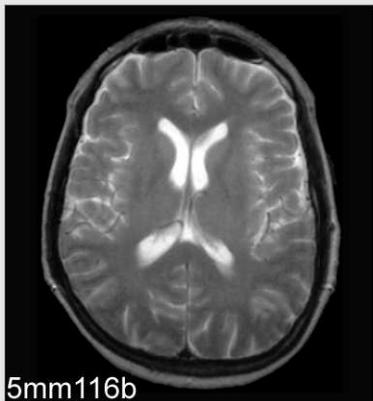
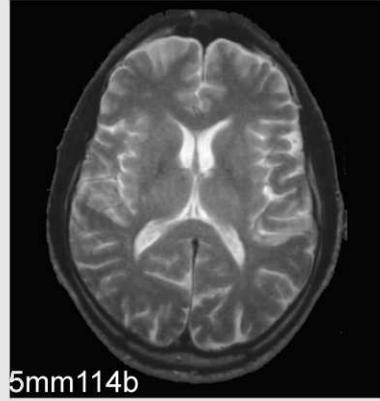
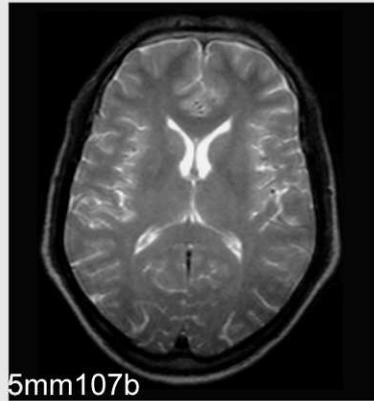
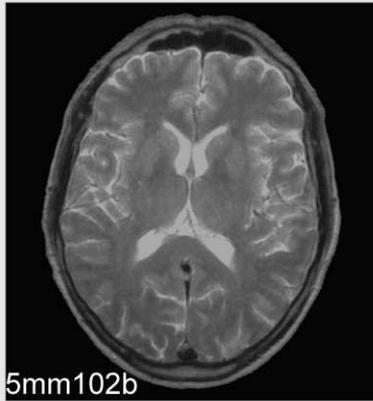


5mm47a

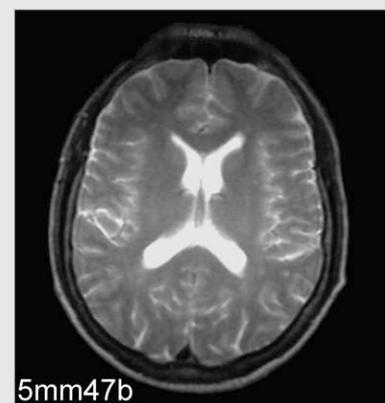
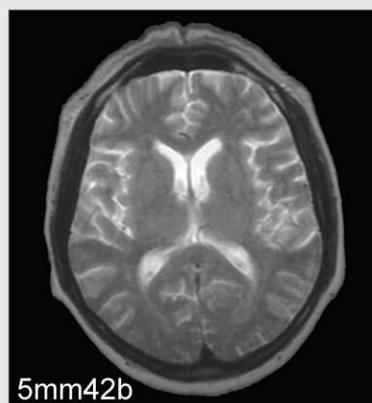
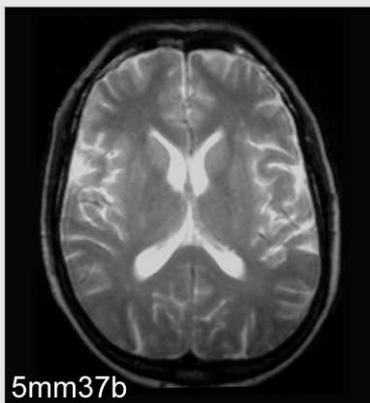
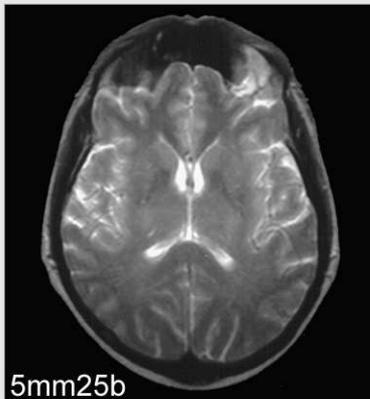
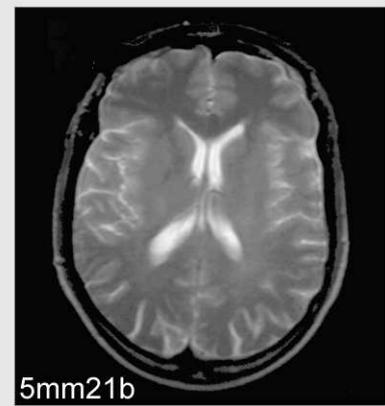
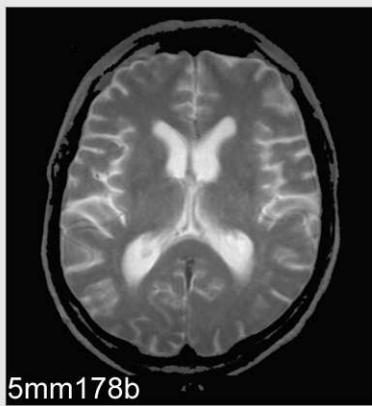
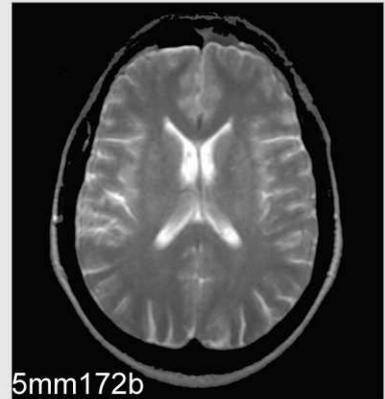
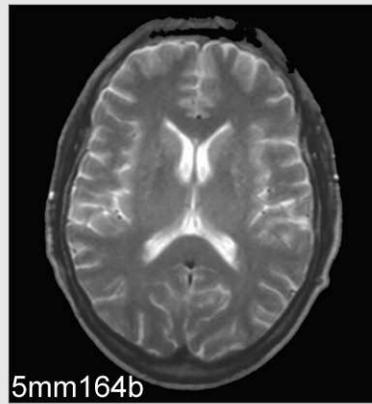
Altersklasse 5, Ebene a, Bildtafel 5 von 5



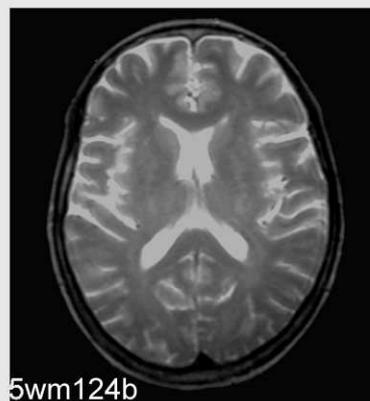
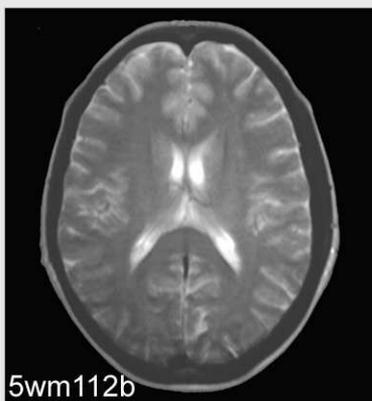
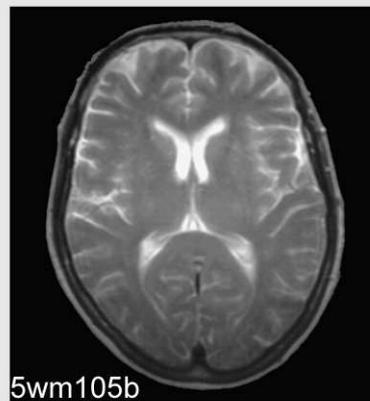
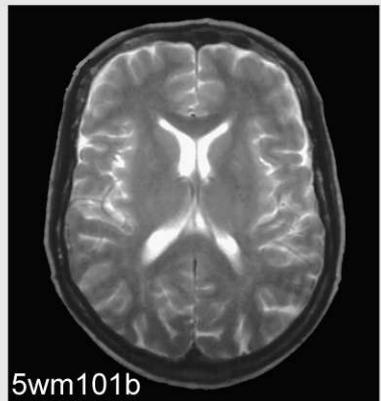
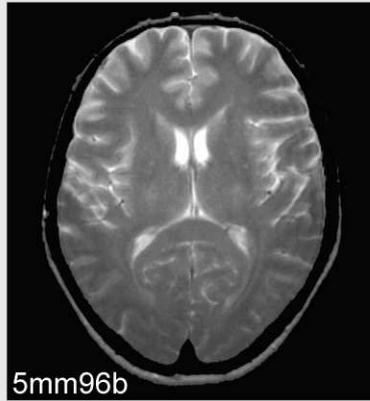
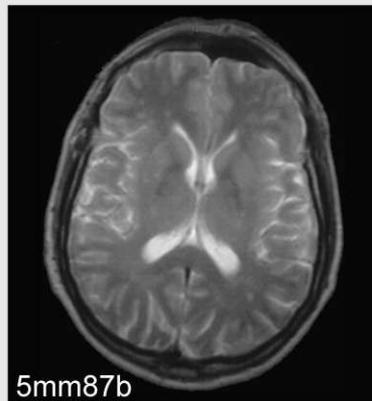
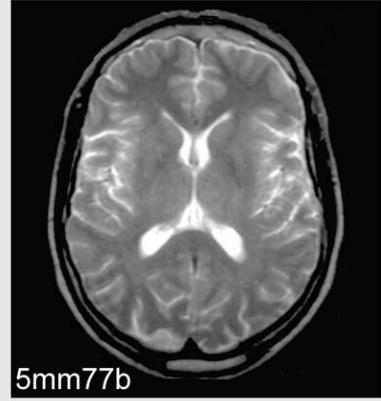
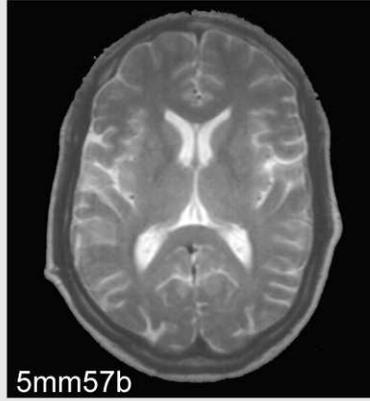
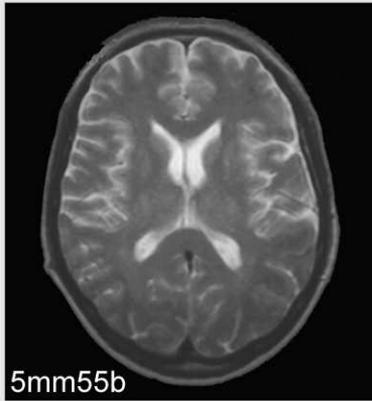
Altersklasse 5, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



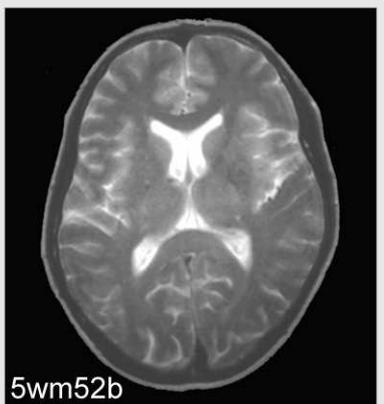
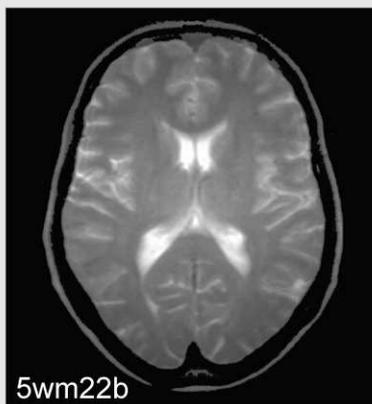
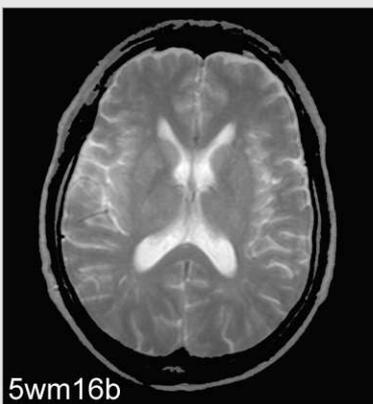
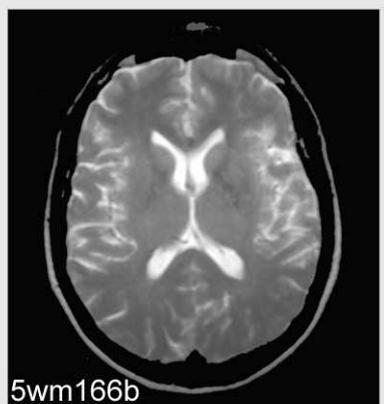
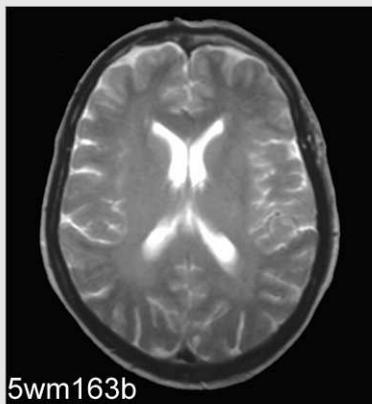
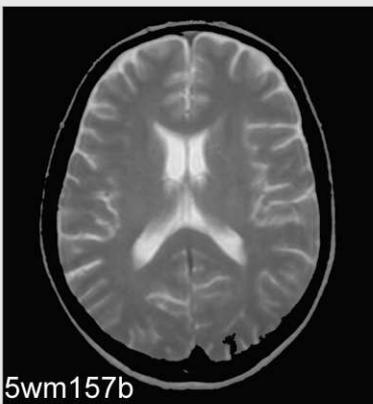
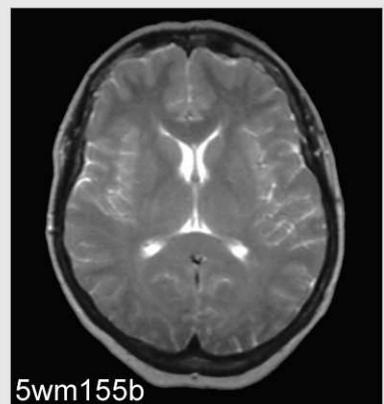
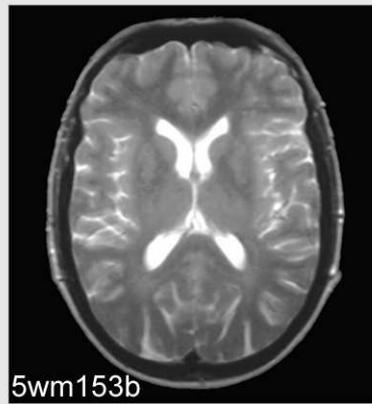
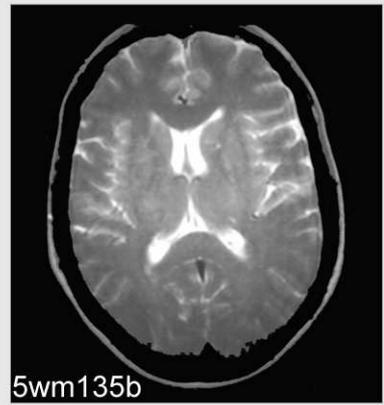
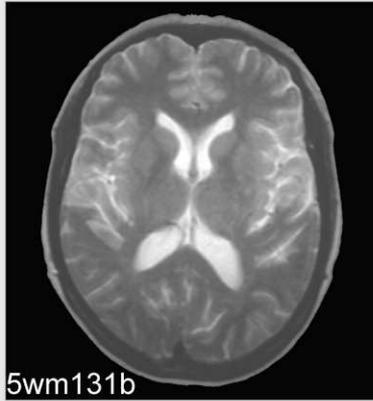
Altersklasse 5, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



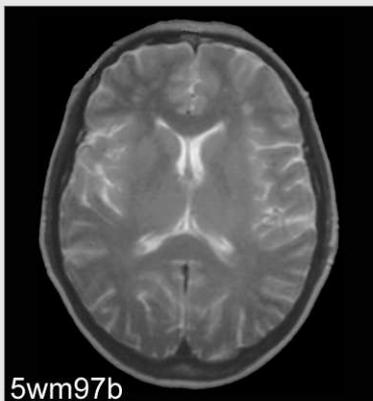
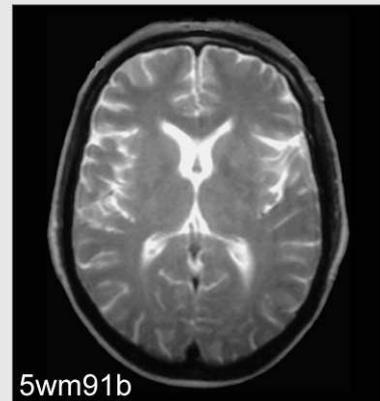
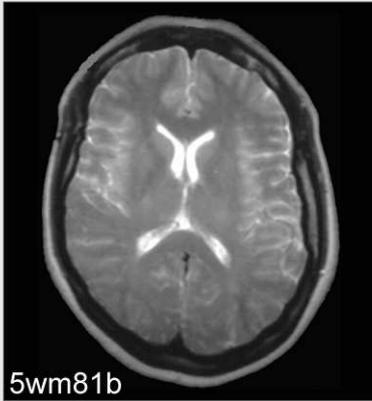
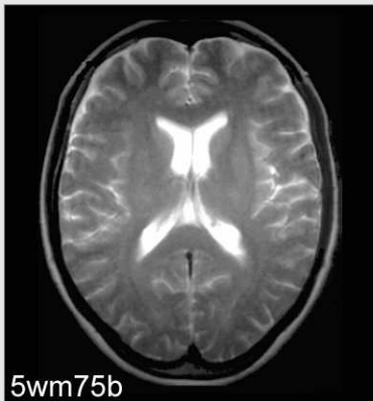
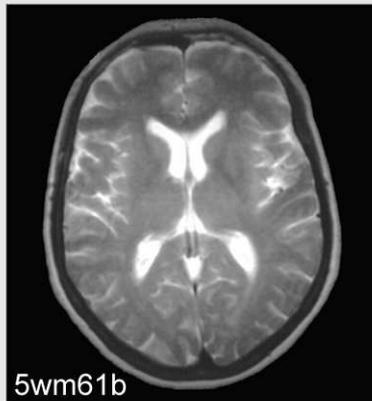
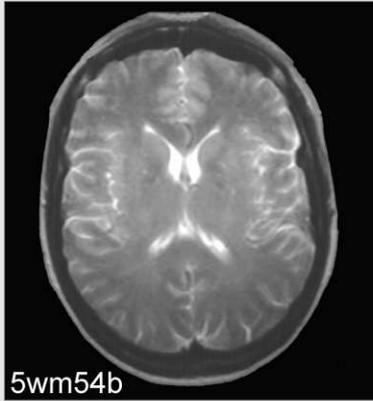
Altersklasse 5, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



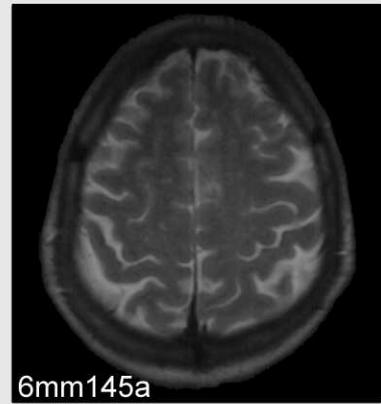
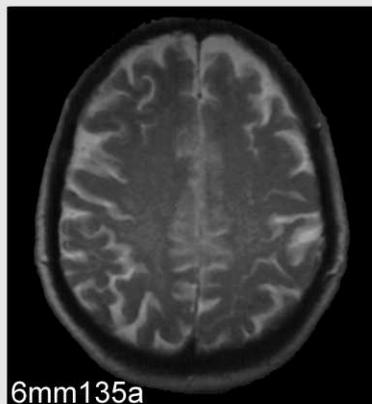
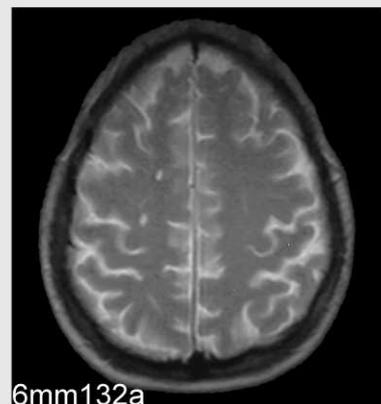
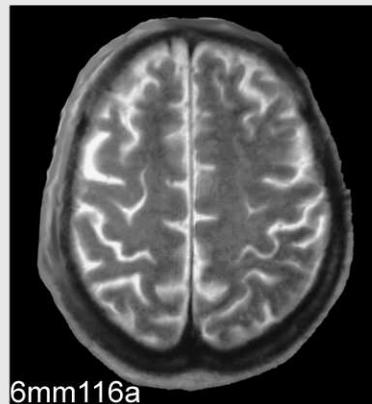
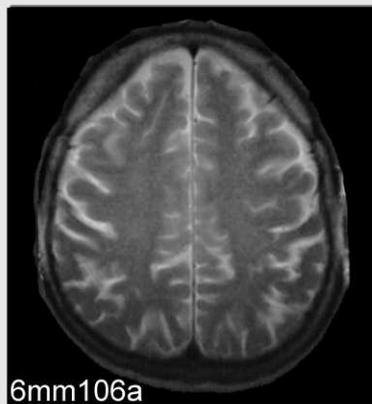
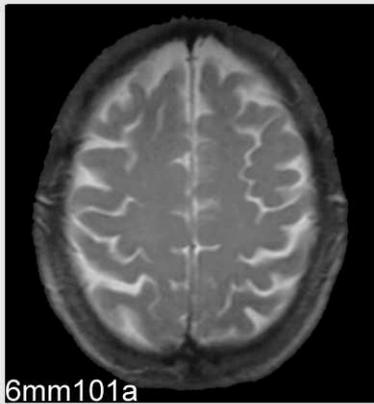
## Altersklasse 5, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



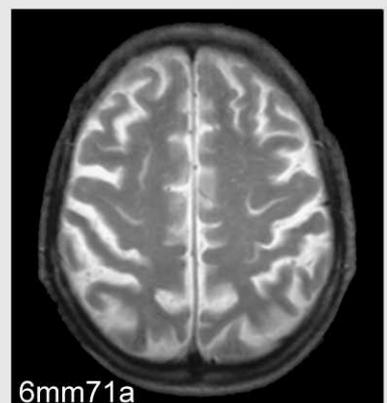
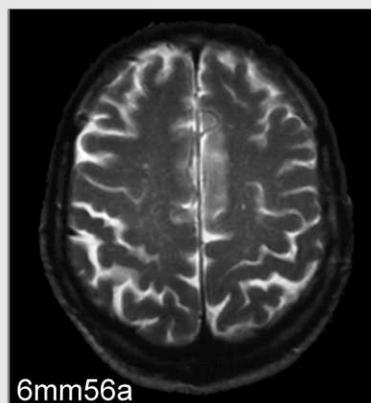
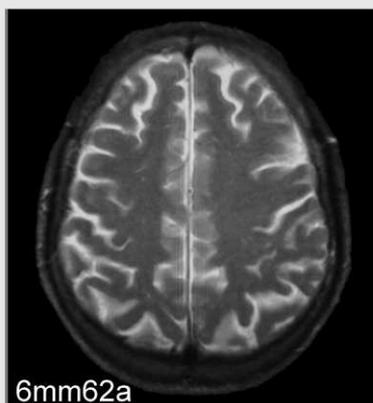
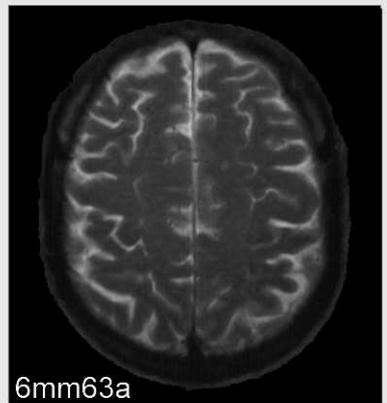
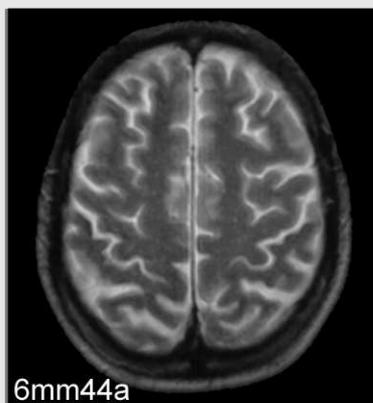
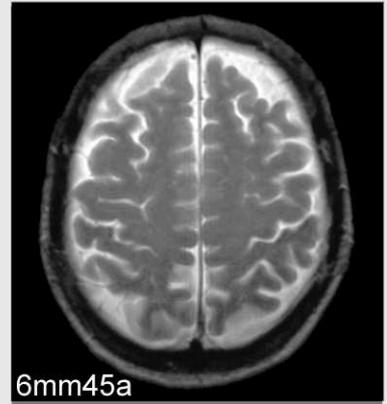
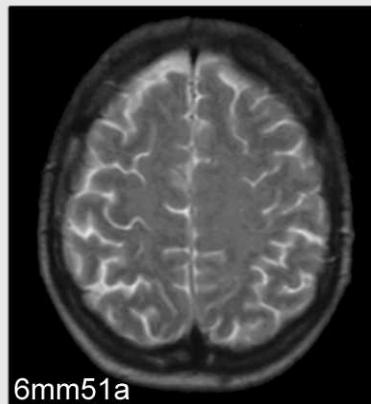
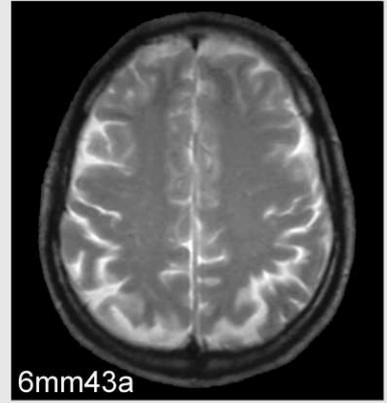
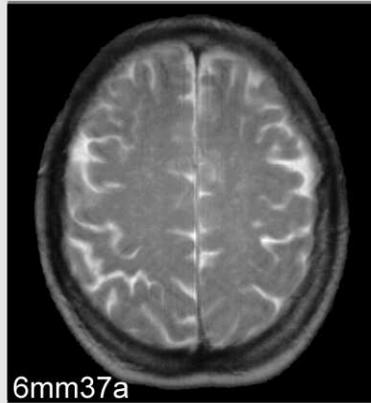
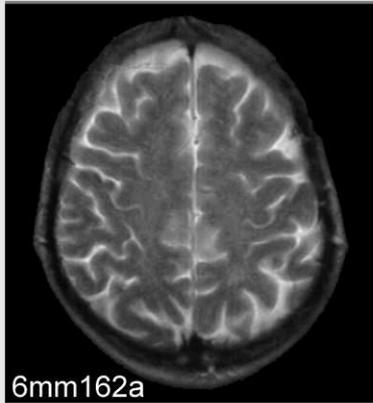
Altersklasse 5, Ebene b, Bildtafel 5 von 5



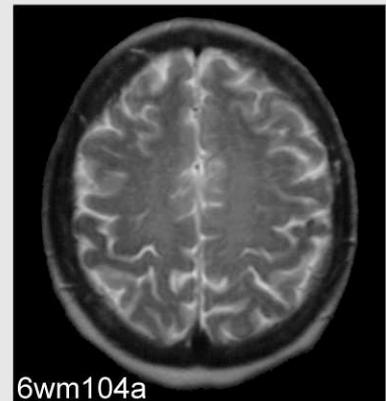
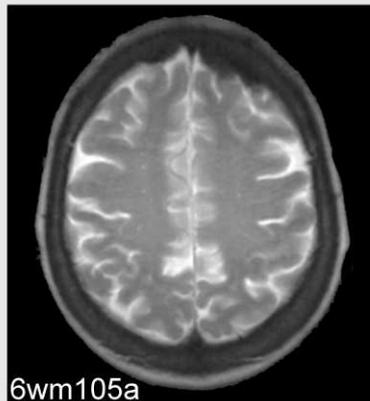
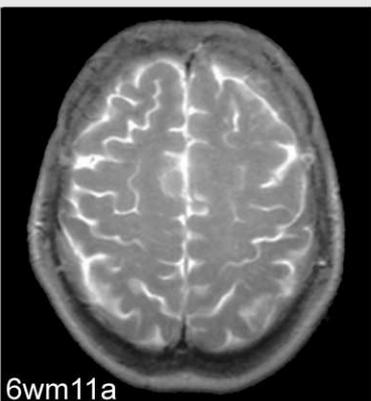
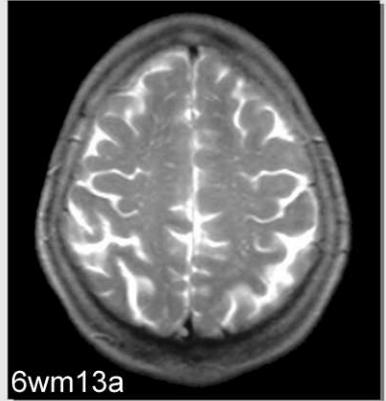
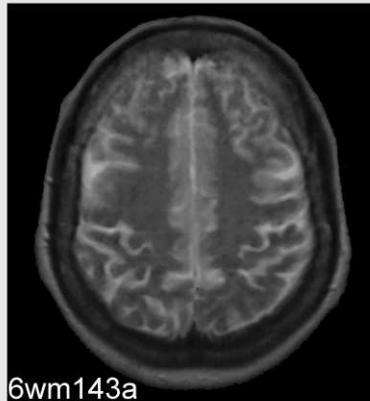
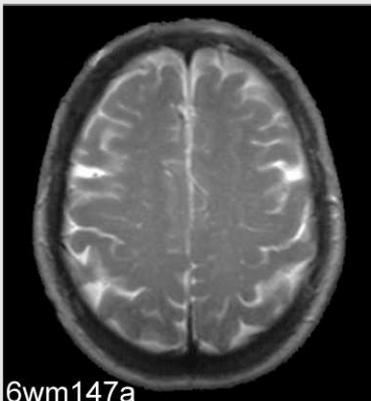
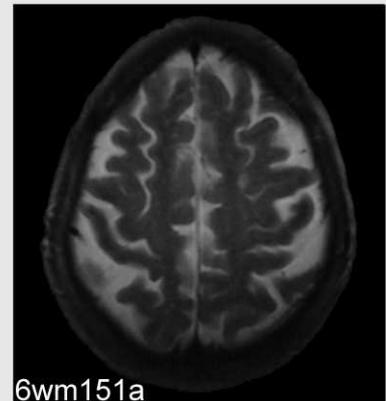
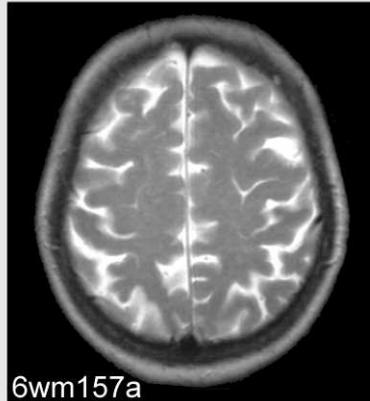
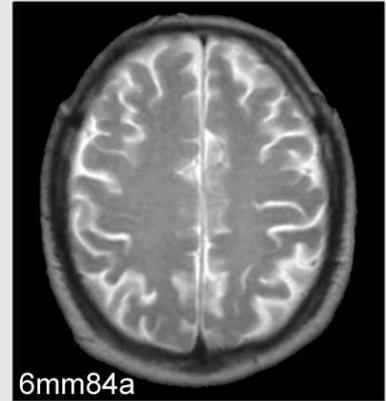
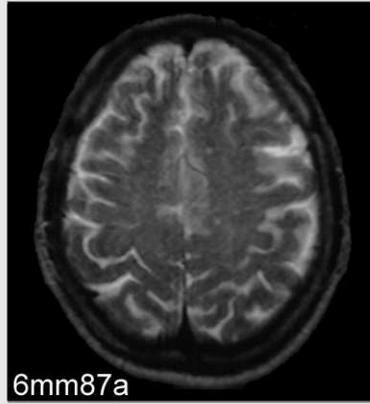
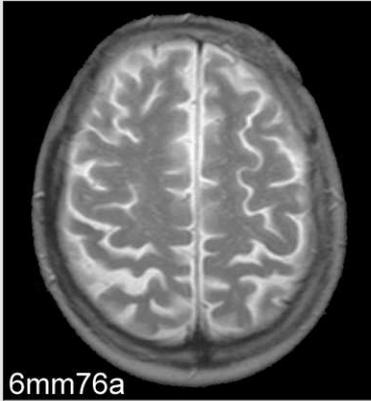
Altersklasse 6, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



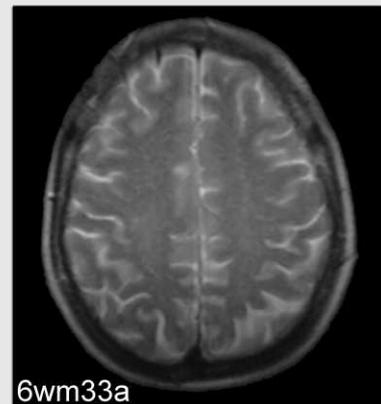
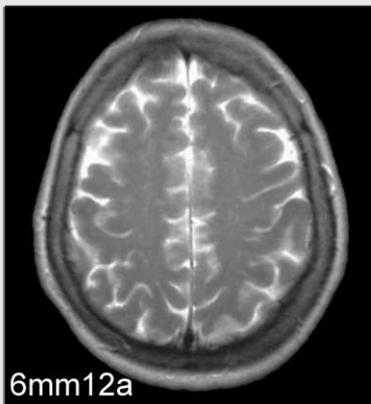
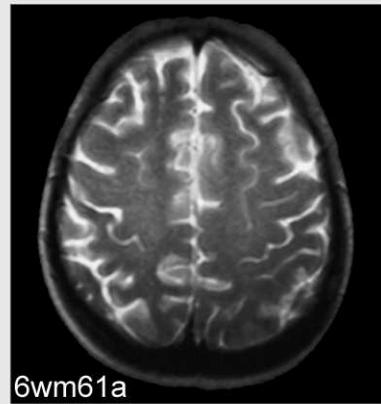
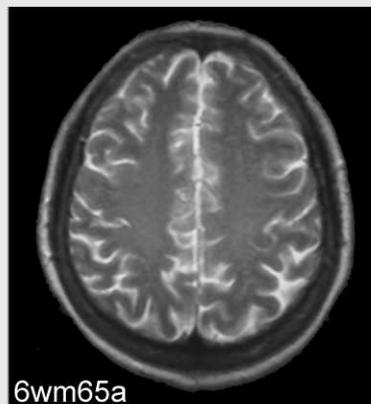
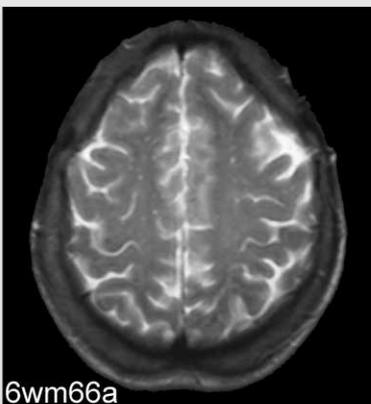
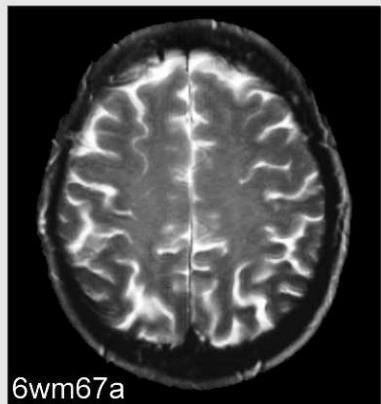
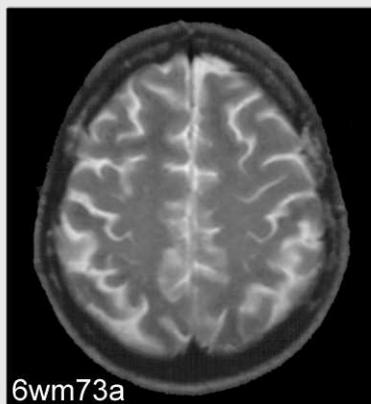
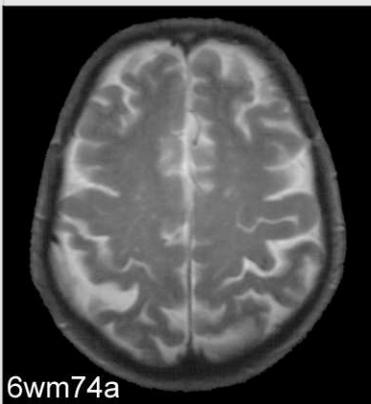
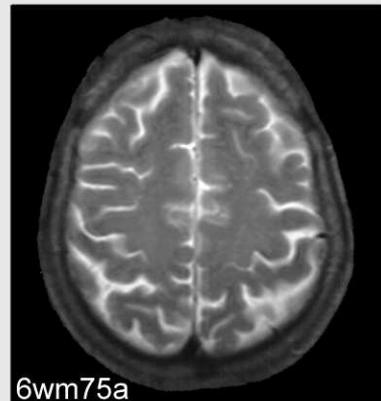
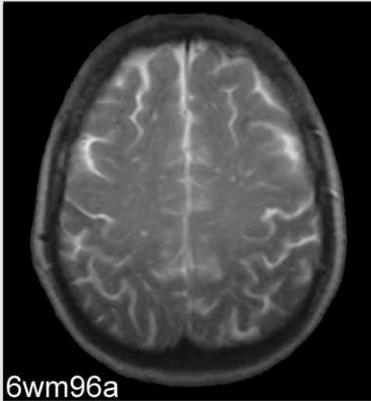
## Altersklasse 6, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



Altersklasse 6, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



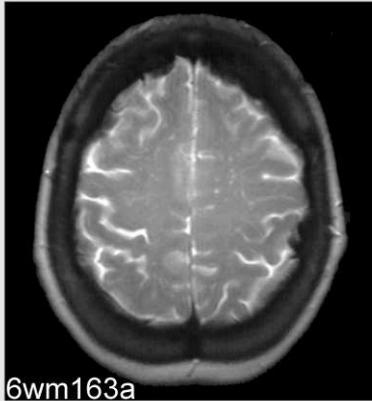
Altersklasse 6, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



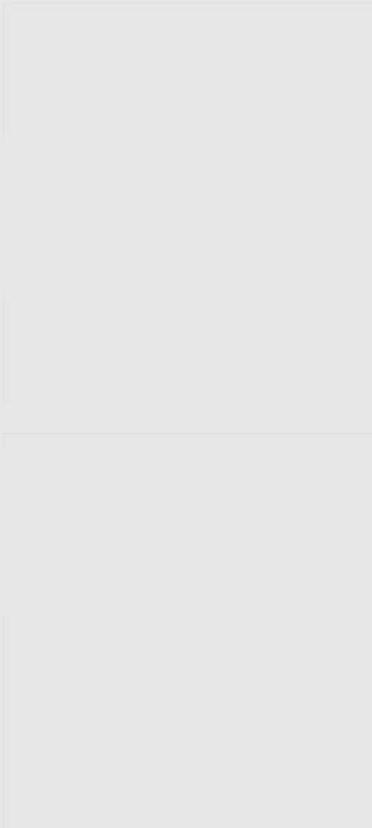
Altersklasse 6, Ebene a, Bildtafel 5 von 5



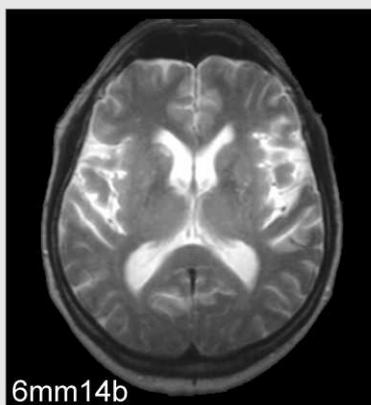
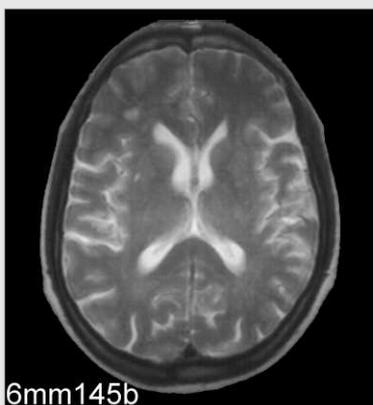
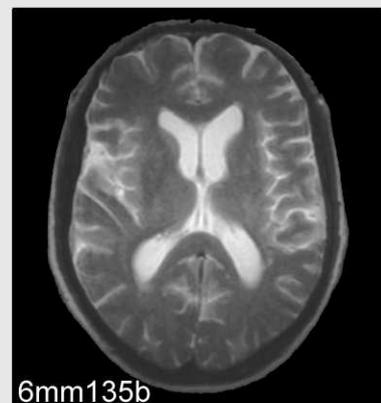
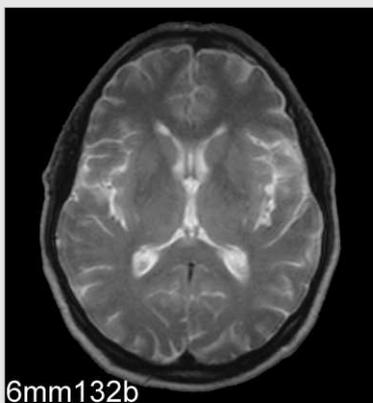
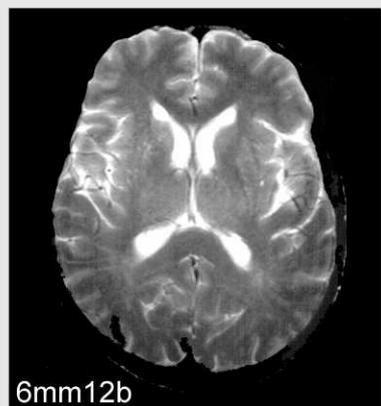
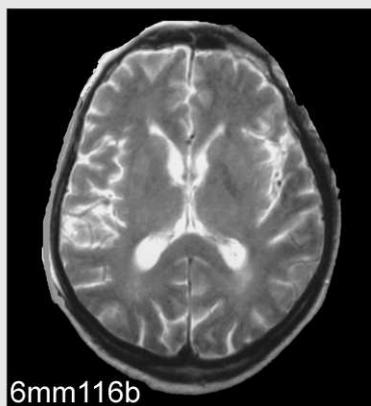
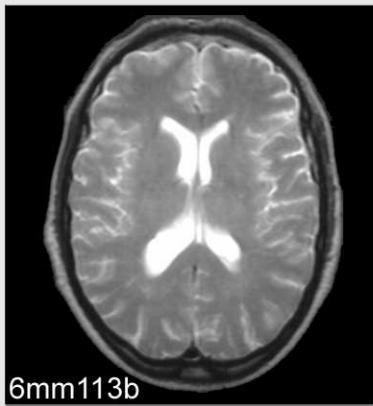
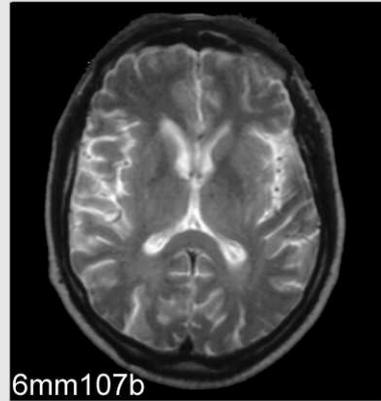
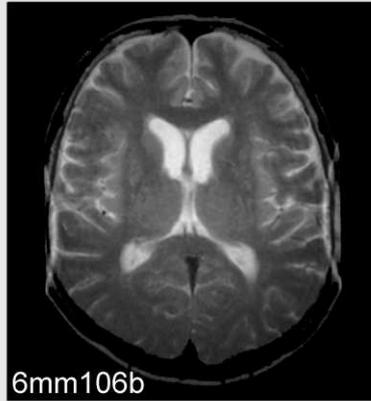
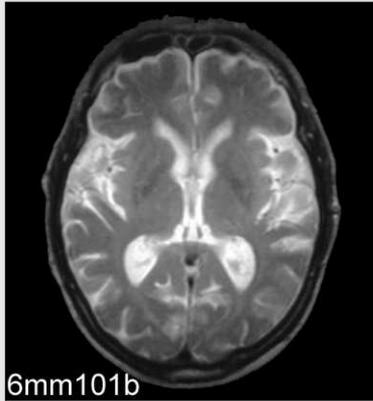
6wm24a



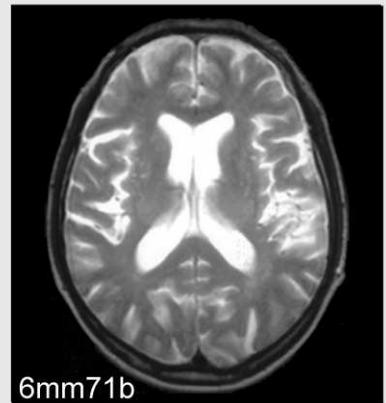
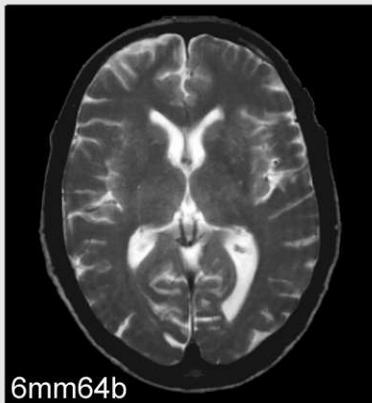
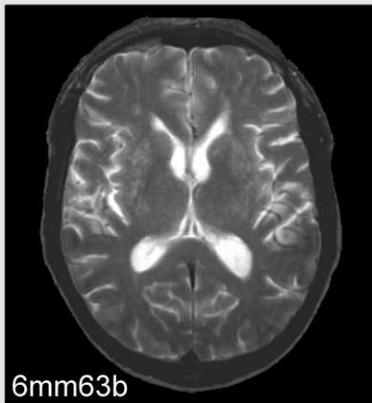
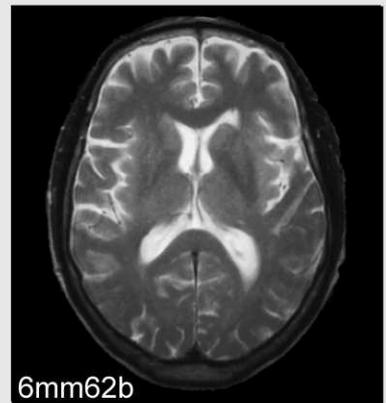
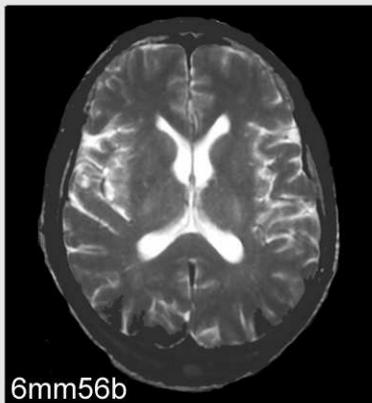
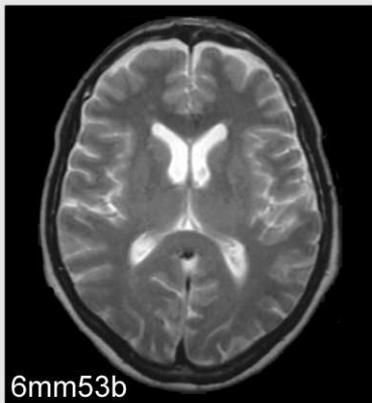
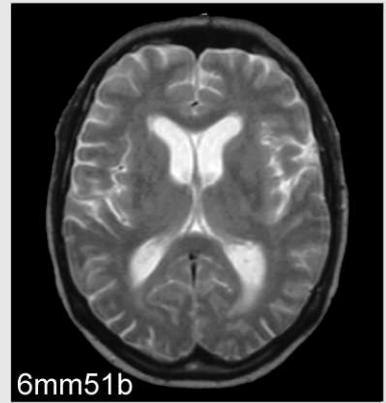
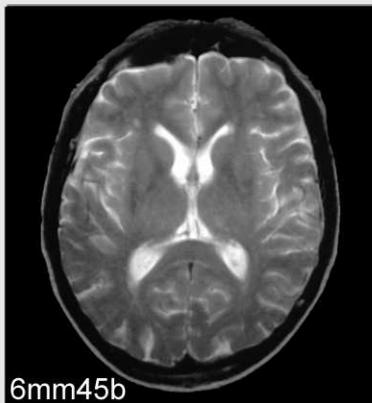
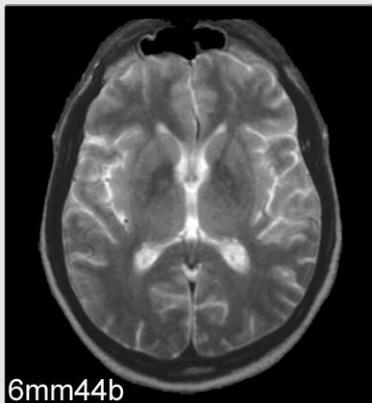
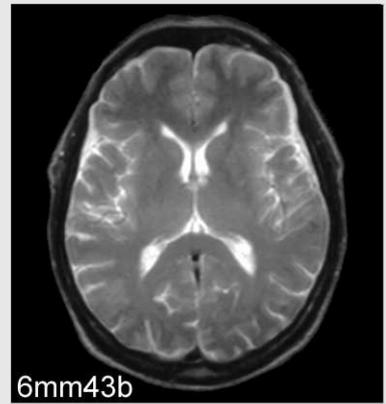
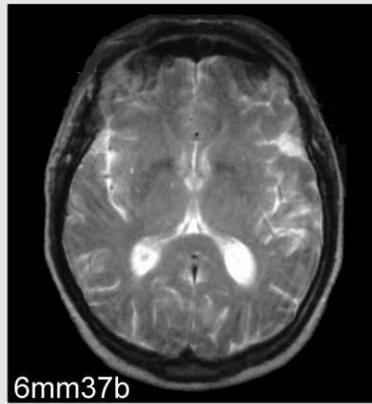
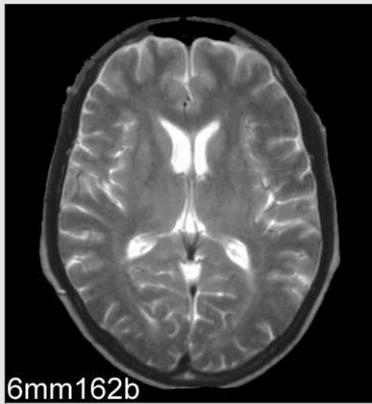
6wm163a



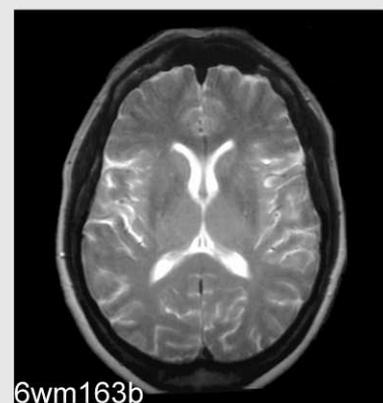
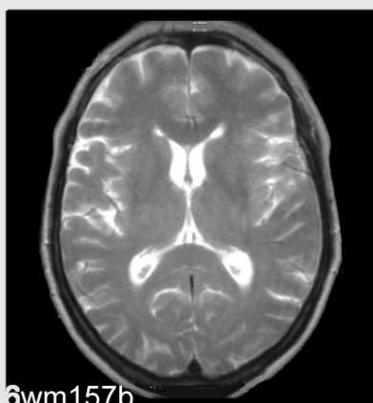
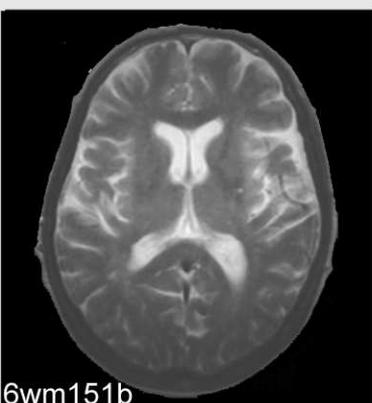
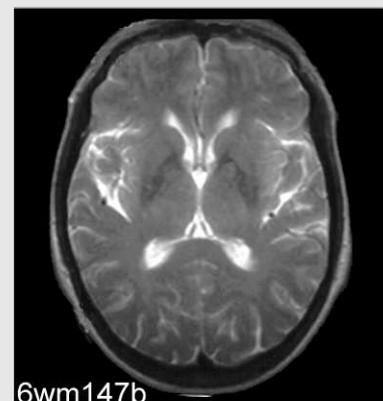
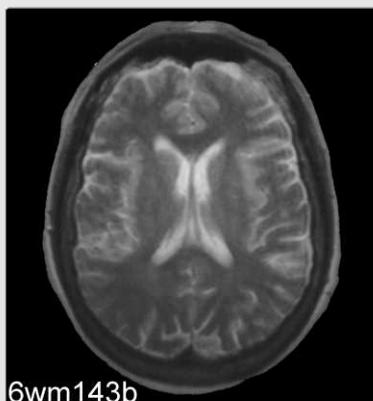
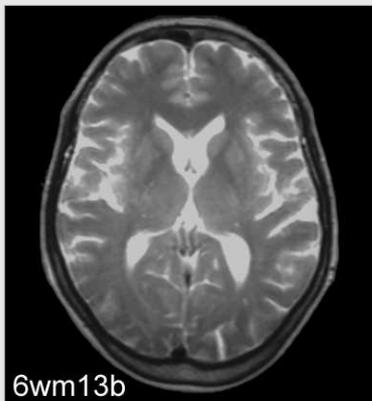
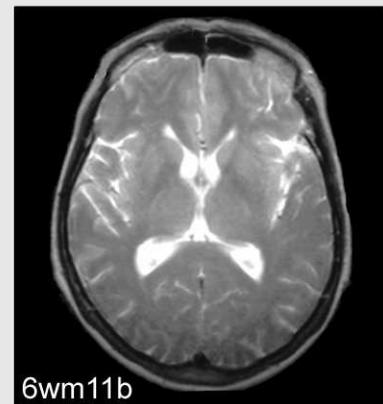
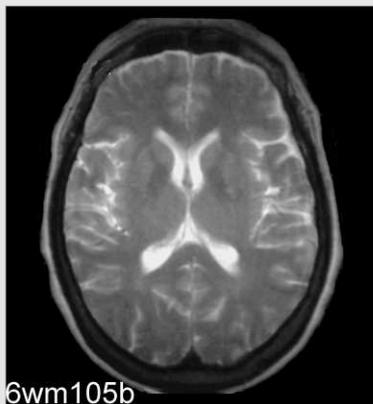
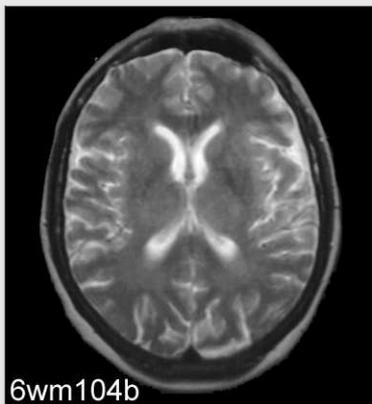
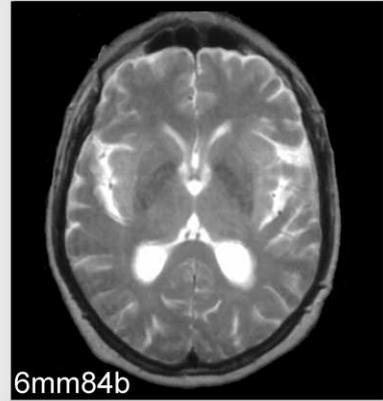
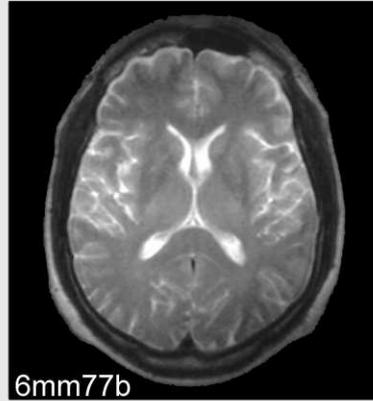
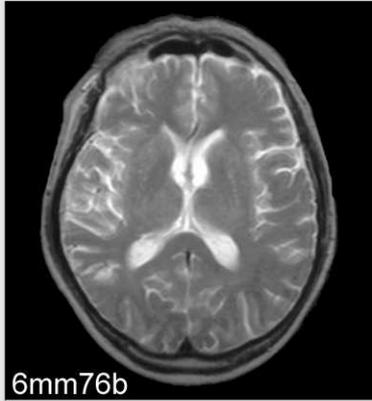
Altersklasse 6, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



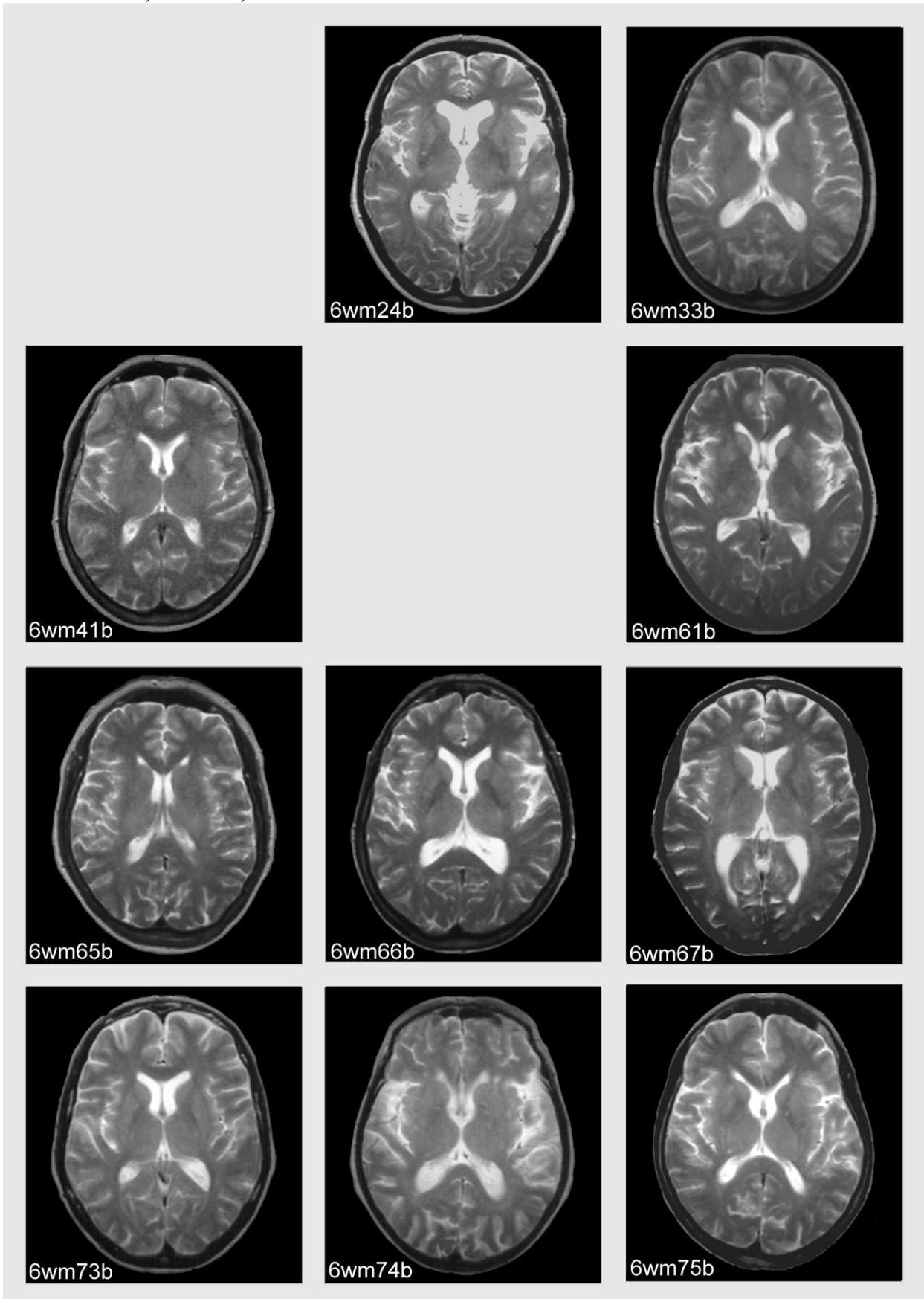
## Altersklasse 6, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



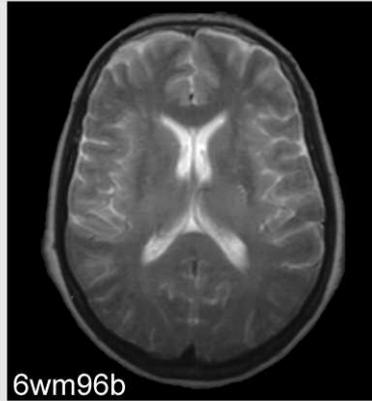
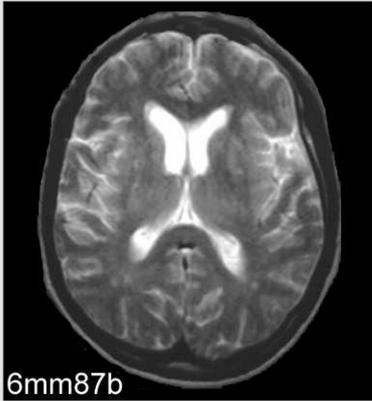
Altersklasse 6, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



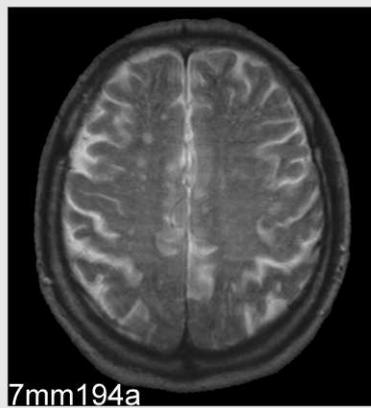
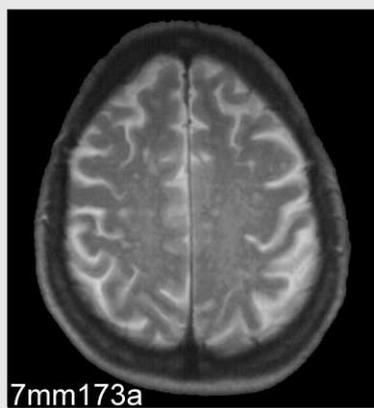
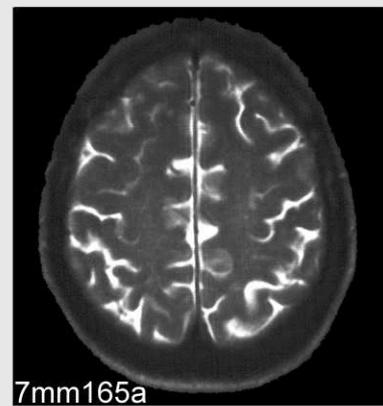
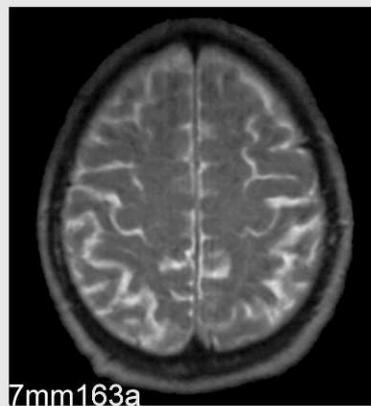
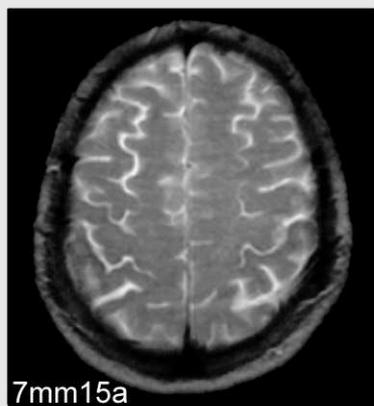
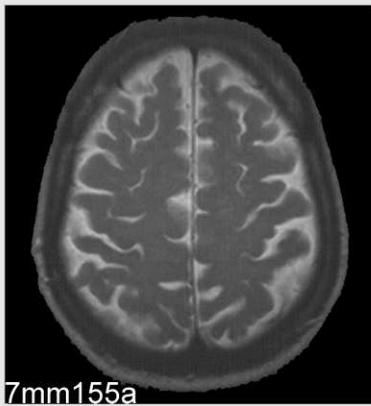
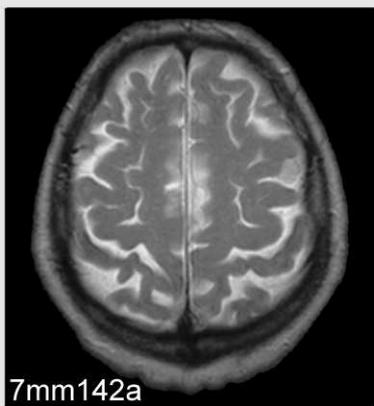
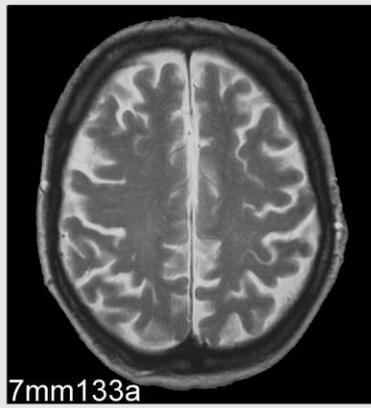
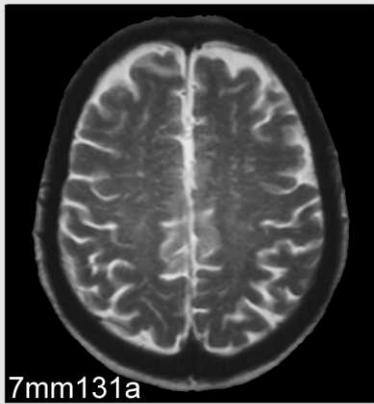
Altersklasse 6, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



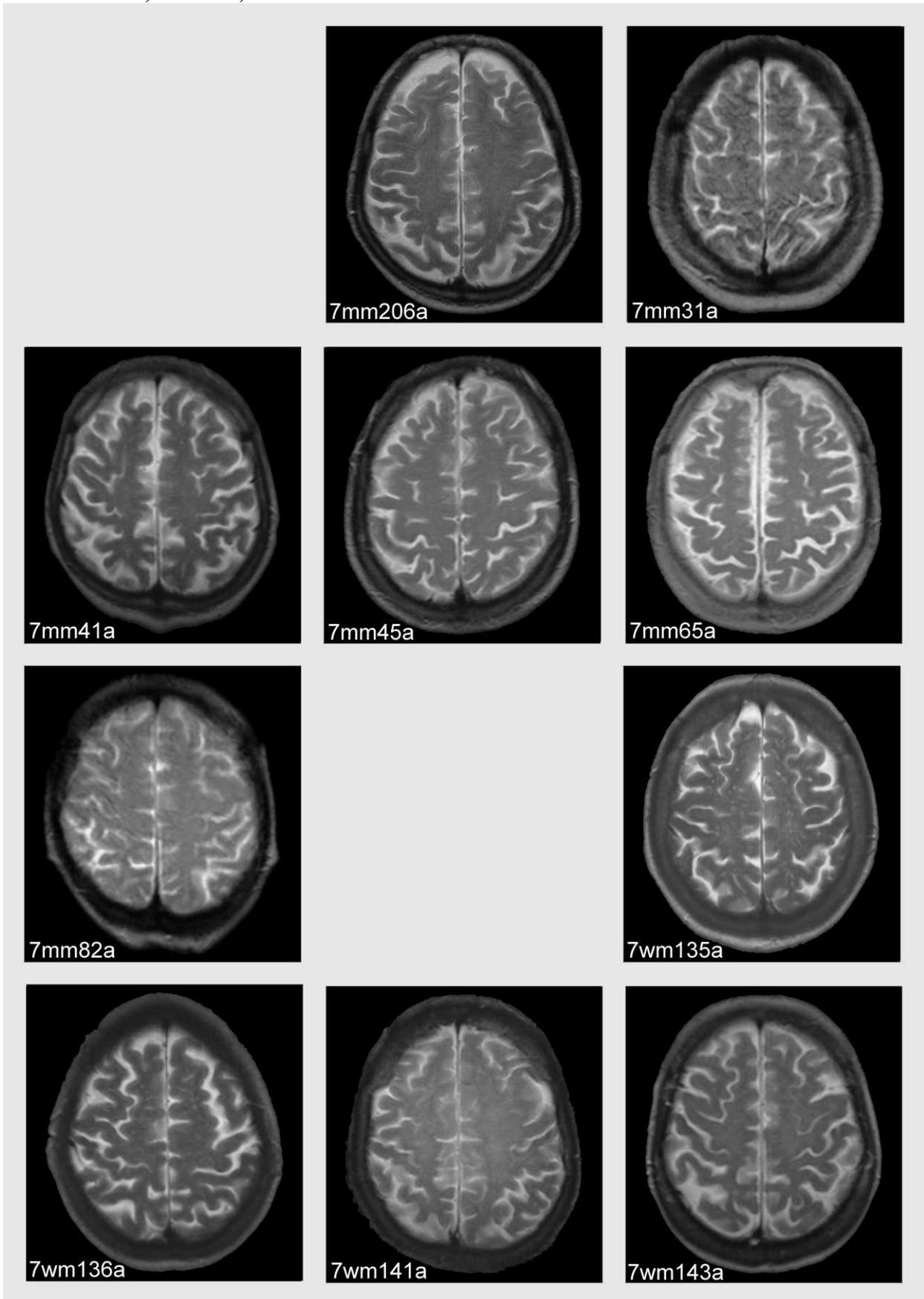
**Altersklasse 6, Ebene b, Bildtafel 5 von 5**



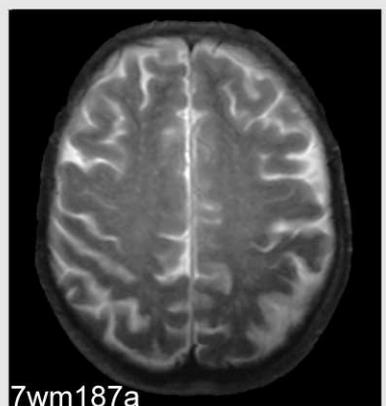
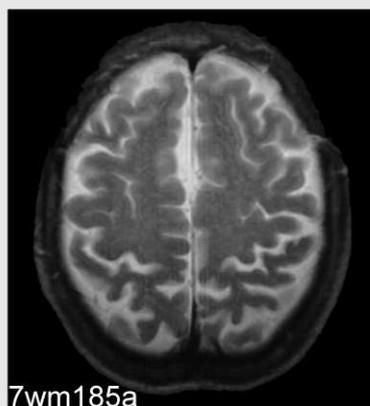
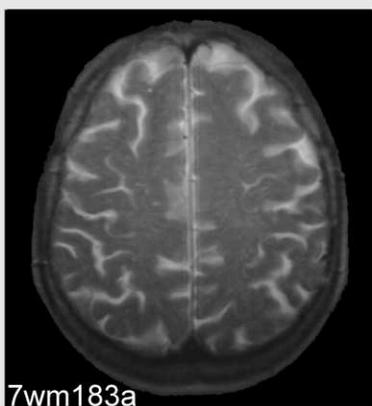
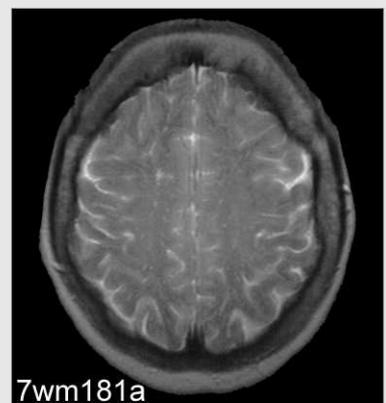
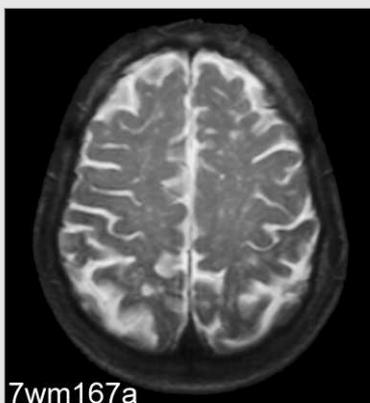
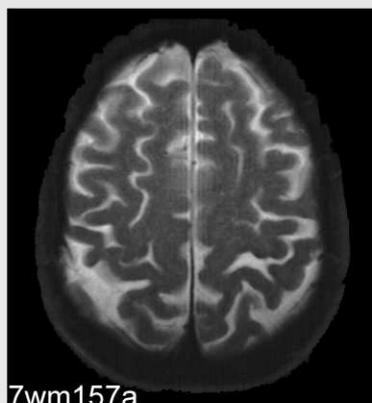
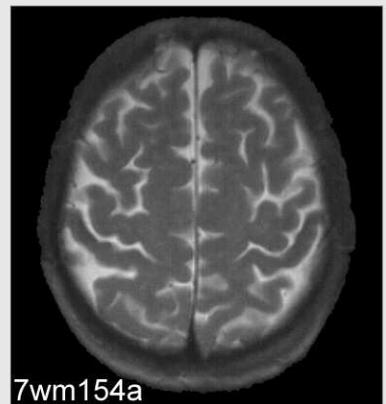
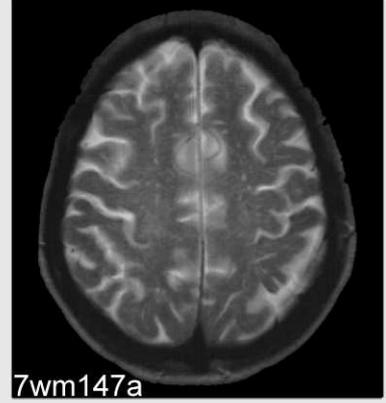
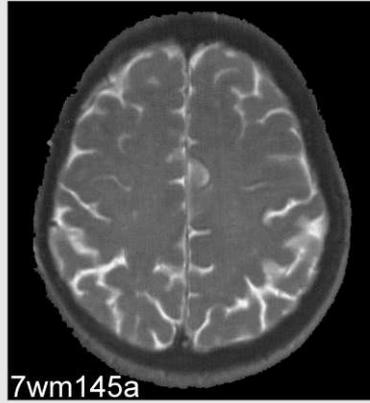
Altersklasse 7, Ebene a, Bildtafel 1 von 5



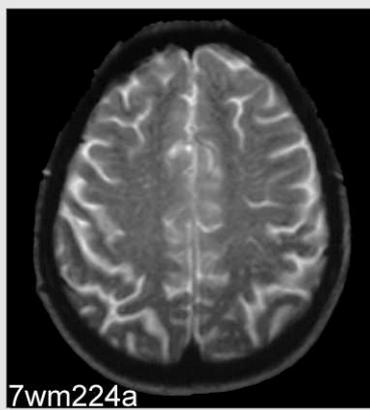
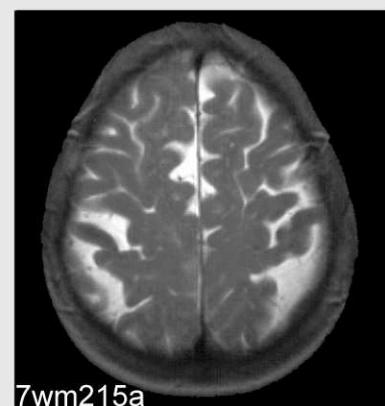
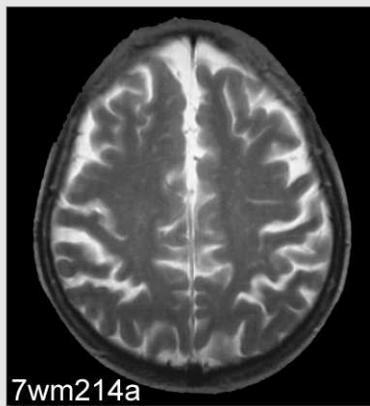
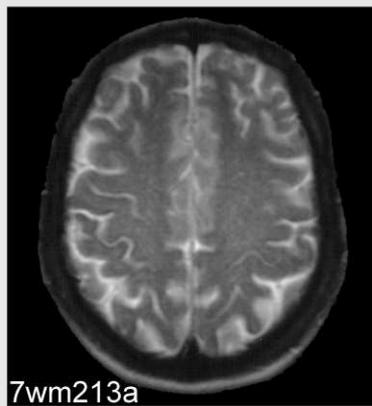
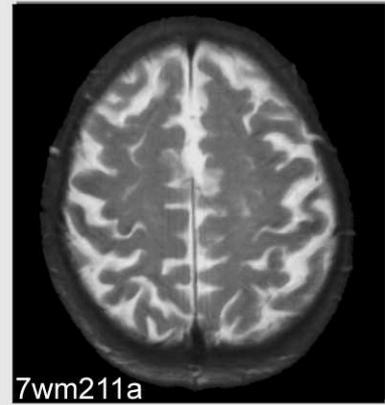
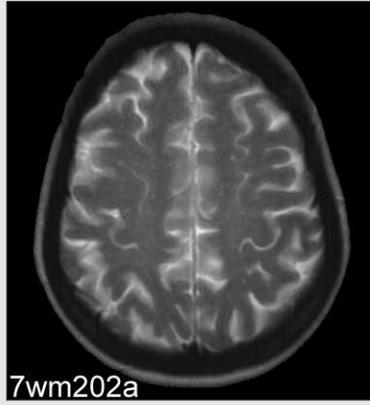
Altersklasse 7, Ebene a, Bildtafel 2 von 5



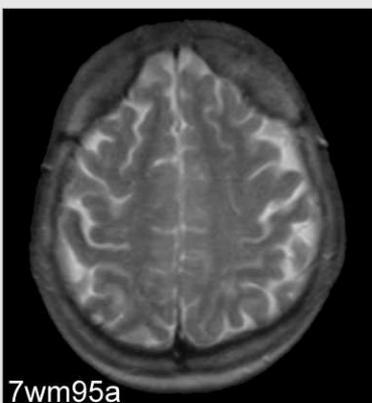
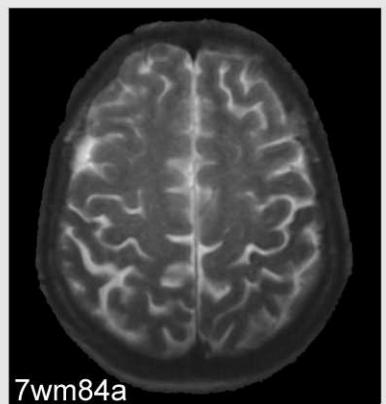
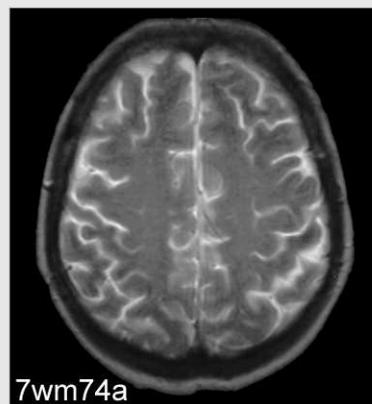
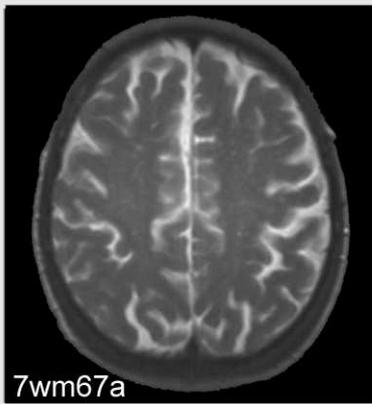
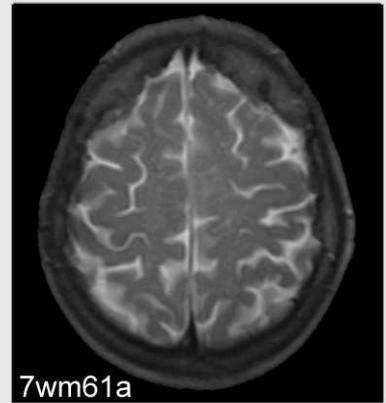
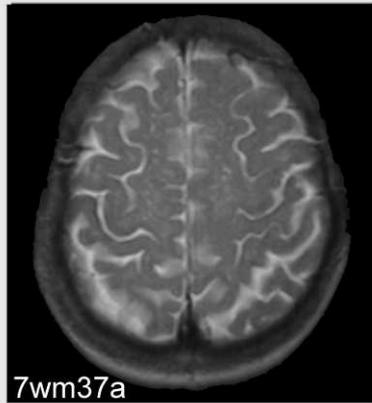
## Altersklasse 7, Ebene a, Bildtafel 3 von 5



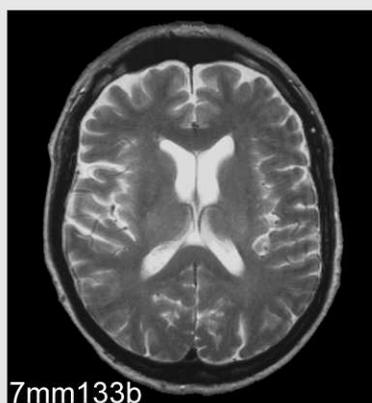
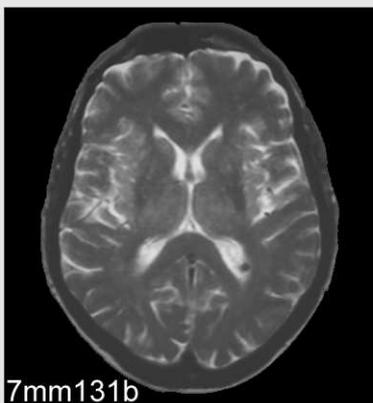
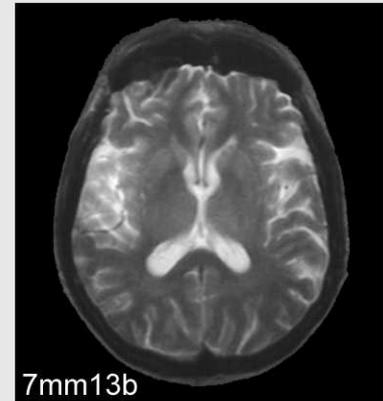
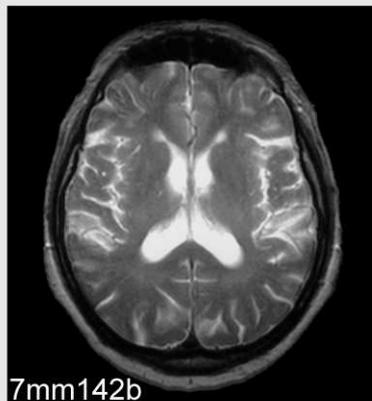
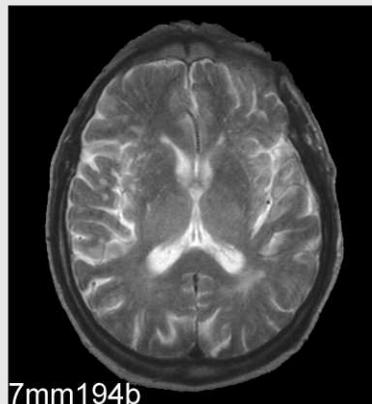
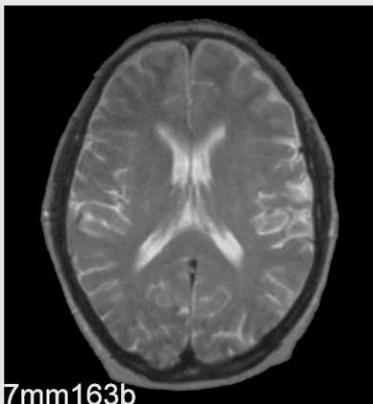
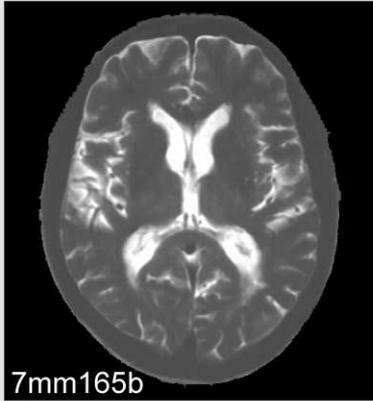
## Altersklasse 7, Ebene a, Bildtafel 4 von 5



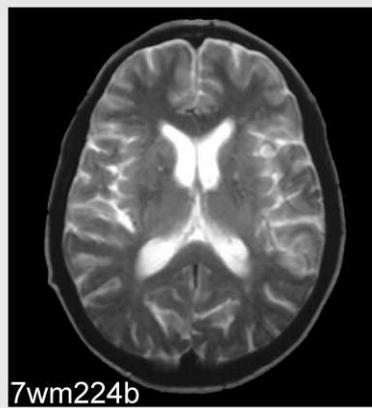
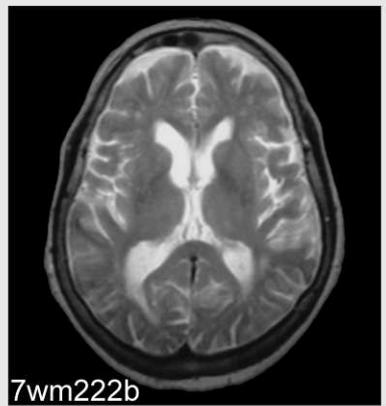
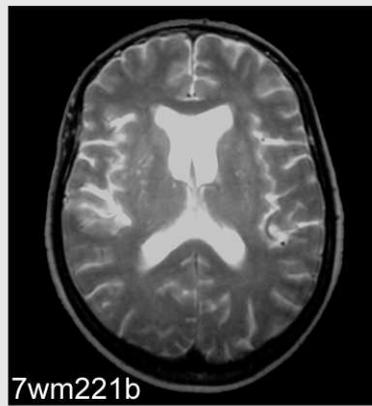
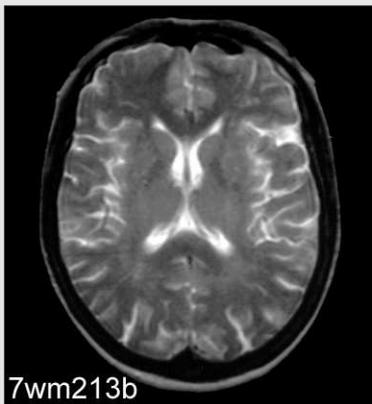
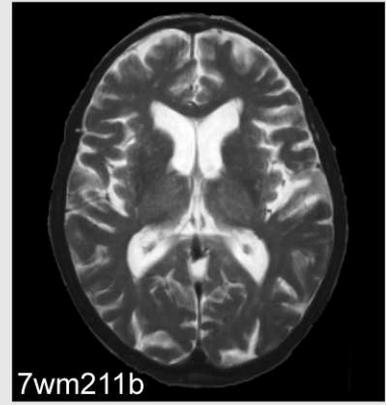
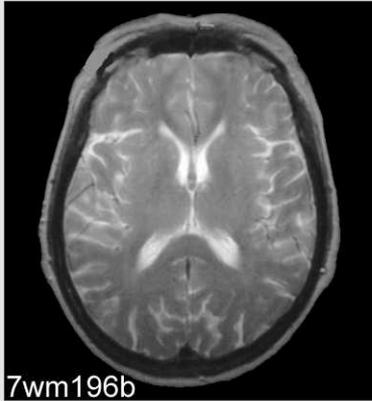
Altersklasse 7, Ebene a, Bildtafel 5 von 5



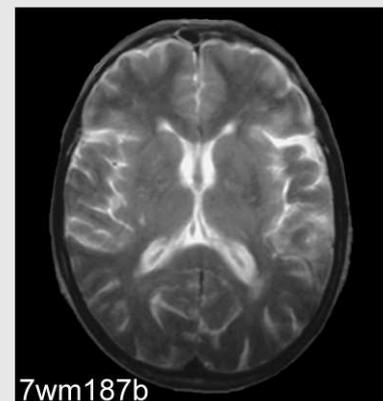
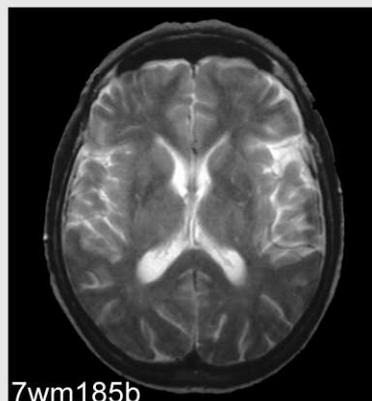
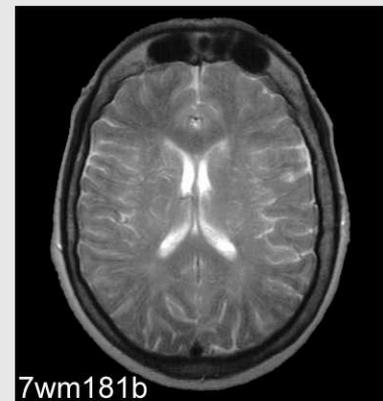
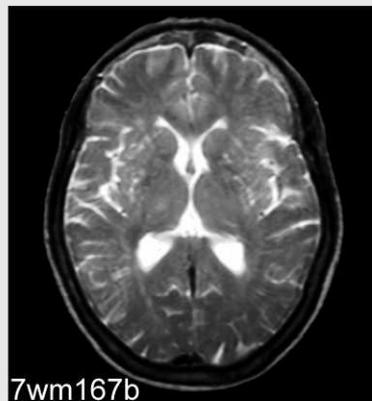
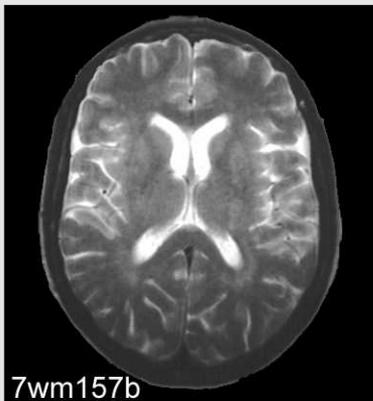
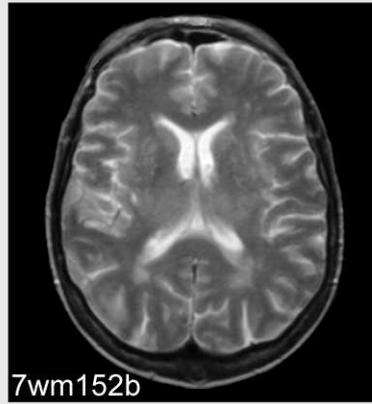
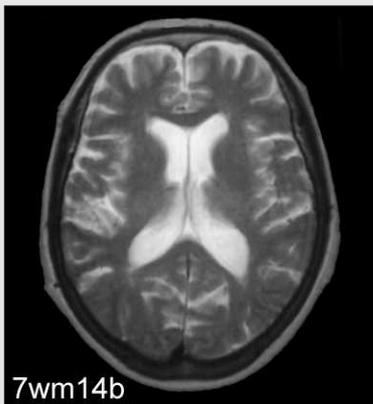
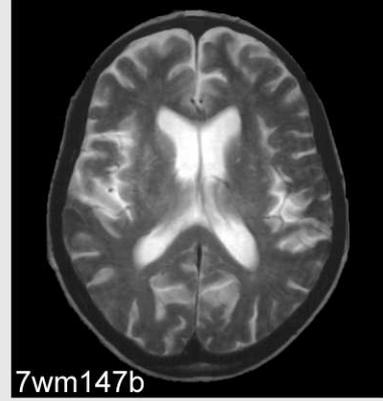
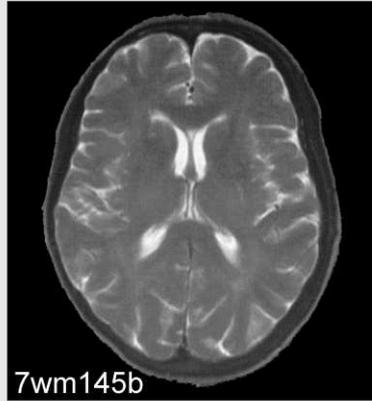
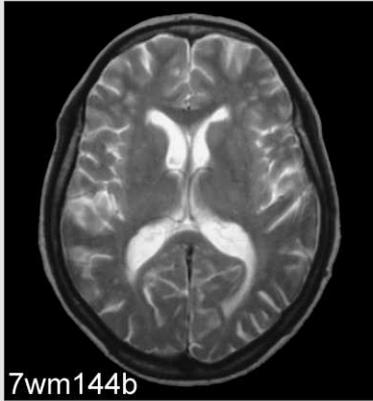
Altersklasse 7, Ebene b, Bildtafel 1 von 5



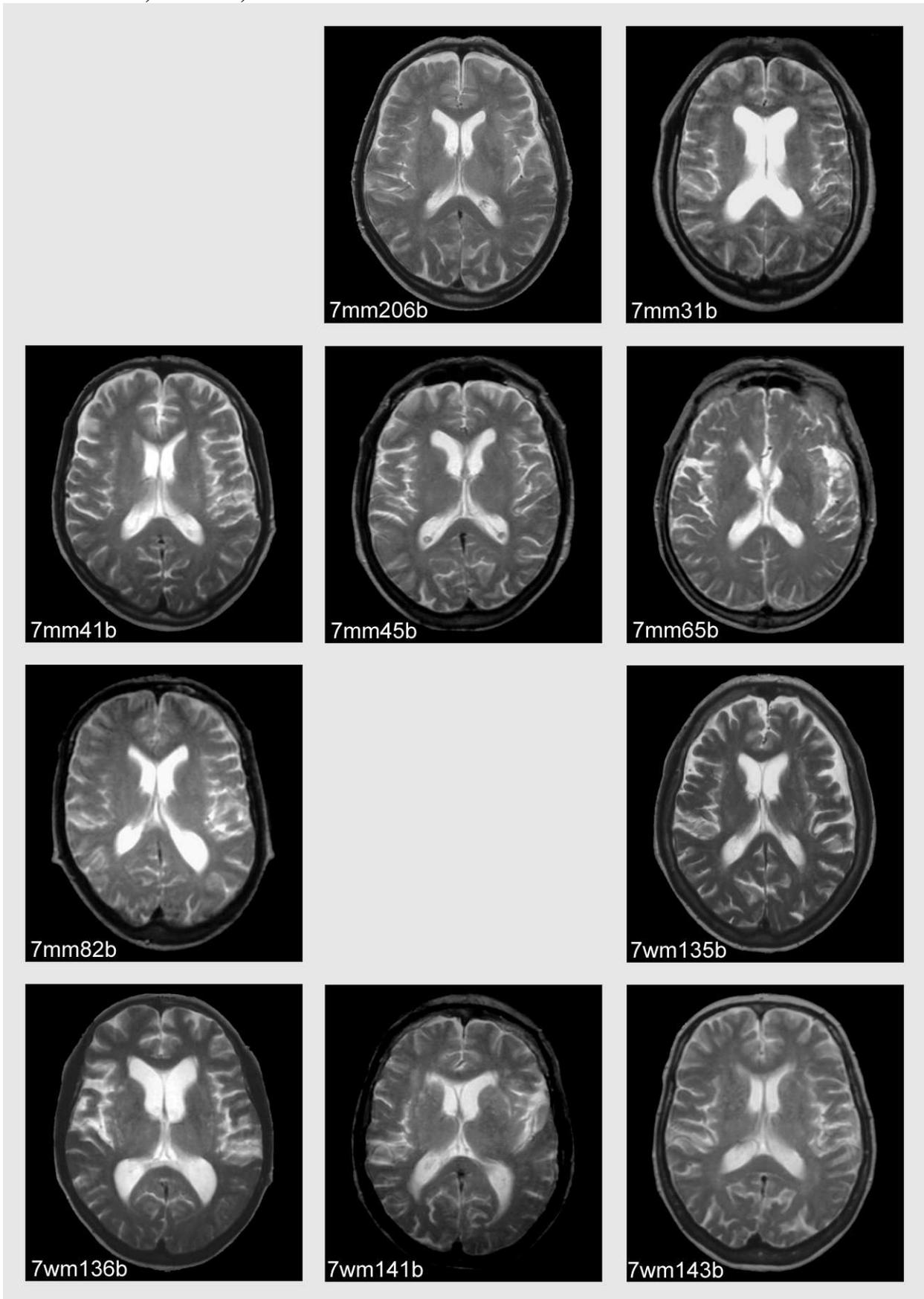
## Altersklasse 7, Ebene b, Bildtafel 2 von 5



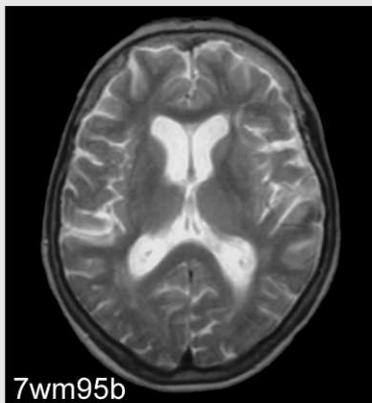
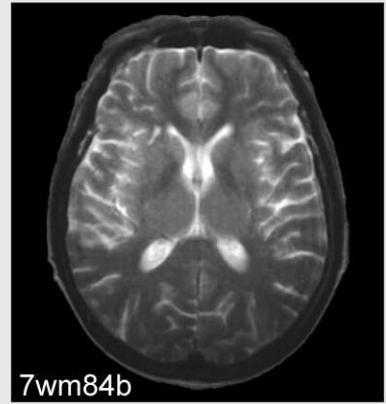
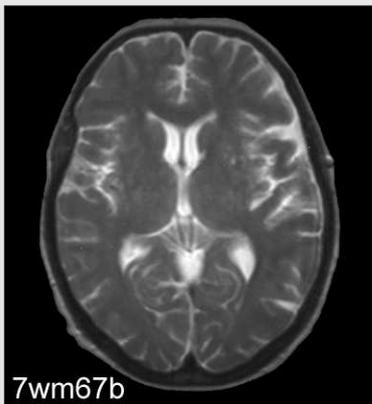
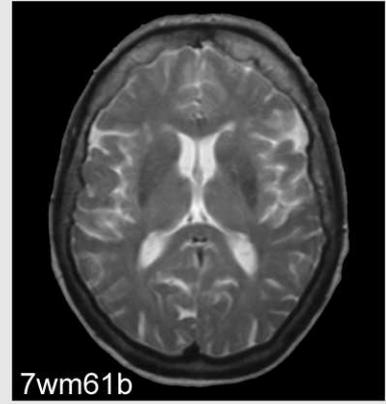
Altersklasse 7, Ebene b, Bildtafel 3 von 5



Altersklasse 7, Ebene b, Bildtafel 4 von 5



Altersklasse 7, Ebene b, Bildtafel 5 von 5



**Tabelle : Zuordnung der Ebene a von Altersklassen 0-7 zum 10er Scores**

Ebene A	Score						
1mm31	1	0wm112	3	0wm53	4	5wm112	5
0wm105	1	0wm71	3	1wm72	4	3wm25	5
0wm82	1	0mm65	3	5wm81	4	3wm203	5
1wm42	1	1mm61	3	2wm63	4	4mm194	5
1wm162	1	1mm51	3	0wm182	4	1wm85	5
1mm24	1	1mm54	3	2wm135	4	3mm201	5
1mm93	1	1mm201	3	2wm165	4	3wm33	5
1mm131	1	1wm34	3	2wm175	4	2wm161	5
0mm54	1	0mm12	3	1wm191	4	2wm104	5
0mm64	1	0mm32	3	3mm73	4	2wm131	5
0mm73	1	0mm101	3	4wm23	4	5wm22	5
0wm61	1	0mm104	3	2mm123	4	6wm11	5
0mm42	1	0mm173	3	2mm134	4	3mm191	5
1mm23	2	0wm14	3	2wm22	4	3mm111	5
0wm45	2	0wm72	3	2wm65	4	3mm115	5
0mm62	2	0mm11	3	2wm82	4	4wm74	5
1mm14	2	0mm81	3	2mm173	4	2mm72	5
0wm93	2	0mm13	3	2mm177	4	2mm86	5
0wm55	2	0mm41	3	2wm154	4	2wm26	5
0mm85	2	0mm52	3	2wm156	4	2wm155	5
3wm63	2	0mm74	3	0mm33	4	2wm76	5
2wm103	2	0mm95	3	3wm35	4	2wm164	5
0mm113	2	1mm33	3	3wm161	4	5mm147	5
0mm102	2	1mm121	3	2wm35	4	6mm113	5
0mm43	2	1wm25	3	0mm91	4	5mm137	5
0mm31	2	1mm185	3	0mm15	4	5wm131	5
0mm174	2	1wm12	3	1wm95	4	5wm151	5
0wm63	2	1wm83	3	1mm193	4	6wm33	5
0mm51	2	1wm111	3	1mm173	4	3mm12	5
0mm35	2	1wm153	3	0mm94	4	3mm23	5
1mm73	2	0wm44	3	0mm23	4	3mm61	5
1wm104	2	0wm175	3	0mm75	4	3mm105	5
1wm65	2	0wm25	3	1wm165	4	3mm163	5
1wm74	2	2wm111	3			3wm43	5
1wm63	2	2wm127	3			3wm75	5
1wm35	2	1wm102	3			3wm174	5
1mm163	2	3wm51	3			3wm193	5
1mm151	2	2wm45	3			3wm211	5
1mm75	2	2wm115	3			3mm136	5
		2mm73	3			3mm155	5
		2mm114	3			3mm183	5
		0wm34	3			3wm81	5
		1mm32	3			3wm93	5
		1wm103	3			3wm173	5
		1wm194	3			2mm25	5
		1wm133	3			2mm36	5
		1wm135	3			2mm32	5
		3wm42	3			2mm46	5
						2mm71	5
						2wm23	5
						2wm174	5
						5wm91	5
						5wm72	5
						5mm107	5
						3mm123	5

Ebene A	Score
3wm144	5
3mm13	5
3mm44	5
3mm83	5
3mm142	5
3wm145	5
4mm25	5
4mm34	5
4mm72	5
4mm173	5
4mm111	5
4mm123	5
4wm43	5
4wm102	5
4wm81	5
4mm31	5
4mm65	5
4mm51	5
4mm84	5
4mm95	5
4mm234	5
4wm45	5
2mm153	5
2wm113	5
7wm145	5
6wm163	5
5wm135	5
5mm42	5
5mm55	5
5mm77	5
5wm52	5
5wm54	5
6mm12	5
2mm152	5
5mm15	5
1wm192	5
1mm183	5
1wm41	5
1wm64	5
1wm115	5
1wm182	5
1wm53	5
1wm184	5
1mm203	5
0mm24	5
7wm181	5
4mm232	5
4mm155	5

Ebene A	Score
6wm65	6
5mm57	6
5mm144	6
3mm195	6
4mm125	6
5mm164	6
5wm97	6
7wm74	6
5mm154	6
6wm96	6
3wm84	6
3wm133	6
3wm194	6
7mm31	6
7mm195	6
2wm102	6
5mm25	6
5mm21	6
5mm156	6
5mm178	6
5wm61	6
5wm111	6
5wm153	6
5wm155	6
5wm157	6
5wm166	6
1mm152	6
3wm62	6
3wm121	6
3wm124	6
3wm182	6
4mm135	6
4wm61	6
4wm164	6
4wm144	6
4wm224	6
4wm91	6
2mm51	6
7mm82	6
6mm56	6
5mm14	6
2mm13	6
2wm53	6
2wm64	6
2wm125	6
7wm61	6
5wm163	6
5wm105	6
5mm96	6
5mm116	6
3mm141	6
3mm64	6
3wm122	6
4mm13	6
4mm55	6

Ebene A	Score
4mm94	6
4mm235	6
4mm233	6
4wm24	6
4wm15	6
4wm175	6
4wm231	6
4wm181	6
2mm176	6
7mm194	6
7mm15	6
6wm147	6
6wm104	6
6mm132	6
6mm63	6
6mm37	6
6mm14	6
5mm87	6
2mm121	6
2wm33	6
5wm101	6
7wm147	6
6mm43	6
7wm221	6
4mm113	6
6wm24	7
5wm127	7
7wm154	7
7wm152	7
7wm224	7
6mm116	7
5mm36	7
2wm182	7
3mm153	7
7wm144	7
5mm121	7
7mm142	7
4mm225	7
5mm172	7
7mm165	7
6mm62	7
6wm61	7
6wm41	7
6mm145	7

Ebene A	Score
6wm73	8
6wm75	8
6wm67	8
6wm66	8
4mm205	8
7wm202	8
6wm151	8
6wm105	8
3mm114	8
3wm202	8
4mm211	8
4mm204	8
4wm42	8
4wm122	8
7wm37	8
7wm84	8
7wm135	8
7wm141	8
7mm163	8
1mm204	8
7wm95	8
6wm143	8
7mm41	9
5wm124	9
6mm51	9
6mm77	9
6mm87	9
6mm106	9
6mm162	9
6mm53	9
6mm101	9
6mm135	9
6mm161	9
6wm157	9
7mm13	9
7mm45	9
7mm173	9
7wm14	9
7wm136	9
7wm183	9
7wm187	9
7wm213	9
7wm222	9
7wm67	9
7wm214	9
7wm196	9
7wm157	9
7mm131	9
7mm206	9
4mm172	9
4mm143	9
4wm165	9
4wm163	9

## Ebene A Score

7mm65	10
4mm214	10
5mm37	10
5mm47	10
5mm102	10
5mm114	10
5wm16	10
5wm75	10
7wm167	10
7wm215	10
7wm217	10
7mm156	10
7wm211	10
7wm185	10
6mm44	10
6mm71	10
6mm76	10
6mm107	10
6wm13	10
6mm45	10
6mm84	10
6mm64	10
6wm74	10
7mm133	10
7mm155	10
7wm143	10

**Tabelle : Zuordnung der Ebene b von Altersklassen 0-7 zum 10er Scores**

Ebene B	Score						
0mm35	1	3mm136	2	2wm45	2	2wm175	3
0mm64	1	3mm155	2	2mm36	2	2wm35	3
0wm61	1	3mm195	2	3wm173	2	2wm113	3
0mm85	1	3wm42	2	0wm82	2	2wm154	3
0wm72	1	3wm51	2	1wm115	3	1mm173	3
0wm93	1	3wm63	2	3mm163	3	1mm204	3
0mm73	1	3wm93	2	4wm23	3	1mm201	3
2mm71	1	0mm95	2	4mm13	3	1wm64	3
1mm185	1	0wm14	2	4mm25	3	1mm33	3
1wm12	1	0mm104	2	4mm94	3	1wm103	3
1mm73	1	0mm94	2	4mm111	3	1wm35	3
1mm151	1	0mm32	2	4mm123	3	1wm25	3
1mm24	1	0mm91	2	4mm173	3	1wm111	3
1mm163	1	0mm74	2	4mm211	3	1wm165	3
0mm42	1	0mm65	2	4mm204	3	1wm184	3
1wm74	1	0mm11	2	4mm84	3	0wm53	3
1wm42	1	0mm13	2	4mm194	3	0mm23	3
1mm14	1	0mm41	2	4mm234	3	0mm75	3
1mm23	1	0mm15	2	4wm163	3	4wm74	3
0mm113	1	0mm31	2	4wm181	3	1wm34	3
0wm25	1	0wm71	2	1mm152	3	1wm135	3
0mm52	1	1wm63	2	3mm61	3	0mm33	3
0mm43	1	0mm173	2	3mm73	3	0wm175	3
0mm62	1	0wm44	2	3mm105	3		
0mm81	1	0mm101	2	3mm114	3		
0mm51	1	1mm31	2	3mm153	3		
0mm12	1	1mm193	2	3mm191	3		
0wm63	1	1mm203	2	3wm43	3		
0wm112	1	1wm83	2	3wm62	3		
0wm182	1	1wm95	2	3wm75	3		
0wm105	1	1mm61	2	3wm121	3		
0mm54	1	1mm121	2	3wm84	3		
0mm102	1	1mm75	2	3wm144	3		
0mm174	1	1mm51	2	3wm161	3		
0wm55	1	1wm53	2	3wm174	3		
0wm45	1	1mm32	2	3wm211	3		
1wm133	2	1wm104	2	3mm44	3		
0wm34	2	1mm93	2	3mm142	3		
1wm153	2	1wm162	2	3mm183	3		
1wm102	2	1wm194	2	3wm33	3		
2mm73	2	1wm191	2	3wm122	3		
2wm103	2	1wm182	2	3wm145	3		
2wm161	2	2wm156	2	3wm194	3		
1mm131	2	2wm131	2	3wm203	3		
4wm45	2	2wm104	2	1wm85	3		
3mm23	2	2wm23	2	2mm25	3		
3mm123	2	2mm177	2	2mm72	3		
3mm141	2	2mm173	2	2mm123	3		
3mm201	2	2mm121	2	2mm134	3		
3wm25	2	2mm114	2	2mm153	3		
3wm35	2	2mm46	2	2wm63	3		
3wm193	2	2mm32	2	2wm82	3		
3mm13	2	2wm165	2	2wm127	3		
3mm111	2	2wm111	2	2wm135	3		
3mm115	2	2wm115	2	2wm155	3		

Ebene B	Score
1mm183	4
5wm81	4
5wm97	4
5wm112	4
6wm96	4
4mm34	4
4mm55	4
4mm72	4
4mm235	4
4wm164	4
4mm31	4
4mm125	4
4mm143	4
4mm172	4
4mm232	4
4wm122	4
4wm91	4
4wm231	4
3wm124	4
3wm202	4
3mm83	4
3wm81	4
3wm182	4
2wm164	4
2mm86	4
2mm176	4
2wm65	4
2mm13	4
2mm152	4
2wm33	4
2wm64	4
2wm76	4
2wm102	4
2wm125	4
1wm41	4
1wm65	4
1wm192	4

Ebene B	Score
3wm133	5
5wm22	5
5wm155	5
5mm87	5
6wm105	5
6wm143	5
6wm147	5
6wm163	5
7mm163	5
7wm196	5
7wm181	5
7wm145	5
4mm135	5
4mm225	5
4mm233	5
4wm24	5
4wm102	5
4wm175	5
4wm224	5
4mm51	5
4mm113	5
4mm205	5
3mm12	5
2wm26	5
2wm22	5
1mm54	5
1wm72	5
0mm24	5

Ebene B	Score
4mm95	6
4wm144	6
5mm77	6
5mm116	6
5mm156	6
5wm54	6
5wm131	6
5wm153	6
5mm57	6
5mm102	6
5mm172	6
5wm101	6
5wm127	6
6mm77	6
4mm65	6
4wm165	6
7wm84	6
7wm187	6
7wm167	6
7mm13	6
7mm131	6
7wm185	6
4mm155	6
2wm53	6
2mm51	6
3mm64	6
4wm15	6
7wm213	6
4wm81	6
4wm43	6
4wm42	6
4mm214	6

Ebene B	Score
7wm202	7
5mm15	7
5mm25	7
5mm42	7
5mm55	7
5mm107	7
5mm137	7
5mm147	7
5wm151	7
5wm157	7
5mm14	7
5mm21	7
5mm114	7
5mm121	7
5mm144	7
5mm154	7
5mm164	7
5wm16	7
5wm91	7
5wm135	7
5wm163	7
6mm37	7
6mm76	7
6wm33	7
6wm41	7
6mm45	7
6mm53	7
6mm62	7
6mm64	7
6mm161	7
6wm65	7
6wm104	7
6wm157	7
7mm195	7
4wm61	7
2wm174	7
7mm206	7

Ebene B	Score
7wm214	8
5mm96	8
5wm52	8
5wm166	8
5mm36	8
5mm37	8
5mm47	8
5wm72	8
5wm75	8
5wm105	8
6mm12	8
6mm14	8
6mm43	8
6mm56	8
6mm63	8
6mm106	8
6mm107	8
6mm113	8
6mm132	8
6mm162	8
6wm61	8
6wm73	8
6wm75	8
6wm11	8
6wm66	8
6wm67	8
6wm151	8
7wm224	8
7wm143	8
7wm74	8
7wm61	8
7wm152	8
7wm67	8
7wm37	8
7mm194	8
7mm142	8
2wm182	8

Ebene B	Score
7mm156	9
5mm178	9
5wm61	9
5wm111	9
5wm124	9
6mm135	9
6wm24	9
7wm215	9
7wm183	9
7mm133	9
7mm45	9
7wm141	9
7mm165	9
7mm41	9
7mm65	9
6mm44	9
6mm51	9
6mm87	9
6mm145	9
6wm13	9
6mm84	9
6mm116	9
6wm74	9
7mm82	9
7wm222	9
7wm157	9
7wm144	9

Ebene B	Score
7wm211	10
7wm136	10
7wm221	10
7wm217	10
7wm95	10
7wm14	10
7mm155	10
7mm31	10
7mm15	10
7wm135	10
7mm173	10
7wm147	10
7wm154	10
6mm71	10
6mm101	10

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Andreasen NC, Harris G, Cizaldo T et al.**

Techniques for measuring sulcal/gyral patterns in the brain as visualized through magnetic resonance scanning: Brainplot and Brainmap  
Proc. Natl. Acad. Sci USA PNAS Neurobiology 1994; 90:93-97

2. **Berlit**

Neurologie: Kapitel 4.8 Demenz  
Springer Verlag Berlin 1996; 2 Auflage: 327-334

3. **Bischoff C et al.**

Bedeutung der Leukoaraiosis  
Eine Bestandsaufnahme und differentialdiagnostische Abgrenzung  
Der Nervenarzt 1997; 68(8): 609-619

4. **Blatter DD, Bigler SD, Gale SD et al.**

Quantitative Volumetric Analysis of Brain MR: Normative Database Spanning 5  
Decades of Life  
AJNR Am J Neuroradiol 16:241-251, February 1995

5. **Bonar DC, Schaper KA, Anderson JR et al.**

Graphical analysis of MR feature space for measurement of CSF, gray matter, and  
white matter volume  
J Comput Assisted Tomogr 1993; 17:461-470

6. **Bortz J, Lienert G, Boehnke K**

Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik  
Springer Verlag Berlin 1990; S:459-470

7. **Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR.**

Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging.  
Int Psychogeriatr 2002 Mar;14(1):59-72

8. **Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, Miller DH.**

Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS.  
Neurology 2000 Apr 25;54(8):1689-91

9. **Caviness VS Jr, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA.**

The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images.  
Cereb Cortex 1996 Sep-Oct;6(5):726-36

10. **Christiansen P, Larsson HB, Thomsen C, Wieslander SB, Henriksen O.**

Age dependent white matter lesions and brain volume changes in healthy volunteers.  
Acta Radiol 1994 Mar;35(2):117-22

11. **Clifford RJ, Twomey CK, Zinsmeister AR et al.**

Anterior Temporal Lobes and Hippocampal Formation: Norminativ Volumetric Measurements from MR Images in Young Adults  
Radiology 1989; 172:549-554

12. **Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Unitas LJ, Billig B, Bryan RN.**

Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study  
Arch Neurol 1998 Feb;55(2):169-79 Erratum in: Arch Neurol 1998 May;55(5):627

13. **Coffey CE, Ratcliff G, Saxton JA, Bryan RN, Fried LP, Lucke JF.**

Cognitive correlates of human brain aging: a quantitative magnetic resonance  
imaging investigation.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001 Fall;13(4):471-85

14. **Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ,  
Figiel GS, Webb MC, Spritzer CE, Djang WT.**

Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study  
using magnetic resonance imaging.

Neurology 1992 Mar;42(3 Pt 1):527-36

15. **Condon B, Grant R, Hadley D, Lawrence A.**

Brain and intracranial cavity volumes: in vivo determination by MRI.

Acta Neurol Scand 1988 Nov;78(5):387-93

16. **Cotter D, Miskiel K, Al-Sarraj S, Wilkinson ID, Paley M, Harrison MJ.**

The assessment of postmortem brain volume- a comparison of stereological and  
planimetric methodologies.

Neuroradiology 1999 Jul;41(7):493-6

17. **Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, Harwood M, Hinds S, Press GA.**

Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers.

Radiology 2000 Sep;216(3):672-82

18. **Cramer GD, Allen DI, DiDio LJ.**

Volume determinations of the encephalic ventricles with CT and MRI.

Surg Radiol Anat 1990;12(1):59-64

19. **Cramer GD, Allen DJ, DiDio LJ, Potvin W, Brinker R.**

Comparison of computerized tomography with magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of encephalic ventricular volume.

Surg Radiol Anat 1990;12(2):135-41

20. **Creasey H, Schwartz M, Frederickson H, et al.**

Quantitative computed tomography in dementia of Alzheimer type

Neurology 1986;36:1563-1568

21. **De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J,**

Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence.

Cereb Cortex 2001 Jun;11(6):552-7

22. **de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A,**

Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study.  
 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 Jan;70(1):9-14  
 Comment in: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jan;70(1):2-3.

23. **DeCarli, Murphy DGM, Mc Intosh AR, Horwitz B**

Discrimination analysis of Alzheimer diseases  
 Arch Neurol 1994; 51:1088-1089

24. **DeCarli, Murphy DGM, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillett JA, Salerno FA, Gonzales-Aviles A, Horwitz B, Rapoport SI, Schapiro MB**

The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults  
 Neurology 1995; 45:2077-2048

25. **Doraiswamy PM, Patterson L, Na C, Husain MM, Boyko O, McDonald WM, Krishnan KR.**

Bicaudate index on magnetic resonance imaging: effects of normal aging.  
 J Geriatr Psychiatry Neurol 1994 Jan-Mar;7(1):13-7

26. **Dorion AA, Salomon O, Zanca M, Duyme M, Capron C.**

Magnetic resonance imaging and cerebral volumic evaluation: comparison of four post-processing techniques.  
 Comput Biol Med 2001 Jul;31(4):215-27

27. **Drayer PD**

Imaging of the Aging Brain Part II. Pathologic Conditions

Radiology 1988;166:797-806

28. **Duta N, Sonka M**

Segmentation and interpretation of MR brain images: An improved active shape model

IEEE Trans Med Imaging 1998; 17:1049-1062

29. **Eritaia J, Wood SJ, Stuart GW, Bridle N, Dudgeon P, Maruff P, Velakoulis D, Pantelis C.**

An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images.

Magn Reson Med 2000 Dec;44(6):973-7

30. **Eurolux MTX "Referenz" V2.1**

Roche Lexikon der Medizin (1999)

31. **Foundas AL, Zipin D, Browning CA.**

Age-related changes of the insular cortex and lateral ventricles: conventional MRI volumetric measures.

J Neuroimaging 1998 Oct;8(4):216-21

32. **Gasparini C, Rovaris M, Sormani MP, Bastianello S, Pozzilli C, Comi G, Filippi**

Intra-observer, inter-observer and inter-scanner variations in brain MRI volume measurements in multiple sclerosis.

Mult Scler 2001 Feb;7(1):27-31

33. **Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL.**

Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18.

Cereb Cortex 1996 Jul-Aug;6(4):551-60

34. **Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, Teasdale GM.**

Human cranial CSF volumes measured by MRI: sex and age influences.

Magn Reson Imaging 1987;5(6):465-8

35. **Gur RC, Gunning-Dixon FM, Turetsky BI, Bilker WB, Gur RE.**

Brain region and sex differences in age association with brain volume: a quantitative MRI study of healthy young adults.

Am J Geriatr Psychiatry 2002 Jan-Feb;10(1):72-80

36. **Guttman CR, Jolesz FA, Kikinis R, Killiany RJ, Moss MB, Sandor T, Albert MS.**

White matter changes with normal aging.

Neurology 1998 Apr;50(4):972-8

37. **Haring H.-P.**

State of the art : Kognitive Beeinträchtigung nach Schlaganfall

Mitt. Österr Ges Neurol OEGN 2002; 2(3) 9-11

38. **Harris G, Barta P, Peng L, et al.**

MR Volumen Segmentation of Gray Matter an White Matter Using Manual Thresholding : Dependence on Image Brightness

AJNR Am J Neuroradiol 15:225-230, Feb 1994

39. **Hsu YY, Schuff N, Du AT, Mark K, Zhu X, Hardin D, Weiner MW.**

Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia.

J Magn Reson Imaging 2002 Sep;16(3):305-10

40. **Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith**

Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia.

Neurology 2002 Mar 12;58(5):750-7

41. **Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR.**

Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum.

Neurobiol Aging 2001 Jul-Aug;22(4):581-94

42. **Jernigan TL, Doris AT, Hesselink JR, et al.**

Maturation of Human Cerebrum observed in vivo during adolescence

Brain (1991), 114,2037-2049

43. **Jernigan TL, Press GA, Hesselink JR.**

Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images.

Validation and normal aging.

Arch Neurol 1990 Jan;47(1):27-32

44. **Jernigan TL, Tallal P.**

Late childhood changes in brain morphology observable with MRI.

Dev Med Child Neurol 1990 May;32(5):379-85

45. **Kahle W, Leonhardt H, Platzer W**

Taschenatlas der Anatomie Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane

Thieme-Verlag Stuttgart; New York; 1990 6.Auflage: 198-217

46. **Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ.**

Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers.

JAMA 1999 Jul 7;282(1):36-9

47. **Khujneri R, De Sousa JA.**

Magnetic resonance imaging of the ageing brain.

East Afr Med J 1997 Oct;74(10):656-9

48. **Kohlemeyer K**

Probleme der CT-Diagnostik des alternden Gehirns

Radiologe (1989) 29:584-591

49. **Kohn MI, Tana NK, Herman GT et al.**

Analysis of Brain and Cerebrospinal Fluid Volumes with MR Imaging Part I. Methods, Reliability, and Validation

Radiology 1991;178:115-122

50. **Koller WC, Glatt SL, Fox JH, et al.**

Cerebellar Atrophy: Relationship to aging and cerebral atrophy  
Neurology(Ny) 1981;31:1486-8

51. **Leys D, Englund E, Del Ser T, Inzitari D, Fazekas F, Bornstein N et al.**

White matter changes in stroke patients  
Eur Neurol 1999; 42:67-75

52. **Lim KO, Pfefferbaum A**

Segmentation of MR brain images into cerebrospinal fluid, white and gray matter  
Comput Assisted Tomogr 1989; 13:588-593

53. **Longstreth WT Jr, Arnold AM, Manolio TA, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, O'Leary**

Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group.  
Neuroepidemiology 2000 Jan-Feb;19(1):30-42

54. **Longstreth WT Jr, Diehr P, Manolio TA, Beauchamp NJ, Jungreis CA et al.**

Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: the Cardiovascular Health Study.  
Arch Neurol 2001 Apr; 58(4):635-40

55. **Luft AR, Skalej M, Welte D, Voigt K, Klockgether T.**

Age and sex do not affect cerebellar volume in humans.  
AJNR Am J Neuroradiol 1997 Mar;18(3):593-6

56. **Masuhr KF, Neumann M**

Neurologie: Kapitel 1.2 Degenrative (atrophische) Prozesse des Gehirns und Rückenmarks

Hippokrates Verlag Stuttgart 1992; 2. Auflage: 182-199

57. **Mathalon DH, Sillivan EV, Rawless JM, Pfefferbaum A**

Correction for head size in brain-imaging

Psychiatry-Res. 1993; 50:121-139

58. **Matsumae M, Kikinis R, Morocz IA, Lorenzo AV, Sandor T, Albert MS, Black PM, Jolesz FA.**

Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging.

J Neurosurg 1996 Jun;84(6):982-91

59. **Mayhew TM, Olsen DR.**

Magnetic resonance imaging (MRI) and model-free estimates of brain volume determined using the Cavalieri principle.

J Anat 1991 Oct;178:133-44

60. **Miller AK, Alston RL, Corsellis JA.**

Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser.

Neuropathol Appl Neurobiol 1980 Mar-Apr;6(2):119-32

61. **Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, Camicioli RM, Howieson DB, Quinn JF**

Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade.  
Neurology 1998 Dec;51(6):1555-62

62. **Murphy DGM, DeCarli, Schapiro MB, et al.**

Age-related Differences in Volumes of Subcortical Nuclei, Brain Matter, and Cerebrospinal Fluid in Healthy Men as Measured With Magnetic Resonance Imaging  
Arch Neurol-Vol 49, August 1992:839-845

63. **Nagata K, Basugi N, Fukushima T**

A quantitative study of physiological cerebral atrophy with aging: A statistical  
Neuroradiology 1987; 29:327-332

64. **Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen NC.**

Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging.  
Psychiatry Res 2000 Feb 28;98(1):1-13

65. **Passe TJ, Rajagopalan P, Tupler LA, Byrum CE, MacFall JR, Krishnan KR.**

Age and sex effects on brain morphology.  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997 Nov;21(8):1231-7

66. **Payne M, Fetzer D, MacFall J, Provenzale J, Byrum C, Krishnan K.**

Development of a semi-automated method for quantification of MRI gray and white matter lesions in geriatric subjects.  
Psychiatry Res 2002 Aug 20;115(1-2):63

67. **Pfefferbaum A, Mathlon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky B, Lim KO**

A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood

Arch Neurol 1994; 51:874-887

68. **Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Shear PK, Mathalon DH, Lim KO.**

Increase in brain cerebrospinal fluid volume is greater in older than in younger alcoholic patients: a replication study and CT/MRI comparison.

Psychiatry Res 1993 Dec;50(4):257-74

69. **Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. ;(UAP)**

Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study.

Brain 1996 Oct;119 ( Pt 5):1763-74

70. **Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, Bryan RN,**

One-year age changes in MRI brain volumes in older adults.

Cereb Cortex 2000 May;10(5):464-72

71. **Rovaris M, Inglese M, van Schijndel RA, Sormani MP, Rodegher M, Comi G, Filippi**

Sensitivity and reproducibility of volume change measurements of different brain portions on magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis.

J Neurol 2000 Dec;247(12):960-5

72. **Salonen O, Autti T, Raininko R, Ylikoski A, Erkinjuntti T.**

MRI of the brain in neurologically healthy middle-aged and elderly individuals.

Neuroradiology 1997 Aug;39(8):537-45

73. **Schaefer GB, Thompson JN Jr, Bodensteiner JB, Hamza M, Tucker RR, Marks W, Gay C, Wilson D.**

Quantitative morphometric analysis of brain growth using magnetic resonance imaging.

J Child Neurol 1990 Apr;5(2):127-30

74. **Shear PK, Sullivan EV, Mathalon DH, et al.**

Longitudinal Volumetric Computed Tomographic Analysis of Regional Brain Changes in Normal Aging and Alzheimer's Disease

Arch Neurol. 1995;52:392-402

75. **Shen WC, Chen CC, Lee SK, Ho YJ, Lee KR.**

Magnetic resonance imaging of cerebral hemiatrophy.

J Formos Med Assoc 1993 Nov;92(11):995-1000

76. **Sisodiya S, Free S, Fish D, Shorvon S.**

MRI-based surface area estimates in the normal adult human brain: evidence for structural organisation.

J Anat 1996 Apr;188 ( Pt 2):425-38

77. **Smith CD, Snowden DA, Wang H, Markesbery WR.**

White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia.

Neurology 2000 Feb 22;54(4):838-42

78. **Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM.**

Normalized accurate measurement of longitudinal brain change

J Comput Assist Tomogr 2001 May-Jun;25(3):466-75

79. **Sobotta J.**

Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1 : Kopf, Hals obere Extremitäten

Urban und Schwarzenberg München 1993; 20.Auflage: 276-323

80. **Steen RG, Gronemeyer SA, Taylor JS.**

Age-related changes in proton T1 values of normal human brain.

J Magn Reson Imaging 1995 Jan-Feb;5(1):43-8

81. **Sullivan EV, Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Swan GE, Carmelli D.**

Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: a 4-year longitudinal MRI study of elderly men.

Cereb Cortex 2002 Apr;12(4):438-45

82. **Takeda S, Matsuzawa T.**

Age-related brain atrophy: a study with computed tomography.

J Gerontol 1985 Mar;40(2):159-63

83. **Takeda S, Matsuzawa T.**

Brain atrophy during aging: a quantitative study using computed tomography.

J Am Geriatr Soc 1984 Jul;32(7):520-4

84. **Takeda S, Matsuzawa T.**

Age-related change in volumes of the ventricles, cisternae, and sulci: a quantitative study using computed tomography.  
J Am Geriatr Soc 1985 Apr;33(4):264-8

85. **Tang Y, Whitman GT, Lopez I, Baloh RW.**

Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people.  
J Neuroimaging 2001 Oct;11(4):393-400

86. **Tanna NK, Kohn MI, Horwich DN et al.**

Analysis of Brain and Cerebrospinal Fluid Volume with MR Imaging: Impact on PET Data Correction for Atrophy Part II. Aging and Alzheimer Dementia  
Radiology 1991; 178:123-130

87. **Tisserand D, Pruessner J, Sanz Arigita E, van Boxtel M, Evans A, Jolles J, Uylings H.**

Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry.  
Neuroimage. 2002 Oct;17(2):657.

88. **Wahlund LO, Agartz I, Almqvist O, Basun H, Forssell L, Saaf J, Wetterberg L.**

The brain in healthy aged individuals: MR imaging.  
Radiology 1990 Mar;174(3 Pt 1):675-9

89. **Wahlund LO, Almkvist O, Basun H, Julin P.**

MRI in successful aging, a 5-year follow-up study from the eighth to ninth decade of life.

Magn Reson Imaging 1996;14(6):601-8

90. **Waldeyer A, Mayet A**

Anatomie des Menschen 2: Kopf und Hals, Auge, Ohr, Gehirn, Arm, Brust

Walter de Gruyter Berlin ; New York; 1993 16.Auflage: 292-336

91. **Wang D, Chalk JB, Rose SE, de Zubicaray G, Cowin G, Galloway GJ, Barnes D,**

MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures.

Part II: application to a study of Alzheimer's disease and normal aging.

Magn Reson Imaging 2002 Jan;20(1):41-8

92. **Wang D, Doddrell DM.**

A segmentation-based and partial-volume-compensated method for an accurate measurement of lateral ventricular volumes on T(1)-weighted magnetic resonance images.

Magn Reson Imaging 2001 Feb;19(2):267-73

93. **Wang D, Doddrell DM.**

MR image-based measurement of rates of change in volumes of brain structures.

Part I: method and validation.

Magn Reson Imaging 2002 Jan;20(1):27-40

94. **Whalley HC, Wardlaw JM.**

Accuracy and reproducibility of simple cross-sectional linear and area measurements of brain structures and their comparison with volume measurements. *Neuroradiology* 2001 Apr;43(4):263-71

95. **Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikins R, Jolez FA, Metcalf D, McCarly RW**

Prefrontal cortex and Schizophrenia  
*Arch Gen Psychiatry.*1995;52:279-288

96. **Worth AJ, Makris N, Meyer JW et al.**

Semiautomatic segmentation of brain exterior in magnetic resonance images driven by empirical procedures and anatomical knowledge  
*Med Imag Anal* 1998; 2:315-324

97. **Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K.**

Gender effects on age-related changes in brain structure.  
*AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Jan;21(1):112-8

98. **Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH, Poirier VC, Bryan RN.**

Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study.  
*Radiology* 1997 Jan;202(1):33-9  
Comment in: *Radiology.* 1997 Jan;202(1):17-9.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Stefan Steidl  
Wohnort: Dalheimer Grund 9  
35576 Wetzlar  
  
Geburtsdatum: 31. Dezember 1971  
Eltern: Helmut und Gisela Steidl, geb. Wasseroth  
Geburtsort: Wetzlar  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulischer Werdegang:

08 / 1978 - 07 / 1982      Grundschule Dalheim  
08 / 1982 - 06 / 1991      Herderschule Gießen  
06 / 1991                      Abitur

### Zivildienst:

08 / 1991 - 10 / 1992      Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes in Wetzlar

**Studium:**

ab 10 / 1992	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
09 / 1994	Ärztliche Vorprüfung
08 / 1995	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03 / 1998	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04 / 1999	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Beruflicher Werdegang:**

05 / 1999 – 11/2000	AIP in der Medizinischen Klinik II, Klinikum Wetzlar-Braunfels
seit 11/2000	Assistenzarzt der Medizinische Klinik II, Klinikum Wetzlar- Braunfels

## 10 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Traupe, Leiter der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für seine jederzeit gute und intensive wissenschaftliche Betreuung in allen Anliegen.

Besonderen Dank schulde ich Herrn MTRA Hans-Joachim Seichter für seine Hilfe bei allen Hard- und Softwareproblemen sowie allen weiteren Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie für ihre Unterstützung.

Für die intensive Beratung in allen statistischen Fragen bedanke ich mich beim Leiter der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik vom Institut für Medizinische Informatik an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Herrn Dr. R.- H. Bödeker, sowie seiner Mitarbeiterin Fr. Scheibelhut.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung der Arbeit ermunterten und unterstützten. Mein herzlicher Dank gilt dabei meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten, sowie meiner Verlobten für ihr Verständnis und ihre Geduld.

### **Erklärung**

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