

**Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin Tübingen**

**Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik**

**Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann**

**Wertigkeit der Kernspindiagnostik  
und Morphometrie des Balkens  
bei Kindern mit isolierten kognitiven Störungen**

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

**der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**ALEXANDRA MERTEN  
aus Wolgograd**

**2005**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen  
1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann  
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Klosinski

---

# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung und Problemstellung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Material und Untersuchungsmethoden</b>   | <b>5</b>  |
| 2.1      | Erhebung der Daten  | 5         |
| 2.2      | Grundlagen der Kernspintomographie  | 9         |
| 2.3      | Angaben zu den Kernspinaufnahmen  | 15        |
| 2.4      | Morphometrie des Balkens  | 16        |
| 2.5      | Datenauswertung und statistische Methoden   | 18        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>19</b> |
| 3.1      | Klinische Beschreibung des Gesamtkollektivs   | 19        |
| 3.2      | Ergebnisse der KST-Befundung  | 20        |
| 3.3      | Befundung der Patientengruppe   | 22        |
| 3.3.1    | Häufigkeit der KST-Merkmale   | 22        |
| 3.3.2    | Pathologische KST-Befunde   | 25        |
| 3.3.3    | Einzeldarstellung und Entwicklungsbeurteilung<br>der Kinder mit pathologischen Kernspinbefunden | 29        |
| 3.3.4    | Fraglich pathologische KST- Befunde   | 32        |
| 3.4      | Befundung der Kontrollgruppe  | 35        |
| 3.4.1    | Pathologische Befunde in der Kontrollgruppe   | 35        |
| 3.4.2    | Fraglich pathologische Befunde in der Kontroll-<br>gruppe                                       | 35        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.5      | Sprachliche und kognitive Fähigkeiten in Abhängigkeit von den aufgetretenen KST-Merkmalen und den KST-Merkmalkombinationen | 36        |
| 3.5.1    | Allgemeine Daten   | 36        |
| 3.5.2    | Sprachliche und kognitive Fähigkeiten in Abhängigkeit von den aufgetretenen KST-Merkmalen                                  | 38        |
| 3.6      | Zunahme des Kopfumfangs und Balkenmorphometrie   | 40        |
| 3.6.1    | ap-Durchmesser und Länge des Balkens   | 41        |
| 3.6.2    | Flächen der Balkenabschnitte   | 43        |
| 3.6.3    | altersabhängiger Verlauf und Zuordnung der Messdaten   | 45        |
| 3.6.4    | altersabhängiger Verlauf und Balkenabschnitte  | 51        |
| 3.6.5    | Normierung der Messdaten   | 54        |
| 3.6.6    | Formfaktoren des Balkens und der Balkenabschnitte  | 61        |
| 3.6.7    | Vergleich der altersabhängigen Veränderung der Parameter der Balken von Normocephalen und Kontrollgruppe                   | 66        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>75</b> |
| 4.1      | Wertigkeit der Kernspindiagnostik  | 75        |
| 4.2      | Morphometrie des Balkens und kognitive Entwicklung   | 80        |
| 4.2.1    | Messgrößen des Balkens und ihre Normierung   | 80        |
| 4.2.2    | Kopfumfang, absolute Größe des Balkens und kognitive Entwicklung   | 83        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 4.2.3    | altersabhängige Veränderungen und Normierung<br>der Messdaten  | 85         |
| 4.2.4    | Formfaktoren des Balkens und der Balkenabschnitte  | 88         |
| 4.2.5    | Vergleich der altersabhängigen Veränderung der<br>Parameter der Balken von Normocephalen und<br>Kontrollgruppe | 90         |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>94</b>  |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>98</b>  |
| <b>7</b> | <b>Anhang</b>  | <b>103</b> |



# 1 Einleitung und Problemstellung

Eine Verzögerung der geistigen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter – im Sinne von „mental retardation“ – weist in unserer Bevölkerung eine Häufigkeit von ca. 3 % auf [1]. Mit zunehmendem Schweregrad der geistigen Entwicklungsverzögerung nimmt dabei ihre Häufigkeit ab. Das männliche Geschlecht ist aufgrund genetischer Ursachen häufiger betroffen. Kognitive Entwicklungsstörungen äußern sich vor allem in veränderten kognitiven, sprachlichen und sozialen Fähigkeiten, z. B. in einer Beeinträchtigung von Konzentrationsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Problemlöseverhalten. Die sprachliche Entwicklung, insbesondere die perzeptive, ist eine Prädiktion für kognitive Entwicklungsstörungen. Nicht selten gehen kognitive Entwicklungsverzögerungen mit einem verlangsamten Erwerb statomotorischer Funktionen einher.

Die Entwicklung vollzieht sich in stetem Wechsel zwischen genetischen und umweltabhängigen Faktoren. Anpassungsvorgänge u. a. bedingen eine bestimmte Variabilität und Variationsbreite. Bei der Bewertung des erreichten Entwicklungsstandes ist so die Variationsbreite der „Norm“ zu berücksichtigen [2, 3, 4].

Bei der medizinischen Abklärung einer kindlichen Entwicklungsstörung können nach ausführlicher Anamnese und klinischem Befund weitere diagnostische Untersuchungsverfahren angeschlossen werden. Hierzu gehören neurophysiologische, bildgebende, biochemische, cytogenetische, molekulargenetische und serologische Verfahren, sowie Hormonanalysen, spezifische Untersuchungen von Sinnesfunktionen oder auch bioptische Analysen.

Gegenstand der Dissertation sind in diesem Zusammenhang Aspekte des begründeten und gezielten Einsatzes der Kernspintomographie (KST) als bildgebendem Verfahren für die weiterführende Diagnostik.

Die klassischen Krankheitsbilder, bei denen eine Retardierung der kognitiven Entwicklung im Vordergrund stehen und welche ätiologisch klar zuordenbar sind (z. B. Morbus Down, Angelman-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und fragiles-X-Syndrom), zeigen keine morphologischen Veränderungen des ZNS, die bei einer differenzierten Bildgebung mittels Kernspintomographie nach heutigem Standard einen Befund erheben lassen, der im individuellen Fall einen spezifischen Hinweis für das Krankheitsbild gäbe. Das heißt, die KST ist normal oder unspezifisch auffällig.

Inwieweit hingegen eine KST des Gehirns bei Patienten mit im Vordergrund stehender, ätiologisch unklarer kognitiver Störung (nicht syndromatologisch primär zuordenbar) zur diagnostischen Klärung beitragen kann, ist bisher unklar. Es wird dabei angenommen, dass das Vorliegen zusätzlicher Symptome die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die Bildgebung spezifische Veränderungen zeigen wird. Derartige Symptome können sein:

- neurologische Zeichen oder fokale Anfälle als Zeichen topographisch eingrenzbarer Veränderungen,
- eine primäre Microcephalie als Hinweis auf Fehlentwicklungen und Fehlbildungen des Gehirns,
- eine Macrocephalie als Hinweis auf chronische Liquorzirkulationsstörungen oder auch bestimmte neurometabolische, neurodegenerative Erkrankungen,
- Verlust an Fähigkeiten als Hinweis auf eine neurometabolische, neurodegenerative Erkrankung.

Deshalb empfiehlt eine amerikanische Konsensus Konferenz bezüglich der notwendigen Diagnostik bei geistiger Behinderung eine Bildgebung des Gehirns speziell bei Patienten mit diesen zusätzlichen Symptomen [1].

In der Praxis treten jedoch zahlreiche Fälle mit isolierten kognitiven Störungen auf, welche nicht von den o. g. zusätzlichen Zeichen begleitet werden.

Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit geprüft,

1. ob mit Hilfe der Kernspintomographie eine relevante Aussage hinsichtlich der Entstehung und Ausprägung einer isolierten kognitiven Entwicklungsstörung eines Kindes gemacht werden kann.

Von den zusätzlichen klinischen Symptomen besitzt die Microcephalie Bedeutung als Parameter für eine eingeschränkte Gehirnentwicklung und ist diagnostisch abgrenzbar.

In den Untersuchungen wird aus diesem Grunde hinterfragt, ob

2. ein niedriger Kopfumfang bei Geburt und / oder ein unterdurchschnittlicher Kopfumfangswachstumsverlauf in den ersten Lebensjahren eher mit kernspintomographisch fassbaren Veränderungen einhergeht.

Zu diesem Zweck wurde ein Untersuchungskollektiv von normocephalen und microcephalen Kindern definiert.

Durch neuroradiologische Verfahren und zusätzliche Bildverarbeitungssysteme besteht die Möglichkeit der quantitativen (z. B. morphometrischen) Auswertung der aufgenommenen cerebralen Bilder. Im Zusammenhang mit neuropädiatrischen Erkrankungen, so auch kognitiven Entwicklungsstörungen im Kindesalter, wird der Aufbau anatomischer Gehirnstrukturen analysiert, vermessen und begutachtet. In den letzten Jahren wurden zu diesem Themenkomplex zahlreiche interessante, aber zum Teil auch widersprüchliche, Untersuchungsergebnisse veröffentlicht. Besonderes Augenmerk findet darin die Analyse des Balkens, *Corpus callosum*, als größte interhemisphärische Kommissurenbahn. Es wird diskutiert, dass das Balkenvolumen bzw. die Flächen der Balkenabschnitte mit kognitiven Fähigkeiten korrelieren.

Im Rahmen der Arbeit wird darum zusätzlich die Fragestellung aufgegriffen, ob

3. für das definierte Untersuchungskollektiv ein Zusammenhang zwischen der kognitiven Entwicklung und der Fläche sowie Parametern des Balkens besteht.

Die Beantwortung der genannten Fragestellungen wird in folgenden wesentlichen Schritten erarbeitet und in den folgenden Kapiteln dargelegt:

Für das definierte Untersuchungskollektiv wird eine Datenerhebung mit Anamnese, Befunden und Diagnosen durchgeführt und in einer Datenbank dokumentiert sowie eine psychomotorische Entwicklungsbeurteilung vorgenommen.

Die bei diesen Kindern vorliegenden Kernspinaufnahmen werden differenziert befundet und anschließend die für eine Balkenmorphometrie erforderlichen Kenngrößen vermessen. Die Korrelation von gemessenen und abgeleiteten Parametern des Balkens zur kognitiven Entwicklung der Kinder wird untersucht.

Abschließend werden die Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung der Literatur erörtert, um eine Aussage über die Wertigkeit der hier vorgestellten Mess- und Auswertemethoden der Kernspintomographie bei normocephalen und microcephalen Kindern mit isolierten kognitiven Störungen zu gewinnen.

Die folgenden **Hypothesen** werden dabei untersucht:

1. Bei Kindern mit Störungen der kognitiven Entwicklung ohne spezifische neurologische Auffälligkeiten und ohne konkrete Syndromzuordnung zeigt die Kernspintomographie keine diagnostisch wegweisenden Veränderungen des Gehirns  
a) ohne Microcephalie und b) mit Microcephalie.

2. Es besteht eine Korrelation zwischen der Größe des Balkens und der kognitiven Entwicklung eines Kindes.

3. Bei einer kognitiven Störung ohne spezifische neurologische Auffälligkeiten und ohne konkrete Syndromzuordnung kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtfläche oder einzelner Abschnitte des Corpus callosum im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

## **2 Material und Untersuchungsmethoden**

### **2.1 Erhebung der Daten**

Für die vorliegende Untersuchung wurden alle Kinder der Jahrgänge 1985 bis einschließlich 1995 erfasst, die an der Abteilung Entwicklungsneurologie der Universitätsklinik Tübingen mit der Diagnose einer kognitiven Störung (ICD-10 F89, ICD-10 F70 bis F73) verschlüsselt sind, keine neurologischen Symptome aufweisen und bei welchen im Verlauf der ärztlichen Betreuung eine kernspintomographische Untersuchung durchgeführt wurde. Die Patienten wurden von Fachkliniken und niedergelassenen Ärzten zur Klärung der Entwicklungsstörung überwiesen.

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der Krankenblätter der Abteilung Entwicklungsneurologie. Sie enthalten Daten zur Schwangerschafts-, Geburts- und Neonatalanamnese sowie die bei den ambulanten Vorstellungen und stationären Aufenthalten erhobenen Untersuchungsbefunde, Angaben zur Entwicklung des Kindes und Verlaufsbeobachtungen. Die Perzentilen des Kopfumfanges, Körpergewichtes und der Körperlänge wurden anhand von Standardwachstumskurven bestimmt, s. Anhang 1 [5, 6]. Die Untersuchung und Dokumentation der Befunde waren von Kinderärzten der oben genannten Abteilung durchgeführt worden. Über die im Rahmen der diagnostischen und therapeutischen Routine erhobenen Daten hinaus wurden für diese Studie bei keinem Patienten weitere Untersuchungen veranlasst.

Die Erfassung der Angaben erfolgte mittels einer Datenbank, die in Zusammenarbeit mit den Ärzten der Abteilung Entwicklungsneurologie entstand, s. Anhang 2 [7]. Die wesentlichen Informationen der Datenbank sind:

- Alter des Kindes bei der ersten Kernspinnuntersuchung,
- Klinische Befunde und Symptome, welche nach der ersten KST diagnostiziert wurden,
- Angaben zur Entwicklung der Kinder bezogen auf die Meilensteine,













$T_1$ -Relaxationszeiten liegen bei magnetischen Flussdichten von einem Tesla beispielsweise bei 680 ms für die weiße Gehirnsubstanz und bei 2500 ms für Liquor. Man spricht bei Aufnahmen mit einem hohen Anteil an  $T_1$ -relaxationszeitbedingtem Bildkontrast von  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen. Auf  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen haben Gewebe mit kurzen  $T_1$ -Relaxationszeiten (z. B. Fettgewebe, Knochenmark) eine hohe Signalintensität. Umgekehrt haben Stoffe mit langen  $T_1$ -Relaxationszeiten (z. B. Wasser, Liquor) eine niedrige Signalintensität. Das normale Marklager des Gehirns ist z. B. gegenüber der Hirnrinde auf  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen signalintensiver, weil das Marklager kürzere  $T_1$ -Relaxationszeiten als die Rinde aufweist. In der Regel sind krankhafte Gewebeveränderungen wegen ihrer verlängerten  $T_1$ -Relaxationszeiten auf  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen signalärmer als das normale Gewebe abgebildet.

Unmittelbar nach der Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls ist die Präzession aller Kernspins zunächst synchron. Die magnetischen Momente der einzelnen Kernspins addieren sich zu einer messbaren Größe (Quermagnetisierung). Mit zunehmender Zeit nach dem Hochfrequenzimpuls treten Desynchronisationen bzw. Dephasierungen der einzelnen Kernspins zueinander auf. Die Ursache hierfür ist in geringen Magnetfelddifferenzen durch unterschiedliche molekulare Nachbarschaftsbeziehungen und Wechselwirkungen der einzelnen Kernspins begründet. Durch die Magnetfeldinhomogenitäten differieren die Larmor-Frequenzen der Spins geringfügig, so dass sie auseinanderrotieren bzw. dephasieren. Die magnetischen Momente der dephasierten Kernspins können sich dann gegenseitig auslöschen und sind dann nicht mehr nachweisbar. Den Vorgang der Dephasierung der Kernspins durch ihre Wechselbeziehung untereinander nennt man  **$T_2$ -Relaxation**. Die Dauer der  $T_2$ -Relaxation wird durch eine Zeitkonstante - die  $T_2$ -Relaxationszeit - beschrieben. Sie ist von physikalischen Größen (z. B. Temperatur, Druck) und von der Gewebequalität des resonanzgebenden Stoffes abhängig. Die  $T_2$ -Relaxationszeit ist immer kürzer als die  $T_1$ -Relaxationszeit und liegt beispielsweise bei magnetischen Flussdichten von einem Tesla bei 90 ms für die weiße Gehirnsubstanz und bei

1400 ms für Liquor. Der Signalabfall folgt einer exponentiell abfallenden Funktion, deren Verlauf durch die  $T_2$ -Relaxationszeit bestimmt wird. Die  $T_2$ -Relaxationszeit ist die Zeit, die vergeht, bis 63 % der transversalen Magnetisierung wieder erreicht sind.

Das Prinzip der Magnetresonanz bei der Larmor-Frequenz setzt ein gleichförmiges (homogenes) statisches Magnetfeld voraus. Aber in der Praxis erzeugt jedes biologische Objekt viele kleinere und größere Abweichungen von dieser Homogenität. Diese Inhomogenitäten verursachen ein Auseinanderlaufen der Quermagnetisierung, was eine noch kürzere **Relaxationszeitkonstante  $T_2^*$**  zur Folge hat. Diese Relaxationszeit überlagert sich somit  $T_2$ . Abgesehen von einigen Applikationen ist diese zusätzliche Relaxation zumeist unerwünscht, weshalb man versucht, sie zu vermeiden.

Die  $T_2$ -Relaxationszeit hat ebenso wie die  $T_1$ -Relaxationszeit einen wesentlichen Einfluss auf die Signalintensitäten und Bildkontraste in der Magnetresonanztomographie. Man spricht bei Aufnahmen mit einem hohen Anteil an  $T_2$ -relaxationszeitbedingtem Bildkontrast von  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen. Auf  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen haben Gewebe mit kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten (z. B. Hirngewebe) eine niedrige Signalintensität. Stoffe mit langen  $T_2$ -Relaxationszeiten (z. B. Wasser, Liquor) zeigen dagegen eine hohe Signalintensität. Aufgrund geringfügig niedrigerer  $T_2$ -Relaxationszeiten des Marklagers gegenüber der Hirnrinde ist das normale Marklager auf  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen signalärmer als die Rinde dargestellt. In der Regel sind erkrankte Gewebsanteile wegen ihrer verlängerten  $T_2$ -Relaxationszeiten auf  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen signalintensiver als das normale Gewebe abgebildet.

Ein Kontrast zwischen Gewebearten kann aber auch durch Unterschiede im Wassergehalt des Gewebes erzeugt werden. In diesem Fall spricht man vom Kontrast durch die **Protonendichte (PD)**.

Jede der aufgezeigten vier Arten der Gewebekonstrastierung lässt sich durch entsprechende Parameter in den Messprogrammen (Pulssequenzen) hervorheben. Man spricht dabei von  $T_1$ -,  $T_2$ -,  $T_2^*$ - und PD-Gewichtung.

Die **Sequenz** bestimmt in der Kernspintomographie den Ablauf einer Untersuchung (z. B. Festlegung der Zahl, Dauer und Folge von Hochfrequenzimpulsen und Gradientenschaltungen). Eine Sequenz ist durch das verwendete Sequenzverfahren und durch ihre Sequenzparameter definiert.

Die häufigsten Sequenzverfahren sind die Spin-Echo-Sequenz und die Gradienten-Echo-Sequenz. Bei diesen Verfahren wird durch eine Umpolung der Magnetisierung zum Zeitpunkt des Empfangs eine Art Signalecho erzeugt. Beim symmetrischen Echo, das am häufigsten verwendet wird, befindet sich das maximale Signal in der Mitte des Empfangsintervalls.

Das **Spin-Echo** wird erzeugt durch ein Paar von hochfrequenten Impulsen: dem  $90^\circ$ -Anregungsimpuls und dem  $180^\circ$ -Inversionsimpuls. Dieser zusätzliche Inversionsimpuls mit den dazugehörigen Feldgradienten hat eine längere Messdauer bei den Spin-Echo-Sequenzen zur Folge. Dafür bekommt man aber sehr gute Weichteilkontraste.

Das **Gradienten-Echo** wird erzeugt, indem ein negativer Gradient in der Ausleserichtung vor dem Auslesegradienten geschaltet wird. Der Anregungsimpuls kann hier kleiner als  $90^\circ$  sein. Die Gradienten-Echo-Sequenz kann viel schneller sein als die Spinecho-Sequenz, aber die Kontraste sind in der Regel schwächer.

Während durch das Sequenzverfahren die Folge der Hochfrequenz- und Gradientenschaltungen qualitativ festgelegt ist, können durch die Sequenzparameter die Zeitabstände und Amplituden der Hochfrequenz- und Gradientenschaltungen quantitativ verändert werden.

Die gewünschte Gewichtung wird durch Einstellung der Parameter der Pulssequenzen bestimmt, wie der Auslenkwinkel (flip angle, **FA**), die Wiederholungszeit (repetition time, **TR**) und die Spin-Echo-Zeit (echo time, **TE**). Der Auslenkwinkel FA ist der Winkel der durch den Anregungsimpuls aus ihrem Gleichgewicht ausgelenkten Spins. Die Wiederholungszeit TR ist das Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungsimpulsen. Die Echozeit TE ist das Zeitintervall zwischen dem Anregungsimpuls und dem Zeitpunkt des Empfangs. Sowohl TR als auch TE werden in Millisekunden

angegeben. Weitere Sequenzparameter sind die Echoauslesedauer, die Anzahl der Datenakquisitionen, die Messmatrix, die Schichtdicke, die Schichtanzahl und der Schichtabstand. Die Schichtdicke kann theoretisch durch die Änderung der HF-Anregungsimpulsform und des Schichtselektionsgradienten in weiten Bereichen variiert werden. In der Praxis sind die verwendeten Schichtdicken jedoch auf einen engen kompromissbedingten Bereich beschränkt, der durch das zunehmende räumliche Auflösungsvermögen und das abnehmende Resonanzsignal bei abnehmender Schichtdicke bestimmt wird. Bei Mehrschichtsequenzen kann eine von der Pulswiederholzeit abhängige maximale Schichtanzahl gewählt werden. Bei einem großen Untersuchungsvolumen wird dadurch die Schichtdicke zwangsläufig größer. Zwischen den Schichten können beliebige Schichtabstände bzw. Lücken eingestellt werden. Typische Schichtdicken betragen zwischen 2 und 8 mm.

### **2.3 Angaben zu den Kernspinaufnahmen**

Die Kernspin-Aufnahmen der Patienten erfolgten mit drei Kernspintomographen bei Grundfeldstärken von:

- a) 1,0 Tesla (Magnetom IMPACT, Siemens; Erlangen),
- b) 1,0 Tesla (Magnetom EXPERT, Siemens; Erlangen),
- c) 1,5 Tesla (Magnetom VISION, Siemens; Erlangen).

Unter Verwendung einer zirkular polarisierenden Kopfspule wurden axiale und sagittale T<sub>1</sub>-gewichtete Bilder vom Gehirn und oberen Halsmark erstellt. Die Messungen wurden mit folgenden Einstellungen durchgeführt:

repetition time (TR): 500 - 600 ms

echo time (TE): 12 - 15 ms

Schichtdicke (SL): 4 - 5 mm

Für diagnostische Zwecke wurden außerdem bei allen Patienten zusätzlich T<sub>2</sub>-gewichtete Bilder angefertigt.

Alle Untersuchungen wurden an der Neuroradiologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

## 2.4 Morphometrie des Balkens

Ergänzend zu der KST-Befundung wurde in einer weiteren Untersuchung die Morphometrie des Balkens, *Corpus callosum*, durchgeführt.

Die Verarbeitung des Bildmaterials erfolgte am Personalcomputer. Hierzu wurden die vorliegenden sagittalen T<sub>1</sub>-gewichteten Kernspinaufnahmen maßstabsgetreu mittels Scanner erfasst, digitalisiert und anschließend kalibriert. Bei der Kalibrierung wurde in einem ersten Arbeitsschritt der größte Großhirndurchmesser (ap-Durchmesser) bestimmt, indem eine auf das Tectum mesencephali tangential angelegte Gerade, welche durch die vordere und hintere Kommissur gelegt wurde und in die Position gedreht wurde, bei der sich ihre maximale anteriore-posteriore Länge ergab (*Intercommissural line*). Mit Vertikalen zum so positionierten ap-Durchmesser wurde der Balken eingeschlossen und parallel zum ap-Durchmesser die größte Ausdehnung des Balkens definiert (Abb. 2.1).



**Abb. 2.1:** Darstellung des ap-Durchmessers und der Balkenlänge

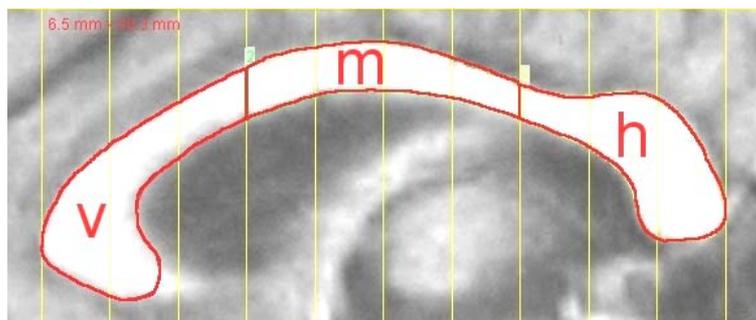
$L_B$  — Balkenlänge,

$D_{ap}$  — ap-Durchmesser

Diese Ausdehnung des Balkens wurde entsprechend Kalibrierungsvorschrift hierbei maßstabsbehaftet in zehn Raster unterteilt. Mit Hilfe des Programms *analySIS*<sup>®</sup> wurden die Längen und Flächen der Corpora callosa berechnet und ins Verhältnis zum größten Großhirndurchmesser (ap-Durchmesser) gesetzt.

Die Software *analySIS*<sup>®</sup> ist ein Programm für die Aufnahme, Archivierung, Verarbeitung, Analyse und Berichterstellung von medizinischen Bilddaten [14].

Nach dieser ersten Vermessung wurde der Aufbau der einzelnen Corpora callosa detailliert betrachtet. Der Balken wird anatomisch in drei Abschnitte unterteilt – den vorderen Abschnitt Balkenknie, *Genu corporis callosi*, den mittleren Abschnitt Balkenstamm, *Truncus corporis callosi*, und den hinteren Abschnitt Balkenwulst, *Splenium corporis callosi*. Die Länge des Balkens beträgt entsprechend der Kalibrierung generell zehn Raster. Für die weitere Untersuchung wurden die Corpora callosa einheitlich in einen vorderen (drei Raster), mittleren (vier Raster) und hinteren (drei Raster) Abschnitt eingeteilt (Abb. 2.2). Für die so definierten Abschnitte wurden jeweils Flächen und Umfänge ausgemessen.



**Abb. 2.2:** *Einteilung in vorderen, mittleren und hinteren Abschnitt des Balkens*

*v — vorderer, m — mittlerer, h — hinterer Balkenabschnitt*

Die Messaufgaben zur Morphometrie des Balkens wurden von zwei unabhängigen Personen durchgeführt. In einer vergleichenden Messreihe bei der Umfangsbestimmung wurde der subjektive zufällige Messfehler zu stets kleiner 1 % ermittelt.

## **2.5 Datenauswertung und statistische Methoden**

Die Messdaten (Längen, Umfänge, Flächen) wurden doppelt in einer Tabelle erfasst. Durch Abgleich der Eingabedaten erfolgte eine Plausibilitätskontrolle. Für die Berechnung der Parameter wurden die Statistik-Funktionalitäten des Programms EXCEL verwendet [15]. Die Bearbeitung der untersuchten Fragestellungen fand insbesondere deskriptiv über grafische und tabellarische Darstellungen statt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Beschreibung des Gesamtkollektivs

Die vorliegende Arbeit erfasst 64 Kinder, davon 21 Mädchen (= 32,8 % des Gesamtkollektivs) und 43 Jungen (= 67,2 %), die mit der Diagnose kognitive Entwicklungsverzögerung an der Kinderklinik der Universität Tübingen in Behandlung waren. Die zusätzliche Kontrollgruppe ohne Auffälligkeiten in der Entwicklung (18 Kinder) setzt sich aus 13 Jungen (= 72,2 %) und 5 Mädchen (= 27,8 %) zusammen.

In der in Kapitel 2.1 vorgestellten Datenbank wurden Anamnese, Befunde und Diagnosen der Kinder mit Entwicklungsverzögerungen erfasst. Anhand dieser Angaben wurden die jungen Patienten jeweils in ihren kognitiven, sprachlichen und motorischen Fähigkeiten eingestuft. Auf dieser Basis wurde geprüft, wie stark das jeweilige Kind in seiner Entwicklung verzögert ist:

Wenn die Entwicklungsverzögerung mehr als ein Jahr betrug, dann erfolgte eine Bewertung mit 0 Punkten;

Wenn die Entwicklungsverzögerung weniger als ein Jahr betrug, dann erfolgte eine Bewertung mit 0,5 Punkten; oder

Wenn die Entwicklung innerhalb der Meilensteine lag und somit nicht verzögert war, erfolgte die Bewertung mit 1,0 Punkten.

**Tab. 3.1: Überblick zur Entwicklungsverzögerung der Patienten**

| Patienten    | Fähigkeiten | Bewertung nach Meilensteinen, Anzahl |             |             |        |
|--------------|-------------|--------------------------------------|-------------|-------------|--------|
|              |             | 0,0 Pkt.                             | 0,5 Pkt.    | 1,0 Pkt.    | Gesamt |
| Normocephale | sprachlich  | 39 (75,0 %)                          | 12 (21,2 %) | 2 (3,8 %)   | 52     |
|              | kognitiv    | 31 (59,6 %)                          | 19 (34,6 %) | 3 (5,8 %)   | 52     |
|              | motorisch   | 4 (7,7 %)                            | 21 (40,4 %) | 27 (51,9 %) | 52     |
| Microcephale | sprachlich  | 7 (58,3 %)                           | 5 (41,7 %)  | 0 (0,0 %)   | 12     |
|              | kognitiv    | 5 (41,7 %)                           | 7 (58,3 %)  | 0 (0,0 %)   | 12     |
|              | motorisch   | 0 (0,0 %)                            | 3 (25,0 %)  | 9 (75,0 %)  | 12     |

Tabelle 3.1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Entwicklungsverzögerung der Patienten.

### 3.2 Ergebnisse der KST-Befundung

Nach der Entwicklungsbeurteilung der Kinder wurden die kernspintomographischen Aufnahmen des Kopfes von zwei unabhängigen Fachärzten mit Hilfe eines Befundbogens (Anhang 3) beurteilt.

Um die Interraterreliabilität zu testen, wurden 25 Kernspinaufnahmen von den zwei Fachärzten einzeln befundet. Hierbei kam es zu einer 100 %-igen Übereinstimmung in der Befundung bei folgenden Merkmalen: Erweiterung der supratentoriellen internen Liquorräume, Erweiterung der infratentoriellen Liquorräume, Myelinisierungsverzögerungen und Gliosen im Marklager. Allein bei der Befundung der externen Liquorräume kam es zu einer leicht divergenten Befundung (bei 96 % Übereinstimmung). Dabei ergibt sich eine sehr gute Reliabilität (Interscorer Reliability Coefficient 1,0).

Nach Auswertung der KST-Aufnahmen kam es zu der in Tabelle 3.2 beschriebenen Zuordnung der Befunde. Nur in der Patientengruppe wurden pathologische Befunde erhoben. Der prozentuale Anteil der fraglich pathologischen Befunde ist in beiden Gruppen etwa gleich. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $\alpha = 0,05$ ;  $df = 2$ ;  $\chi^2 = 1,52$ ;  $p = 0,47$ ).

**Tab. 3.2: Kernspinbefundung der Patienten und der Kontrollgruppe**

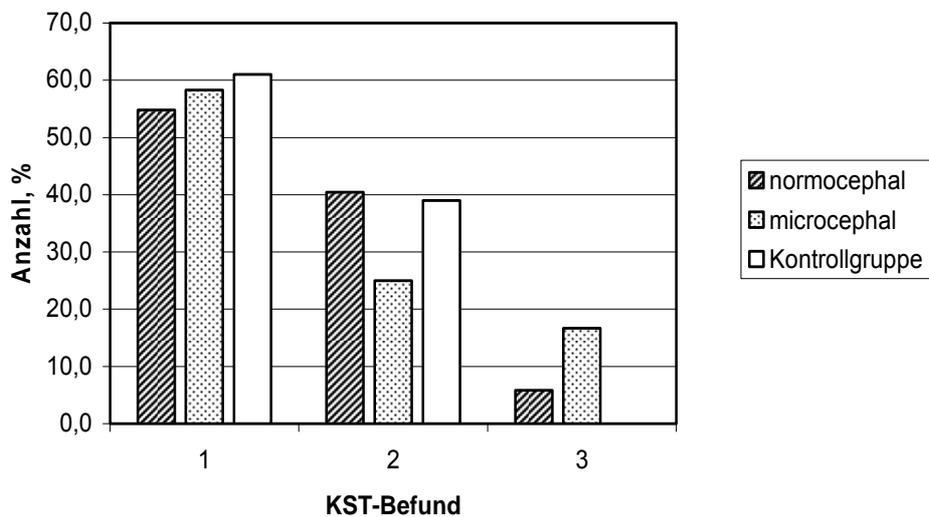
| Gruppe          | Befund                | Anzahl | %    |
|-----------------|-----------------------|--------|------|
| Patientengruppe | unauffällig           | 35     | 54,7 |
|                 | fraglich pathologisch | 24     | 37,5 |
|                 | pathologisch          | 5      | 7,8  |
| Kontrollgruppe  | unauffällig           | 11     | 61,1 |
|                 | fraglich pathologisch | 7      | 38,9 |
|                 | pathologisch          | 0      | 0,0  |

Die Patientengruppe setzt sich aus 52 normocephalen und 12 microcephalen Kindern zusammen. Die Aufteilung der Befunde ist in Tab. 3.3 beschrieben.

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass bei den microcephalen Patienten prozentual mehr pathologische Befunde als bei den normocephalen Patienten vorliegen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen zeigt sich jedoch nicht ( $\alpha = 0,05$ ;  $df = 2$ ;  $\chi^2 = 2,13$ ;  $p = 0,34$ ).

**Tab. 3.3: Kernspinbefundung der normocephalen und microcephalen Kinder**

| Patientengruppe | Befund                | Anzahl | %    |
|-----------------|-----------------------|--------|------|
| Normocephal     | unauffällig           | 28     | 54,8 |
|                 | fraglich pathologisch | 21     | 40,4 |
|                 | pathologisch          | 3      | 5,8  |
| Microcephal     | unauffällig           | 7      | 58,3 |
|                 | fraglich pathologisch | 3      | 25,0 |
|                 | pathologisch          | 2      | 16,7 |



**Abb. 3.1: Anzahlverteilung der KST-Befundung der Patienten (microcephal, normocephal) und der Kontrollgruppe (1 – unauffällig, 2 – fraglich pathologisch, 3 – pathologisch)**

Die Anzahlverteilungen in der KST-Befundung, Abb. 3.1, zeigen, dass die Kontrollgruppe mehr unauffällige Befunde als die Patientengruppe und zudem keine pathologischen Befunde aufweist.

Die Geschlechterverteilung, Tab. 3.4, nach Befundung der Patientengruppe zeigt, dass die Mädchen sowohl in der normocephalen als auch der microcephalen Gruppe anteilmäßig mehr unauffällige und weniger fraglich pathologische sowie pathologische Befunde aufweisen als die Jungen. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied der KST-Befunde in der Geschlechterverteilung ( $\alpha = 0,05$ ;  $df = 2$ ;  $\chi^2 = 1,86$ ;  $p = 0,39$ ).

**Tab. 3.4: Geschlechterverteilung der Befunde der Patienten und der Kontrollgruppe**

| KST-Befundung    |                              | Jungen    |               | Mädchen   |               |
|------------------|------------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| Normocephal      | Unauffällig                  | 18        | 41,8 %        | 10        | 47,6 %        |
|                  | fraglich pathologisch        | 15        | 34,9 %        | 6         | 28,6 %        |
|                  | Pathologisch                 | 3         | 7,0 %         | 0         | 0,0 %         |
| Microcephal      | Unauffällig                  | 3         | 7,0 %         | 4         | 19,0 %        |
|                  | fraglich pathologisch        | 3         | 7,0 %         | 0         | 0,0 %         |
|                  | Pathologisch                 | 1         | 2,3 %         | 1         | 4,8 %         |
| <b>Patienten</b> | <b>Unauffällig</b>           | <b>21</b> | <b>48,8 %</b> | <b>14</b> | <b>66,6 %</b> |
|                  | <b>fraglich pathologisch</b> | <b>18</b> | <b>41,8 %</b> | <b>6</b>  | <b>28,6 %</b> |
|                  | <b>Pathologisch</b>          | <b>4</b>  | <b>9,4 %</b>  | <b>1</b>  | <b>4,8 %</b>  |

|                |                       |   |        |   |        |
|----------------|-----------------------|---|--------|---|--------|
| Kontrollgruppe | Unauffällig           | 9 | 69,2 % | 2 | 40,0 % |
|                | fraglich pathologisch | 4 | 30,8 % | 3 | 60,0 % |
|                | Pathologisch          | 0 | 0,0 %  | 0 | 0,0 %  |

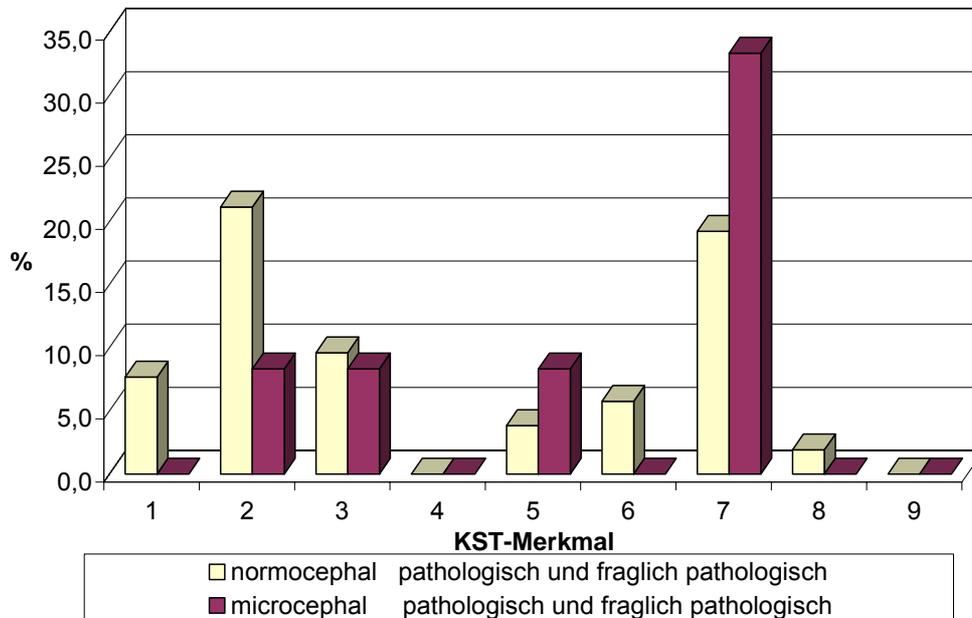
### 3.3 Befundung der Patientengruppe

#### 3.3.1 Häufigkeit der KST-Merkmale

In der Patientengruppe wurden folgende KST-Merkmale einzeln und in Kombinationen untersucht:

- 1 Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, extern,
- 2 Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, intern,
- 3 Erweiterung der Liquorräume, infratentoriell,
- 4 Myelinisierungsverzögerungen im Marklager,
- 5 Gliosen im Marklager,
- 6 Erweiterung der Virchow-Robinschen-Räume,
- 7 Fehlbildungen,
- 8 Defektbildungen,
- 9 Sonstiges.

Abb. 3.2 zeigt die Merkmalsfrequenz der KST-Befunde in der Gesamtgruppe der Patienten. Hierbei wurden die pathologischen und fraglich pathologischen Befunde zusammengefasst.

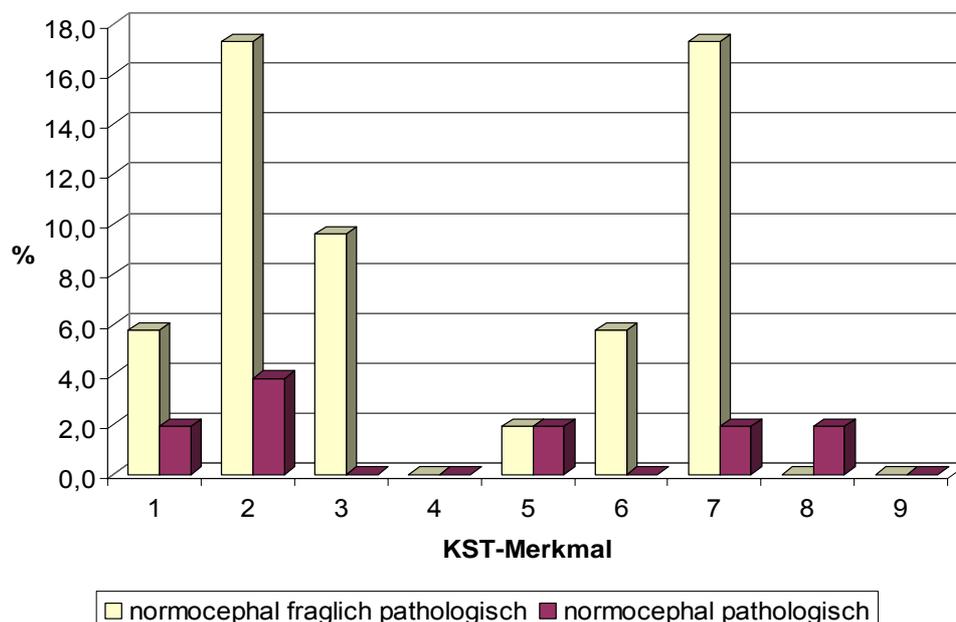


**Abb. 3.2:** Merkmalsfrequenz der KST-Befunde in der Gesamtgruppe

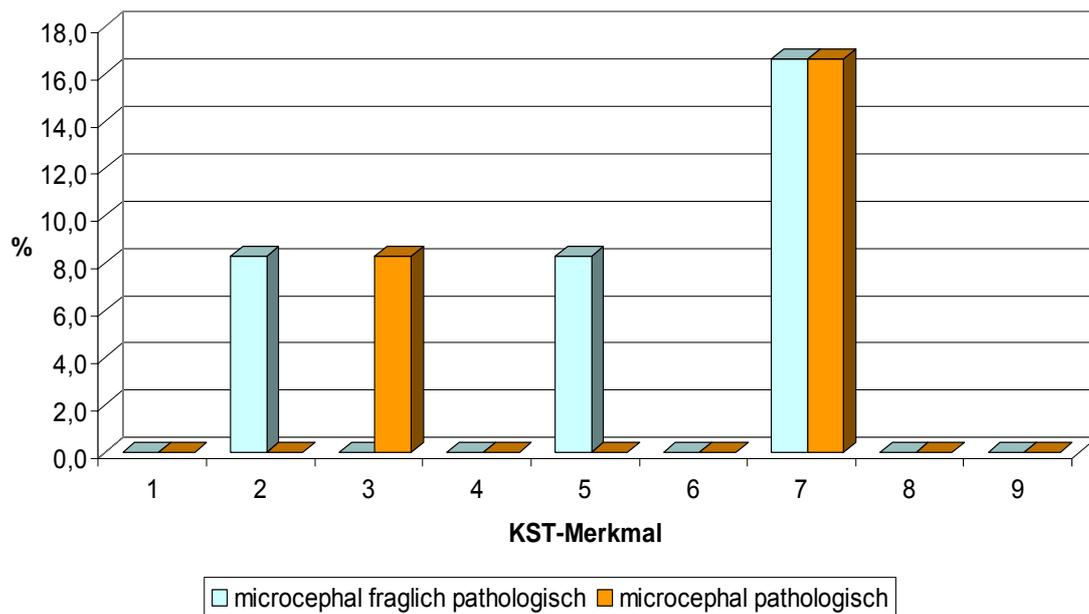
Wie zu erkennen ist, wurden in der Patientengruppe die untersuchten Merkmale 4 (Myelinisierungsverzögerungen im Marklager) und 9 (Sonstiges) nicht festgestellt. Die Merkmale 1 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, extern), 6 (Erweiterung der Virchow-Robinschen-Räume) und 8 (Defektbildungen) wurden ausschließlich in der Gruppe der Normocephalen aufgefunden. Mit größerer Häufigkeit ( $\geq 10\%$ ) wurden die Merkmale 2 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, intern) und 7 (Fehlbildungen) angetroffen.

Abb. 3.3 zeigt speziell für die Gruppe der Normocephalen, dass die Merkmale 2 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, intern) und 7 (Fehlbildungen) mit größerer Häufigkeit ( $\geq 10\%$ ) vorlagen.

In der Gruppe der Microcephalen, Abb. 3.4, wurden nur die Merkmale 2 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, intern), 3 (Erweiterung der Liquorräume, infratentoriell), 5 (Gliosen im Marklager) sowie mit größerer Häufigkeit ( $\geq 10\%$ ) das Merkmal 7 (Fehlbildungen) gefunden.



**Abb. 3.3** *Merkmalshäufigkeit der KST-Befunde in der Gruppe der Normocephalen*



**Abb. 3.4** *Merkmalshäufigkeit der KST-Befunde in der Gruppe der Microcephalen*

### 3.3.2 Pathologische KST-Befunde

Unter den **sicher pathologischen Befunden** der Kinder mit kognitiver Retardierung wurde differenziert in

1. Befunde, die das klinische Bild nicht eindeutig erklären, d. h. als pathologisch beschriebene Befunde, die jedoch nicht regelhaft in Zusammenhang mit einer geistigen Beeinträchtigung beschrieben sind,

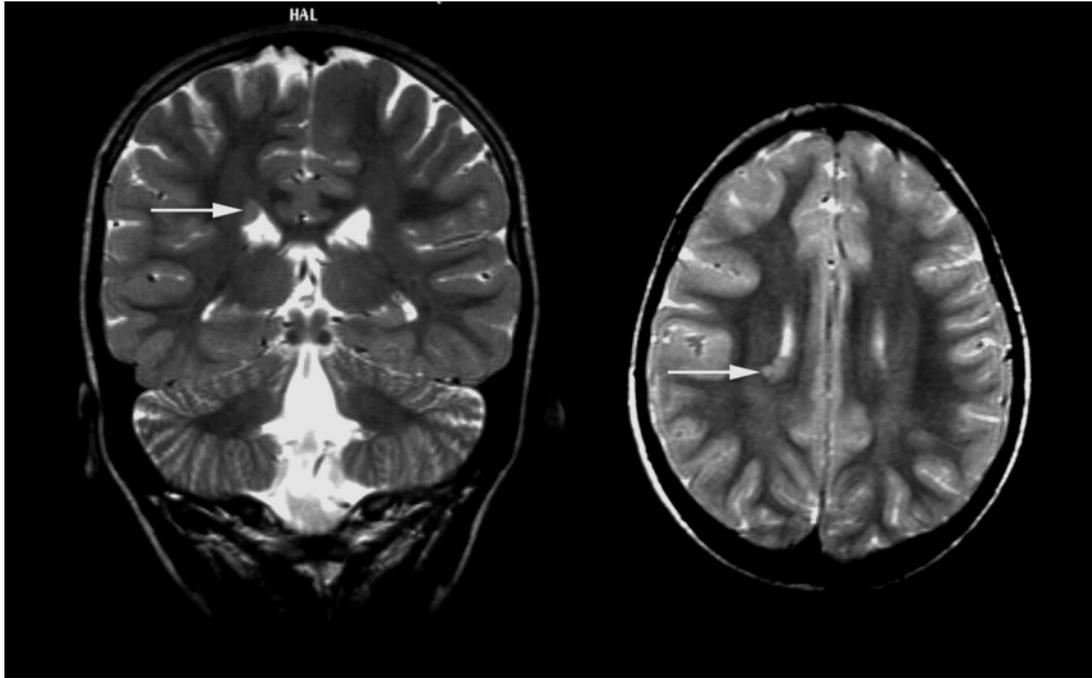
und

2. Befunde, die das klinische Symptom des Patienten ausreichend erklären.

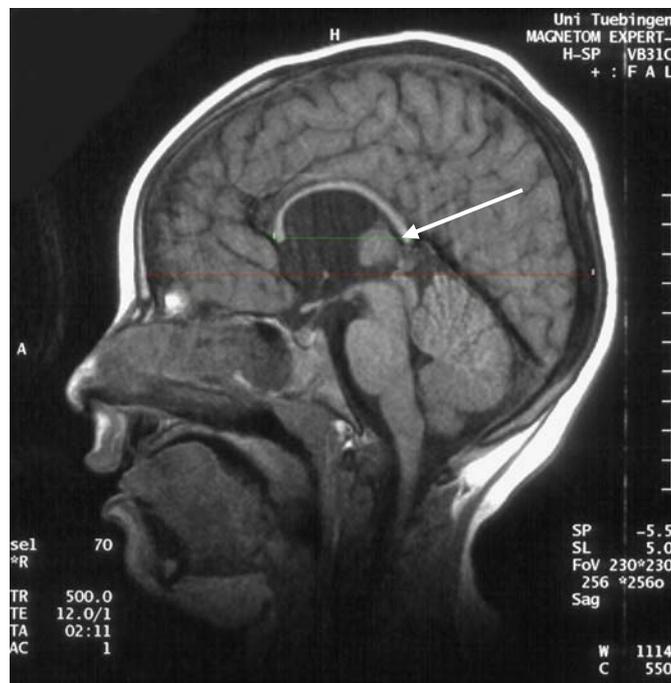
zu 1. Den **Befunden, die das klinische Bild nicht eindeutig erklären**, wurden zwei Befunde (3 % der Gesamtgruppe) zugeordnet:

a) ein Kind mit einer kleinen subependymalen Heterotopie, Abb. 3.5, und

b) ein Kind mit einem hypoplastischen sowie nach kranial aufgespanntem Balken, großer Septum pellucidum Zyste mit Raumforderung, leicht verplumptem Ventrikelsystem und aufgeweiteten Temporalhörnern, Abb. 3.6.



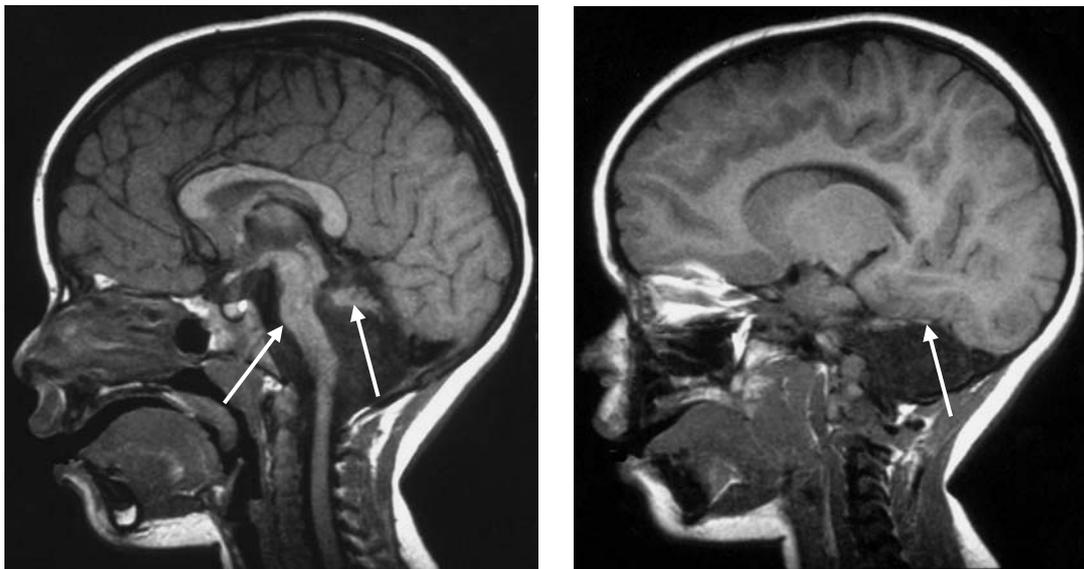
**Abb. 3.5:** Kleine Heterotopie subependymal im Trigonumbereich rechts (Pfeile), (T<sub>2</sub>-w coronal links, axial rechts)



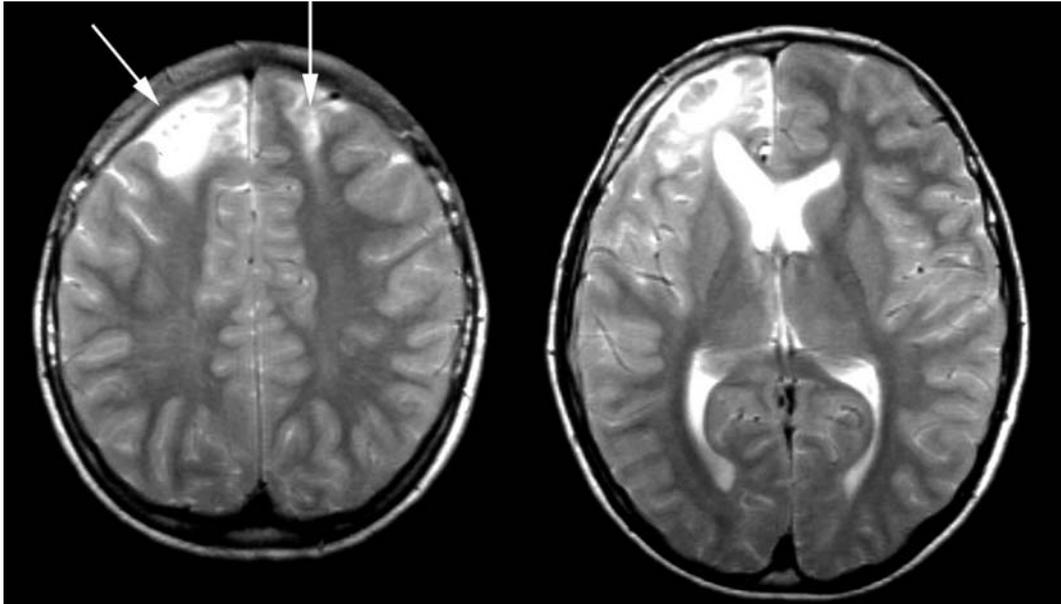
**Abb. 3.6:** Hypoplastischer Balken und große Septum pellucidum Zyste mit Raumforderung

zu 2. Für drei Kinder (5 % der Gesamtgruppe) wurden **Befunde** festgestellt, die das klinische Symptom des jeweiligen Kindes ausreichend erklären:

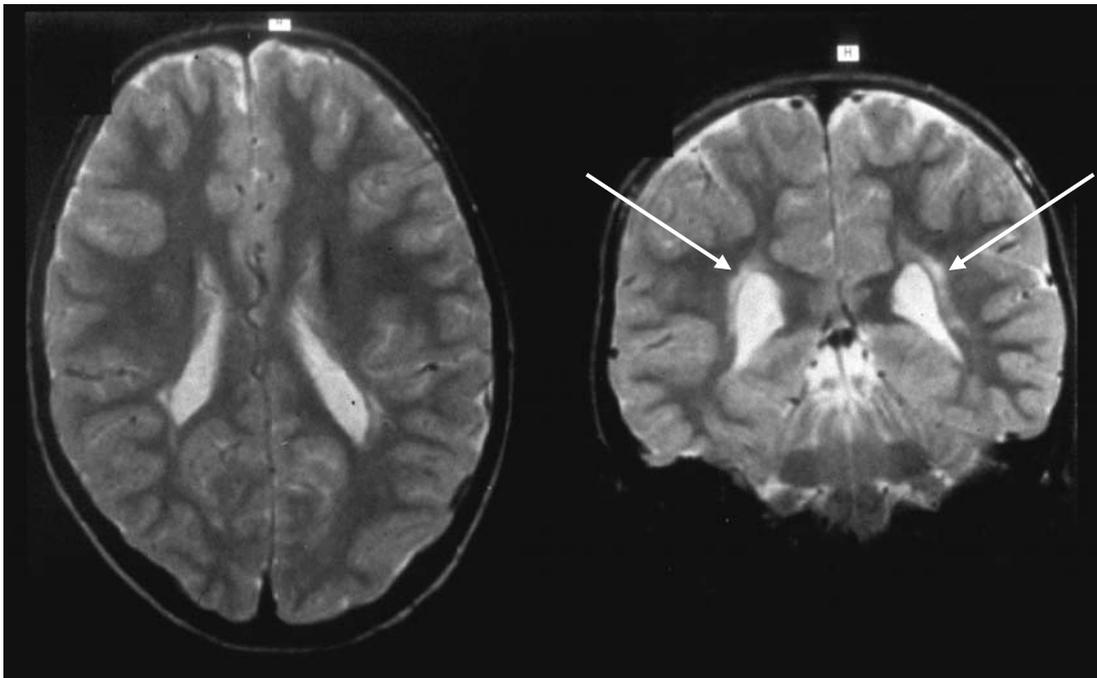
- c) Ein Kind mit einer pontocerebellären Hypoplasie, Abb. 3.7, bei kleinen Anteilen des Oberwurmes und kleinen Abschnitten der oberen Zirkumferenz der Kleinhirnhemisphäre. Die Brückenhaube ist angelegt, der Brückenfuß ist ebenfalls stark hypoplastisch.
- d) Ein Kind zeigte eine parasagittale cortico-subcorticale Schädigung im frontalen Bereich, die stark asymmetrisch ausgeprägt war, mit atrophem Caput nuclei caudati rechts und schwächtigem Balkenknie, Abb. 3.8.
- e) Ein weiteres Kind zeigte Signalveränderungen im parieto-occipitalen Bereich, die den Kernspin-Kriterien für eine periventrikuläre Leukomalazie entsprechen, Abb. 3.9. Die Hinterhörner beider Seitenventrikel imponieren leicht ausgezogen.



**Abb. 3.7:** Pontocerebelläre Hypoplasie mit Abflachung der Pons und Hypoplasie des Unterwurmes ( $T_1$ -w sagittal links) und ausgeprägter Hypoplasie der Kleinhirnhemisphären ( $T_1$ -w sagittal rechts)



**Abb. 3.8:** *Parasagittale cortico-subcorticale Schädigung im frontalen Bereich, linksbetont ( $T_2$ -w axial auf Ebene der Cella media links und der Seitenventrikel rechts)*



**Abb. 3.9:** *Periventrikuläre Leukomalazie im parieto-occipitalen Bereich, als peritrigonale Gliose und leichte Hinterhornverweiterung zu sehen ( $T_2$ -w axial links, coronar rechts)*

### **3.3.3 Einzeldarstellung und Entwicklungsbeurteilung der Kinder mit pathologischen Kernspinbefunden**

Die in Kapitel 3.3.2 angeführten Kinder mit pathologischen Kernspinbefunden werden nachfolgend mit ihrer Klinik vorgestellt.

#### **1. Befunde, die als pathologisch zu werten sind, jedoch nicht die klinische Pathologie des Kindes eindeutig erklären.**

zu a) Der Junge mit der kleinen subependymalen Heterotopie war zum Zeitpunkt des ersten Kernspins sechs Jahre und fünf Monate alt. Die KST wurde aufgrund seiner kognitiven und sprachlichen Entwicklungsstörung mit psychomotorischer Unruhe und motorischen Koordinationsproblemen durchgeführt. Er entwickelte im dritten Lebensmonat eine Microcephalie (bei Geburt: p 10, dann mehr als 1 cm unter p 3). Mit der Körperlänge und mit dem Körpergewicht liegt er auf der 3. Perzentile. Der Patient hat dysmorphe Stigmata, wie schmales Lippenrot, ein fast fehlendes Philtrum, ein schmales Gesicht, dysplastische Ohren und eine Klinodaktylie des fünften Fingers beidseits, die auf ein Dysplasie-Syndrom deuten. Eine nähere Zuordnung der Auffälligkeiten ist jedoch nicht möglich gewesen. Seine Grobmotorik ist nicht ganz altersgemäß und er besitzt eine Koordinationsstörung (Treppensteigen im Wechselschritt erst nach dem sechsten Lebensjahr gelernt). Das Leistungsprofil ist deutlich inhomogen. Seine sprachliche Entwicklung ist deutlich retardiert. Bis zum vierten Lebensjahr hat er nur die Worte "Mama" und "Ball" gelernt. Die Sprache ist dysgrammatisch und dyslalisch. Nach logopädischen Übungsbehandlungen wurden sprachliche Fortschritte vermerkt.

Beurteilung der Entwicklungsverzögerung - sprachlich / kognitiv / motorisch:  
0,5 / 0,5 / 1,0 Punkte.

Zu b) Der Junge mit dem hypoplastischen Balken und der großen Septum pellucidum Zyste mit Raumforderung war zum Zeitpunkt des ersten Kernspins vier Jahre und neun Monate alt. Es lag bei ihm eine Retardierung der geistigen Entwicklung mit konsekutiver Sprachentwicklungsverzögerung ohne spezifische Neurologie vor. Die Entwicklung befand sich im Bereich einer mittelschwer ausgeprägten geistigen Behinderung. Weiterhin besteht eine motorische

Unruhe und eine Verhaltensstörung. Sein Kopfumfangverlauf war konstant zwischen der 3. und 10. Perzentile. Er ist in einem Kindergarten für geistig Behinderte eingegliedert. Zu erwähnen ist noch, dass die Eltern des Patienten konsanguin sind. Der Vater der Mutter und die Mutter des Vaters sind Geschwister sowie die Mutter der Mutter und der Vater des Vaters (2 mal Vettern 1. Grades). Aufgrund dessen besitzen die Eltern ein Viertel der Erbanlagen gemeinsam und somit ist das Risiko für ein rezessives Erbleiden erhöht.

Beurteilung der Entwicklungsverzögerung - sprachlich / kognitiv / motorisch:  
0 / 0 / 0,5 Punkte.

## **2. Befunde, die als pathologisch zu werten sind und die klinische Pathologie des Kindes erklären.**

Zu c) Die Patientin mit der pontocerebellären Hypoplasie wurde mit drei Jahren und sieben Monaten das erste Mal kernspintomographisch untersucht. Sie zeigte eine mäßige Microcephalie. Nach der Geburt lag sie mit dem Kopfumfang auf der 30. Perzentile, im sechsten Lebensmonat auf der 3. Perzentile und mit 3 Jahren und 8 Monaten unter der 3. Perzentile. Mit viereinhalb Jahren wurde ein Kopfumfang auf der 25. Perzentile gemessen. Die kognitive und sprachliche Entwicklung lag im Bereich einer leichten geistigen Behinderung (Sprachentwicklung verzögert, mit 3 Jahren Ein- bis Zweiwortsätze, jedoch relativ großer Wortschatz, noch kein Zahlen-Mengen-Begriff, jedoch Farbenerkennung). Weiterhin ist eine starke Aufmerksamkeitsstörung beschrieben und ein Strabismus convergens. Vor dem ersten Kernspin zeigte die Patientin eine muskuläre Hypotonie und eine Koordinationsstörung, aber keine neurologischen Auffälligkeiten. Im Verlauf entwickelte sie jedoch eine Ataxie. Die Patientin besucht einen Sonderschulkindergarten.

Beurteilung der Entwicklungsverzögerung - sprachlich / kognitiv / motorisch:  
0 / 0 / 0,5 Punkte.

Zu d) Der Junge mit der frontalen parasagittalen cortico-subcorticalen Schädigung wurde erstmals im Alter von acht Jahren und zehn Monaten

kernspintomographisch untersucht. Sprachlich und kognitiv ist er deutlich retardiert. Er zeigt eine Teilleistungsstörung mit Problemen im Bereich des einzelheitlichen Denkens und Problemlösen, sowie im visuell-motorisch und auditiv-sprachlichen Bereich. Weiterhin bestehen eine Konzentrationsschwäche und Lernstörung. Seine Sprache ist dysgrammatisch und dyslalisch. Er besucht eine Lernbehindertenschule. Der Kopfumfangsverlauf ist konstant auf der 10. Perzentile. Der Patient zeigt folgende Dysplasiezeichen: langes Gesicht, tiefsitzende, große, abstehende Ohren.

Beurteilung der Entwicklungsverzögerung - sprachlich / kognitiv / motorisch:  
0 / 0 / 1,0 Punkte.

Zu e) Der Junge mit der periventrikulären Leukomalazie wurde mit zwei Jahren und zehn Monaten erstmals kernspintomographisch untersucht. Die Untersuchung wurde aufgrund einer sprachlichen und kognitiven Entwicklungsverzögerung mit motorischen Defiziten, jedoch ohne neurologische Zeichen durchgeführt. Mit 2 Jahren konnte er sicher frei laufen. Eine aktive Sprache war zum Zeitpunkt der KST noch nicht vorhanden. Er produzierte nur einzelne Laute und summt in verschiedenen Tonlagen. Der Patient hat eine kurze Aufmerksamkeitsspanne und zeigt ein nicht altersentsprechendes Spiel. Die Schwangerschaft- und Geburtsanamnesen waren unauffällig. Er entwickelte im Verlauf eine relative Macrocephalie mit Anstieg des Kopfumfanges auf die 97. Perzentile. In seiner sprachlichen und kognitiven Entwicklung ist er deutlich retardiert.

Beurteilung der Entwicklungsverzögerung - sprachlich / kognitiv / motorisch:  
0 / 0 / 0,5 Punkte.

Zusammenfassend dargestellt werden die pathologischen Befunde und die vorgenommene Bewertung der Entwicklung der Patienten in Tabelle 3.5.

**Tab. 3.5: Pathologische Befunde der Patienten und Bewertung der Entwicklung**

|                     |             |  | Bewertung der Entwicklung |          |        |
|---------------------|-------------|--|---------------------------|----------|--------|
| Nr.                 | KST-Merkmal | Pathologische Befunde  | sprachl.                  | kognitiv | motor. |
| <b>Normocephale</b> |             |  |                           |          |        |
| b                   | 7 / 2       | hypoplastischer Balken und große Septum pellucidum Zyste           | 0                         | 0        | 0,5    |
| d                   | 8 / 2       | parasagittale cortico-subcorticale Schädigung im frontalen Bereich | 0                         | 0        | 1      |
| e                   | 5           | periventrikuläre Leukomalazie                                      | 0                         | 0        | 0,5    |
| <b>Microcephale</b> |             |  |                           |          |        |
| a                   | 7           | kleine subependymale Heterotopie im Trigonumbereich                | 0,5                       | 0,5      | 1      |
| c                   | 7 / 3       | pontocerebelläre Hypoplasie  | 0                         | 0        | 0,5    |

### 3.3.4 Fraglich pathologische KST- Befunde

Als fraglich pathologisch wurden Befunde eingestuft, die nicht sicher von Normvarianten abzugrenzen sind. Für die Normocephalen und Microcephalen wurden die in Tabelle 3.6 angeführten Befunde festgestellt.

**Tab. 3.6: Fraglich pathologische Befunde der Patienten und Bewertung der Entwicklung**

|                     |             |  | Bewertung der Entwicklung |          |        |
|---------------------|-------------|--|---------------------------|----------|--------|
| Nr.                 | KST-Merkmal | Fraglich pathologische Befunde               | sprachl.                  | kognitiv | motor. |
| <b>Normocephale</b> |             |  |                           |          |        |
| 1                   | 1           | leichte Erweiterung der externen Liquorräume | 0                         | 0        | 0,5    |
| 2                   | 1           |  | 0                         | 0        | 0,5    |
| 3                   | 2           | leichte Erweiterung der internen Liquorräume | 0,5                       | 0,5      | 0,5    |
| 4                   | 2           |  | 0                         | 1        | 1      |
| 5                   | 2           |  | 0,5                       | 0,5      | 1      |

**Tab. 3.6 (Fort.): Fraglich pathologische Befunde der Patienten und Bewertung der Entwicklung**

| Nr.                 | KST-Merkmal | Fraglich pathologische Befunde   | Bewertung der Entwicklung |          |        |
|---------------------|-------------|--|---------------------------|----------|--------|
|                     |             |  | sprachl.                  | kognitiv | motor. |
| <b>Normocephale</b> |             |  |                           |          |        |
| 6                   | 2           | leichte Erweiterung der internen Liquorräume   | 0,5                       | 0        | 1      |
| 7                   | 2           |  | 0,5                       | 1        | 1      |
| 8                   | 3           | leichte Erweiterung der infratentoriellen Liquorräume  | 0                         | 0        | 0,5    |
| 9                   | 3           |  | 1                         | 0,5      | 1      |
| 10                  | 2 / 3       | leichte Erweiterung der internen und infratentoriellen Liquorräume   | 0                         | 0        | 0,5    |
| 11                  | 1 / 2 / 3   | leichte Erweiterung der internen, externen und infratentoriellen Liquorräume                                     | 0                         | 0        | 1      |
| 12                  | 2 / 6       | leichte Erweiterung der internen Liquorräume, stark erweiterte Virchow-Robinsche Räume                           | 1                         | 1        | 1      |
| 13                  | 5           | beidseits frontale subcorticale Gliosen (kleine Signalaufhellungen des Marklagers auf T <sub>2</sub> -w Bildern) | 0,5                       | 0,5      | 1      |
| 14                  | 7 / 2       | Arachnoidalzyste mit Cavum vergae, leichte Erweiterung der internen Liquorräume                                  | 0                         | 0        | 1      |
| 15                  | 7 / 3       | Arachnoidalzyste mit leichter Erweiterung der infratentoriellen Liquorräume                                      | 0,5                       | 0        | 1      |
| 16                  | 7 / 6       | kleine Arachnoidalzyste und stark erweiterte Virchow-Robinsche Räume   | 0                         | 0,5      | 0      |
| 17                  | 7           | Balkenversmächtigung   | 0,5                       | 0,5      | 0,5    |
| 18                  | 7           | Septum pellucidum und Cavum vergae   | 0,5                       | 0,5      | 0,5    |
| 19                  | 7           | leichter Tonsillentiefstand ohne Hinweis auf Liquorzirkulationsstörung, s. Abb. 3.10                             | 0                         | 0        | 0,5    |

**Tab. 3.6 (Fort.): Fraglich pathologische Befunde der Patienten und Bewertung der Entwicklung**

| Nr.                 | KST-Merkmal | Fraglich pathologische Befunde  | Bewertung der Entwicklung |          |        |
|---------------------|-------------|---|---------------------------|----------|--------|
|                     |             |   | sprachl.                  | kognitiv | motor. |
| <b>Normocephale</b> |             |   |                           |          |        |
| 20                  | 7           | leichter Tonsillentiefstand ohne Hinweis auf Liquorzirkulationsstörung, s. Abb. 3.10                              | 0                         | 0        | 0      |
| 21                  | 7 / 6       | leichter Tonsillentiefstand ohne Hinweis auf Liquorzirkulationsstörung, stark erweiterte Virchow-Robinsche Räume  | 0                         | 0        | 1      |
| <b>Microcephale</b> |             |   |                           |          |        |
| 22                  | 7           | hypoplastische linke untere Kleinhirnhemisphäre (DD: asymmetrische hintere Schädelgrube)                          | 0                         | 0,5      | 0,5    |
| 23                  | 7 / 2       | corticale links zentrale fragliche Migrationsstörung (DD: venöse Dysplasie), Erweiterung der internen Liquorräume | 0                         | 0        | 0,5    |
| 24                  | 5           | subcorticale links frontale Gliose  | 0                         | 0        | 1      |



**Abb. 3.10: leichter Tonsillentiefstand ohne Hinweis auf Liquorzirkulationsstörung (T<sub>1</sub>-w sagittal)**

### 3.4 Befundung der Kontrollgruppe

#### 3.4.1 Pathologische Befunde in der Kontrollgruppe

Wie aus Tabelle 3.2 ersichtlich zeigten sich bei der Auswertung der Kontrollgruppe keine sicher pathologischen Befunde.

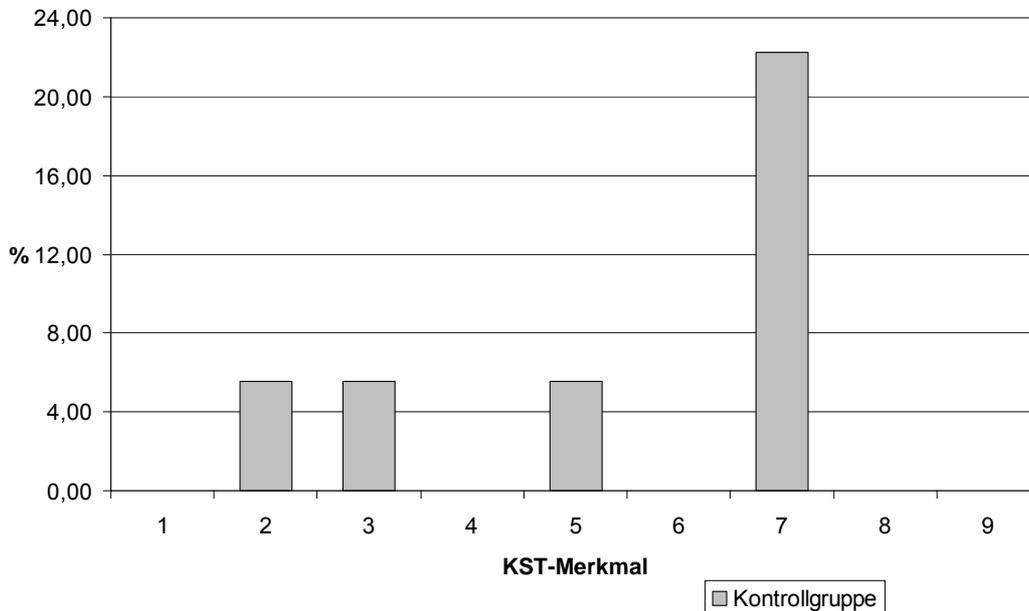
#### 3.4.2 Fraglich pathologische Befunde in der Kontrollgruppe

In der Gesamtheit der Kontrollgruppe, Abb. 3.11, zeigten sich bei 7 Kindern derartige, unspezifische Auffälligkeiten:

- 3 Kinder: leichter Tonsillentiefstand (KST-Merkmal 7),
- 1 Kind: kleine Zyste im unteren Temporallappen unterhalb vom Hippocampus (KST-Merkmal 7),
- 1 Kind: leicht erweiterte innere Liquorräume (KST-Merkmal 2),
- 1 Kind: leicht erweiterte infratentorielle Liquorräume (KST-Merkmal 3),

- 1 Kind: kleine Signalintensität im Marklager i. S. einer Gliose (KST- Merkmal 5).

Die übrigen Befunde waren unauffällig.

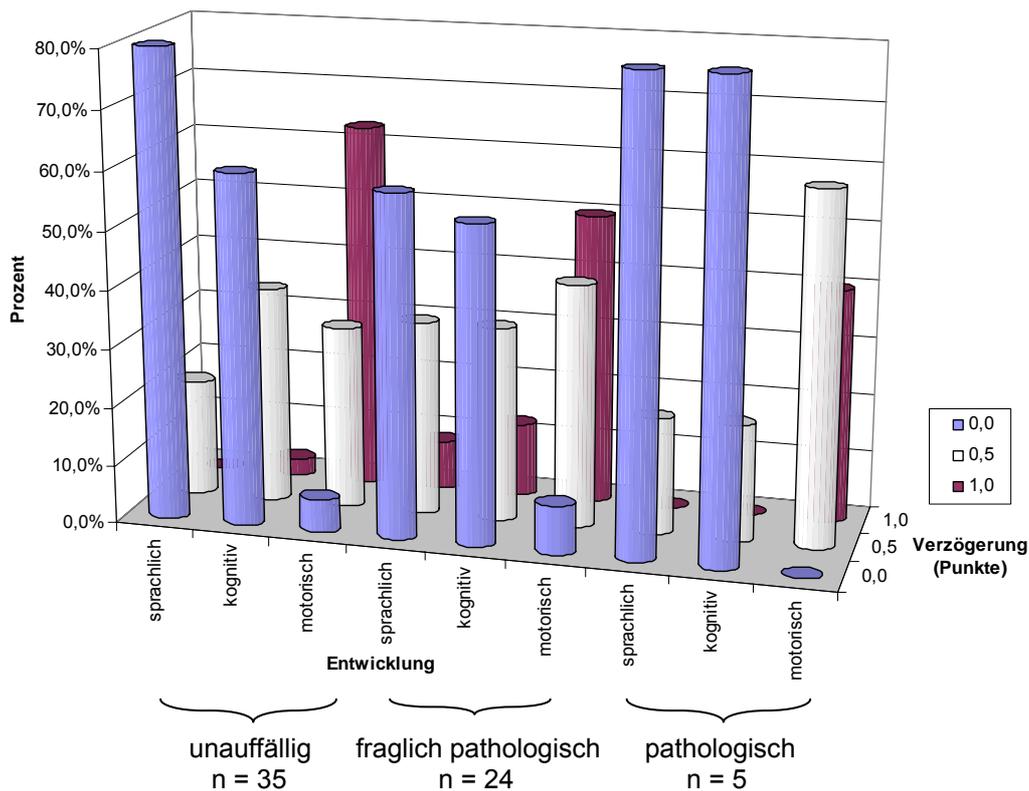


**Abb. 3.11: Merkmalshäufigkeit der KST-Befunde in Kontrollgruppe**

### **3.5 Sprachliche und kognitive Fähigkeiten in Abhängigkeit von den aufgetretenen KST-Merkmalen und den KST-Merkmalkombinationen**

#### **3.5.1 Allgemeine Daten**

Bei Betrachtung der sprachlichen, kognitiven und motorischen Fähigkeiten ergibt sich die in Abb. 3.12 gezeigte prozentuale Verteilung der Entwicklungsverzögerung in der Gesamtgruppe der Patienten. 46 Kinder sind in ihrer sprachlichen Entwicklung, 36 Kinder in ihrer kognitiven Entwicklung und 4 Kinder in ihrer motorischen Entwicklung mehr als ein Jahr verzögert.



**Abb. 3.12: Prozentuale Verteilung der Entwicklungsverzögerung, geordnet nach unauffälligen, fraglich pathologischen und pathologischen KST-Befunden**

Die Abbildung 3.12 veranschaulicht diese Aussage, dass von den Entwicklungsverzögerungen die sprachlichen deutlicher als die kognitiven und wesentlich stärker als die motorischen ausgeprägt sind. Weiterhin ist zu erkennen, dass die mit pathologischem KST befundenen Patienten prozentual deutlich größere sprachliche und kognitive sowie mehr motorische Verzögerungen aufweisen als die fraglich pathologisch eingestufteten Patienten. Die Entwicklungsverzögerung der Patienten mit unauffälliger KST-Befundung ist vergleichbar der von fraglich pathologisch eingestufteten Patienten, wobei sprachliche Verzögerungen stärker und motorische Verzögerungen weniger ausgeprägt sind.

Bei Unterteilung der Patienten in Microcephale und Normocephale, Abb. 3.13, wird ebenfalls die Aussage bestätigt, dass bei Vorliegen massiver Entwicklungsverzögerungen die sprachlichen und kognitiven deutlicher als die motorischen ausgeprägt sind. Die Entwicklungsverzögerung der microcephalen



untersuchten neun Merkmale entweder einzeln (in 18 Fällen) oder in Kombination auf (in 10 Fällen 2 Merkmale, in einem Fall sogar 3 Merkmale).

In Abb. 3.14 wird in Form einer Matrix gezeigt, wie die gefundenen Merkmale mit der Entwicklungsverzögerung korrelieren. Hierzu wird der Abszisse das gefundene erste Merkmal A zugeordnet, auf der Ordinate das möglicherweise zweite festgestellte Merkmal B. Der Grad der Entwicklungsverzögerung wird durch Kreise unterschiedlicher Durchmesser dargestellt. Die größten Kreise (mit dem normierten Durchmesser 1,0) stellen Fälle dar, bei denen die sprachliche und kognitive Entwicklungsverzögerung mehr als ein Jahr beträgt, die in Summe mit 0 Punkten bewertet wurde. Die kleinsten Kreise (mit einem normierten Durchmesser gleich 0,33) markieren Fälle, bei denen die Entwicklung innerhalb der Meilensteine verläuft, d. h. keine Einschränkung oder nur geringe Einschränkungen vorliegen, und die mit 2 Punkten bewertet wurden.

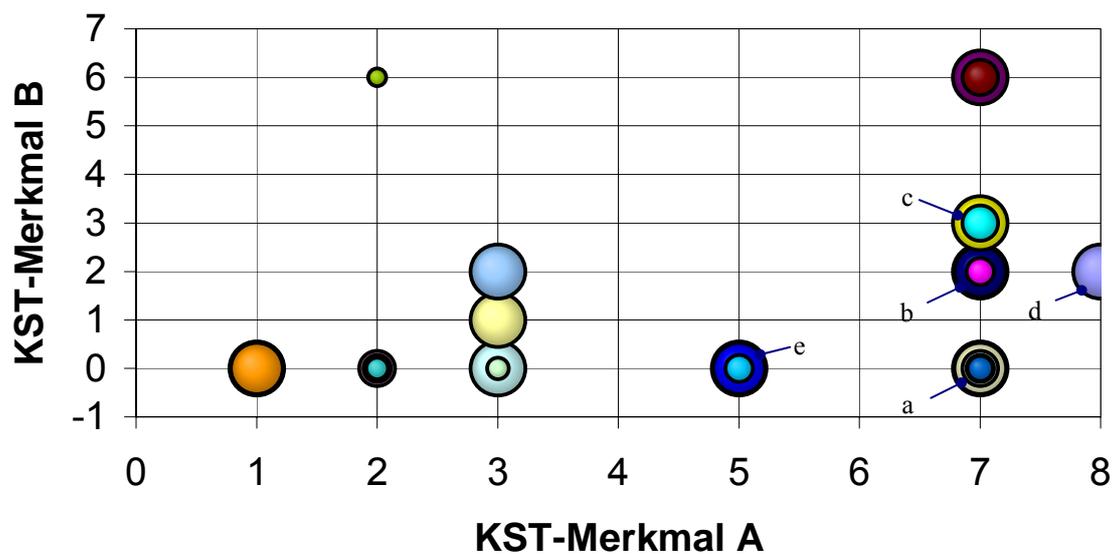
Zusätzlich werden in der Abbildung die Fälle mit pathologischem Befund gekennzeichnet, s. a. Tab. 3.5.

Folgende Schlussfolgerungen können aus der Darstellung gezogen werden:

Starke sprachliche und kognitive Entwicklungsverzögerung sind in der Regel schon beim alleinigen Vorliegen der KST-Merkmale 1 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, extern), 3 (Erweiterung der Liquorräume, infratentoriell), 5 (Gliosen im Marklager) und 7 (Fehlbildungen) vorhanden.

Das alleinige KST-Merkmal 2 (Erweiterung der Liquorräume, supratentoriell, intern) kommt kaum in Zusammenhang mit sprachlichen und kognitiven Entwicklungsverzögerungen vor.

Das Vorliegen von zwei und mehr KST-Merkmalen, insbesondere in Kombination mit 3 (Erweiterung der Liquorräume, infratentoriell), 7 (Fehlbildungen) und 8 (Defektbildungen) äußert sich ebenfalls in starken sprachlichen und kognitiven Entwicklungsverzögerungen.



**Legende:**

| Punkte (Entwicklung)   | 2,0  | 1,5  | 1,0  | 0,5  | 0,0  |
|------------------------|------|------|------|------|------|
| Normierter Durchmesser | 0,33 | 0,40 | 0,50 | 0,67 | 1,00 |

Pathologische Befunde – a, b, c, d, e

**Abb. 3.14:** *Darstellung der Einschränkung der sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten in Abhängigkeit von KST-Befunden (Definition der KST-Merkmale s. Abschnitt 3.3.1)*

### 3.6 Zunahme des Kopfumfangs und Balkenmorphometrie

In den Untersuchungen wird von einem Zusammenhang zwischen der altersabhängiger Kopfumfangszunahme in den ersten Lebensjahren und kognitiven Störungen ausgegangen. Aus den sagittalen Kernspinaufnahmen kann als Bezugsgröße zum Kopfumfang der Großhirndurchmesser (anteriorer-posteriorer Durchmesser) ermittelt werden. Die **ap**-Durchmesser wurden deshalb im Rahmen dieser Arbeit bestimmt und genutzt, um die Zuordnung zu den Gruppen der microcephalen oder normocephalen Patienten sowie der Kontrollgruppe zu prüfen.

Des Weiteren wurden definierte Größenparameter des Balkens, *Corpus callosum*, gemessen, berechnet und innerhalb der Gruppen verglichen.

Im Folgenden werden die hierzu relevanten Untersuchungsergebnisse aus der Patientengruppe und der Kontrollgruppe vorgestellt.

### 3.6.1 ap-Durchmesser und Länge des Balkens

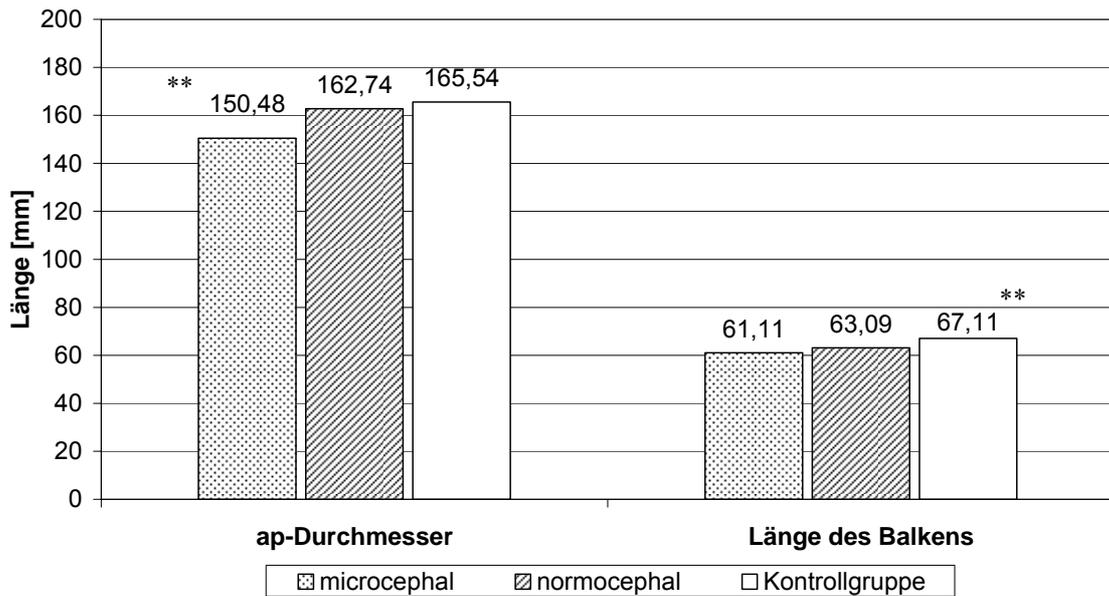
In Tab. 3.7 und Abb. 3-15 werden für die Microcephalen, die Normocephalen und die Kontrollgruppe jeweils der gemittelte ap-Durchmesser sowie die gemittelte Länge des Balkens vergleichend dargestellt.

**Tab. 3.7: Gemittelter größter ap-Durchmesser und gemittelte Länge des Balkens für Patientengruppe und Kontrollgruppe**

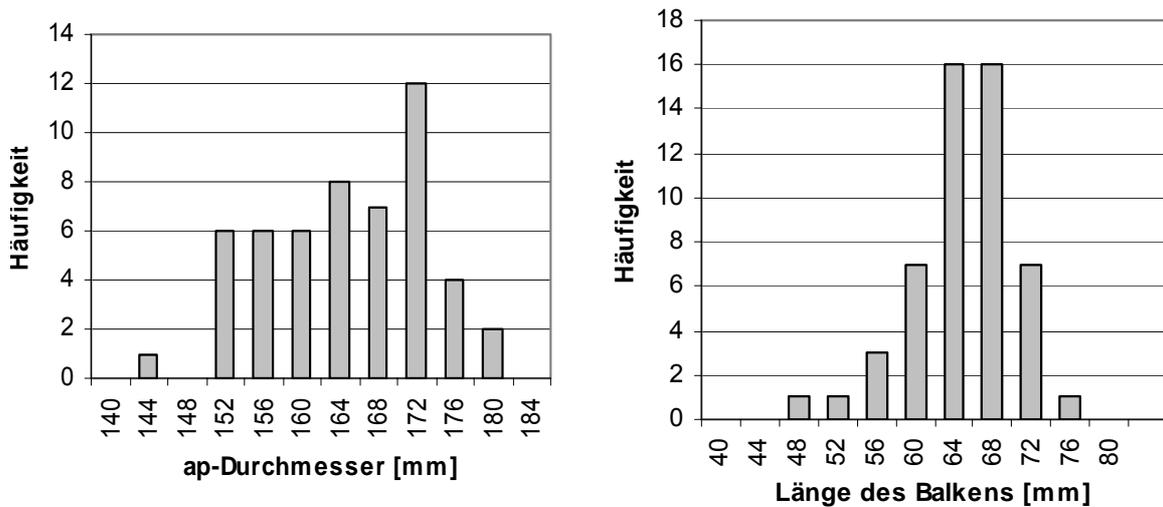
(Indizes: K - Kontrollgruppe, N - Normocephale, M - Microcephale)

|                | ap-Durchmesser |          |  | Länge des Balkens |          |  |
|----------------|----------------|----------|--|-------------------|----------|--|
|                | $\bar{D}_{ap}$ | $\sigma$ | t-Test                                 | $\bar{L}_B$       | $\sigma$ | t-Test                                 |
|                | mm             | mm       | 2-seitig                               | mm                | mm       | 2-seitig                               |
| Kontrollgruppe | 165,54         | 7,43     | -                                      | 67,11             | 5,16     | -                                      |
| Normocephale   | 162,74         | 8,43     | $p_{K,N} = 0,193$                      | 63,09             | 5,33     | $p_{K,N} = 0,008$                      |
| Microcephale   | 150,48         | 5,53     | $p_{K,M} < 0,001$<br>$p_{N,M} < 0,001$ | 61,11             | 3,67     | $p_{K,M} < 0,001$<br>$p_{N,M} = 0,140$ |

Die mit Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  durchgeführten t-Tests zwischen den Gruppen zeigen, dass der ap-Durchmesser der Microcephalen signifikant kleiner gegenüber Kontrollgruppe und Normocephalen ist. Zwischen Kontrollgruppe und Normocephalen besteht hingegen kein signifikanter Unterschied. Die Länge des Balkens der Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant gegenüber Normocephalen und Microcephalen, zwischen Normocephalen und Microcephalen besteht kein signifikanter Unterschied.



**Abb. 3-15: Gemittelter größter ap-Durchmesser und gemittelte Länge des Balkens für Patientengruppe und Kontrollgruppe**



**Abb. 3-16: Verteilungsfunktion der gemessenen ap-Durchmesser und Längen des Balkens für die normocephalen Kinder**

Für die weitere statistische Auswertung ist es bedeutsam, welche Verteilung die untersuchten Kenngrößen in ihren Datenreihen aufweisen. In der Regel wird eine Normalverteilung der Grundgesamtheit vorausgesetzt. Exemplarisch werden die Verteilungen des ap-Durchmessers sowie der Länge des Balkens der normocephalen Kinder in Abb. 3-16 dargestellt. Die Werte für

ap-Durchmesser und Länge des Balkens wurden in Klassen mit einer linearen Änderung um jeweils 4 mm geordnet und ihre jeweilige Anzahl bestimmt. Wie anhand der Verteilungsplots zu erkennen ist, repräsentieren die gezeigten Datenreihen näherungsweise normalverteilte Grundgesamtheiten. Die detaillierte deskriptive statistische Beschreibung dieser Kenngrößen für die microcephalen Patienten und die Kontrollgruppe zeigt analoges Verhalten.

### 3.6.2 Flächen der Balkenabschnitte

Nach der Kalibrierung und Definition von zehn Rastern wurden die Flächen der einzelnen Balken in einen vorderen (drei Raster), mittleren (vier Raster) und hinteren (drei Raster) Abschnitt eingeteilt und vermessen.

**Tab. 3.8: Gemittelte Gesamtfläche der Balken für Patientengruppe und Kontrollgruppe**

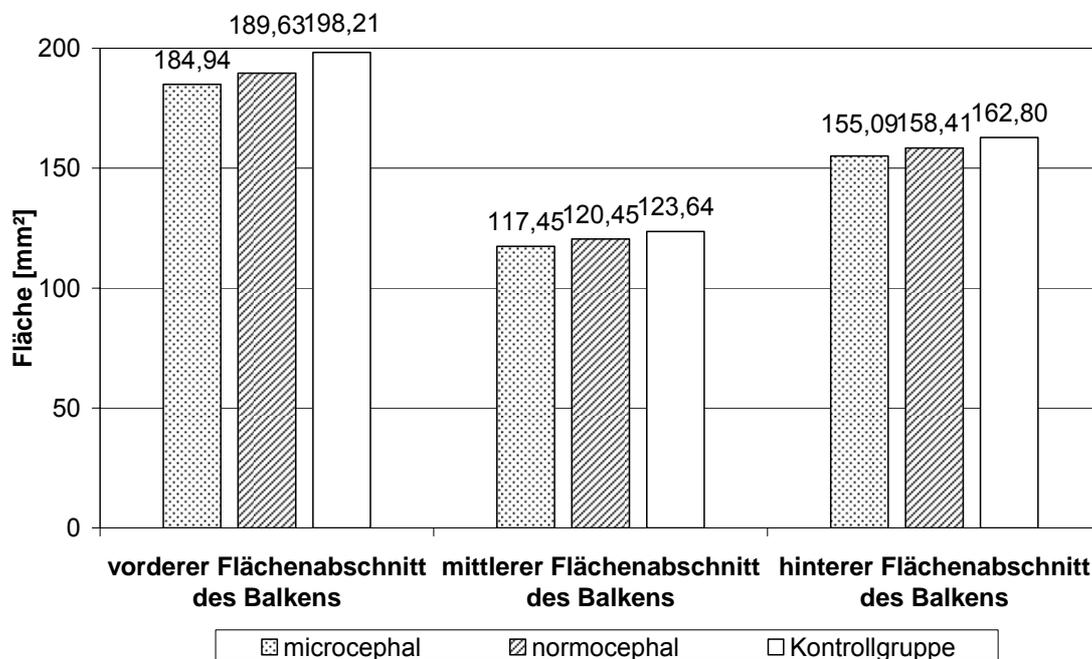
| Gesamtfläche der Balken |                 |                 | <i>t</i> -Test               |                   |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-------------------|
|                         | $\bar{A}_B$     | $\sigma$        | (2-seitig, $\alpha = 0,05$ ) |                   |
|                         | mm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> | -                            | -                 |
| Kontrollgruppe          | 484,64          | 83,80           | -                            | -                 |
| Normocephale            | 468,49          | 98,96           | $p_{K,N} = 0,506$            | -                 |
| Microcephale            | 457,48          | 53,99           | $p_{K,M} = 0,294$            | $p_{N,M} = 0,599$ |

Tab. 3.8 zeigt für die Microcephalen, die Normocephalen und die Kontrollgruppe jeweils die absolute Gesamtfläche der Balken. Der Mittelwert der Fläche ist bei der Kontrollgruppe am größten, der Wert der Microcephalen am kleinsten. Die *t*-Tests zeigen aber keinen signifikanten Unterschied.

In Tab. 3.9 und Abb. 3-17 werden für die Microcephalen, die Normocephalen und die Kontrollgruppe jeweils die gemittelten Flächen der definierten Balkenabschnitte (vorderer, mittlerer und hinterer) vergleichend dargestellt. Die Flächenwerte der jeweiligen Balkenabschnitte nehmen in der Reihenfolge Microcephale – Normocephale – Kontrollgruppe zu. Die Mittelwerte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant ( $p_{K,M} > 0,291$ ;  $p_{K,N} > 0,441$ ;  $p_{N,M} > 0,639$ ).

**Tab. 3.9: Gemittelte Flächen der Balkenabschnitte für Patientengruppe und Kontrollgruppe**

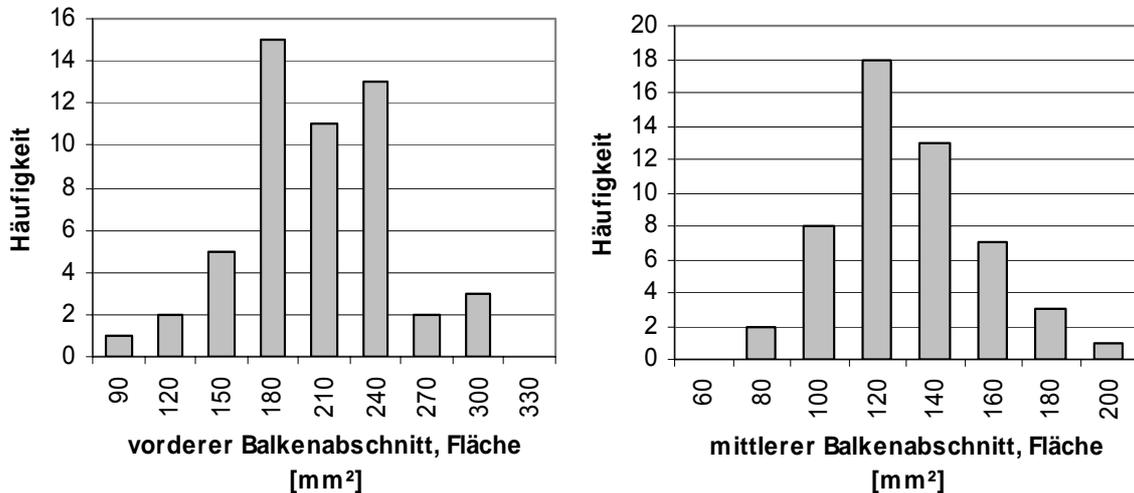
|                | Flächen der Balkenabschnitte |                 |                 |                 |                 |                 |
|----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                | vorderer                     |                 | mittlerer       |                 | hinterer        |                 |
|                | $\bar{A}_v$                  | $\sigma$        | $\bar{A}_m$     | $\sigma$        | $\bar{A}_h$     | $\sigma$        |
|                | mm <sup>2</sup>              | mm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> | mm <sup>2</sup> |
| Kontrollgruppe | 198,21                       | 38,53           | 123,64          | 23,94           | 162,80          | 28,50           |
| Normocephale   | 189,63                       | 44,63           | 120,45          | 25,79           | 158,41          | 40,50           |
| Microcephale   | 184,94                       | 28,61           | 117,45          | 21,62           | 155,09          | 14,65           |



**Abb. 3-17: Gemittelte Flächenwerte der Balkenabschnitte für Patientengruppe und Kontrollgruppe**

Die Datenreihen der Kenngröße Fläche der Balkenabschnitte wurden ebenfalls dahingehend überprüft, ob eine Normalverteilung der Grundgesamtheit vorausgesetzt werden kann. Exemplarisch werden die Verteilungen der Flächen der vorderen und mittleren Balkenabschnitte für die Normocephalen in Abb. 3-18 dargestellt. Die Werte für die Flächen der Balkenabschnitte wurden in Klassen

mit einer linearen Änderung von 30 mm<sup>2</sup> (vorderer Balkenabschnitt) bzw. 20 mm<sup>2</sup> (mittlerer Balkenabschnitt) geordnet und ihre jeweilige Anzahl bestimmt.



**Abb. 3-18: Verteilungsfunktionen der Flächen der vorderen und mittleren Balkenabschnitte für die normocephalen Kinder**

Wie anhand der Verteilungsplots zu erkennen ist, repräsentieren die gezeigten Datenreihen näherungsweise normalverteilte Grundgesamtheiten.

Die detaillierte deskriptive statistische Beschreibung dieser Kenngrößen für die microcephalen Patienten und die Kontrollgruppe zeigt analoges Verhalten.

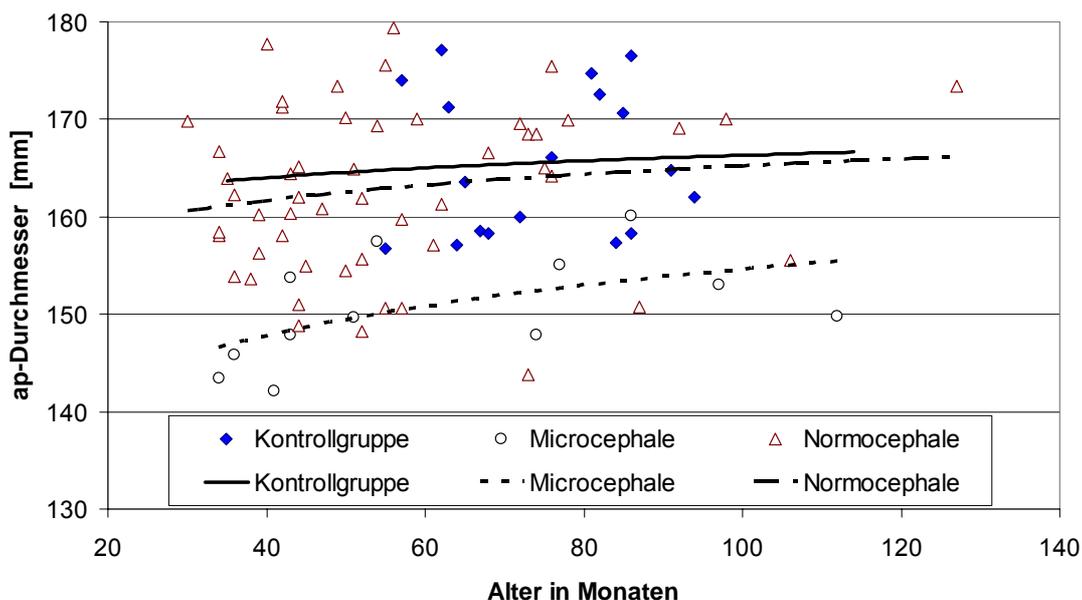
### 3.6.3 altersabhängiger Verlauf und Zuordnung der Messdaten

Im Folgenden werden Aspekte der zeitlichen Zuordnung der Kenngrößen zur Erhebung der KST-Befunde erörtert. So zeigt Abb. 3-19, wie die Kenngröße ap-Durchmesser für die Microcephalen, Normocephalen und die Kontrollgruppe verteilt ist und sich mit dem Alter entwickelt.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus den dargestellten Daten ziehen:

Der Zeitpunkt der KST-Untersuchung der Kontrollgruppe ist in das Altersintervall der untersuchten Patientengruppe eingeordnet. Durchschnittlich sind die Kinder der Kontrollgruppe jedoch älter, s. a. Tab. 3.10.

Die Beschreibung der Zunahme des ap-Durchmessers mit dem Alter zur 1. KST mittels natürlich-logarithmischer Regressionsansätze bestätigt, dass der ap-Durchmesser der Kontrollgruppe größer als bei den Normocephalen, aber ähnlich ist. Der ap-Durchmesser der Microcephalen ist hingegen signifikant kleiner. Weiterhin ist das Wachstum (Multiplikationsfaktor der Funktion) für alle Gruppen in diesem Altersabschnitt ähnlich.



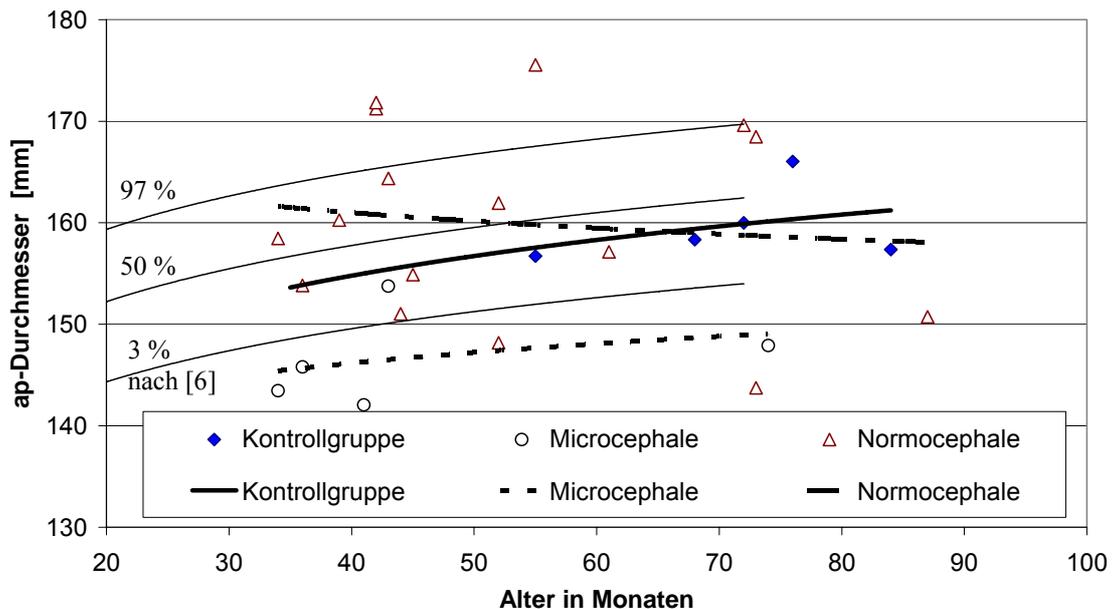
|                | Regressionsgleichung        | Bestimmtheitsmaß |
|----------------|-----------------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | $y = 2,5113\ln(x) + 154,75$ | $R^2 = 0,0031$   |
| Normocephale   | $y = 3,8733\ln(x) + 147,35$ | $R^2 = 0,0226$   |
| Microcephale   | $y = 7,4460\ln(x) + 120,29$ | $R^2 = 0,3007$   |

**Abb. 3-19:** *ap-Durchmesser in Abhängigkeit vom Alter bei 1. KST*

**Tab. 3.10:** *Durchschnittliches Alter der Kontrollgruppe und Patienten bei der 1. KST*

|                | Alter bei 1. KST |              |          |
|----------------|------------------|--------------|----------|
|                | von ... bis ...  | Durchschnitt | $\sigma$ |
|                | Monate           | Monate       | Monate   |
| Kontrollgruppe | 55 ... 95        | 74,33        | 12,12    |
| Normocephale   | 30 ... 127       | 56,19        | 20,30    |
| Microcephale   | 34 ... 112       | 62,33        | 26,07    |

Abb. 3-20 zeigt, wie die Kenngröße ap-Durchmesser für die Microcephalen, Normocephalen und die Kontrollgruppe (der Mädchen) verteilt ist und sich mit dem Alter entwickelt. Dargestellt werden ebenfalls aus den Kopfumfang-Wachstumskurven von Mädchen [6] berechnete 3 %-, 50 %- und 97 %-Perzentilen für den ap-Durchmesser. Hierbei wurde idealisiert angenommen, dass die Kopfform kreisförmig ist.



|                | Regressionsgleichung         | Bestimmtheitsmaß |
|----------------|------------------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | $y = 8,6841\ln(x) + 122,75$  | $R^2 = 0,1330$   |
| Normocephale   | $y = -3,7637\ln(x) + 174,88$ | $R^2 = 0,0127$   |
| Microcephale   | $y = 4,7108\ln(x) + 128,79$  | $R^2 = 0,1010$   |

**Abb. 3-20: ap-Durchmesser in Abhängigkeit vom Alter bei der 1. KST (Mädchen)**

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus den in Abbildung 3-20 gezeigten Daten ziehen:

1. Die Mehrheit der normocephalen Mädchen sowie der Kontrollgruppe weist einen ap-Durchmesser auf, der im Vergleich zum berechneten ap-Durchmesser zwischen der 3 %- und 97 %-Perzentile liegt. Die entsprechenden Regressionskurven entsprechen etwa dem Verlauf der 50 %-Perzentile. Die microcephalen Mädchen zeigen ap-Durchmesser, die vergleichend zum

berechneten ap-Durchmesser unter der 3 %-Perzentile liegen.

2. Der ap-Durchmesser ist bei den Mädchen kleiner als bei den Jungen, folglich auch gegenüber der Gesamtgruppe, s. a. Tabelle 3.11.
3. Der Zeitpunkt der KST-Untersuchung der Kontrollgruppe (der Mädchen) ist in das Altersintervall der Patientengruppe eingeordnet. Durchschnittlich sind die Kinder der Kontrollgruppe jedoch älter, s. Tab. 3.12.
4. Die Beschreibung der Zunahme des ap-Durchmessers mit dem Alter zur 1. KST mittels natürlich-logarithmischer Regressionsansätze zeigt, dass der ap-Durchmesser der Kontrollgruppe dem der Normocephalen entspricht. Der ap-Durchmesser der Microcephalen ist hingegen hoch signifikant kleiner.

**Tab. 3.11: Gemittelter größter ap-Durchmesser für Mädchen und Jungen**

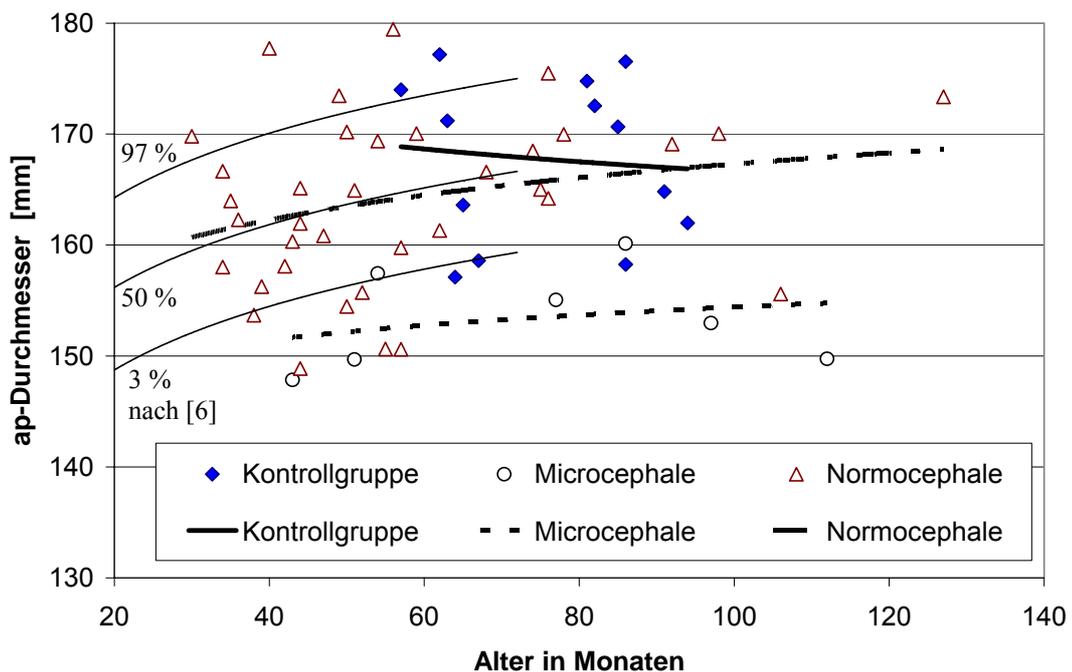
|                | Mädchen               |          | Jungen                |          |
|----------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                | $\bar{D}_{ap}$        | $\sigma$ | $\bar{D}_{ap}$        | $\sigma$ |
|                | mm                    | mm       | mm                    | mm       |
| Kontrollgruppe | 159,68                | 6,95     | 167,79                | 4,37     |
| Normocephale   | 160,08                | 5,97     | 163,92                | 4,98     |
| Microcephale   | 146,59 <sup>***</sup> | 1,72     | 153,27 <sup>***</sup> | 3,43     |

**Tab. 3.12: Durchschnittliches Alter der Mädchen und Jungen bei 1. KST**

|                | Alter bei 1. KST |          |              |          |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|
|                | Mädchen          |          | Jungen       |          |
|                | Durchschnitt     | $\sigma$ | Durchschnitt | $\sigma$ |
|                | Monate           | Monate   | Monate       | Monate   |
| Kontrollgruppe | 71,00            | 10,72    | 75,62        | 12,78    |
| Normocephale   | 53,13            | 22,80    | 57,56        | 22,09    |
| Microcephale   | 45,60            | 16,29    | 74,29        | 25,87    |

Anzumerken ist, dass sich infolge der konsequenten Anwendung des natürlich-logarithmischen Regressionsansatzes hier für die normocephalen Mädchen eine Gleichung mit leicht negativem Anstieg ergibt. Die Ursache für diese Fehlbeschreibung ist in der zu kleinen Patientenzahl sowie einer fehlenden Abschätzung für den Achsenschnittpunkt zum Zeitpunkt der Geburt zu sehen.

Abb. 3-21 zeigt, wie die Kenngröße ap-Durchmesser für die Microcephalen, Normocephalen und die Kontrollgruppe (der Jungen) verteilt ist und sich mit dem Alter verändert.



|                | Regressionsgleichung         | Bestimmtheitsmaß |
|----------------|------------------------------|------------------|
| Kontrollgruppe | $y = -4,0021\ln(x) + 185,04$ | $R^2 = 0,0088$   |
| Normocephale   | $y = 5,5035\ln(x) + 141,96$  | $R^2 = 0,0603$   |
| Microcephale   | $y = 3,2298\ln(x) + 139,53$  | $R^2 = 0,0667$   |

**Abb. 3-21: ap-Durchmesser in Abhängigkeit vom Alter bei der 1. KST (Jungen)**

Dargestellt werden ebenfalls aus den Kopfumfang-Wachstumskurven von Jungen [6] berechnete 3 %-, 50 %- und 97 %-Perzentilen für den ap-Durchmesser. Dabei wurde idealisiert angenommen, dass die Kopfform kreisförmig ist.

Folgende Erkenntnisse lassen sich aus Abb. 3-21 gewinnen:

1. Die Mehrheit der normocephalen Jungen sowie der Kontrollgruppe weist einen ap-Durchmesser auf, der im Vergleich zum berechneten ap-Durchmesser zwischen der 3 %- und 97 %-Perzentile liegt. Die entsprechenden Regressionskurven entsprechen etwa dem Verlauf der 50 %-Perzentile. Die microcephalen Jungen weisen ap-Durchmesser auf, die vergleichend zum berechneten ap-Durchmesser unter der 3 %-Perzentile liegen.
2. Der ap-Durchmesser ist bei den Jungen größer als bei der Gesamtgruppe, folglich auch gegenüber den Mädchen, s. a. Tab. 3.11.
3. Der Zeitpunkt der KST-Untersuchung der Kontrollgruppe liegt im Altersintervall der untersuchten Patientengruppe. Durchschnittlich sind die Normocephalen jedoch jünger, s. a. Tab. 3.12.
4. Die Beschreibung der Zunahme des ap-Durchmessers mit dem Alter zur 1. KST mittels natürlich-logarithmischer Regressionsansätze zeigt, dass der ap-Durchmesser der Kontrollgruppe größer als bei den Normocephalen, aber ähnlich ist. Der ap-Durchmesser der Microcephalen ist hingegen signifikant kleiner.

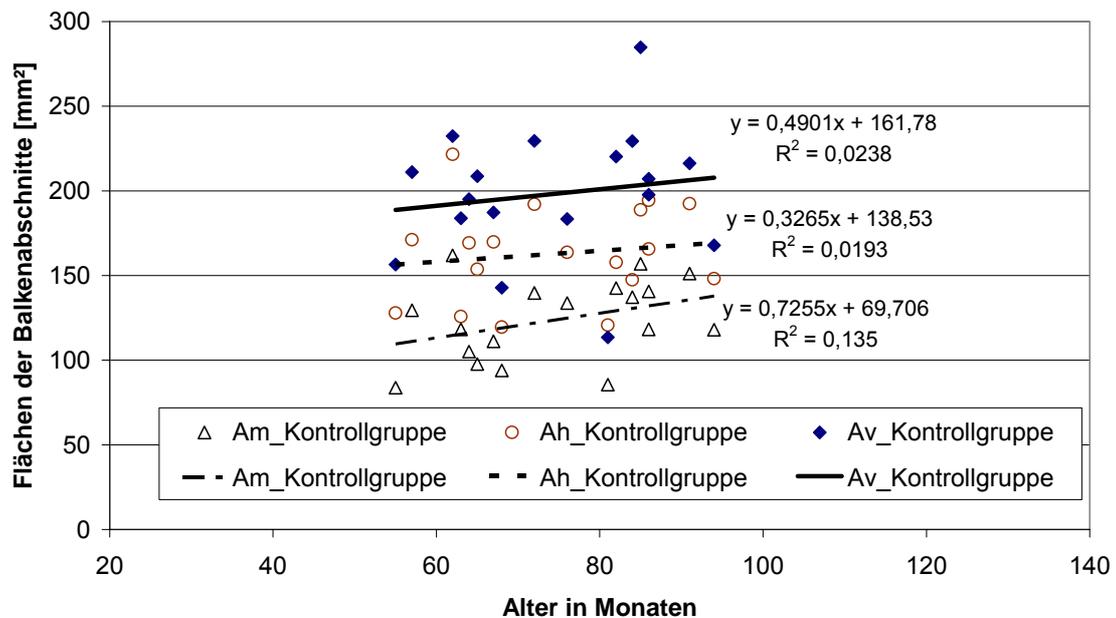
Auch hier zeigt sich, dass infolge der Anwendung des natürlich-logarithmischen Regressionsansatzes für die Kontrollgruppe der Jungen eine Gleichung mit leicht negativem Anstieg resultiert. Die Ursache für diese Fehlbeschreibung ist eine zu kleine Patientenzahl sowie eine fehlende Abschätzung für den Achsenschnittpunkt zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Kopfumfänge lagen eingestuft als microcephal (Perzentile des Kopfumfanges  $< p_3$ ) oder normocephal (Perzentile des Kopfumfanges  $p_3 - p_{50}$  sowie  $p_{50} - p_{97}$ ) vor. Wie oben gezeigt, s. Abbildungen 3-20 und 3-21, sind die ap-Durchmesser der microcephalen Mädchen als auch der Jungen kleiner als die 3 %-Perzentile des aus dem Kopfumfang berechneten ap-Durchmessers. Da für die weiteren Betrachtungen ein Bezug der Kennwerte auf den Kopfumfang notwendig ist, wird im Folgenden auf Grund der zuvor gezeigten Daten angenommen, dass der ap-Durchmesser proportional dem Kopfumfang ist und anstelle dessen als Bezugsgröße zur Anwendung kommt.

### 3.6.4 altersabhängiger Verlauf und Balkenabschnitte

Des Weiteren soll die zeitliche Zuordnung der Kenngrößen der Balkenabschnitte für Patienten und Kontrollgruppe untersucht werden.

Abb. 3-22 zeigt, wie die aus den KST bestimmten Flächen der Balkenabschnitte für die Kontrollgruppe verteilt sind und sich mit dem Alter verändern.



| Kontrollgruppe       | Regressionsgleichung   | Bestimmtheitsmaß |
|----------------------|------------------------|------------------|
| Balken vorderer, Av  | $y = 0,4901x + 161,78$ | $R^2 = 0,0238$   |
| Balken mittlerer, Am | $y = 0,3265x + 138,53$ | $R^2 = 0,1930$   |
| Balken hinterer, Ah  | $y = 0,7255x + 69,706$ | $R^2 = 0,1350$   |

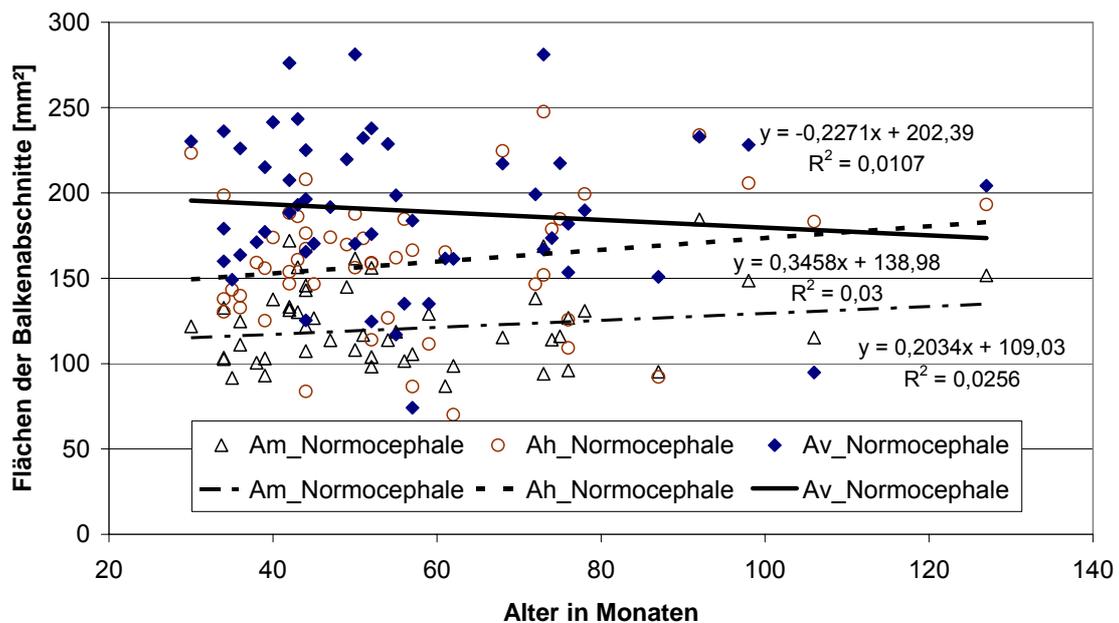
**Abb. 3-22: Flächen der Balkenabschnitte der Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter bei 1. KST**

Aus der Abbildung lässt sich erkennen, dass:

1. für die Kontrollgruppe die einzelnen Flächen der Balkenabschnitte stark variieren (Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist kleiner 0,193).
2. Die Größe der Fläche der einzelnen Balkenabschnitte nimmt mit dem Alter zum Zeitpunkt der 1. KST zu. Bei Beschreibung dieser Zunahme der Flächen der Balkenabschnitte mit dem Alter durch lineare Regressionsansätze ist der Anstieg ein Maß dieses Wachstums – z. B. zeigt  $y = 0,3265x + 138,53$ , dass der mittlere Balkenabschnitt um  $0,3265 \text{ mm}^2$  pro

Monat wächst.

- Die Darstellung zeigt außerdem, dass die definierten Balkenabschnitte unterschiedlich groß sind: Der vordere Balkenabschnitt weist die größte Fläche auf, der hintere Balkenabschnitt die nächst größte und der mittlere Balkenabschnitt die kleinste.



| Normocephale         | Regressionsgleichung    | Bestimmtheitsmaß |
|----------------------|-------------------------|------------------|
| Balken vorderer, Av  | $y = -0,2271x + 202,39$ | $R^2 = 0,0107$   |
| Balken mittlerer, Am | $y = 0,2034x + 109,03$  | $R^2 = 0,0256$   |
| Balken hinterer, Ah  | $y = 0,3458x + 138,98$  | $R^2 = 0,0300$   |

**Abb. 3-23: Flächen der Balkenabschnitte der Normocephalen in Abhängigkeit vom Alter bei 1. KST**

Abb. 3-23 zeigt, wie die Balkenabschnitte für die Normocephalen verteilt sind und sich mit dem Alter entwickeln. Die Abbildung lässt erkennen, dass:

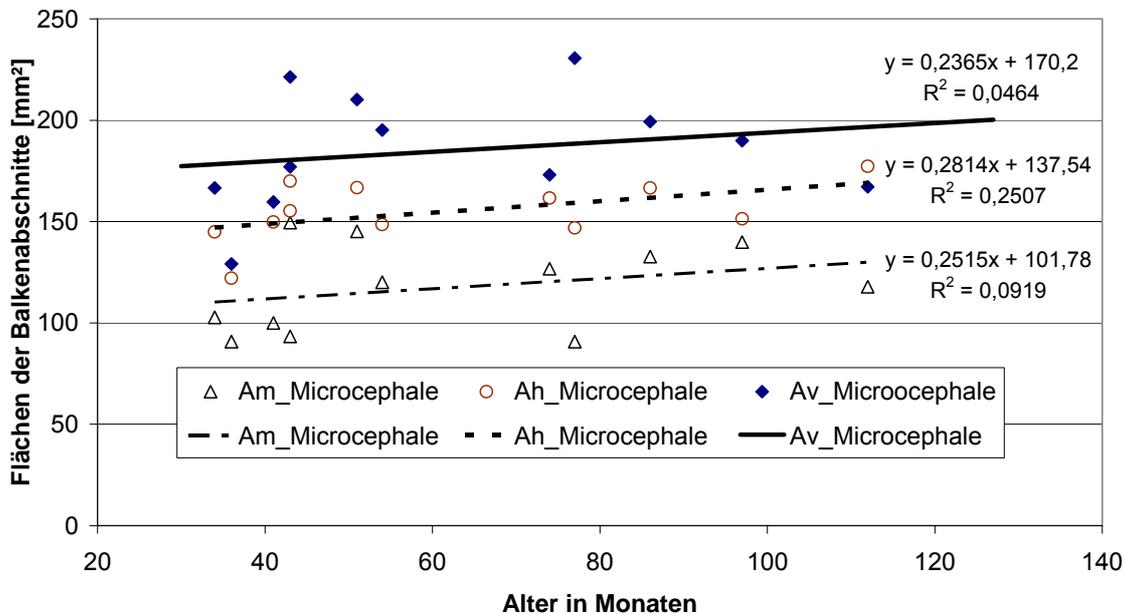
- für die Normocephalen die einzelnen Flächen der Balkenabschnitte ebenfalls stark variieren (Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist kleiner 0,030).
- Die Größe der Fläche der einzelnen Balkenabschnitte nimmt mit dem Alter zum Zeitpunkt der 1. KST zu. Bei Beschreibung dieser Zunahme der Flächen der Balkenabschnitte mit dem Alter durch lineare Regressionsansätze ist der Anstieg ein Maß dieses Wachstum – z. B. zeigt

$y = 0,2034x + 109,03$ , dass der mittlere Balkenabschnitt um  $0,2034 \text{ mm}^2$  pro Monat wächst.

- Die Darstellung zeigt außerdem, dass die definierten Balkenabschnitte unterschiedlich groß sind: Der vordere Balkenabschnitt weist die größte Fläche auf, der hintere Balkenabschnitt die nächst größte und der mittlere Balkenabschnitt die kleinste.

Abb. 3-24 zeigt, wie die Balkenabschnitte für die Microcephalen verteilt sind und sich mit dem Alter entwickeln. Die Abbildung lässt erkennen, dass:

- für die Microcephalen die einzelnen Flächen der Balkenabschnitte ebenfalls stark variieren (Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ist kleiner  $0,2507$ ).



| Microcephale         | Regressionsgleichung   | Bestimmtheitsmaß |
|----------------------|------------------------|------------------|
| Balken vorderer, Av  | $y = 0,2365x + 170,20$ | $R^2 = 0,0464$   |
| Balken mittlerer, Am | $y = 0,2515x + 101,78$ | $R^2 = 0,0919$   |
| Balken hinterer, Ah  | $y = 0,2814x + 137,54$ | $R^2 = 0,2507$   |

**Abb. 3-24: Flächen der Balkenabschnitte der Microcephalen in Abhängigkeit vom Alter bei 1. KST**

2. Die Größe der Fläche der einzelnen Balkenabschnitte nimmt mit dem Alter zum Zeitpunkt der 1. KST zu. Bei Beschreibung dieser Zunahme der Flächen der Balkenabschnitte mit dem Alter durch lineare Regressionsansätze ist der Anstieg ein Maß dieses Wachstum – z. B. zeigt  $y = 0,2814x + 137,54$ , dass der mittlere Balkenabschnitt um  $0,2814 \text{ mm}^2$  pro Monat wächst.
3. Die Darstellung zeigt ferner, dass die definierten Balkenabschnitte unterschiedlich groß sind: Der vordere Balkenabschnitt weist die größte Fläche auf, der hintere Balkenabschnitt die nächst größte und der mittlere Balkenabschnitt die kleinste.

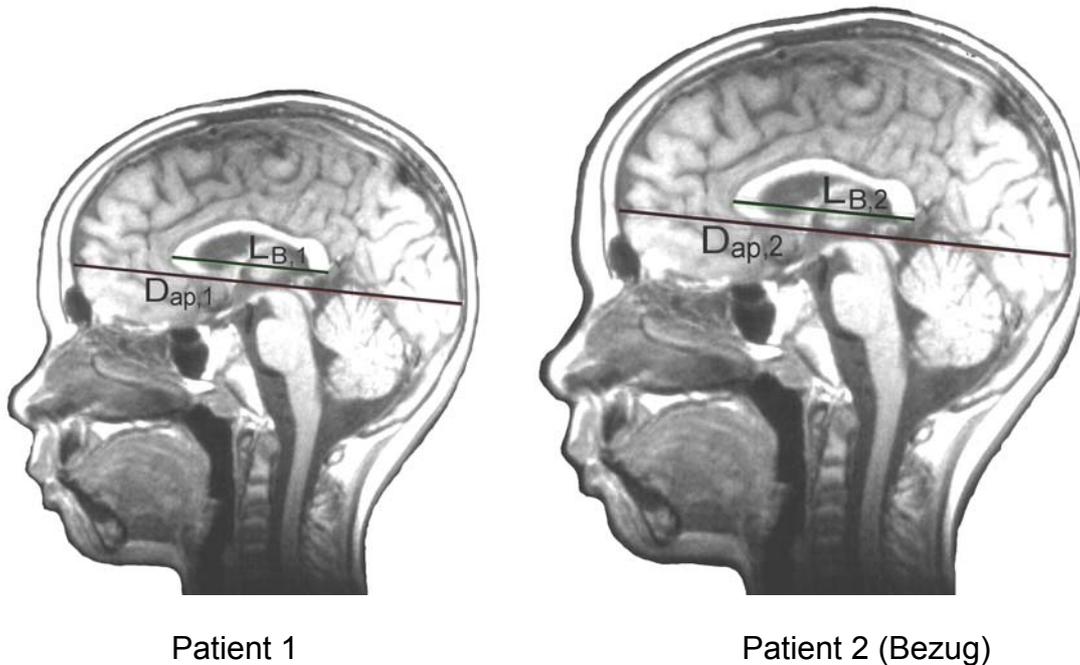
### **3.6.5 Normierung der Messdaten**

Die erhobenen Daten zeigen, dass plausible Trends der Messgrößen ap-Durchmesser, Länge des Balkens, Gesamtfläche des Balkens und Flächen der Balkenabschnitte für die Patientengruppe und die Kontrollgruppe - als auch deren zeitliche Zuordnung zum typischen Wachstumsverlauf von Mädchen und Jungen - bestimmt wurden.

Die Messgrößen-Reihen sind aber auch mit einer für Wachstumsprozesse typisch großen Verteilungsbreite behaftet (bezogen auf das aktuelle Alter). Diese Messgrößen erfassen das Gesamtwachstum als Kopfumfangswachstum (Großhirnwachstum), schließen aber auch altersspezifische relative Veränderungen der übrigen Gehirnstrukturen ein – so auch des Balkens. Die Auswertung des Zusammenhanges zwischen den Messgrößen des Balkens und dem kognitiven Entwicklungsstand war infolge des phänomenologisch überlagerten altersabhängigen Kopfumfangwachstums und auf Grund der relativ kleinen Gruppengrößen nicht möglich [16].

Für die Auswertung wird aus diesem Grund eine Normierung der Messgrößen wie folgt vorgenommen, s. a. Abb. 3-25. Die vorhandenen Messgrößen wie ap-Durchmesser, Länge des Balkens, Gesamtfläche des Balkens und Flächen der Balkenabschnitte werden, unter der Annahme geometrischer Ähnlichkeit im sagittalen Schnitt zwischen unterschiedlich großen Köpfen, bezogen auf einen

definierten ap-Durchmesser proportional skaliert. Hierfür wurde als Bezugsgröße der größte gemessene ap-Durchmesser aller untersuchten Kinder festgelegt. Bei der Normierung ist die entsprechende lineare (für Längen) oder quadratische (für Flächen) Abhängigkeit der Messgrößen zu berücksichtigen.



$$D_{ap,1} \leq D_{ap,2} \quad \text{mit} \quad D_{ap,2} = D_{ap, \max}$$

$$D_{ap,1, \text{normiert}} = D_{ap,1} \frac{D_{ap,2}}{D_{ap,1}} = D_{ap,2}$$

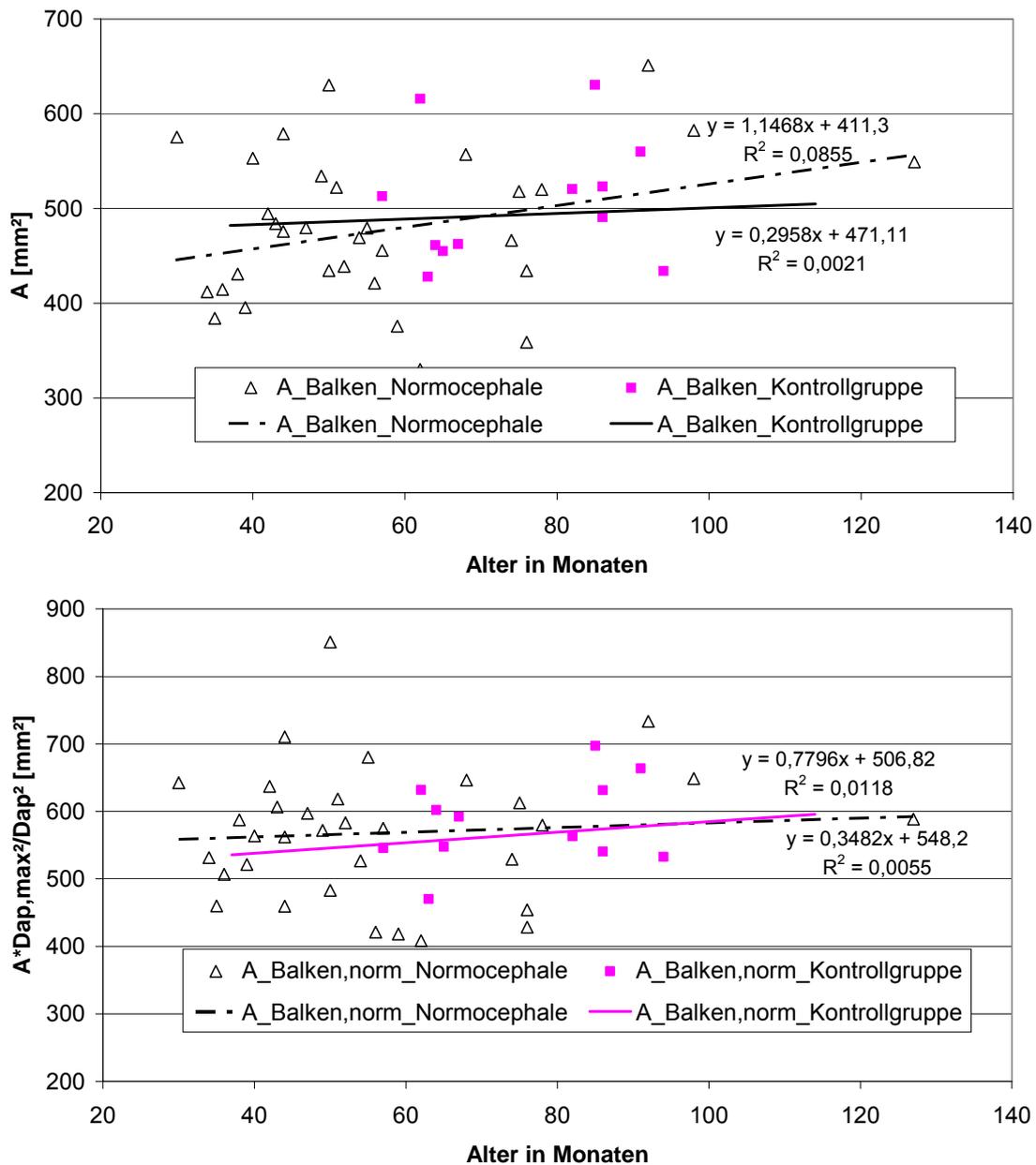
$$L_{B,1, \text{normiert}} = L_{B,1} \frac{D_{ap,2}}{D_{ap,1}}$$

$$A_{B,1, \text{normiert}} = A_{B,1} \left( \frac{D_{ap,2}}{D_{ap,1}} \right)^2$$

**Abb. 3-25: Normierung der Messgrößen im sagittalen Schnitt (Prinzip)**

Die Normierung der Messgrößen führt zu einer deutlichen Vergleichmäßigung der altersspezifischen Messwerte und ermöglicht die von der Kopfumfangszunahme isolierte Betrachtung relativer Veränderungen des Balkens in Größe

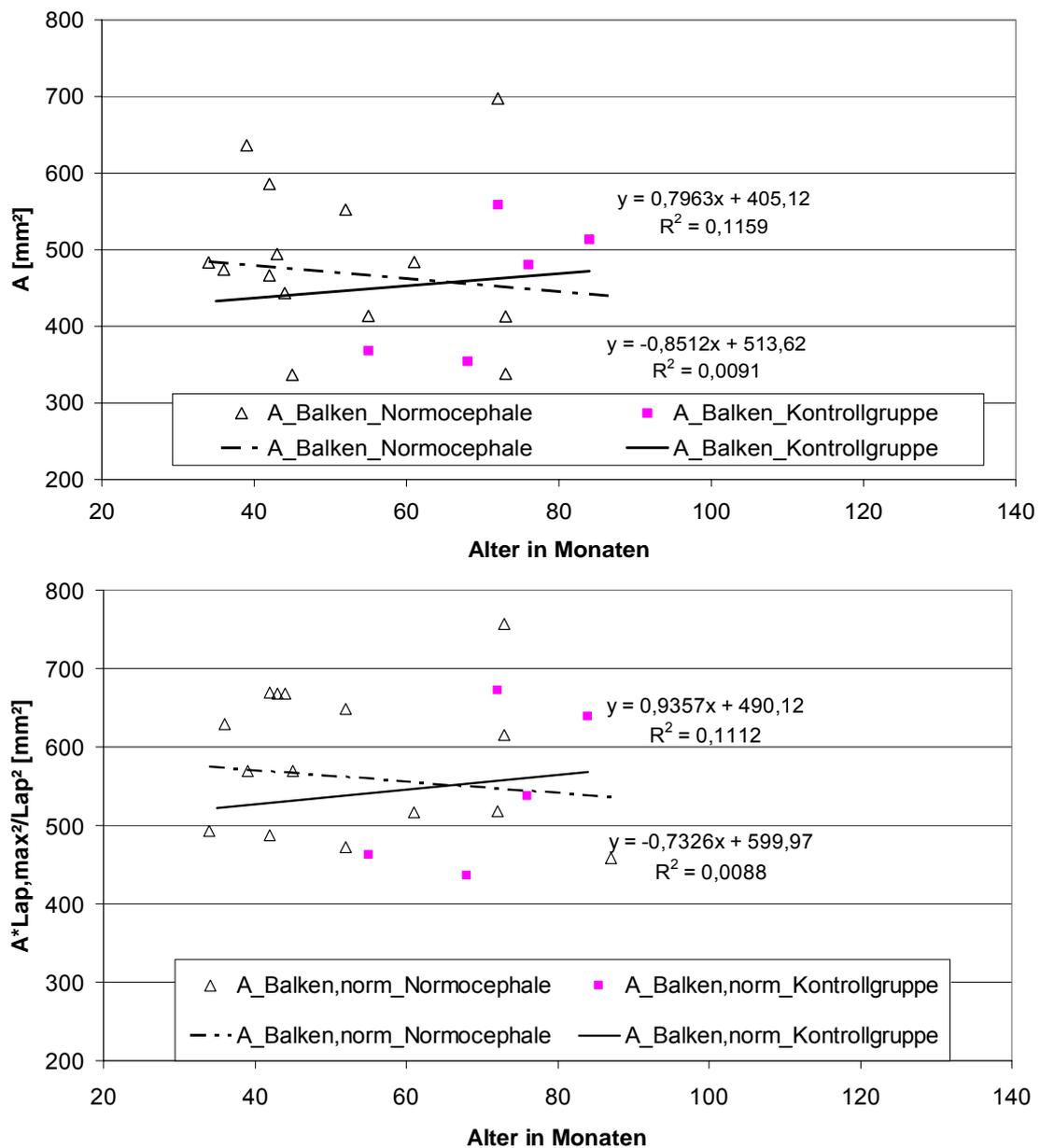
und Form. Die zur Beschreibung der Veränderungen verwendeten Regressionskurven erfahren infolge der Normierung eine sichtbare Linearisierung und zeigen typischerweise kleine Anstiege auf. Ein positiver Anstieg sagt dabei aus, dass mit dem Alter eine stärkere Zunahme des Balkens im Vergleich zum Kopfumfang (Gehirnvolumen) vorliegt, wie beispielsweise in [17] für die Altersgruppe von 3 bis 18 Jahre belegt.



**Abb. 3-26:** absolute (oben) und normierte (unten) Flächen der Balken für die Normocephalen und die Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter bei der 1. KST (Jungen)

In Abb. 3-26 werden exemplarisch die vermessenen Gesamtflächen der Balken der männlichen, sowie in Abb. 3-27 die Gesamtflächen der Balken der weiblichen Patienten vor und nach der Normierung angeführt.

Für die weiblichen Patienten ergeben sich aufgrund ihrer geringen Anzahl nur grobe Schätzungen der Regressionsgeraden.



**Abb. 3-27: absolute (oben) und normierte (unten) Flächen der Balken für die Normocephalen und die Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter bei der 1. KST (Mädchen)**

Es ist festzustellen, dass ein Unterschied in den Anstiegen der Regressionsgeraden sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen vorliegt. Dieser Unterschied zeigt jeweils eine geringere Zunahme der Balkenfläche bei den Normocephalen gegenüber der Kontrollgruppe.

**Tab. 3.13: Normierte Kenngrößen des Balkens für Mädchen (unauffällige und fraglich pathologische KST-Befunde)**

| Kenngröße                               | $A_{B, \text{norm}}$ | $(A_{B} / D_{\text{ap}})_{\text{norm}}$ | $A_{B, v, \text{norm}}$ | $A_{B, m, \text{norm}}$ | $A_{B, h, \text{norm}}$ |
|---|----------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | mm <sup>2</sup>      | mm <sup>2</sup> /mm                     | mm <sup>2</sup>         | mm <sup>2</sup>         | mm <sup>2</sup>         |
| <b>Kontrollgruppe</b>                   |                      |   |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 549,41               | 3,13                                    | 227,78                  | 141,87                  | 181,07                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 672,86               | 3,83                                    | 285,52                  | 170,78                  | 231,31                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 435,65               | 2,48                                    | 175,60                  | 105,14                  | 147,01                  |
| $\sigma$                                | 104,88               | 0,60                                    | 49,78                   | 30,15                   | 32,08                   |
| <b>Normocephale</b>                     |                      |   |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 561,05               | 3,20                                    | 233,94                  | 145,46                  | 181,66                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 757,62               | 4,32                                    | 305,31                  | 183,46                  | 268,91                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 234,34               | 1,33                                    | 117,01                  | 60,22                   | 57,11                   |
| $\sigma$                                | 123,25               | 0,70                                    | 51,78                   | 32,72                   | 48,71                   |
| <b>Microcephale</b>                     |                      |   |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 597,94               | 3,41                                    | 231,10                  | 154,18                  | 212,66                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 650,17               | 3,70                                    | 249,54                  | 178,58                  | 228,78                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 495,71               | 2,82                                    | 187,10                  | 131,53                  | 177,07                  |
| $\sigma$                                | 69,38                | 0,40                                    | 29,45                   | 19,24                   | 24,31                   |
| <b>t-Test</b> 2-seitig, $\alpha = 0,05$ |                      |   |                         |                         |                         |
| $p_{K,N}$                               | 0,840                | 0,844                                   | 0,805                   | 0,830                   | 0,996                   |
| $p_{K,M}$                               | 0,433                | 0,900                                   | 0,501                   | 0,902                   | 0,552                   |
| $p_{N,M}$                               | 0,448                | 0,680                                   | 0,215                   | 0,663                   | 0,498                   |

Für die Untersuchungsgruppen mit unauffälliger oder fraglich pathologischer KST-Befundung werden im Folgenden die charakteristischen normierten

Kenngößen des Balkens für Mädchen, Tabelle 3.13, und Jungen, Tabelle 3.14, zusammengestellt.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus Tabelle 3.13 ziehen:

1. Für die Kontrollgruppe und die Normocephalen stimmen die Mittelwerte und die Standardabweichung der angeführten normierten Kenngößen gut überein. Die Abweichungen der Mittelwerte betragen 2 bis 3 %. Dies bedeutet, dass anhand dieser Kenngößen ( $p > 0,805$ ) kein relevanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Normocephalen hergestellt werden kann.
2. Die Kenngößen der microcephalen Mädchen weisen gegenüber der Kontrollgruppe sowie den Normocephalen größere Mittelwerte auf. Der Unterschied beträgt bis zu 17 %. Es ist festzustellen, dass Microcephale relativ zum ap-Durchmesser (Großhirndurchmesser) einen größeren und dickeren Balken besitzen als die Normocephalen und die Kontrollgruppe. Wegen der kleinen Anzahl der Patienten ist dieser Unterschied statistisch jedoch nicht signifikant ( $p > 0,215$ ).

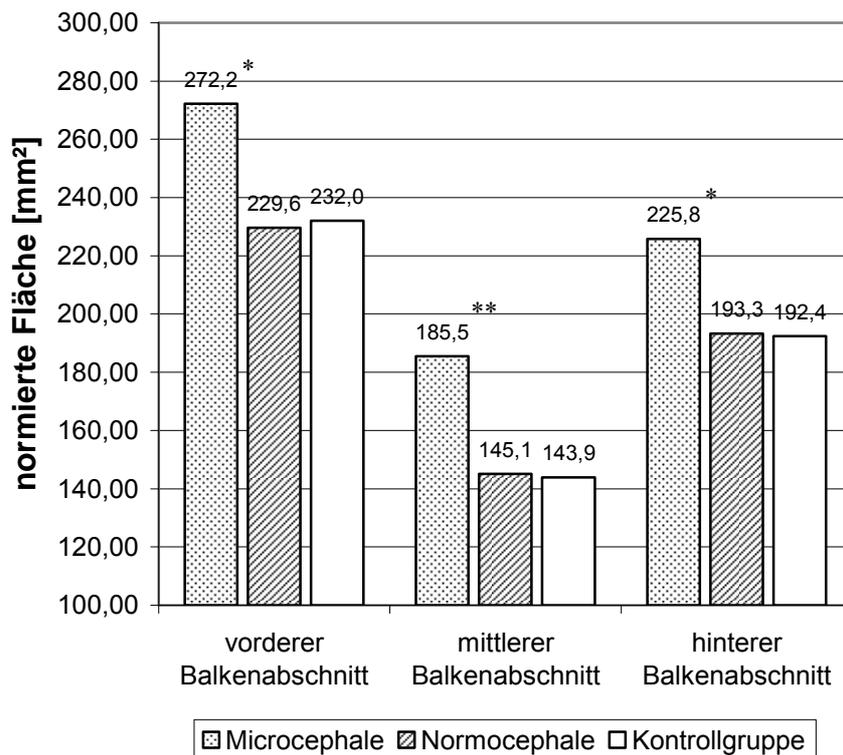
Analog lassen sich folgende Schlussfolgerungen für die Jungen anhand Tabelle 3.14 treffen:

1. Für die Kontrollgruppe und die Normocephalen stimmen die Mittelwerte und Standardabweichung der angeführten normierten Kenngößen gut überein. Die Abweichungen der Mittelwerte betragen weniger als 1 %. Dies bedeutet ebenso, dass anhand dieser Kenngößen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,436$ ) zwischen der Kontrollgruppe und den Normocephalen festgestellt werden kann.
2. Die Kenngößen der microcephalen Jungen weisen gegenüber der Kontrollgruppe sowie den Normocephalen signifikant größere Mittelwerte der normierten Flächen des Balkens und seiner Abschnitte ( $p < 0,058$ ) auf, siehe auch Abb. 3-28. Der Unterschied beträgt bis zu 20 %. Es ist festzustellen, dass Microcephale relativ zum ap-Durchmesser einen größeren und dickeren Balken besitzen als die Normocephalen und die Kontrollgruppe.

**Tab. 3.14: Normierte Kenngrößen des Balkens für Jungen (unauffällige und fraglich pathologische KST-Befunde)**

| Kenngröße                               | $A_{B, \text{norm}}$ | $(A_{B} / D_{ap}) \text{ norm}$ | $A_{B, v, \text{norm}}$ | $A_{B, m, \text{norm}}$ | $A_{B, h, \text{norm}}$ |
|---|----------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | mm <sup>2</sup>      | mm <sup>2</sup> /mm             | mm <sup>2</sup>         | mm <sup>2</sup>         | mm <sup>2</sup>         |
| <b>Kontrollgruppe</b>                   |                      |                                 |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 565,77               | 3,15                            | 232,01                  | 143,85                  | 192,42                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 697,09               | 3,88                            | 314,84                  | 179,21                  | 228,14                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 337,07               | 1,88                            | 119,62                  | 90,19                   | 127,27                  |
| $\sigma$                                | 91,94                | 0,51                            | 45,34                   | 23,54                   | 32,41                   |
| <b>Normocephale</b>                     |                      |                                 |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 567,99               | 3,17                            | 229,58                  | 145,13                  | 193,27                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 850,93               | 4,74                            | 379,57                  | 218,08                  | 263,33                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 408,42               | 2,28                            | 135,08                  | 101,51                  | 86,65                   |
| $\sigma$                                | 99,13                | 0,55                            | 45,32                   | 25,49                   | 43,77                   |
| <b>Microcephale</b>                     |                      |                                 |                         |                         |                         |
| $\bar{Y}$                               | 683,54               | 3,81                            | 272,24                  | 185,50                  | 225,80                  |
| $Y_{\text{max}}$                        | 796,62               | 4,44                            | 326,16                  | 220,17                  | 254,57                  |
| $Y_{\text{min}}$                        | 602,38               | 3,36                            | 240,03                  | 155,93                  | 192,94                  |
| $\sigma$                                | 74,78                | 0,42                            | 34,01                   | 25,61                   | 25,60                   |
| <b>t-Test</b> 2-seitig, $\alpha = 0,05$ |                      |                                 |                         |                         |                         |
| $p_{K,N}$                               | 0,943                | 0,436                           | 0,872                   | 0,873                   | 0,943                   |
| $p_{K,M}$                               | 0,012                | 0,027                           | 0,051                   | 0,008                   | 0,032                   |
| $p_{N,M}$                               | 0,009                | 0,058                           | 0,027                   | 0,009                   | 0,028                   |

Für die Normocephalen und die Kontrollgruppe sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der angeführten normierten Gesamtfläche des Balkens der Jungen und Mädchen von vergleichbarer Größe. Die Abweichungen der Mittelwerte liegen bei nur 1,2 % für die Normocephalen und bei 3 % für die Kontrollgruppe. Folglich können Jungen und Mädchen statistisch auch in einer Untersuchungsgruppe zusammengefasst betrachtet werden.



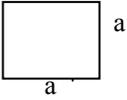
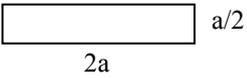
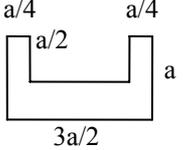
**Abb. 3-28: Mittelwerte der normierten Flächen der Balkenabschnitte für Patienten und Kontrollgruppe (Jungen, unauffällige und fraglich pathologische KST-Befunde)**

Die Darstellung der Mittelwerte im Diagramm verdeutlicht den signifikanten Unterschied der Flächen der Balkenabschnitte zwischen microcephalen und normocephalen Kindern sowie microcephalen Kindern und Kindern der Kontrollgruppe.

### 3.6.6 Formfaktoren des Balkens und der Balkenabschnitte

Neben den normierten Flächenwerten wurden relative Kenngrößen betrachtet, die aus den Flächenwerten jeweils im Verhältnis zur Länge des Balkens, zum Umfang des Balkenabschnitts und/oder zum Quadrat des Umfangs des Balkenabschnittes berechnet wurden. Diese Kenngrößen charakterisieren die Form der Balkenabschnitte.

An vereinfachten balkenähnlichen Grundformen werden in Abb. 3-29 die Bildung der Formfaktoren und beispielhaft die Ermittlung der Zahlenwerte für eine vorgegebene Flächengröße der Größe  $a^2$  dargestellt. Notwendige Berechnungszwischengrößen wie die Länge  $L_B$  oder der Umfang  $U$  der Form werden ebenfalls angeführt.

| Grundform  | $A$   | $L_B$          | $U$  | Formfaktoren    |               |                         |
|--|-------|----------------|------|-----------------|---------------|-------------------------|
|  |       |                |      | $\frac{A}{L_B}$ | $\frac{A}{U}$ | $\frac{A}{U^2}$         |
|   | $a^2$ | $a$            | $4a$ | $1a$            | $\frac{a}{4}$ | $\frac{1}{16} = 0,0625$ |
|   | $a^2$ | $2a$           | $5a$ | $2a$            | $\frac{a}{5}$ | $\frac{1}{25} = 0,0400$ |
|  | $a^2$ | $\frac{3a}{2}$ | $6a$ | $1,5a$          | $\frac{a}{6}$ | $\frac{1}{36} = 0,0278$ |

**Abb. 3-29: Definition der Formfaktoren der Balkenabschnitte**

Die drei definierten Formfaktoren lassen sich wie folgt interpretieren:

Das Verhältnis der Fläche des Balkens zur Balkenlänge  $A/L_B$  stellt die durchschnittliche Dicke des Balkens dar.

Die Verhältnisse der Flächen der Balkenabschnitte zum Umfang  $A/U$  sind ein Maß der umfangsbezogenen Kompaktheit (Streckung).

Die Verhältnisse der Flächen der Balkenabschnitte zum Quadrat des Umfangs  $A/U^2$  des jeweiligen Balkenabschnittes sind ein Maß der dimensionslosen Kompaktheit (Krümmung, Verzweigung) des Balkenabschnittes.

Große Zahlenwerte für diese drei Formfaktoren weisen hierbei auf eine kompakte Form mit kleinem Umfang hin – kleinere Zahlenwerte stehen für gestreckte bzw. gekrümmte Balkenabschnitte mit großem Umfang.

Die aus den normierten Flächen berechneten Mittelwerte der Formfaktoren werden für die Mädchen, Tabelle 3.15, und für die Jungen, Tabelle 3.16, mit unauffälliger oder fraglich pathologischer KST-Befundung angeführt.

Für die Patienten und die Kontrollgruppe wurden die einzelnen Balkenabschnitte dahingehend ausgewertet, ob unterschiedliche Formparameter vorzufinden sind. Hierbei können folgende Feststellungen getroffen werden:

1. Die Mittelwerte und die Standardabweichung der berechneten normierten Formfaktoren  $A/L_B$  und  $A/U$  der Jungen und Mädchen sind von vergleichbarer Größe – die Abweichungen liegen nur in der Größenordnung bis zu 3 %. Jungen und Mädchen können folglich statistisch auch in einer Untersuchungsgruppe zusammengefasst werden.
2. Die Auswertung des Formfaktors  $A/L_B$  des Balkens zeigt, dass die Microcephalen im Vergleich signifikant dickere Balken aufweisen als die Normocephalen (Jungen:  $p = 0,058$ ; Mittelwert ist 13 % größer) und die Kontrollgruppe (Jungen:  $p = 0,027$ ; Mittelwert ist 17 % größer).
3. Die Auswertung des Formfaktors  $A/U$  der Balkenabschnitte zeigt, dass die Microcephalen im Vergleich signifikant kompaktere Balken aufweisen als die Normocephalen (Jungen:  $p < 0,050$ ; Mittelwerte sind bis 18 % größer) und kompaktere mittlere und hintere Balkenabschnitte als die Kontrollgruppe (Jungen:  $p < 0,095$ ; Mittelwerte sind bis 23 % größer).

Der Formfaktor  $A/U$  zeigt für den mittleren Balkenabschnitt die kleinsten Werte (Jungen: 1,950 bis 2,020), d. h. erwartungsgemäß eine gestreckte Form. Für die vorderen (Jungen: 2,921 bis 2,950) und insbesondere für die hinteren (Jungen: 2,810 bis 2,885) Balkenabschnitte werden größere Werte bestimmt, die auf kompaktere Formen weisen.

4. Die Auswertung der Formfaktoren  $A/U^2$  der Balkenabschnitte zeigt für den mittleren Balkenabschnitt die kleinsten Werte (Jungen: 0,0265 bis 0,0283), die auf eine lang gestreckte und gekrümmte Form schließen lassen. Die

Werte dieses Formfaktors für die vorderen (Jungen: 0,0375 bis 0,0382) und insbesondere für die hinteren (Jungen: 0,0413 bis 0,0434) Balkenabschnitte sind größer und indizieren kompaktere Formen.

**Tab. 3.15: Formfaktoren des Balkens für Mädchen (unauffällige und fraglich pathologische KST-Befunde)**

| Formfaktor                              | $\frac{A}{L_B}$ | $\frac{A}{U}$  | $\frac{A}{U}$   | $\frac{A}{U}$  | $\frac{A}{U^2}$ | $\frac{A}{U^2}$ | $\frac{A}{U^2}$ |
|---|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | mm              | vorderer<br>mm | mittlerer<br>mm | hinterer<br>mm | vorderer<br>-   | mittlerer<br>-  | hinterer<br>-   |
| <b>Kontrollgruppe</b>                   |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 7,75            | 2,930          | 2,022           | 2,743          | 0,0380          | 0,0290          | 0,0418          |
| $Y_{\max}$                              | 9,99            | 3,641          | 2,459           | 3,157          | 0,0464          | 0,0354          | 0,0431          |
| $Y_{\min}$                              | 5,55            | 2,538          | 1,641           | 2,490          | 0,0328          | 0,0256          | 0,0404          |
| $\sigma$                                | 1,68            | 0,458          | 0,309           | 0,254          | 0,0056          | 0,0038          | 0,0010          |
| <b>Normocephale</b>                     |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 8,21            | 3,019          | 2,062           | 2,728          | 0,0395          | 0,0295          | 0,0416          |
| $Y_{\max}$                              | 10,13           | 3,841          | 2,521           | 3,363          | 0,0508          | 0,0347          | 0,0475          |
| $Y_{\min}$                              | 4,70            | 2,269          | 1,235           | 1,372          | 0,0310          | 0,0226          | 0,0329          |
| $\sigma$                                | 1,41            | 0,417          | 0,341           | 0,472          | 0,0047          | 0,0036          | 0,0039          |
| <b>Microcephale</b>                     |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 8,41            | 2,962          | 2,109           | 3,056          | 0,0383          | 0,0289          | 0,0441          |
| $Y_{\max}$                              | 9,07            | 3,294          | 2,326           | 3,297          | 0,0435          | 0,0305          | 0,0477          |
| $Y_{\min}$                              | 7,19            | 2,809          | 1,900           | 2,817          | 0,0324          | 0,0274          | 0,0417          |
| $\sigma$                                | 0,86            | 0,229          | 0,179           | 0,198          | 0,0054          | 0,0017          | 0,0028          |
| <b>t-Test</b> 2-seitig, $\alpha = 0,05$ |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $p_{K,N}$                               | 0,899           | 0,680          | 0,802           | 0,914          | 0,606           | 0,822           | 0,881           |
| $p_{K,M}$                               | 0,385           | 0,308          | 0,531           | 0,864          | 0,934           | 0,953           | 0,203           |
| $p_{N,M}$                               | 0,340           | 0,037          | 0,259           | 0,765          | 0,703           | 0,651           | 0,199           |

**Tab. 3.16: Formfaktoren des Balkens für Jungen (unauffällige und fraglich pathologische KST-Befunde)**

| Formfaktor                              | $\frac{A}{L_B}$ | $\frac{A}{U}$  | $\frac{A}{U}$   | $\frac{A}{U}$  | $\frac{A}{U^2}$ | $\frac{A}{U^2}$ | $\frac{A}{U^2}$ |
|---|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | mm              | vorderer<br>mm | mittlerer<br>mm | hinterer<br>mm | vorderer<br>-   | mittlerer<br>-  | hinterer<br>-   |
| <b>Kontrollgruppe</b>                   |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 7,78            | 2,950          | 1,950           | 2,885          | 0,0378          | 0,0265          | 0,0434          |
| $Y_{\max}$                              | 9,47            | 3,602          | 2,262           | 3,247          | 0,0466          | 0,0290          | 0,0475          |
| $Y_{\min}$                              | 4,63            | 1,678          | 1,302           | 2,156          | 0,0235          | 0,0188          | 0,0365          |
| $\sigma$                                | 1,14            | 0,470          | 0,251           | 0,345          | 0,0063          | 0,0029          | 0,0033          |
| <b>Normocephale</b>                     |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 8,08            | 2,921          | 2,020           | 2,810          | 0,0375          | 0,0283          | 0,0413          |
| $Y_{\max}$                              | 12,22           | 4,073          | 2,791           | 3,705          | 0,0484          | 0,0365          | 0,0527          |
| $Y_{\min}$                              | 6,44            | 1,969          | 1,535           | 1,628          | 0,0287          | 0,0227          | 0,0287          |
| $\sigma$                                | 1,21            | 0,404          | 0,271           | 0,456          | 0,0049          | 0,0036          | 0,0054          |
| <b>Microcephale</b>                     |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $\bar{Y}$                               | 9,13            | 3,223          | 2,399           | 3,122          | 0,0382          | 0,0311          | 0,0434          |
| $Y_{\max}$                              | 10,81           | 3,613          | 2,682           | 3,475          | 0,0421          | 0,0342          | 0,0504          |
| $Y_{\min}$                              | 8,09            | 2,880          | 2,122           | 2,916          | 0,0346          | 0,0266          | 0,0368          |
| $\sigma$                                | 1,03            | 0,278          | 0,242           | 0,225          | 0,0029          | 0,0025          | 0,0045          |
| <b>t-Test</b> 2-seitig, $\alpha = 0,05$ |                 |                |                 |                |                 |                 |                 |
| $p_{K,N}$                               | 0,436           | 0,847          | 0,410           | 0,553          | 0,886           | 0,095           | 0,111           |
| $p_{K,M}$                               | 0,027           | 0,135          | 0,004           | 0,095          | 0,826           | 0,005           | 0,991           |
| $p_{N,M}$                               | 0,058           | 0,050          | 0,010           | 0,022          | 0,615           | 0,044           | 0,327           |

5. Für die Kontrollgruppe und die Normocephalen stimmen die Mittelwerte und die Standardabweichung der normierten Formfaktoren  $A/L_B$  und  $A/U$  weitgehend überein. Die Abweichungen der Mittelwerte betragen weniger als 5 % und sind nicht signifikant ( $p > 0,41$ ). Dies bedeutet, dass auch anhand dieser Formfaktoren kein relevanter Unterschied zwischen der

Kontrollgruppe und den Normocephalen diagnostiziert und folglich auch kein eindeutiger Zusammenhang hinsichtlich der unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser zwei Untersuchungsgruppen hergestellt werden kann. Ein schwach signifikanter Unterschied lässt sich anhand des Formfaktors  $A/U^2$  für die mittleren ( $p = 0,095$ ) und hinteren ( $p = 0,111$ ) Balkenabschnitte der Jungen feststellen. Die Kontrollgruppe (uneingeschränkte kognitive Fähigkeiten) weist kompaktere hintere Balkenabschnitte und schlankere mittlere Balkenabschnitte auf als die Normocephalen.

6. In der separaten Auswertung der Formfaktoren für die Mädchen ist es aufgrund der kleinen Anzahl der Patienten nicht möglich, statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen.

### **3.6.7 Vergleich der altersabhängigen Veränderung der Parameter der Balken von Normocephalen und Kontrollgruppe**

Neben der Betrachtung der Mittelwerte charakteristischer Parameter des Balkens besteht die Möglichkeit, die altersabhängige Veränderung dieser Parameter zu analysieren und hierbei mögliche Unterschiede für die Untersuchungsgruppen aufzuzeigen. Für diese vergleichende Betrachtung wurden die Normocephalen und die Kontrollgruppe ausgewählt, um gegebenenfalls einen Bezug zu den unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser Untersuchungsgruppen aufzuzeigen. In dem Vergleich wurden sowohl die Mädchen als auch die Jungen mit unauffälligen und fraglich pathologischen KST berücksichtigt, d. h. bei den Normocephalen 49 Kinder (16 Mädchen, 33 Jungen) und in der Kontrollgruppe 18 Kinder (5 Mädchen, 13 Jungen).

In den nachfolgenden Abbildungen 3-30 bis 3-38 werden die wesentlichen altersabhängigen Verläufe der normierten Balkenparameter gegenübergestellt. Die sich als Trend ergebenden Regressionsgleichungen wurden eingetragen. Die ANOVA-Analyse der Regressionsgleichungen, s. Tab. 3.17, zeigt, dass nur die Kennwerte der Kontrollgruppe einen mittleren Korrelationsgrad zum Alter aufweisen (Korrelationskoeffizienten  $r \leq 0,4178$ ), die Kennwerte der

Normocephalen weisen nur sehr geringe Korrelationen auf ( $r \leq 0,0897$ ). Die Ordinatenabschnitte werden generell signifikant bewertet. Für das angenommene Risikomaß von  $\alpha = 0,05$  zeigt nur der Verlauf der normierten Fläche des mittleren Balkenabschnittes für die Kontrollgruppe einen schwach signifikanten Unterschied ( $p = 0,0845$ ). Dies wirkt sich ursächlich auch auf alle mit  $A_m$  verbundenen Kennwerte aus – wie die Balkengesamtfläche und die mit  $A_m$  gebildeten Formfaktoren.

**Tab. 3.17: Lineare Regressionsanalyse der normierten Kennwerte des Balkens (statistische Auswertung, ANOVA)**

| Kennwert                              | Gruppe<br>Anzahl | r             | F      | F <sub>krit</sub> | Ordinate a |         | p             |
|---------------------------------------|------------------|---------------|--------|-------------------|------------|---------|---------------|
|                                       |                  |               |        |                   | Anstieg b  | t       |               |
| <b>L<sub>B</sub> / D<sub>ap</sub></b> | K<br>(n = 18)    | 0,0558        | 0,0499 | 0,8261            | 0,3969     | 10,3121 | 1,8E-08       |
|                                       |                  |               |        |                   | 0,0001     | 0,2234  | 0,8261        |
|                                       | N<br>(n = 49)    | 0,0021        | 0,0002 | 0,9887            | 0,3894     | 30,2073 | 2,0E-32       |
|                                       |                  |               |        |                   | -3,1E-06   | -0,0142 | 0,9887        |
| <b>A<sub>ges</sub></b>                | K<br>(n = 18)    | <b>0,2322</b> | 0,9121 | 0,3538            | 434,4265   | 3,0662  | 0,0074        |
|                                       |                  |               |        |                   | 1,7979     | 0,9550  | 0,3538        |
|                                       | N<br>(n = 49)    | 0,0134        | 0,0084 | 0,9272            | 569,7640   | 11,8402 | 1,0E-15       |
|                                       |                  |               |        |                   | 0,0751     | 0,0919  | 0,9272        |
| <b>A<sub>v</sub></b>                  | K<br>(n = 18)    | 0,1465        | 0,3508 | 0,5619            | 192,5577   | 2,7395  | 0,0145        |
|                                       |                  |               |        |                   | 0,5531     | 0,5923  | 0,5619        |
|                                       | N<br>(n = 49)    | 0,0897        | 0,3814 | 0,5398            | 246,8709   | 11,5869 | 2,2E-15       |
|                                       |                  |               |        |                   | -0,2237    | -0,6176 | 0,5398        |
| <b>A<sub>m</sub></b>                  | K<br>(n = 18)    | <b>0,4178</b> | 3,3835 | 0,0845            | 80,8215    | 2,2853  | 0,0363        |
|                                       |                  |               |        |                   | 0,8644     | 1,8394  | <b>0,0845</b> |
|                                       | N<br>(n = 49)    | 0,0728        | 0,2506 | 0,6190            | 141,4260   | 11,2591 | 6,1E-15       |
|                                       |                  |               |        |                   | 0,1069     | 0,5006  | 0,6190        |

**Tab. 3.17 (Fort.): Lineare Regressionsanalyse der normierten Kennwerte des Balkens (statistische Auswertung, ANOVA)**

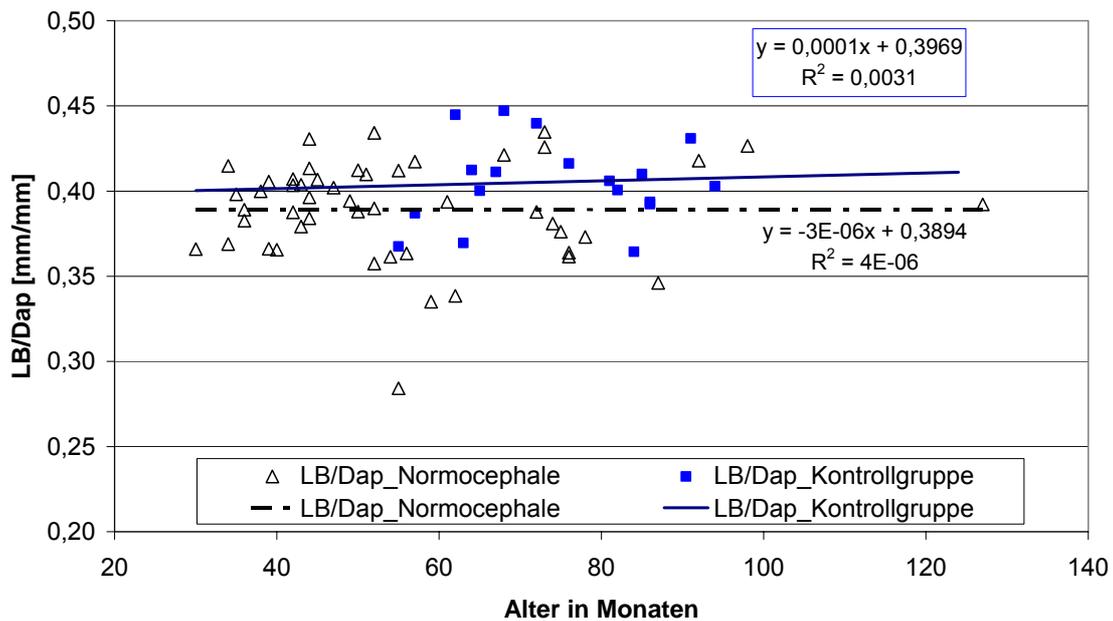
| Kennwert                          | Gruppe   | r             | F       | F <sub>krit</sub> | Ordinate a | t       | p       |
|-----------------------------------|----------|---------------|---------|-------------------|------------|---------|---------|
|                                   | Anzahl   |               |         |                   | Anstieg b  |         |         |
| A <sub>h</sub>                    | K        | 0,1305        | 0,2774  | 0,6057            | 166,1115   | 3,3996  | 0,0037  |
|                                   | (n = 18) |               |         |                   | 0,3419     |         | 0,6057  |
|                                   | N        | 0,0813        | 0,3131  | 0,5784            | 181,4672   | 8,9935  | 8,8E-12 |
|                                   | (n = 49) |               |         |                   | 0,1919     |         | 0,5784  |
| A <sub>ges</sub> / L <sub>B</sub> | K        | <b>0,2230</b> | 0,8370  | 0,3739            | 6,0797     | 3,1548  | 0,0061  |
|                                   | (n = 18) |               |         |                   | 0,0234     |         | 0,3739  |
|                                   | N        | 0,0008        | 3,3E-05 | 0,9955            | 8,1793     | 14,3814 | 7,8E-19 |
|                                   | (n = 49) |               |         |                   | 0,0001     |         | 0,9955  |
| A / U <sub>v</sub>                | K        | 0,0127        | 0,0026  | 0,9602            | 2,9274     | 4,1383  | 0,0008  |
|                                   | (n = 18) |               |         |                   | 0,0005     |         | 0,9602  |
|                                   | N        | 0,0659        | 0,2051  | 0,6527            | 3,0536     | 16,6725 | 2,3E-21 |
|                                   | (n = 49) |               |         |                   | -0,0014    |         | 0,6527  |
| A / U <sub>m</sub>                | K        | <b>0,3677</b> | 2,5017  | 0,1333            | 1,3819     | 3,5951  | 0,0024  |
|                                   | (n = 18) |               |         |                   | 0,0081     |         | 1,5817  |
|                                   | N        | 0,0718        | 0,2438  | 0,6238            | 1,9875     | 15,1151 | 1,1E-19 |
|                                   | (n = 49) |               |         |                   | 0,0011     |         | 0,6238  |
| A / U <sub>h</sub>                | K        | 0,1126        | 0,2054  | 0,6565            | 2,6427     | 5,3807  | 0,0001  |
|                                   | (n = 18) |               |         |                   | 0,0030     |         | 0,6565  |
|                                   | N        | 0,0674        | 0,2144  | 0,6455            | 2,7145     | 13,3562 | 1,3E-17 |
|                                   | (n = 49) |               |         |                   | 0,0016     |         | 0,6455  |

Die in den Abb. 3-30 bis 3-38 dargestellten Trendlinien für die normocephalen entwicklungsverzögerten Kinder und die Kontrollgruppe zeigen folgende wesentliche Ergebnisse:

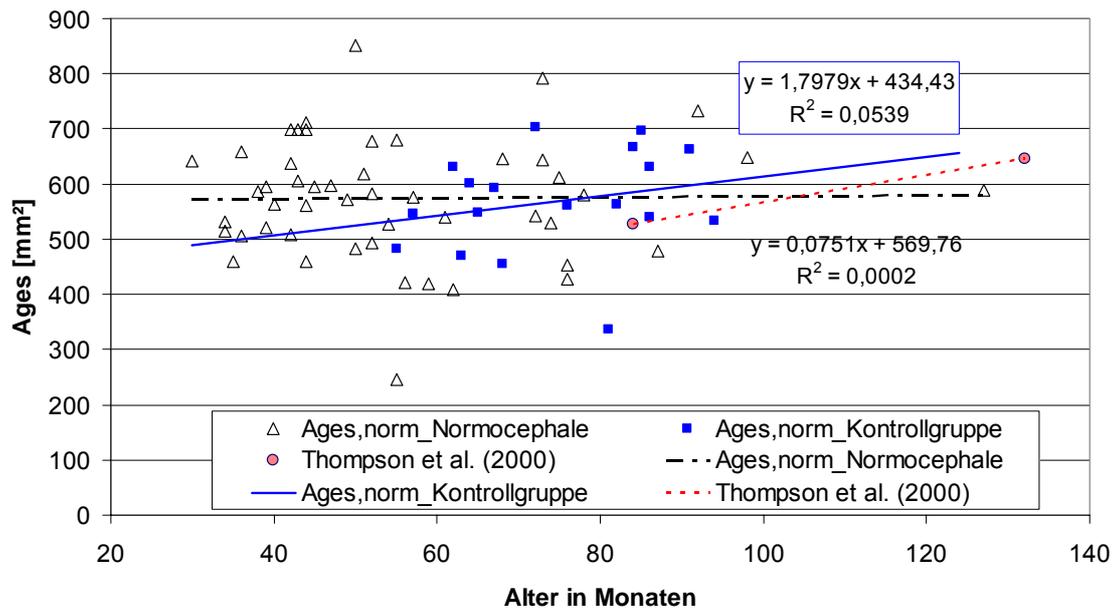
1. Die Verhältnisgröße Länge des Balkens / Großhirndurchmesser, Abb. 3-30, zeigt, dass bei den Normocephalen diese Größe im betrachteten Altersbereich 30 bis 130 Monate annähernd konstant dem Wert 0,3894 ist.

Die Kontrollgruppe zeigt hingegen einen um durchschnittlich 2,0 % größeren Wert dieser Verhältnisgröße auf, die zudem eine positive Zunahme ( $0,0001 \cdot \text{Alter in Monaten}$ ) erfährt. Über einen Zeitraum von 100 Monaten entspricht dies einer Zunahme der Verhältnisgröße Länge des Balkens / Großhirndurchmesser um 2,5 %, was eine relative altersabhängige Längenzunahme des Balkens für die Kontrollgruppe belegt.

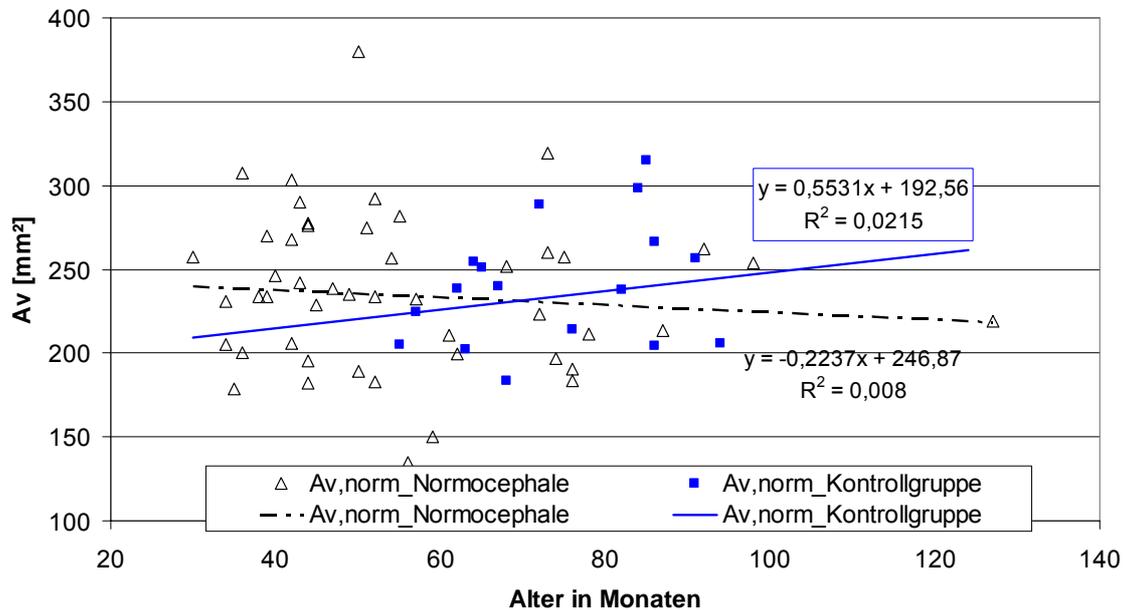
2. Diese Aussage wird im Vergleich der Entwicklung der Gesamtfläche des Balkens, Abb. 3-31, bekräftigt. Die Fläche des Balkens der Normocephalen erfährt keine Vergrößerung, die Fläche der untersuchten Kontrollgruppe hingegen weist in dem Altersbereich eine sehr dynamische Zunahme von  $1,80 \text{ mm}^2$  pro Monat auf.
3. Diese Flächenzunahme des Balkens erfolgt nicht gleichmäßig verteilt, sondern in den vorderen (Abb. 3-32), mittleren (Abb. 3-33) und hinteren (Abb. 3-34) Balkenabschnitten unterschiedlich stark.



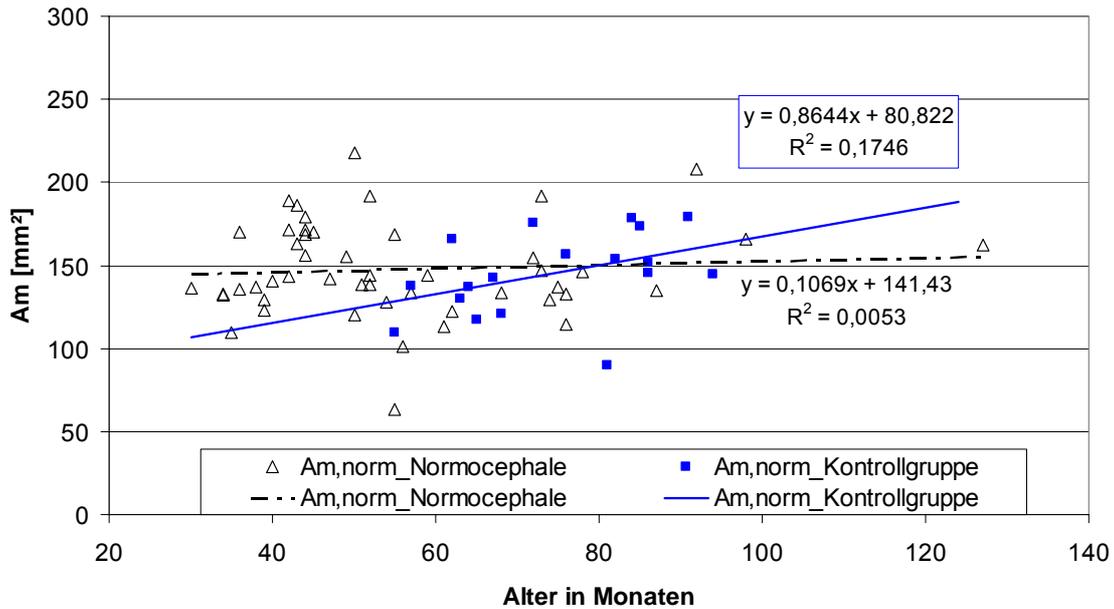
**Abb. 3-30: altersabhängiger Verlauf des Verhältnisses Länge des Balkens zu Großhirndurchmesser**



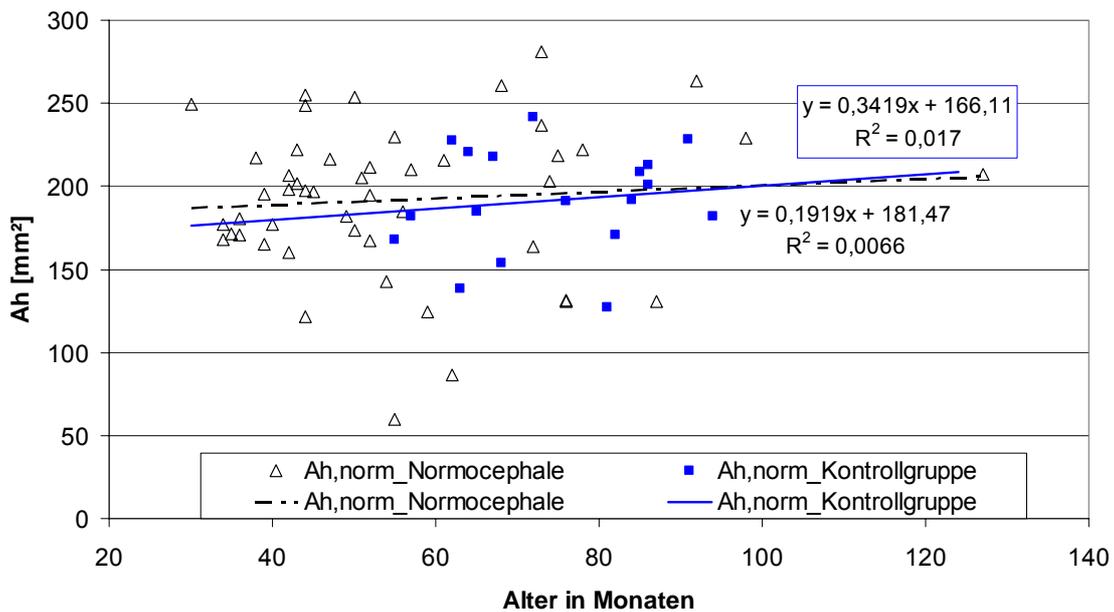
**Abb. 3-31: altersabhängige Veränderungen der Gesamtfläche des Balkens**



**Abb. 3-32: altersabhängige Veränderungen der Fläche des vorderen Balkenabschnitts**



**Abb. 3-33: altersabhängige Veränderungen der Fläche des mittleren Balkenabschnitts**

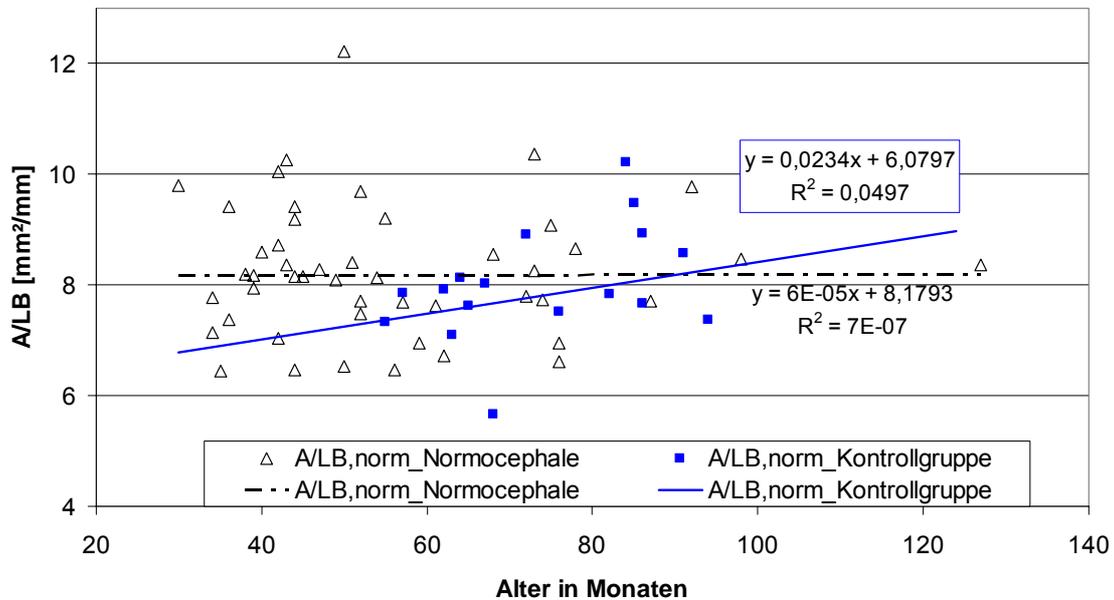


**Abb. 3-34: altersabhängige Veränderungen der Fläche des hinteren Balkenabschnitts**

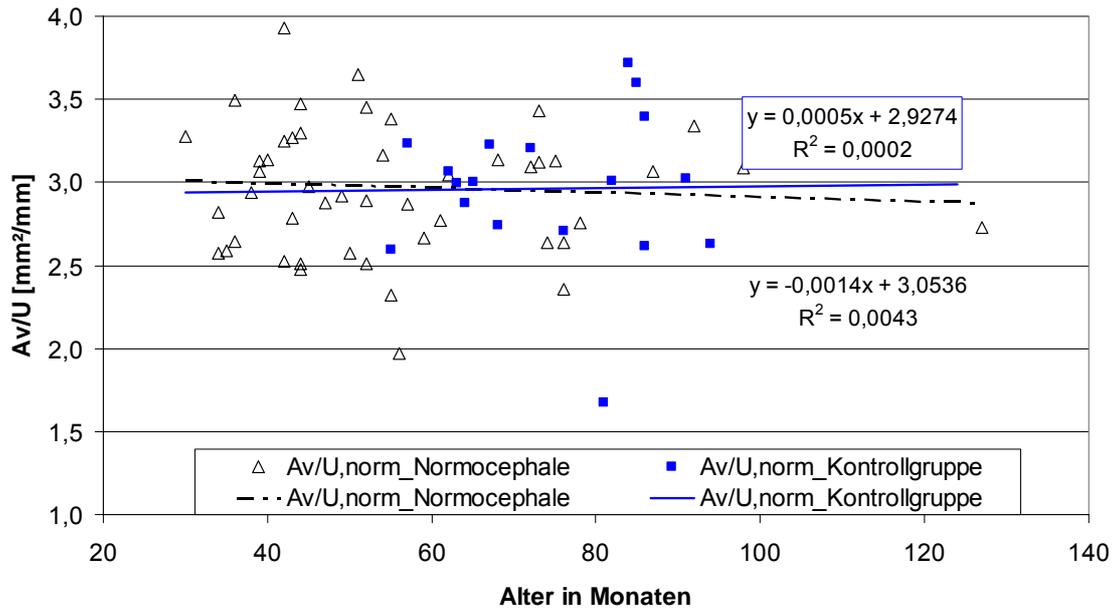
4. Für die normocephalen Kinder zeigt sich durchschnittlich ein negativer Trend (0,22 mm<sup>2</sup> pro Monat) im vorderen, eine geringfügige Vergrößerung im mittleren (0,11 mm<sup>2</sup> pro Monat) und im hinteren (0,19 mm<sup>2</sup> pro Monat)

Balkenabschnitt. Die Kontrollgruppe zeigt hingegen eine kontinuierliche Flächenzunahme in allen Balkenabschnitten - im vorderen  $0,55 \text{ mm}^2$  pro Monat, im mittleren  $0,86 \text{ mm}^2$  pro Monat und im hinteren  $0,34 \text{ mm}^2$  pro Monat. Besonders ausgeprägt ist hierbei die Zunahme im mittleren und vorderen Balkenabschnitt.

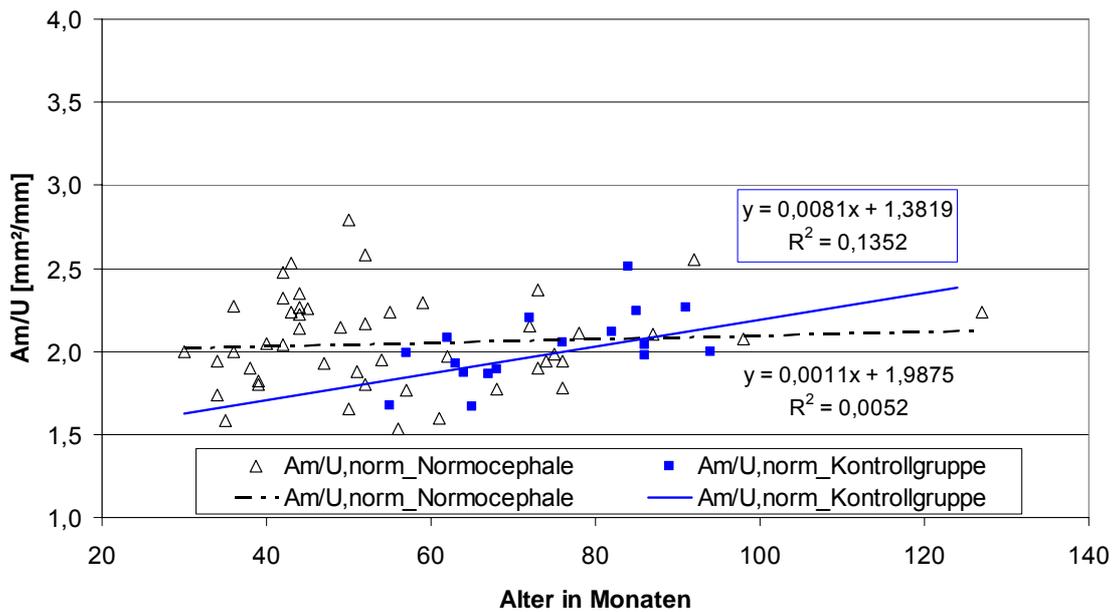
5. Diese altersabhängigen Unterschiede finden sich ebenso in den Formfaktoren wieder. Das Verhältnis Gesamtfläche zu Länge des Balkens, Abb. 3-35, ist für die Normocephalen annähernd konstant, was bedeutet, dass nur eine geringe Dickenveränderung des Balkens vorliegt. Der altersabhängige Verlauf dieses Kennwertes für die Kontrollgruppe zeigt hingegen ein stetiges Dickenzunahme von etwa  $0,023 \text{ mm}$  pro Monat.



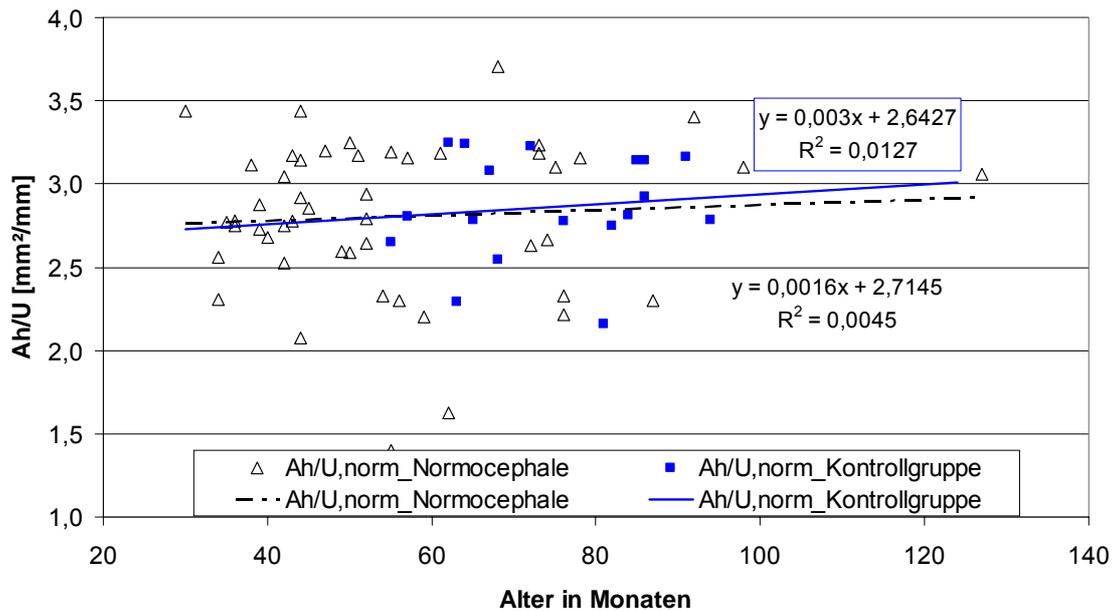
**Abb. 3-35: altersabhängige Veränderungen des Verhältnisses Gesamtfläche zu Länge des Balkens**



**Abb. 3-36:** altersabhängige Veränderungen des Formfaktors A/U für den vorderen Balkenabschnitt



**Abb. 3-37:** altersabhängige Veränderungen des Formfaktors A/U für den mittleren Balkenabschnitt



**Abb. 3-38: altersabhängige Veränderungen des Formfaktors A/U für den hinteren Balkenabschnitt**

Die Betrachtung der definierten Formfaktoren A/U für die einzelnen Balkenabschnitte, Abb. 3-36 bis 3-38, zeigt ebenfalls Unterschiede zwischen Normocephalen und Kontrollgruppe auf. Die Änderung dieses Formfaktors erfolgt in Korrelation mit den Flächenveränderungen. Die für die Kontrollgruppe bestimmte dynamische Flächenzunahme führt zu kompakteren, sich verdickenden Balkenabschnitten, wobei die stärksten Änderungen im mittleren Balkenabschnitt festzustellen sind. Die Kennwerte für die Normocephalen weisen hingegen auf einen Verlust an Kompaktheit im vorderen Balkenabschnitt und ein geringes Anwachsen im mittleren und hinteren Balkenabschnitt hin.

## **4 Diskussion**

Die Diskussion soll anhand der für diese Untersuchung aufgeworfenen Fragestellungen geführt werden.

### **4.1 Wertigkeit der Kernspindiagnostik**

Die erste Hypothese geht davon aus, dass bei Kindern mit Störungen der kognitiven Entwicklung ohne spezifische neurologische Auffälligkeiten und ohne konkrete Syndromzuordnung die Kernspintomographie keine diagnostisch wegweisenden Veränderungen des Gehirns zeigt. Diese Hypothese soll auf Kinder mit und ohne Microcephalie zutreffen.

Es gibt kaum systematische Studien zur Wertigkeit der kernspintomographischen Untersuchung bei Kindern mit einer "unspezifischen" kognitiven Retardierung, d. h. Kinder, die keine zusätzlichen Hinweise zur Ätiopathogenese zeigen wie Assoziation zu schweren Epilepsie-Syndromen, Vorliegen von deutlichen Dysmorphien, neurologischen Zeichen, Progredienz der Erkrankung etc.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezielt eine Untersuchungsgruppe mit unspezifischer kognitiver Retardierung definiert. Hierzu wurden von Kindern, die wegen einer kognitiven Retardierung im Zeitraum 1985 - 1995 in der Universitätsklinik Tübingen in Behandlung waren und kernspintomographisch untersucht worden sind, systematisch die KST-Aufnahmen des Gehirns nochmals mit der Fragestellung evaluiert, ob sich aus dieser Diagnostik wegweisende Befunde zur Zuordnung des Krankheitsbildes ergeben.

Einschlusskriterien für diese Untersuchungsgruppe waren: Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Diagnostik mindestens drei Jahre; freies Gehen mit spätestens drei Jahren; keine neurologisch definierten Zeichen; keine Progredienz der Erkrankung; keine schweren Epilepsie-Syndrome; keine perinatale Belastung mit Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Encephalopathie; keine Dysmorphie-Syndrome. Autistische Verhaltensweisen waren kein Ausschlusskriterium.

Verglichen wurden die kernspintomographischen Aufnahmen mit 18 normalen Kontrollen im entsprechenden Altersbereich.

In der Zusammensetzung des Kollektivs der Patienten zeigte sich, dass von einer isolierten kognitiven Retardierung 67 % Jungen und 33 % Mädchen betroffen sind. Dies bestätigt die erhöhte biologische Vulnerabilität des männlichen Geschlechts [1]. Das Kollektiv der Patienten wurde anhand der Krankenblätter und mit Hilfe der 90 %-Perzentilen der wichtigsten Meilensteine der Entwicklung [8, 9] in seiner kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung eingestuft. Es wurde festgelegt, ob die Entwicklungsverzögerung mehr als ein Jahr, weniger als ein Jahr oder ob die Entwicklung innerhalb der Meilensteine lag. Hier zeigte sich, dass die sprachliche Entwicklungsverzögerung am ausgeprägtesten war. Die kognitive Entwicklung schafft Voraussetzungen für die Begriffsbildung der Sprache [2]. Die kognitive und die sprachliche Entwicklungsverzögerung war bei den normocephalen Kindern auffälliger als bei den microcephalen. In diesem Kollektiv war also die Microcephalie kein negativer Prognosefaktor bezüglich der Schwere der Entwicklungsstörung.

Die kernspintomographischen Befunde wurden unterteilt in "normal", "fraglich pathologisch" (Befunde, die nicht sicher von Normvarianten abzugrenzen sind - wie leichte Erweiterung der Liquorräume, leichte Tonsillentiefstände, Erweiterungen der Virchow-Robinschen Räume, Balkenversmähchtigungen, Septum pellucidum Zysten, Cavum vergae, kleine Signalaufhellung des Marklagers auf T<sub>2</sub>-w Bildern, kleine Arachnoidalzysten) und "sicher pathologisch" (Befunde, denen eine sichere pathologische Bedeutung beigemessen wird). Virchow-Robinsche Räume sind Erweiterungen der perivaskulären Räume im Marklager. Eine leichte oder deutliche Erweiterung der Virchow-Robinschen Räume wurde nicht als pathologisch definiert, da bis heute keine klinische Zuordnung möglich ist. Es gibt jedoch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen Erkrankungen und erweiterten Virchow-Robinschen Räumen [18]. In dieser Arbeit von *Rollins et al.* (1993) wurde ein Patientenkollektiv von 1250 Kindern kernspintomographisch untersucht. Dabei wurden bei 37 Kindern prominente Virchow-Robinsche

Räume diagnostiziert. Zwölf dieser Patienten hatten starke Kopfschmerzen, 17 eine mäßige bis starke Entwicklungsverzögerung und 18 Kinder hatten ernste psychiatrische Probleme oder Verhaltensauffälligkeiten.

In der vorliegenden Arbeit wurden in der KST-Befundung 54,7% der Patienten und 61,1% der Kontrollen als unauffällig eingestuft. In der Patienten- und in der Kontrollgruppe zeigt sich außerdem eine fast gleiche Anzahl an fraglich pathologischen Befunden (37,5% Patienten und 38,9% Kontrollen). Hierdurch wird bestätigt, dass diese Befunde eher unspezifisch sind und keine pathologische Bedeutung haben. Gestützt wird dies ebenso durch eine Studie, bei welcher 1000 Freiwillige kernspintomographisch untersucht wurden [19]. In der eigenen Patientengruppe wurden insbesondere Erweiterungen der supratentoriellen inneren Liquorräume und leichte Tonsillientiefstände beobachtet. Aber auch in der Kontrollgruppe wurden bei drei Kindern leichte Tonsillientiefstände und bei einem Kind leicht erweiterte supratentorielle interne Liquorräume diagnostiziert. Keines der Kontrollkinder zeigte einen spezifisch pathologischen Befund - im Gegensatz zu ca. 8 % der Patienten. Unter den sicher pathologischen Befunden wurde differenziert in:

*Befunde, die das klinische Bild nicht eindeutig erklären*, d. h. als pathologisch beschriebene Befunde, die jedoch nicht in Zusammenhang mit einer geistigen Behinderung beschrieben sind. Hier fanden sich 2 Befunde (3 % der Gesamtgruppe): ein Kind mit einer subependymalen Heterotopie und ein Kind mit einem hypoplastischen Balken und großer Septum pellucidum Zyste mit Raumforderung. Die umschriebene Heterotopie allein erklärt die kognitive Retardierung nicht. Sie kann jedoch Hinweis für eine ausgedehnte Fehlentwicklung des Gehirns sein, die morphologisch nicht fassbar ist. Im Verlauf der Hirnentwicklung wandern die Hirnrindenzellen von zentral nach cortical. Heterotopien entstehen im ersten oder zweiten Trimenon zwischen der vierten und 24. Schwangerschaftswoche durch eine Störung des Migrationsprozesses der neuronalen Zellen in den Kortex [20, 21]. Es gibt subependymale und subcorticale Heterotopien. Die subcorticalen Heterotopien entstehen meist sporadisch. Bei der subependymalen Heterotopie sind X-

chromosomal vererbte Formen auf dem Genort Xq28 beschrieben. Hier liegt eine Mutation eines Steuerproteins, des Filamin 1, zugrunde.

Der hypoplastische Balken erklärt nicht zwingend die Retardierung im individuellen Fall, es gibt jedoch Hinweise für Zusammenhänge. In einer Studie von Njiokiktjien zeigten neunzehn von fünfzig Kindern mit einer psychomotorischen Retardierung Balkenanomalien [22].

*Befunde, die das klinische Symptom ausreichend erklären.* Hier wurden 3 Befunde (5 % der Gesamtgruppe) festgestellt: ein Kind mit einer pontocerebellären Hypoplasie mit Beteiligung der Kleinhirnhemisphären und des Unterwurmes. Dieses Krankheitsbild wird bislang mit einem schweren klinischen Verlauf mit fast fehlender Entwicklung, extremer Microcephalie und dyskinetischer Bewegungsstörung assoziiert beschrieben [23]. Das Kind zeigte eine mäßige Microcephalie, entsprach ansonsten jedoch den genannten Kriterien der unspezifischen kognitiven Retardierung und lag im Bereich der leichten geistigen Behinderung. Dies ist ein Hinweis, dass dieses bislang neuropathologisch definierte Krankheitsbild wahrscheinlich im Phänotyp ausgeweitet werden kann. Ein Kind zeigte eine parasagittale cortico-subcorticale Schädigung im frontalen Bereich, die stark asymmetrisch ausgeprägt war, und ein weiteres Kind Signalveränderungen im parieto-occipitalen Bereich, die den KST-Kriterien für eine periventriculäre Leukomalazie entsprachen. Parasagittale cortico-subcorticale Schädigungen sind typische Läsionsbilder des späten dritten Trimenon und wahrscheinlich hypoxisch-ischämischer Genese, da sie nach perinataler Asphyxie typischerweise auftreten können [24]. Häufig sind sie so ausgedehnt, dass der motorische Cortex und die motorischen Bahnen betroffen sind und daher mit einer spastischen Cerebralparese assoziiert sind. Da eine perinatale Asphyxie bei dem Jungen nicht vorlag (was ein Ausschlusskriterium gewesen wäre), ist anzunehmen, dass die Läsion schon intrauterin entstand, wie dies bei einem kleineren Teil der späten dritten Trimenon-Läsion beschrieben wird [24]. Es ist aufgrund der Topographie der Läsion – frontal beidseits – davon auszugehen, dass sie für die kognitive Störung verantwortlich ist. Periventriculäre Leukomalazien sind typische Läsionsmuster des frühen bis mittleren dritten

Trimenon und vorwiegend bei Frühgeborenen beschrieben. In ausgeprägter Form sind die motorischen Bahnen meist involviert und die Kinder entwickeln eine spastische Cerebralparese [24, 25]. Ein pränataler Ursprung ist beschrieben, ebenso die höhere Assoziation zu kognitiven Störungen bei Reifgeborenen [24]. Es ist anzunehmen, dass eine pränatal entstandene periventrikuläre Leukomalazie, die nicht die Pyramidenbahn involviert, die Retardierung des Jungen erklärt. Anhand dieser zwei Beispiele wird deutlich, dass durch die KST in einigen Fällen auch eine Aussage über den Schädigungszeitraum getroffen werden kann.

In der vorliegenden Studie präsentierten sich *bei den microcephalen Patienten anteilig mehr pathologische Befunde als bei den normocephalen Patienten*: Spezifisch pathologische Befunde, die die kognitive Retardierung erklären, zeigte ein Kind von 12 aus der Gruppe der Microcephalen und zwei Kinder von 52 aus der Gruppe der Normocephalen. Bei dem microcephalen Kind mit pontocerebellärer Hypoplasie war außerdem eine genetische Beratung indiziert. Bei zwei weiteren Kindern, wovon eines microcephal und das andere normocephal sind, wurde ein pathologischer Befund erhoben, welcher die Klinik des Kindes nicht erklärt.

Nicht nur in der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs, sondern auch in der Häufigkeit der pathologischen und unspezifisch pathologischen Befunde wurden prozentual mehr Jungen als Mädchen vorgefunden.

Insgesamt kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die *Indikation einer KST-Bildgebung bei im Vordergrund stehenden kognitiven Störungen ohne Progredienz gegeben* ist. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit eines spezifischen pathologischen und erklärenden Befundes niedrig. In der Patientengruppe lag die Häufigkeit derartiger Befunde bei 5 %. Die Anzahl der Kontrollen und der microcephalen Kinder war klein, so dass die ermittelte Häufigkeit der Befunde statistisch nicht treffend abgesichert ist.

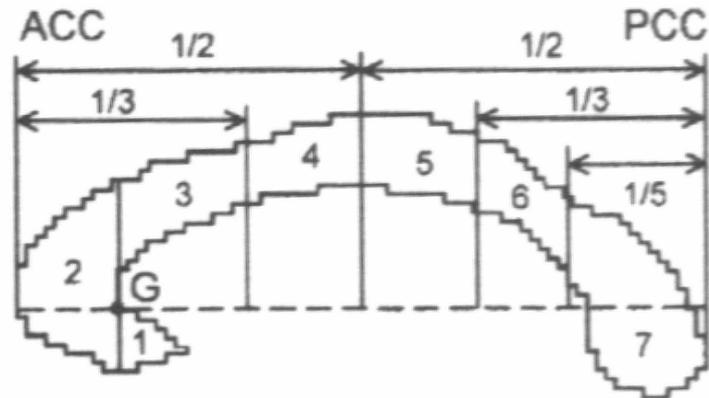
## **4.2 Morphometrie des Balkens und kognitive Entwicklung**

Seit Verfügbarkeit der Kernspintomographie werden vielseitige Untersuchungen zur Morphologie des Gehirnes durchgeführt [26, 27]. Die im Folgenden angeführte Literatur zeigt Anwendungsmöglichkeiten und Ergebnisse der KST für spezielle Fragestellungen der Untersuchung des Zusammenhanges Gehirnstruktur zu psychischen und motorischen Erkrankungen und Störungen. Die KST hat sich als weit praktizierte Methode der nichtinvasiven Vermessung und Strukturanalyse des Gehirns bewährt – sogar zur Beobachtung altersabhängiger Veränderungen. Vergleichend zu den direkten anatomischen Messverfahren kann mittels KST eine sehr gute Übereinstimmung hinsichtlich der interessierenden Messgrößen erreicht werden. Die in [28] für die Messgrößen Hirnvolumen und sagittale Balkenfläche beobachteten Messdifferenzen sind kleiner 2 %.

Der Balken ist die größte interhemisphärische cortico-corticale Kommissurenbahn des Gehirns. Die zweite Hypothese dieser Arbeit geht deshalb davon aus, dass eine Korrelation zwischen der Größe des Balkens und der kognitiven Entwicklung eines Kindes besteht. Diese Behauptung findet in der dritten Hypothese eine Ergänzung, die postuliert, dass bei kognitiven Störungen eine signifikante Reduzierung der Gesamtfläche oder einzelner Abschnitte des Balkens auftritt. Zwecks Überprüfung dieser Hypothesen wurden darum die Patienten und die Kontrollgruppe auf Unterschiede in der Größe des Balkens sowie bezüglich regionaler Veränderungen entsprechend seiner rostro-caudalen topographischen Organisation untersucht.

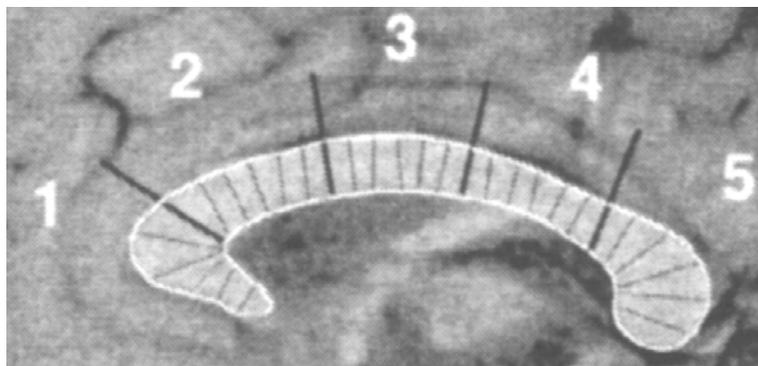
### **4.2.1 Messgrößen des Balkens und ihre Normierung**

Bei der Vermessung des Balkens werden unterschiedliche Methoden seiner Einteilung praktiziert und entsprechend auch in den Auswertungen berücksichtigt. So wird in [29] die Vorgehensweise nach [30] aufgegriffen, wobei eine Einteilung des Balkens in 7 Bereiche vorgenommen wird, s. Bild 4.1. Die 7 Balkenabschnitte entsprechen näherungsweise rostrum (1), genu (2), rostral truncus (3), anterior intermediate truncus (4), posterior intermediate truncus (5), isthmus (6) und splenium (7).



**Bild 4.1:** Bestimmung der Parameter des Balkens nach Witelson (1989)

Egaas et al. (1995) und Moses et al. (2000) nutzen eine Einteilung des Balkens in 5 radial orientierte Abschnitte, s. Bild 4.2, die auf ein automatisiertes Verfahren nach [31] zurückgeht. Nach Identifikation des Mittelpunktes (der Bildpixel) werden im Winkelabstand von  $1^\circ$  Strahlen projiziert, die die in 30 Segmente geteilte Mittelkurve des Balkens in 5 gleichlange Abschnitte teilen. Die Abschnitte entsprechen näherungsweise rostrum und genu (1), anterior truncus (2), mediate truncus (3), posterior truncus (4) und splenium (5).



**Bild 4.2:** Bestimmung der Parameter des Balkens nach Clarke (1989)

Die eigene verwendete Einteilung in 3 Balkenabschnitte, s. a. Bild 2.2, entspricht näherungsweise der nach Witelson (1989), wobei rostrum, genu und rostral truncus (v - vorderer), anterior intermediate truncus und posterior intermediate truncus (m - mittlerer), isthmus und splenium (h - hinterer) jeweils zusammengefasst werden.

Für zukünftige Arbeiten ist zu schlussfolgern, dass eine Abstimmung bzw. vereinheitlichende Festlegung bezüglich der morphometrischen Unterteilung des Balkens empfehlenswert ist, wodurch die Vergleichbarkeit und Interpretation der internationalen Untersuchungsergebnisse verbessert wird.

In [32] werden die geometrischen Zusammenhänge von Balkenfläche und Volumen bzw. Gewicht des Vorderhirns dargestellt. Die Auswertung von Messergebnissen als Verhältnis Balkenfläche zu Vorderhirnvolumen für männliche als auch weibliche Patienten zeigt, dass die Frauen größere Verhältniswerte aufweisen, die sich bei annähernd gleichgroßen Balkenflächen durch kleinere Vorderhirnvolumen erklären. Die Bedeutung der Normierung der Messwerte (Relativierung) für eine zielgerichtete Auswertung wird daraus offensichtlich.

Eine kritische Bewertung der verschiedenen Methodiken der Datengewinnung (anatomisch postmortal, KST) und der Normierung der Messwerte für den Balken liegt mit [33] vor. Die Fehlerquellen bei der Datengewinnung werden eingeschätzt. Ausgehend von den in der Literatur scheinbar widersprüchlichen Aussagen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Größenunterschiede der Flächen der Balkenabschnitte wird darauf verwiesen, dass einerseits z. T. nur absolute Messwerte berichtet wurden und dabei keine Normierung der Messgrößen vorgenommen wurde. Andererseits wird beispielhaft an drei praktizierten Normierungsstrategien (stereotaxisches, Verhältnis- und Kovarianten-Verfahren) nachvollzogen, dass durch die Normierung der Messgrößen abhängig von den gewählten Normierungsparametern Werteverchiebungen entstehen können. So werden bei dem stereotaxischen Verfahren die Messobjekte (z. B. Fläche oder Volumen) der KST in einen Standardraum in den 3 Raumkoordinaten proportional skaliert, bei dem Verhältnis-Verfahren hingegen mit verschiedenen Verhältnisgrößen Quotienten gebildet (z. B. Fläche zu Volumen). Bei der Interpretation der normierten Messgrößen muss folglich die Spezifik des Normierungsverfahrens berücksichtigt werden. Hervorzuheben an der zitierten Arbeit ist des Weiteren, dass die KST-Bilder genutzt wurden, um eine statistische anatomische Karte des Balkens zu erarbeiten, die für vergleichende Betrachtungen herangezogen werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde, s. Abschnitt 3.6.5, eine stereotaxische Normierung gewählt, da die vergleichende Bestimmung der Gesamtflächen und Flächenanteile im Vordergrund der Auswertung stand.

#### **4.2.2 Kopfumfang, absolute Größe des Balkens und kognitive Entwicklung**

In der Literatur werden aus der Sicht unterschiedlicher medizinischer Thesen der Zusammenhang zwischen dem Wachstum des Kopfes bzw. des Gehirns und auch der Größe des Balkens zur kognitiven Entwicklung von Kindern als auch Erwachsenen untersucht und entsprechende Ergebnisse dargelegt.

Im Folgenden sollen die eigenen Untersuchungsergebnisse für die beschriebene Patienten- und Kontrollgruppe deshalb unter Berücksichtigung relevanter Literaturstellen näher erörtert werden.

Hinsichtlich der absoluten Größen des Kopfes (der Großhirngröße) und der Flächen des Balkens und der Balkenabschnitte werden die folgenden Sachverhalte beschrieben:

An einer Untersuchungsgruppe von 103 Studentinnen und Studenten bestätigt [34] die Hypothese des Zusammenhanges von Intelligenzquotient und *Vorderhirngröße*. [35] weist für Patienten mit angeborener Schizophrenie (n = 44) und mit sonstigen psychischen Störungen (n = 27) signifikant ein kleineres absolutes Großhirnvolumen als für eine gesunde Kontrollgruppe (n = 106) nach.

Die absolute *Fläche des Balkens* ist ein Maß für die Gesamtkapazität des transcallosalen Fasersystems. Die absolute Fläche des Balkens korreliert mit dem motorischen und kognitiven Leistungsvermögen [36].

Die Größe definierter *Balkenabschnitte* wird mit besonderen kognitiven sowie motorischen Leistungen bzw. Fehlleistungen in Zusammenhang gesehen. Beispielsweise wurde ein vergrößerter rostraler Bereich für Musiker im Vergleich zu Nichtmusikern festgestellt [37].

*Moses et al.* [38] belegen an 10 Kindern mit prä- und perinatalen Hirnschäden (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 86 gesunden Kindern), dass deren sagittale Gesamtflächen der Balken beträchtlich kleiner sind, dass diese

Reduzierung umgekehrt proportional der Größe des Hirnschadens ist, und dass die Reduzierung der Balkenfläche lokal entsprechend der topographischen Lage des Hirnschadens erfolgt.

Dyslexie und Dysphasie werden auch bei einer Corpus callosum -Agenesie oder -Verletzungen beobachtet [22].

In [39] wird ein Zusammenhang von Reaktionsverzögerung bei Kindern ( $n = 189$ ) im Alter von 4,5 Jahren und nicht optimaler Entwicklung des Spleniums infolge pränataler Exposition gegenüber dem Neurotoxikum PCB (Polychlor-Biphenyl) in Nahrungsmitteln hergestellt. Die Fläche des Spleniums wurde bei hohem Expositionsgrad als kleiner gegenüber niedrigem Expositionsgrad festgestellt. Die Auswertung der KST-Aufnahmen im Alter von 7,8 Jahren zeigt folgende Parameter des Balkens: Gesamtfläche  $431,57 \pm 64,11 \text{ mm}^2$ , Fläche des Genu  $121,33 \pm 24,60 \text{ mm}^2$  und Fläche des Splenium  $105,36 \pm 26,40 \text{ mm}^2$ . Die Abschätzung der Regressionsgerade für das Wachstum des Splenium zeigt im Alter von 5 bis 15 Jahren ein durchschnittliches Wachstum von  $0,25 \text{ mm}^2$  pro Monat bzw.  $0,166 \%$  pro Monat, nach [40].

In den eigenen Untersuchungen wurde aus den sagittalen KST-Bildern als Bezugsgröße zum Kopfumfang der anteriore-posteriore Großhirndurchmesser, die Länge und die Gesamtfläche des Balkens ermittelt und ihre Korrelation zur kognitiven Entwicklung der Kinder untersucht. Der Großhirndurchmesser korrelierte sehr gut mit der Perzentilenangabe zum Kopfumfang.

Die für die Microcephalen, die Normocephalen und die Kontrollgruppe vergleichend dargestellten gemittelten ap-Großhirndurchmesser sowie Länge des Balkens (Tab. 3.7, Abb. 3.15) zeigen, dass hier die Hypothese des Zusammenhanges von geistiger Entwicklung und Balkengröße für die Untersuchung eingeschränkt Bestätigung findet. Die Kontrollgruppe weist einen größeren mittleren ap-Durchmesser, eine größere Länge und Gesamtflächen des Balkens im direkten Vergleich mit den normocephalen, kognitiv entwicklungsverzögerten Patienten auf. Signifikant ist dabei jedoch nur der Unterschied in der Länge der Balken (mit  $p = 0,008$ ), nicht in den Gesamtflächen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die normocephalen

Patienten zum Zeitpunkt der KST durchschnittlich 18,1 Monate jünger waren als die Kontrollgruppe, s. a. Tab. 3.10, und somit der altersbedingte Unterschied in den Messgrößen noch kleiner ausfällt.

Weiterhin wurden für die Microcephalen, die Normocephalen und die Kontrollgruppe die gemittelten Flächen der definierten Balkenabschnitte (vorderer, mittlerer und hinterer) bestimmt und vergleichend dargestellt, s. a. Tab. 3.9 und Abb. 3.17. Die Flächenmittelwerte der Balkenabschnitte nehmen in der Reihenfolge Microcephale - Normocephale - Kontrollgruppe zu. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen liegt dabei nicht vor ( $p > 0,291$  zwischen Microcephalen und Kontrollgruppe).

Die zweite Hypothese, dass eine *Korrelation zwischen der absoluten Größe des Balkens und der kognitiven Entwicklung* eines Kindes mit einer "unspezifischen" kognitiven Retardierung besteht, kann anhand der über einen Zeitraum von 30 bis 127 Monaten verteilt vorliegenden Untersuchungsergebnisse *statistisch nicht bestätigt* werden.

Die dritte Hypothese, die von einer *signifikanten Reduktion der absoluten Gesamtfläche oder einzelner Abschnitte des Balkens* für die untersuchten Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ausgeht, kann ebenso *statistisch nicht belegt* werden.

#### **4.2.3 altersabhängige Veränderungen und Normierung der Messdaten**

Für Patienten und Kontrollgruppe wurde eine altersabhängige Zunahme der Kenngrößen ap-Durchmesser sowie der Flächen der Balkenabschnitte in Analogie zu den Kopfumfangwachstumskurven nach *Prader* [6] festgestellt. Detaillierte Daten werden hierzu in den Abschnitten 3.6.3 und 3.6.4 angeführt. Die gemessene Zunahme erfasst das Gesamtwachstum als Kopfumfangwachstum (Großhirnwachstum), schließt aber gleichzeitig mögliche relative Veränderungen sonstiger Gehirnstrukturen ein – so auch des Balkens. Die stereotaxische Normierung der Messgrößen (Umrechnung auf einen „Norm“-Großhirndurchmesser unter der Annahme geometrischer Ähnlichkeit im sagittalen Schnitt) verringert einerseits die große

Verteilungsbreite der Messgrößen zum jeweiligen Zeitpunkt der KST und ermöglicht andererseits, relative Veränderungen der Größe und Form des Balkens isoliert zu betrachten.

In der Literatur werden unterschiedliche Aspekte zum relativen Wachstum des Balkens ausgeführt.

In [41] wurde nach geschlechtsspezifischen Unterschieden im Gehirnwachstum gesunder Kinder und Jugendlicher im Alter von 6 – 17 Jahren (Mädchen  $n = 57$ , Jungen  $n = 61$ ) gesucht. Festgestellt wird, dass das absolute Hirnvolumen der Jungen (Regressionsgerade  $1342,75 + 0,1478 \cdot \text{Alter\_Jahre mm}^2$ ) etwa 12 % größer als das der Mädchen ( $1158,53 + 2,5461 \cdot \text{Alter\_Jahre mm}^2$ ) ist. Für normierte Messwerte der Flächen des Balkens wurde gefunden, dass Jungen (Durchschnittswert  $804 \pm 128 \text{ mm}^2$ ) ebenfalls größere Flächen der Balken aufweisen als Mädchen ( $769 \pm 93 \text{ mm}^2$ ) und dass ein signifikantes Wachstum der Balken bis in das Jugendlichenalter vorliegt. Hervorzuheben ist hierbei, dass entwicklungspezifisch für Jungen (Regressionsgerade  $434,66 + 2,47 \cdot \text{Alter\_Monate mm}^2$ ) eine höhere Wachstumsrate des Balkens als bei den Mädchen ( $610,13 + 1,23 \cdot \text{Alter\_Monate mm}^2$ ) ermittelt wurde.

Die eigenen Messwerte der Kontrollgruppe, s. Abschnitt 3.6.5 Bild 3-24, im Alter von 57 bis 94 Monaten (Jungen: Regression  $506,82 + 0,78 \cdot \text{Alter\_Monate mm}^2$ ) ergänzen die angeführten Daten sehr gut, zeigen aber auch, dass offensichtlich aufgrund der von *De Bellis et al.* [41] gewählten Altersgruppe die Ordinatenwerte der Regressionsgleichung nur ungenau geschätzt wurde.

*Giedd et al.* [40] fanden keinen signifikanten Unterschied der Wachstumsraten für die Geschlechter. Die dort ermittelten Wachstumsraten betragen etwa 2 % pro Jahr.

Für 114 gesunde hochgebildete Patienten (46 Frauen, 68 Männer) im Alter von 56 bis 85 Jahre (Durchschnittsalter 70,1 Jahr) wurde in [42] ebenfalls nach geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Ausbildung des Balkens gesucht. Hinsichtlich der absoluten Gesamtfläche der Balken wurde gefunden, dass Männer (Durchschnittswert  $535,3 \pm 90,8 \text{ mm}^2$ ) ebenfalls größere Flächen der Balken aufweisen als Frauen ( $501,0 \pm 75,1 \text{ mm}^2$ ). Die Reduktion des

Balkens erfolgt mit dem Alter geschlechtsunspezifisch gleichmäßig in allen Balkenabschnitten, mit Ausnahme der äußersten anterioren und posterioren Bereiche – an denen keine Reduktion beobachtet wurde. Die ausgeprägteste Reduzierung erfolgt ebenfalls geschlechtsunspezifisch am Splenium hin zum Isthmus. Frauen weisen relativ zum Hirnvolumen die größere Fläche des Splenium auf, die positiv mit den getesteten kognitiven Fähigkeiten korreliert.

In [43] wird ausgeführt, dass umfangreiche Studien [44, 45, 46, 47] zu autistischen Funktionsstörungen in den letzten 10 Jahre übereinstimmend gezeigt haben, dass bei den Patienten einerseits ein vergrößertes Hirnvolumen und andererseits reduzierte Flächen der Balken festgestellt wurden. Die Mehrzahl der Studien verweist dabei auf verkleinerte Flächen des hinteren Balkenabschnitts. *Hardan et al.* [47] stellten einen verkleinerten vorderen Balkenabschnitt fest.

Für das eigene Untersuchungskollektiv wurden die normierte Gesamtfläche des Balkens und die Flächen der Balkenabschnitte separat für Mädchen und Jungen (mit unauffälligem oder fraglich pathologischem KST-Befund) in Abschnitt 3.6.5 ermittelt und vergleichend ausgewertet. Die wesentlichen Ergebnisse sind:

Für die Kontrollgruppe und die normocephalen entwicklungsverzögerten Kinder liegt eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte und Standardabweichung der normierten Kenngrößen vor. Die Abweichungen der Mittelwerte betragen weniger als 3 %. Dementsprechend kann anhand der Kenngrößen der Flächen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,436$ ) zwischen der Kontrollgruppe und den Normocephalen festgestellt und folglich auch kein Zusammenhang hinsichtlich der unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser zwei Untersuchungsgruppen diagnostiziert werden. Die morphometrischen Parameter korrelieren nicht mit kognitiven Fähigkeiten.

Die Kenngrößen der Microcephalen weisen gegenüber der Kontrollgruppe sowie den Normocephalen signifikant größere Mittelwerte der normierten Flächen des Balkens und seiner Abschnitte ( $p < 0,058$ ) auf. Der Unterschied beträgt bis zu 20 %. Microcephale besitzen folglich relativ zum ap-Durchmesser

einen größeren und dickeren Balken als die Normocephalen und die Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Vorstellung, dass bei kleinerem Gehirnvolumen (Kopfumfang) der Balken relativ größer ausgebildet ist – was analog beim Vergleich der Geschlechter zu beobachten ist (*Jäncke und Steinmetz* [32]). Diese Befunde erklären wahrscheinlich, dass in dem hier untersuchten Kollektiv kein Zusammenhang zwischen Microcephalie und schwere der kognitiven Entwicklungsstörung zusehen war.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Kenngrößen sind aufgrund der kleinen Anzahl weiblicher Patienten statistisch signifikant nicht nachweisbar.

#### **4.2.4 Formfaktoren des Balkens und der Balkenabschnitte**

Eine Flächen- und Formanalyse des Balkens [48] für 20 Kinder mit Dyslexie (Alter 130 - 149 Monate) und eine vergleichbare Kontrollgruppe (20 Kinder, Alter 126 - 149 Monate) zeigt, dass keine wesentlichen Unterschiede in der Gesamtfläche des Balkens und der 7 einzelnen Abschnitte festgestellt wurden, aber bei den Patienten ein signifikanter Formunterschied (kürzerer Balken, insbesondere Verkürzung des Abschnittes 5, posterior intermediate truncus) vorliegt.

In [49] wurden für 20 Erwachsene (Alter 28,5 Jahre  $\pm$  8,3) mit Williams Syndrom und eine vergleichbare Kontrollgruppe morphologische Analysen der Hemisphären und der Balken durchgeführt. Es wird berichtet, dass bei den Patienten der Balken kürzer ist und dabei eine signifikant geringere Krümmung aufweist, d. h. in diesen Untersuchungen nur ein Formunterschied der Balken festgestellt werden konnte.

Für die morphologisch vergleichende Untersuchung des Balkens ist die Bestimmung der Form und entsprechender typischer Parameter, wie z. B. der Krümmung, von Bedeutung. [50] beschreibt eine Methode zur 2D Formanalyse, die Anwendung bei der Analyse von 3 typischen Formen des sagittalen Corpus callosum fand, die sich global und lokal unterscheiden. Unterschiede in Wachstum und Krümmung können damit identifiziert werden. Die Anwendung

einer derartigen Methodik auf die eigene Auswertung lässt eine verbesserte Genauigkeit der Ergebnisse erwarten.

Für die eigenen Untersuchungen wurden Formfaktoren des Balkens definiert, s. Abschnitt 3.6.6, die Dicke, Kompaktheit und Krümmung des Balkens und der Balkenabschnitte beschreiben. Diese Formfaktoren wurden für Mädchen und Jungen (mit unauffälligem oder fraglich pathologischem KST-Befund) ermittelt und vergleichend ausgewertet. Die wesentlichen Ergebnisse sind:

Die Mittelwerte und die Standardabweichung der berechneten normierten Formfaktoren  $A/L_B$  und  $A/U$  der Jungen und Mädchen sind von vergleichbarer Größe – die Abweichungen liegen nur in der Größenordnung bis zu 3 %.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in den Formfaktoren sind aufgrund der kleinen Anzahl weiblicher Patienten statistisch signifikant nicht nachweisbar.

Die Auswertung der Formfaktoren  $A/L_B$  und  $A/U$  zeigt, dass die Microcephalen im Vergleich signifikant dickere ( $p < 0,058$ ) und kompaktere ( $p < 0,050$ ) Balken aufweisen als die Normocephalen. Mit schwächerer Signifikanz trifft das auch auf den Vergleich zwischen Microcephalen und Kontrollgruppe ( $p < 0,095$ ) zu.

Für die Kontrollgruppe und die Normocephalen weisen die Mittelwerte der normierten Formfaktoren  $A/L_B$  und  $A/U$  keinen signifikanten Unterschied auf ( $p > 0,41$ ). Anhand dieser Formfaktoren kann kein eindeutiger Zusammenhang hinsichtlich der unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser zwei Untersuchungsgruppen hergestellt werden. Ein *schwach signifikanter Unterschied* lässt sich *anhand des Formfaktors  $A/U^2$  für die mittleren ( $p = 0,095$ ) und hinteren ( $p = 0,111$ ) Balkenabschnitte* der Jungen feststellen. Die Kontrollgruppe (uneingeschränkte kognitive Fähigkeiten) weist kompaktere hintere Balkenabschnitte und schlankere mittlere Balkenabschnitte auf als die Normocephalen.

#### **4.2.5 Vergleich der altersabhängigen Veränderung der Parameter der Balken von Normocephalen und Kontrollgruppe**

Neben der Betrachtung der statischen Mittelwerte morphometrischer Parameter des Balkens besteht die aufwändige Möglichkeit, die alters- und wachstumsabhängige Veränderung dieser Parameter zu analysieren, und hierbei mögliche Unterschiede für die Untersuchungsgruppen aufzuzeigen. So werden in [51] auf Basis langjähriger, in bestimmten Zeitintervallen wiederholter Kernspinuntersuchungen über Wachstumsmuster des Balkens für einzelne gesunde Patienten im Alter zwischen 3 und 15 Jahren berichtet. Eine komplexe rostro-caudale Wachstumswelle wurde dabei identifiziert. Im Alter zwischen 3 und 6 Jahren wird dabei die höchste Wachstumsrate im anterioren Abschnitt des Balkens als radial nach außen gerichtete Expansion beschrieben. Zwischen 7 und 11 Jahren wird der höchste Wachstumsschub im Bereich des Isthmus beobachtet. Das durchschnittliche Flächenwachstum des Balkens in dieser 4-Jahres-Periode betrug 22,4 % (von 527,6 mm<sup>2</sup> auf 645,6 mm<sup>2</sup>), während die lokale Wachstumsrate im Bereich des Isthmus bis zu 80 % ausmachte.

Für die eigene vergleichende Betrachtung und Abschätzung der altersabhängigen Balkenparameter wurden die Normocephalen und die Kontrollgruppe ausgewählt, um gegebenenfalls einen Bezug zu den unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser Untersuchungsgruppen aufzuzeigen. In dem Vergleich wurden sowohl die Mädchen als auch die Jungen mit unauffälligen und fraglich pathologischen KST berücksichtigt, d. h. bei den Normocephalen 49 Kinder (16 Mädchen, 33 Jungen) und in der Kontrollgruppe 18 Kinder (5 Mädchen, 13 Jungen). Der altersabhängige Verlauf der normierten Balkenparameter wurde mit linearen Regressionsgleichungen abgeschätzt und für die Untersuchungsgruppen gegenübergestellt. Die wesentlichen Erkenntnisse sind:

Die ANOVA-Analyse der Regressionsgleichungen, s. Tab. 3.17, zeigt, dass nur die Kennwerte der Kontrollgruppe eine mittlere Korrelation zum Alter aufweisen, die Kennwerte der Normocephalen weisen nur sehr geringe Korrelationen auf. Für das angenommene Risikomaß von  $\alpha = 0,05$  zeigt nur der altersabhängige Verlauf der normierten Fläche des mittleren Balkenabschnittes für die

Kontrollgruppe einen schwach signifikanten Unterschied. Dies wirkt sich ursächlich auch auf alle mit  $A_m$  verbundenen Kennwerte aus – wie die Balkengesamtfläche und die mit  $A_m$  gebildeten Formfaktoren.

Um die Trendlinien statistisch zu bestätigen, wäre es erforderlich, die Untersuchungsgruppen neu zu definieren – insbesondere die Anzahl der Kontrollgruppe zu erweitern und das Verhältnis von Mädchen und Jungen anzupassen.

Die Trendlinien für Normocephale und Kontrollgruppe bieten interessante Ansätze für die Diskussion des erarbeiteten Datenmaterials, insbesondere bei Verbesserung der statistischen Signifikanz und zusätzlicher Berücksichtigung der Literatur. Wesentliche Schlussfolgerungen können wie folgt gezogen werden:

Die Kontrollgruppe zeigt für die Verhältnisgröße Länge des Balkens zu Großhirndurchmesser einen 2,0 % größeren Wert und zudem eine relative altersabhängig größere Länge des Balkens (2,5 % in 100 Monaten) gegenüber den Normocephalen.

1. Die Gesamtfläche des Balkens der Normocephalen war mit zunehmendem Alter nicht größer, die Fläche der untersuchten Kontrollgruppe hingegen zeigte die deutliche Zunahme von  $1,80 \text{ mm}^2$  pro Monat (38 % in 100 Monaten) auf. Dieser Schätzwert stimmt gut mit den Angaben nach Thompson et al. [51] überein.
2. Die altersabhängige Flächenzunahme des Balkens erfolgt nicht gleichmäßig verteilt, sondern in den vorderen, mittleren und hinteren Balkenabschnitten unterschiedlich stark. Die Normocephalen zeigten altersabhängig durchschnittlich eine geringere Fläche (9 % in 100 Monaten) im vorderen, eine geringfügige Zunahme der Fläche im mittleren (7 % in 100 Monaten) und hinteren (10 % in 100 Monaten) Balkenabschnitt. Die Kontrollgruppe zeigt hingegen eine stetige Flächenvergrößerung in allen Balkenabschnitten - im vorderen 23 %, im mittleren 60 % und im hinteren 18 % (jeweils in 100 Monaten). Besonders ausgeprägt ist hierbei die Zunahme im mittleren und vorderen Balkenabschnitt. Dieses Verhalten stimmt ebenfalls mit den

Erkenntnissen von Thompson et al. [51] überein, die für gesunde Kinder eine Wachstumswelle im Balken vom anterioren Drittel (im Altersabschnitt 36 – 72 Monate) zum Isthmus (im Altersabschnitt 72 – 132 Monate) festgestellt haben. Im Gegensatz zu der Längsschnittstudie von Thompson et al. [51] führten wir eine Querschnittstudie in unterschiedlichen Altersstufen durch. Einen genauen altersabhängigen Wachstumsverlauf können wir deshalb nicht festlegen.

3. Diese altersabhängigen Veränderungen finden sich ebenso in den Formfaktoren wieder. Das Verhältnis Gesamtfläche zu Länge des Balkens ist für die Normocephalen annähernd konstant, was bedeutet, dass nur ein geringes Dickenwachstum des Balkens vorliegt. Der altersabhängige Verlauf dieses Kennwertes für die Kontrollgruppe zeigt hingegen ein stetiges Dickenwachstum von etwa 0,023 mm pro Monat.

Die Betrachtung definierter Formfaktoren für die einzelnen Balkenabschnitte zeigt ebenfalls Unterschiede zwischen normocephalen Kindern mit Entwicklungsverzögerungen und der Kontrollgruppe auf. Die Änderung der Formfaktoren erfolgt in Verbindung mit dem Flächenwachstum. Die dynamische Flächenzunahme der Kontrollgruppe führt zu kompakteren, sich verdickenden Balkenabschnitten, wobei die stärksten Änderungen im mittleren Balkenabschnitt festzustellen sind. Die Kennwerte für die Normocephalen weisen hingegen auf einen Verlust an Kompaktheit im vorderen Balkenabschnitt und ein geringes Anwachsen im mittleren und hinteren Balkenabschnitt hin.

Die festgestellten altersabhängigen Änderungen der Kennwerte des Balkens (Kap. 3.6.7) im Rahmen unserer Querschnittstudie weisen Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Normocephalen auf, aus denen ein Hinweis auf einen Zusammenhang hinsichtlich der unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten dieser zwei Untersuchungsgruppen gezogen werden kann. Die *geringe Zunahme des Balkens der Normocephalen* steht einer *dynamischen Zunahme des Balkens der Kontrollgruppe* gegenüber.

Anhand der dargelegten Untersuchungsergebnisse ist die zweite Hypothese dahingehend zu ergänzen, dass zwar keine *Korrelation zwischen der normierten Balkengröße und der kognitiven Störung besteht*, dass jedoch *Hinweise gefunden wurden für eine geringere altersabhängige Zunahme des Balkens für Kinder mit einer "unspezifischen" kognitiven Retardierung*. Diese Hypothese konnte als *Trend* belegt werden. Für die vorliegende Untersuchung ist ein *statistisch signifikanter Nachweis offen*.

Die dritte Hypothese ist ebenso zu ergänzen, dass bei einer unspezifischen kognitiven Störung eines Kindes eine *altersabhängige Veränderung der normierten Flächen- und Form-Kennwerte des Balkens oder einzelner Abschnitte des Balkens* im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe geringer auftritt. Dies konnte in den vorliegenden Untersuchungen als schwach signifikant belegt werden.

## 5 Zusammenfassung

In der klinischen Situation wird bei Kindern mit im Vordergrund stehender kognitiver Retardierung unklarer Genese im Rahmen einer Diagnostik relativ häufig auch eine Bildgebung durchgeführt. Dabei stellt sich die Frage, wie häufig pathogenetisch/ätiologisch weiterführende Befunde erhoben werden?

Ausgehend von dieser ersten Fragestellung wurde für die vorliegenden Untersuchungen gezielt eine Patientengruppe mit unspezifischer kognitiver Retardierung definiert, wobei ein Anteil der Patienten das zusätzliche Symptom Microcephalie aufwies. Einschlusskriterien für die Aufnahme in diese Gruppe waren: Alter zum Zeitpunkt der Diagnostik mindestens drei Jahre; freies Gehen mit spätestens drei Jahren; keine neurologisch definierten Zeichen; keine Progredienz der Erkrankung; keine schweren Epilepsie-Syndrome; keine perinatale Belastung mit Zeichen einer hypoxisch-ischämischen Encephalopathie; keine Dysmorphie-Syndrome. Daraufhin wurden gezielt die Kernspinaufnahmen des Gehirns der Patientengruppe von 64 Kindern (21 Mädchen, 43 Jungen, 52 Normocephale, 12 Microcephale, Alter 3 bis 11 Jahre) mit unspezifischer kognitiver Retardierung im Vergleich zu 18 normalen Kontrollen (5 Mädchen, 13 Jungen) nach einheitlicher Methodik evaluiert.

Die KST-Befunde wurden als „normal“, „fraglich pathologisch“ (Befunde, die nicht sicher von Normvarianten abzugrenzen sind wie leichte Erweiterung der Liquorräume, leichte Tonsillentiefstände, Erweiterungen der Virchow-Robinschen Räume, Balkenverschmächtigungen, Septum pellucidum Zysten, Cavum vergae, kleine Signalaufhellung des Marklagers auf T<sub>2</sub>-w Bildern, kleine Arachnoidalzysten) und sicher „pathologisch“ bewertet.

In einer Datenbank wurden Anamnese, Befunde und Diagnosen dieser Kinder erfasst. Anhand dieser Angaben wurden die jungen Patienten jeweils in ihren kognitiven, sprachlichen und motorischen Fähigkeiten eingestuft. Für jedes Kind erfolgte eine Bewertung, wie stark es in seiner Entwicklung verzögert ist: a) mehr als ein Jahr, b) weniger als ein Jahr oder c) innerhalb der Grenzsteine der Entwicklung liegt und somit nicht verzögert ist. Im Ergebnis wurden 46 Kinder in

ihrer sprachlichen Entwicklung, 38 Kinder in ihrer kognitiven Entwicklung und 35 Kinder sowohl in ihrer sprachlichen als auch kognitiven Entwicklung mehr als ein Jahr verzögert eingestuft. Hierbei wurde beobachtet, dass die microcephalen Patienten im Vergleich zu den normocephalen Patienten eher weniger stark retardiert waren. Die Microcephalie war somit kein ausschlaggebendes Maß für die kognitive Retardierung. Auch in der Gruppe der normocephalen Patienten lag der Großhirndurchmesser nicht vermehrt im unteren Perzentilenbereich.

Bei der KST-Befundung wurden 54,7 % der Patienten und 61,1 % der Kontrollen als unauffällig eingestuft. Außerdem wurde eine fast gleiche Anzahl an fraglich pathologischen Befunden (37,5% Patienten und 38,9% Kontrollen) diagnostiziert, was bestätigt, dass diese Befunde eher unspezifisch sind und keine pathologische Bedeutung haben.

Sicher pathologische Befunde fanden sich bei fünf Patienten (7,8 %), wobei zwei (3,1 %) die Entwicklungsstörung nicht ausreichend erklärten und drei (4,7 %) die Entwicklungsstörung ausreichend erklärten. Wie in der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs wurden auch in der Häufigkeit der pathologischen und unspezifisch pathologischen Befunde prozentual mehr Jungen als Mädchen vorgefunden. Pathologische Befunde liegen anteilig mehr bei den microcephalen Patienten (pontocerebelläre Hypoplasie; subependymale Heterotopie) als bei den normocephalen Patienten (parasagittale cortico-subcorticale Schädigung im frontalen Bereich; periventrikuläre Leukomalazie; hypoplastischer Balken und große Septum pellucidum Zyste mit Raumforderung) vor, bei jedoch kleiner Patientenzahl und ohne Signifikanz des Unterschieds.

Eine Darstellung des Zusammenhanges der Einschränkung der sprachlich-kognitiven Fähigkeiten in Abhängigkeit von den KST-Befunden wurde vorgenommen. Von den als fraglich pathologisch eingestuften KST-Merkmalen zeigte dabei nur das alleinige Auftreten der Merkmale „Erweiterung der supratentoriellen inneren Liquorräume“ sowie „erweiterte Virchow-Robinsche

Räume“ keinen oder nur geringen Einfluss auf die sprachliche und kognitive Entwicklung.

Insgesamt wird der Schluss gezogen, dass die Indikation einer KST-Bildgebung bei isolierten kognitiven Störungen ohne Progredienz gegeben ist. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit des Auffindens eines spezifischen pathologischen und erklärenden Befundes niedrig (bei 8 %).

Der Balken, *corpus callosum*, ist die größte interhemisphärische cortico-corticale Kommissurenbahn des Gehirns. Im zweiten Teil der Untersuchung wird deshalb die Frage aufgegriffen, ob eine Korrelation zwischen der Größe des Balkens und der kognitiven Entwicklung eines Kindes besteht? Dabei wird angenommen, dass bei kognitiven Störungen eine signifikante Reduzierung der Gesamtfläche oder einzelner Abschnitte des Balkens auftritt.

Die Kernspinaufnahmen der Patienten und der Kontrollgruppe wurden darum auf Unterschiede in der Größe des Balkens sowie in Bezug auf lokale Veränderungen entsprechend der rostro-caudalen topographischen Organisation untersucht.

Ausgehend von einer Einteilung in den vorderen, mittleren und hinteren Balkenabschnitt wurden die charakteristischen Kennwerte des Balkens (absolute Länge, Gesamtfläche, Gesamtumfang, Flächen und Umfänge der Balkenabschnitte) bestimmt und für die microcephalen und normocephalen Patienten sowie für die Kontrollgruppe ausgewertet und dargestellt.

Die gemittelten Kennwerte des Balkens nehmen in der Reihenfolge Microcephale - Normocephale - Kontrollgruppe zu. Ein signifikanter Unterschied in den Kennwerten, mit Ausnahme der Balkenlänge, zwischen den Untersuchungsgruppen liegt dabei jedoch nicht vor. Die Hypothese, dass eine Korrelation zwischen der absoluten Größe des Balkens und der kognitiven Entwicklung eines Kindes mit einer "unspezifischen" kognitiven Retardierung besteht, kann anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse statistisch nicht bestätigt werden.

Mittels stereotaxischer Normierung der Messgrößen (Umrechnung auf einen „Norm“-Großhirndurchmesser unter der Annahme geometrischer Ähnlichkeit im sagittalen Schnitt) wurde einerseits die große Verteilungsbreite der Messgrößen zum jeweiligen Zeitpunkt der KST reduziert und andererseits die isolierte Betrachtung relativer Veränderungen der Größe und Form des Balkens ermöglicht.

Um die aus morphologischen Analysen des Balkens berichteten Formunterschiede erfassen zu können, wurden für die eigenen Untersuchungen drei Formfaktoren definiert, welche Dicke, Kompaktheit und Krümmung des Balkens und der Balkenabschnitte beschreiben. Die normierten Formfaktoren sowie die Flächen-Kennwerte wurden für Mädchen und Jungen (mit unauffälligem oder fraglich pathologischem KST-Befund) ermittelt und vergleichend ausgewertet. Bei den microcephalen Patienten wurden nach Normierung dickere und kompaktere Balken im Vergleich zu den normocephalen Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt. Ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den normocephalen Patienten und der Kontrollgruppe bestand darin, dass die mittleren Balkenabschnitte schlanker und die hinteren Balkenabschnitten kompakter bei der Kontrollgruppe waren.

Neben der Betrachtung der statistischen Mittelwerte wurde die altersabhängige Veränderung der morphometrischen Kennwerte mittels Regressionsgleichungen beschrieben und analysiert, um hierbei mögliche Unterschiede für die Untersuchungsgruppen aufzuzeigen. Diese altersabhängige Zunahme der Kennwerte des Balkens zeigen Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Normocephalen auf. Bei einer unspezifischen kognitiven Störung eines Kindes wurde keine altersabhängige Zunahme der normierten Flächen- und Form-Kennwerte des Balkens oder einzelner Abschnitte des Balkens im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Der geringen Zunahme des Balkens der Normocephalen steht dabei ein dynamische Zunahme des Balkens der Kontrollgruppe gegenüber. Diese Korrelation konnte in den vorliegenden Untersuchungen als schwach signifikant belegt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Curry, C.J.; Stevenson, R. E.; Aughton, D.; Byrne, J.; Carey, J. C.; Cassidy, S.; Cunniff, Ch.; Graham, Jr. J. M.; Jones, M. C.; Kaback, M. M.; Moeschler, J.; Schaefer, G. B.; Schwartz, S.; Tarleton, J.; Opitz, J.(1997):  
Evaluation of Mental Retardation: Recommendations of a Consensus Conference.  
American Journal of Medical Genetics 72, 468-477
- [2] Neuhäuser, G.; Steinhausen, H.-C. (1999):  
Geistige Behinderung.  
2. Auflage, Kohlhammer Verlag, Stuttgart
- [3] Schlack, H. G.; Largo, R. H.; Michaelis, R.; Neuhäuser, G.; Ohrt, B. (1994):  
Praktische Entwicklungsneurologie.  
Marseille Verlag, München
- [4] Michaelis, R.; Niemann, G. (1995):  
Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie.  
Hippokrates- Verlag, Stuttgart
- [5] Brandt, I. (1986):  
Human Growth. 2. Aufl., Bd. 1, Developmental Biology, Prenatal Growth,  
Hrsg.: F. Falkner und J.M. Tanner,  
Plenum Press, New York
- [6] Prader, A.; Largo, R. H.; Molinari, L.; Issier, C. (1989):  
Physical growth of Suisse children from birth to 20 years of age.  
Helvet Paediatric Acta Supplement, 52, 1-125
- [7] Krägeloh-Mann, I.; Langenstein, P.; Merten, A.(2002):  
ACCESS-Datenbank der Probandengruppe der Abteilung  
Entwicklungsneurologie Jahrgänge 1985 bis 1995,  
Universität Tübingen
- [8] Largo, R. H.; Molinari, L.; Comentale-Pinto, L.; Weber, M., Duc G. (1986):  
Language development of term and preterm children during the first five years of life.  
Developmental Medicine and Child Neurology, 28, 333-350
- [9] Touwen, B. C. L. (1984):  
Normale neurologische Entwicklung: Die nicht bestehenden inter- und intra-item-Beziehungen.  
In: Michaelis R.; Nolte R.; Buchwald-Saal M.; Haas G.:  
Entwicklungsneurologie.  
Kohlhammer Verlag, Stuttgart
- [10] Kauffmann, G.W.; Moser, E.; Sauer, R. (2001):  
Radiologie, 2.Auflage.  
Urban & Fischer Verlag, München

- [11] Prosiegel, M. (2002):  
Klinische Hirnanatomie.  
Richard Pflaum Verlag GmbH, München
- [12] Thurn, P.; Bücheler, E.; Lackner, K.-J.; Thelen, M. (1998):  
Einführung in die radiologische Diagnostik, 10. Auflage.  
Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [13] Morneburg, H. (1995):  
Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik (Siemens AG).  
Publicis-MCD-Verlag, Erlangen
- [14] analySIS® 2002  
Benutzerhandbuch.  
Soft Imaging System GmbH, Leinfelden-Echterdingen
- [15] Microsoft® EXCEL 2002  
Benutzerhandbuch.  
Microsoft Corporation
- [16] Merten, A.; Staudt, M. (2002):  
Zwischenauswertung Balkenvolumetrie. Universität Tübingen.
- [17] Tamminga, C. A. (1999):  
Images in Neuroscience. Brain Development IX.  
Am. J. Psychiatry, 156, 1
- [18] Rollins, N.K.; Deline, C.; Morriss, M.C. (1993):  
Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in  
childhood.  
Radiology 189, 53-7
- [19] Katzman, G. L.; Dagher, A. P.; Patronas, N. J. (1999):  
Incidental findings on brain magnetic imaging from 1000 asymptomatic  
volunteers.  
JAMA 282, 36-9
- [20] Barkovich, A. J. (2000):  
Pediatric neuroimaging.  
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- [21] Krägeloh-Mann, I. (in press):  
Imaging of early brain injury and cortical plasticity  
Experimental Neurology
- [22] Njiokiktjien, C.; Valk, J.; Ramaekers, G.(1988):  
Malformation or Damage of the Corpus Callosum? A Clinical and MRI  
Study.  
Brain Development 10, 92-99
- [23] Barth, P. G.; Blennow, G.; Lenard, H. G.; Begeer, J. H.; van der Kley, J.  
M.; Hanefeld, F.; Peters, A. C. B.; Valk, J. (1995):  
The syndrome of autosomal-recessive pontocerebellar hypoplasia,  
microcephalie and extrapyramidal dyskinesia (pontocerebellar hypoplasia  
Typ 2): compiled data from 10 pedigrees.  
Neurology 45, 311-317

- [24] Krägeloh-Mann, I.; Petersen, D.; Hagberg, G.; Vollmer, B.; Hagberg, B.; Michaelis, R. (1995):  
Bilateral spastic cerebral palsy - MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases.  
*Developmental Medicine & Child Neurology* 37, 379-397
- [25] Krägeloh-Mann, I.; Toft, P.; Lunding, J.; Andresen, J.; Pryds, O.; Lou, H. C. (1999):  
Brain lesions in preterms: origins, consequences and compensation.  
*Acta Paediatrica* 88, 897-908
- [26] Giedd, J. N.; Vaituzis, A. C.; Hamburger, S. D.; Lange, N.; Rajapakse, J. C.; Kaysen, D.; Vauss, Y. C.; Rapoport, J. L. (1996):  
Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala, and Hippocampus in Normal Human Development: Ages 4 – 18 Years.  
*J. Comp. Neurol.* 366, 223-230
- [27] Shevell, M.; Ashwal, S.; Donley, D.; Flint, J.; Gingold, M.; Hirtz, D.; Majnemer, A.; Noetzel, M.; Sheth, R. D. (2003):  
Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay.  
*Neurology* 60, 367-380
- [28] Peters, M.; Jäncke, L.; Zilles, K. (2000):  
Comparison of overall brain volume and midsagittal corpus callosum surface area as obtained from NMR scans and direct anatomical measures: within-subjekt study on autopsy brains.  
*Neuropsychologia* 38, 1375-1381
- [29] Stancak, A.; Cohen, E. R.; Seidler, R. D.; Duong, T. Q.; Kim, S.-G. (2003):  
The Size of Corpus Callosum Correlates with Functional Activation of Medial Motor Cortical Areas in Bimanual and Unimanual Movements.  
*Cerebral Cortex* 13, 475-485
- [30] Witelson, S. F. (1989):  
Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: a postmortem morphological study.  
*Brain* 112, 799-835
- [31] Clarke, S.; Kraftsik, R.; Van der Loos, H.; Innocenti, G. M. (1989):  
Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism?  
*J. Comp. Neurol.* 280, 213-230
- [32] Jäncke, L.; Steinmetz, H. (1998):  
Brain size: a possible source of interindividual variability in corpus callosum morphology.  
In: Zaidel, E.; Iacoboni, M.; Pacual-Leone, A. P.: *The role of the human corpus callosum in sensory motor integration: anatomy, physiology, and behaviour; individual differences and clinical applications.* Plenum Press, New York
- [33] Bermudez, P.; Zatorre, R. J. (2001):  
Sexual Dimorphism in the Corpus Callosum: Methodological Considerations in MRI Morphometry.  
*Neuroimage* 13, 1121-1130

- [34] Tan, Ü.; Tan, M.; Polat, P.; Ceylan, Y.; Suma, S.; Okur, A. (1999) :  
Magnetic Resonance Imaging Brain Size / IQ Relations in Turkish  
University Students.  
*Intelligence* 27, 83-92
- [35] Kumra, S.; Giedd, J. N.; Vaituzis, A. C.; Jacobsen, L. K.; Mc Kenna, K.;  
Bedwell, J.; Hamburger, S.; Nelson, J. E.; Lenane, M.; Rapoport, J. L.  
(2000):  
Childhood-Onset Psychotic Disorders: Magnetic Resonance Imaging of  
Volumetric Differences in Brain Structure.  
*Am. J. Psychiatry* 157, 1467-1474
- [36] Yazgan, M. Y.; Wexler, B. E.; Kinsbourne, M.; Peterson, B.; Leckman,  
J. F. (1995):  
Functional significance of individual variations in callosal area.  
*Neuropsychologia*, 33, 769-779
- [37] Schlaug, G.; Jäncke, L.; Huang, Y.; Staiger, J. F.; Steinmetz, H. (1995):  
Increased corpus callosum in musicians.  
*Neuropsychologia* 33, 1047-1055
- [38] Moses, P.; Courchesne, E.; Stiles, J.; Trauner, D.; Egaas, B.; Edwards,  
E. (2000):  
Regional Size Reduction in the Human Corpus Callosum Following Pre-  
and Perinatal Brain Injury.  
*Cerebral Cortex* 10, 1200-1210
- [39] Stewart, P.; Fitzgerald, S.; Reihman, J.; Gump, B.; Lonky, E.; Darvill, T.;  
Pagano, J.; Hauser, P. (2003):  
Prenatal PCB Exposure, the Corpus Callosum, and Response Inhibition.  
*Environmental Health Perspectives*, 111, 1670-1677
- [40] Giedd, J. N.; Blumenthal, J.; Jeffries, N. O.; Castellanos, F. X.; Liu, H.;  
Zijdenbos, A.; Paus, T.; Evans, A. C.; Rapoport, J. (1999):  
Development of the human corpus callosum during childhood and  
adolescence: a longitudinal MRI study.  
*Nature neuroscience*, 2, 861-863
- [41] De Bellis, M. D.; Keshavan, M. S.; Beers, S. R.; Hall, J.; Frustaci, K.;  
Masalehdan, A.; Noll, J.; Boring, A. M. (2001):  
Sex Differences in Brain Maturation during Childhood and Adolescence.  
*Cerebral Cortex* 11, 552-557
- [42] Davatzikos, C.; Resnick, S. M. (1998):  
Sex Differences in Anatomic Measures of Interhemispheric Connectivity:  
Correlations with Cognition in Women but not Men.  
*Cerebral Cortex* 8, 635-640
- [43] Nicolson, R.; Szatmari, P. (2003):  
Genetic and Neurodevelopmental Influences in Autistic Disorder.  
*Can. J. Psychiatry* 48, 526-537
- [44] Egaas, B.; Courchesne, E.; Saitoh, O. (1995):  
Reduced size of corpus callosum in autism.  
*Arch. Neurol.* 52, 794-801
- [45] Piven, J.; Bailey, J.; Ransom, B.; Arndt, S. (1997):  
An MRI study of the corpus callosum in autism.  
*Am. J. Psychiatry* 154, 1051-1056

- [46] Manes, F.; Piven, J.; Vrancic, D.; Nanclares, V. Plebst, C.; Starkstein, S. (1999):  
An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals.  
J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 11, 470-474
- [47] Hardan, A. Y.; Minshew, N. J.; Keshavan, M. S. (2000):  
Corpus callosum size in autism.  
Neurology 55, 1033-1036
- [48] von Plessen, K.; Lundervold, A.; Duta, N.; Heiervang, E.; Klauschen, F. Smievoll, A. I.; Erslund, L.; Hughdahl, K. (2002):  
Less developed corpus callosum in dyslexic subjects – a structural MRI study.  
Neuropsychologia 40, 1035-1044
- [49] Schmitt, J. E.; Eliez, S.; Bellugi, U.; Reiss, A. I. (2001):  
Analysis of Cerebral Shape in Williams Syndrome.  
Arch. Neurol. 58, 283-287
- [50] Yushkevich, P.; Pizer, S. M.; Joshi, S.; Marron, J. S. (2001):  
Intuitive, Localized Analysis of Shape Variability.  
IPMI 2002, 402-408
- [51] Thompson, P. M.; Giedd, J. N.; Woods, R. P.; MacDonald, D.; Evans, A. C.; Toga, A. W. (2000):  
Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps.  
Nature 404, 190-193

#### Eigene Publikationen:

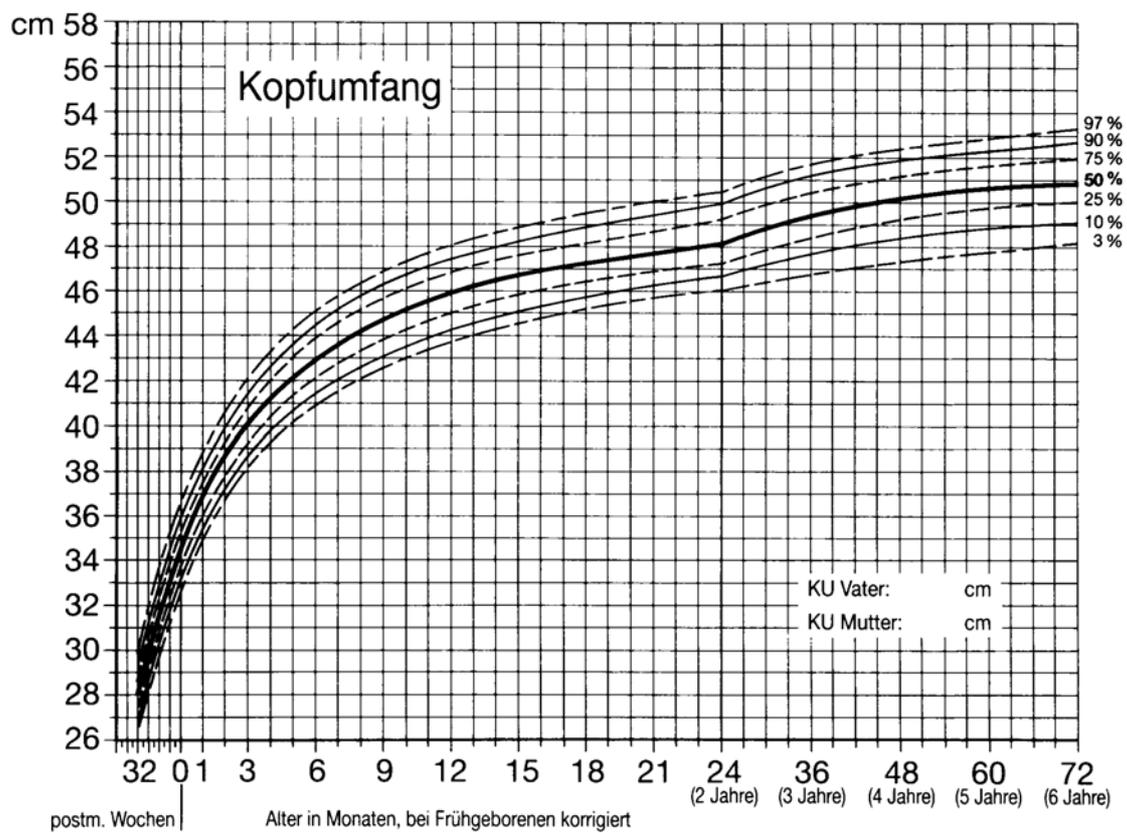
Krägeloh-Mann, I.; Merten, A.; Mayrhofer, H.; Grodd, W. (2003):  
Kognitive Störungen und demenzielle Prozesse im Kindes- und  
Jugendalter: Welche Rolle spielt die Bildgebung bei der Diagnostik?  
81-92.  
In: Freisleder, F. J.; Amorosa, H.:  
Demenzielle Syndrome im Kindes- und Jugendalter.  
W. Zuckschwerdt Verlag München, Wien, New York

## **7 Anhang**

Anhang 1: Wachstumskurven in Perzentilen für Mädchen und Jungen

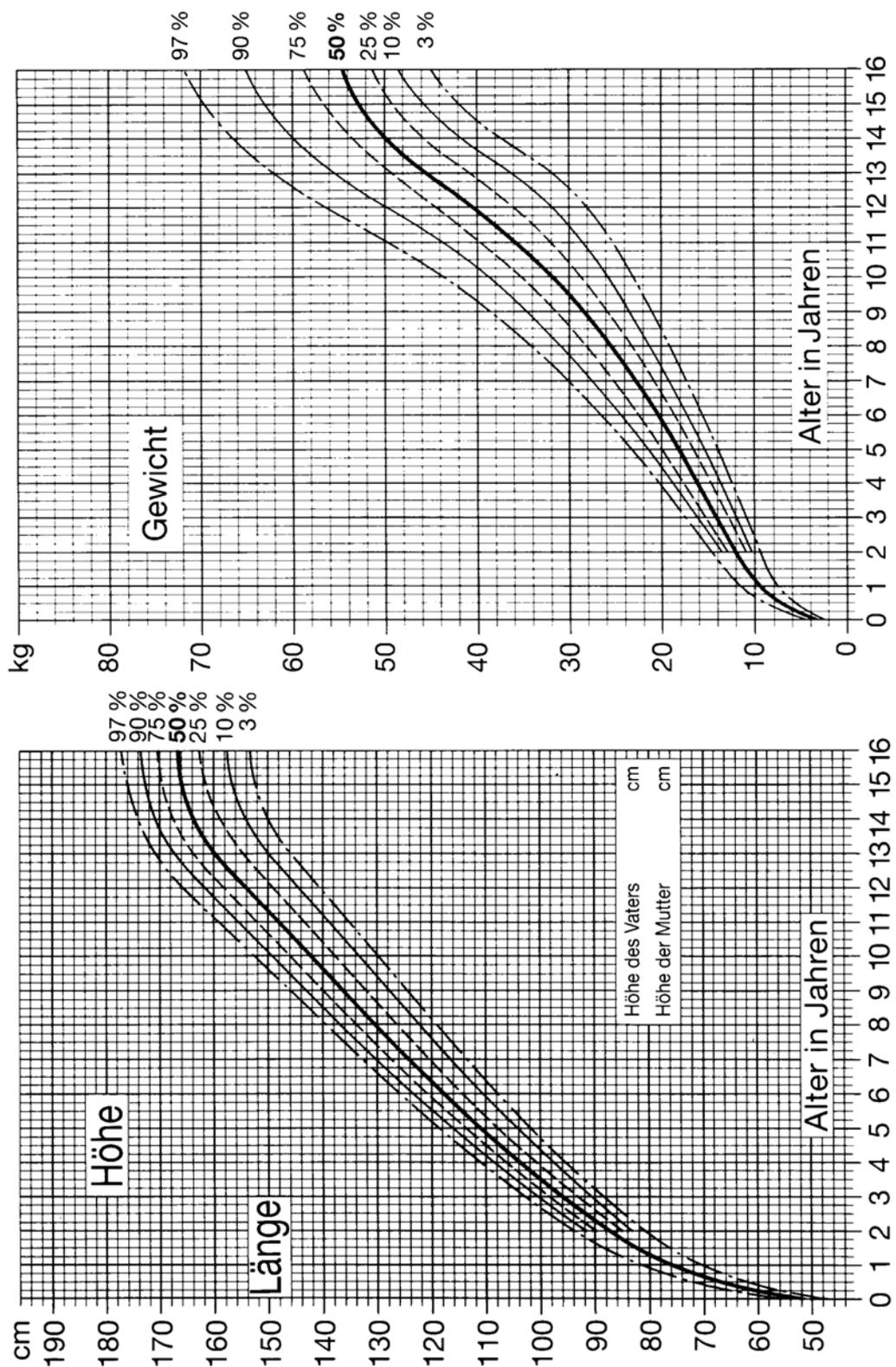
Anhang 2: ACCESS-Datenbank – Übersicht der angelegten Tabellen

Anhang 3: Formblatt NMR-Befundung



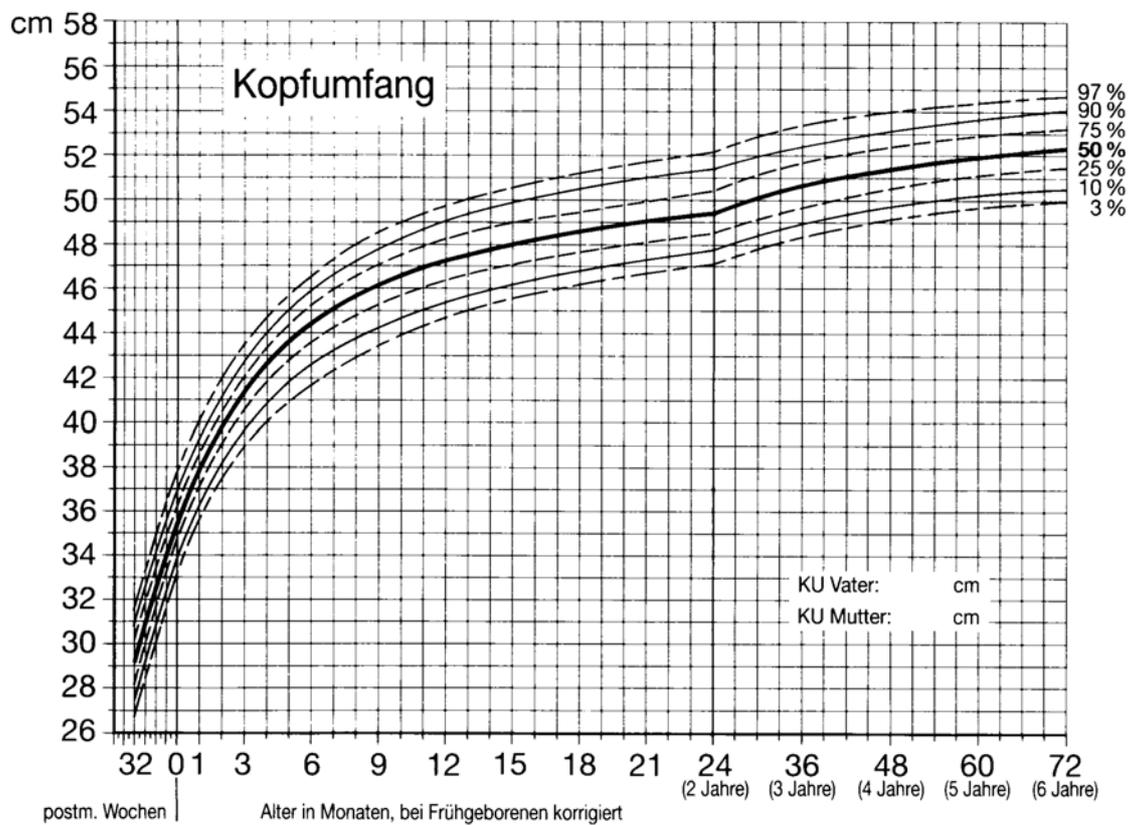
Anhang 1a:

Wachstumskurven in Perzentilen - Kopfumfang Mädchen, 32 SSW bis 6 Jahre



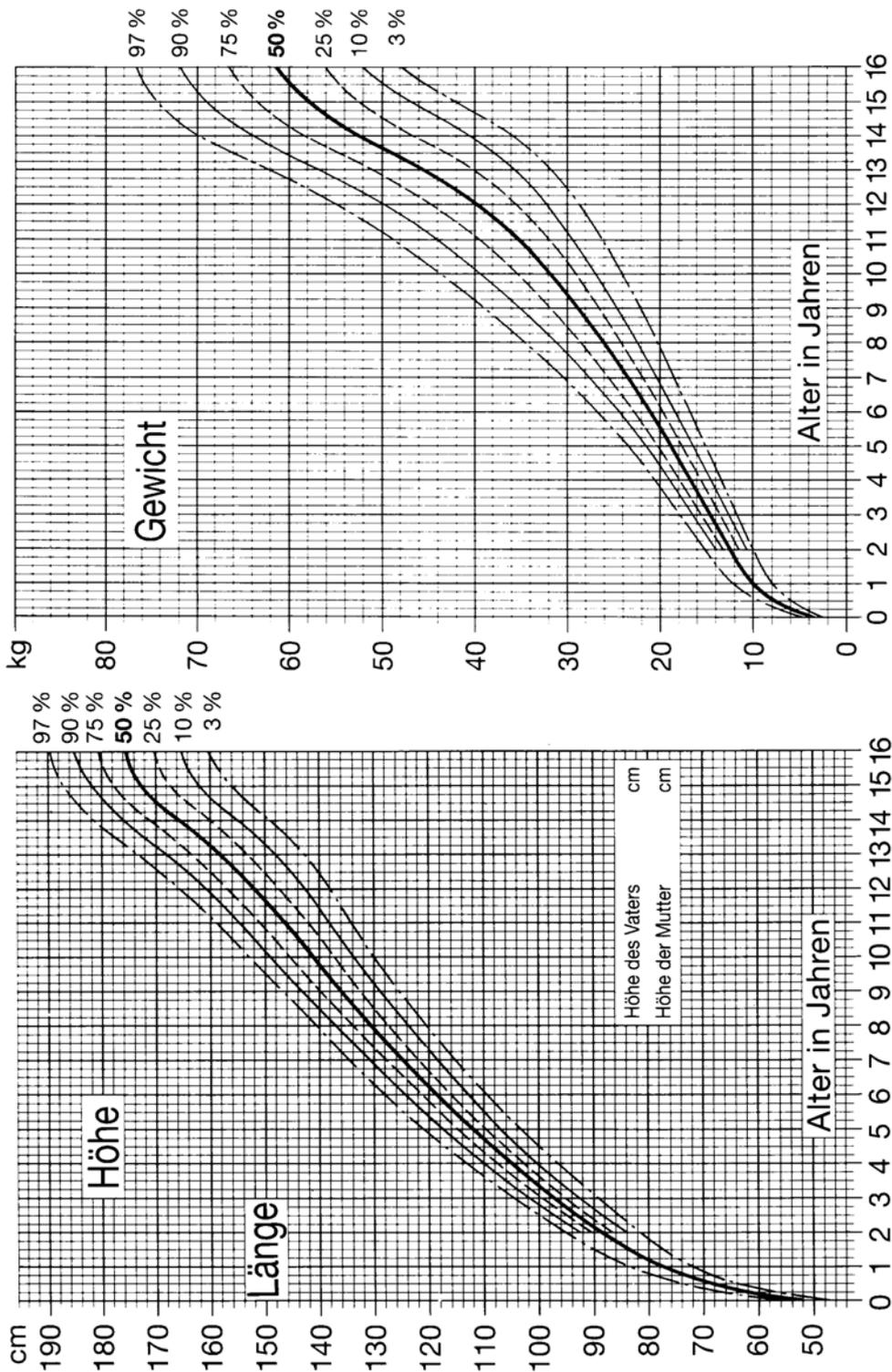
Anhang 1b:

Wachstumskurven in Perzentilen – Länge / Höhe und Gewicht Mädchen,  
 0 bis 16 Jahre



Anhang 1c:

Wachstumskurven in Perzentilen - Kopfumfang Jungen, 32 SSW bis 6 Jahre



Anhang 1d:

Wachstumskurven in Perzentilen - Länge / Höhe und Gewicht Jungen,  
 0 bis 16 Jahre

The screenshot shows the Microsoft Access 97 interface. The title bar reads 'Microsoft Access - [bogen4 : Datenbank (Access 97-Dat...'. The menu bar includes 'Datei', 'Bearbeiten', 'Ansicht', 'Einfügen', 'Extras', and 'Fenster'. The toolbar contains various icons for file operations and database management. Below the toolbar is a navigation pane with 'Objekte' (Tables, Queries, Forms, Reports, Pages, Macros, Modules) and 'Gruppen' (Favorites). The main area displays a list of tables with columns 'Name' and 'Beschreibung'. The table 'Grunddaten' is highlighted with a dashed border.

| Name              | Beschreibung |
|-------------------|--------------|
| Befnach1Kernsp    |              |
| Befundgruppen     |              |
| Befvor1Kernsp     |              |
| Entwicklung       |              |
| Entwicklungs...   |              |
| Entwicklungsliste |              |
| Familie/Ernähr... |              |
| Förderung         |              |
| Förderungsliste   |              |
| Grunddaten        |              |
| Kiga/Schulliste   |              |
| Kindergarten/...  |              |
| Meilensteine      |              |
| NMR               |              |
| SomatoBeurt       |              |
| Somatoliste       |              |

Anhang 2:

ACCESS-Datenbank – Übersicht der angelegten Tabellen

# KST-Befundung

|   |  |                    |
|---|--|--------------------|
| <b>Name, Vorname:</b><br><b>Geb.- Datum:</b><br><b>Alter bei NMR:</b> | <b>Untersuchungsgerät:</b><br><b>TR-Zeit:</b><br><b>TE-Zeit:</b><br><b>Schichtdicke:</b> | <b>KST-Merkmal</b> |
|---|--|--------------------|

|  |   |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
| <b>1. Liquorräume</b>                      |   |  |   |   |
| <b>a. supratentoriell</b><br><u>extern</u> | erweitert <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (Insel und Interhemisphärenspalt deutlich sichtbar) |  | ① |   |
| <u>intern</u>                              | erweitert <input type="checkbox"/> nein rechts <input type="checkbox"/> ja links  |  | ② |   |
| Seitenventrikel                            |   |  |   |   |
| nein <input type="checkbox"/>              | leicht <input type="checkbox"/>   | deutlich (Parenchym <input type="checkbox"/>                                       |   | <input type="checkbox"/> frontal                                      |
| ≤ überwiegend 50% <input type="checkbox"/> | Seitenventrikelbreite) <input type="checkbox"/>   | Asymmetrie <input type="checkbox"/>  |   | <input type="checkbox"/> occipital<br><input type="checkbox"/> global |
| (zu Gunsten)                               |   |  |   |   |
| <b>b. infratentoriell</b>                  | erweitert <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja   | <input type="checkbox"/> 4.Ventrikel<br><input type="checkbox"/> Kleinhirncisterne | ③ |   |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>2. Marklager</b>   |  |  |   |
| a) <u>Myelinisierung</u>  | <input type="checkbox"/> altersentsprechend <input type="checkbox"/> verzögert <input type="checkbox"/> abnormal ...<br><input type="checkbox"/> U-Fasern fehlen<br><input type="checkbox"/> ..... |  | ④ |
| b) <u>Glioseherde</u>   | <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja  |  | ⑤ |
| <input type="checkbox"/> periventrikulär <input type="checkbox"/> subcortical | <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> fokal ...  |  |   |
| c) <u>Virchow-Robinsche Räume</u>   | <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> leicht erweitert <input type="checkbox"/> deutlich erweitert  |  | ⑥ |

|  |   |                                       |   |
|--|---|---------------------------------------|---|
| <b>3. Fehlbildungen</b>  | <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja   |                                       | ⑦ |
| <input type="checkbox"/> Balken <input type="checkbox"/> Migrationsstörung | <input type="checkbox"/> Agenesie <input type="checkbox"/> cortical <input type="checkbox"/> nicht cortical | <input type="checkbox"/> andere ..... |   |
| <input type="checkbox"/> andere  |   |                                       |   |
|  |   |                                       |   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <b>4. Defektbildung</b>   | <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja         |  | ⑧ |
| <input type="checkbox"/> cortical <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> Marklager <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> andere ... <input type="checkbox"/> fokal ... |   |
|   |   |  |   |

|                     |       |   |
|---------------------|-------|---|
| <b>5. Sonstiges</b> | ..... | ⑨ |
|---------------------|-------|---|

**MR-Diagnose**  unauffällig  fraglich pathologisch  pathologisch pathologisch



Mein besonderer Dank gilt der ärztlichen Direktorin der Abteilung III der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Tübingen, Frau Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann, für die Überlassung des Themas und die hervorragende fachliche Betreuung der Promotion.

Gleichfalls danke ich Frau Dr. H. Mayrhofer aus der Abteilung III der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und Prof. Dr. W. Grodd aus der Abteilung für Neuroradiologie der Radiologischen Universitätsklinik für Ihre hilfreichen Anregungen und Ihr Interesse an dieser Arbeit.

Dr. M. Staudt und Dr. M. Wilke danke ich für die Durchsicht und Diskussion der statistischen Erhebungen.

Bei Herrn Prof. Dr. G. Klosinski bedanke ich mich für die freundliche Übernahme des Mitberichtes.

Ganz besonders herzlich danken möchte ich meinen lieben Eltern, auf deren Unterstützung in allen Lebensbereichen ich mich immer verlassen kann.

Der „Stiftung zur Förderung körperbehinderter Hochbegabter“ in Vaduz danke ich abschließend für die finanzielle Unterstützung während der Promotion.



## **Lebenslauf**

**Name:** Alexandra Merten  
**Geburtsdatum:** 07.06.1976  
**Geburtsort:** Wolgograd / Russland

## **Schulbildung**

1982 - 1990 Friedrich-Wolf-Oberschule Magdeburg  
1990 - 1994 Humboldt-Gymnasium Magdeburg  
Juni 1994 Abitur

## **Studium**

Oktober 1994 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
1996 Ärztliche Vorprüfung, Tübingen  
1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Tübingen  
2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Tübingen  
2000 - 2001 Praktisches Jahr: Universitätsklinik Tübingen  
(Wahlfach: Pädiatrie)  
16.11.2001 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Tübingen  
2003 - 2004 Ärztin im Praktikum, Universitätskinderklinik Tübingen  
01.07.2004 Vollapprobation als Ärztin  
1999 - 2002 Stipendiatin der Stiftung zur Förderung körperbehinderter Hochbegabter, Vaduz