

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie,  
Diabetologie, Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Analyse von Einflussfaktoren auf zerebrale Fluss- und  
Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf**

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

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

**vorgelegt von**

**Hilsdorf, Annalena, geb. Bornheimer**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Roder

Tag der Disputation: 28.11.2023

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Abkürzungsverzeichnis .....	IX
1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen der strukturellen Gehirnentwicklung und der Einfluss von Alter und Geschlecht .....	1
1.1.1 Strukturelle pränatale und kindliche Gehirnentwicklung.....	1
1.1.2 Strukturelle Gehirnentwicklung in der Adoleszenz .....	3
1.1.3 Strukturelle Gehirnentwicklung und Alterungsprozesse im Erwachsenenalter.....	4
1.2 Zerebrale Blutversorgung .....	5
1.2.1 Blutversorgung des Kortex.....	5
1.2.2 Aktueller Wissensstand zur Entwicklung der zerebralen Flussvolumina .....	6
1.3 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der zerebralen Blutflussvolumina.....	7
1.4 Grundlagen der Farbduplexsonographie.....	7
1.4.1 Methodik der Farbduplexsonographie.....	8
1.4.1.1 B-Bild.....	8
1.4.1.2 Dopplersonographie.....	8
1.4.1.3 PW- und CW-Doppler .....	9
1.4.2 Berechnung des Flussvolumens .....	9
1.5 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der zerebralen Gewebevolumina.....	10
1.6 Physikalische Grundlagen der MRT .....	10
1.6.1.1 T <sub>1</sub> Wichtung.....	11

1.6.1.2	Ortskodierung.....	12
1.7	Fragestellung.....	12
2.	Material und Methoden.....	14
2.1	Kollektiv .....	14
2.1.1	Sonographie-Kohorte (Datensatz 1).....	14
2.1.2	MRT- Kohorte (Datensatz 2).....	14
2.2	Untersuchungsmethoden .....	15
2.2.1	Farbduplexsonographie zur Bestimmung der Flussvolumina .....	15
2.2.2	Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Gewebevolumina.....	17
2.3	MRT Datenvorverarbeitung .....	17
2.3.1	Bias Correction.....	17
2.3.2	Segmentierung und Normalisierung.....	17
2.3.3	Modulierung.....	19
2.3.4	Qualitätskontrolle.....	20
2.3.5	Region of Interest Analyse .....	20
2.4	Festlegung der neonatalen Startpunkte (Datensatz 1).....	20
2.5	Festlegung der neonatalen Startpunkte (Datensatz 2).....	21
2.6	Datenanalyse.....	22
2.7	Berechnung der relativen Gewebevolumina.....	23
2.8	Statistische Methoden .....	24
3.	Ergebnisse .....	25
3.1	Flussvolumina im Lebenszeitverlauf.....	25
3.1.1	Zerebrales Gesamtflussvolumen.....	25
3.1.2	Flussvolumina der Aa. carotides internae .....	26
3.1.3	Flussvolumina der Aa. vertebrales.....	27

3.1.4	Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet.....	28
3.1.5	Geschlechterunterschiede der Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet.....	29
3.2	Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf.....	30
3.2.1	Absolutes Gewebevolumen der globalen grauen Substanz.....	30
3.2.2	Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien ...	31
3.2.3	Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der vorderen Hirnarterien.....	32
3.2.4	Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der mittleren Hirnarterien.....	33
3.2.5	Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der hinteren Hirnarterien.....	34
3.3	Zusammenhang von Fluss- und Gewebevolumina .....	35
3.3.1	Zerebraler Fluss/Gewebevolumen der globalen grauen Substanz	36
3.3.2	Zerebraler Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebietes im Seitenvergleich.....	37
4.	Diskussion.....	39
4.1	Kohorten .....	39
4.2	Untersuchungsmethoden und -analysen.....	40
4.3	Flussvolumina im Lebenszeitverlauf.....	41
4.3.1	Zerebrales Gesamtflussvolumen.....	41
4.3.2	Flussvolumina der Aa. carotides internae und der Aa. vertebrales	44
4.3.3	Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet.....	46

4.3.4	Geschlechterunterschiede der Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet.....	46
4.4	Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf.....	47
4.4.1	Absolutes Gewebevolumen der globalen grauen Substanz.....	47
4.4.2	Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien ...	50
4.4.3	Relative Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien.....	51
4.5	Zusammenhang von Fluss- und Gewebevolumina .....	52
4.5.1	Zerebraler Fluss/Gewebevolumen der globalen grauen Substanz	52
4.5.2	Zerebraler Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebiets im Seitenvergleich.....	54
4.6	Limitationen .....	54
4.7	Schlussfolgerungen .....	55
5.	Zusammenfassung.....	58
6.	Literaturverzeichnis .....	60
7.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	72
8.	Veröffentlichungen .....	73
	Danksagung.....	74
	Anhang.....	75

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Iterativer Prozess der DARTEL Template Erstellung.....	19
Abbildung 2: Zerebrales Gesamtflussvolumen im Lebenszeitverlauf .....	26
Abbildung 3: Flussvolumina der Aa. carotides internae im Lebenszeitverlauf..	27
Abbildung 4: Flussvolumina der Aa. vertebrales im Lebenszeitverlauf.....	28
Abbildung 5: Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet im Lebenszeitverlauf und im Geschlechtervergleich .....	29
Abbildung 6: Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz im Lebenszeitverlauf.....	31
Abbildung 7: Absolute Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA im Lebenszeitverlauf.....	32
Abbildung 8: Versorgungsgebiete der ACA und deren relative Gewebevolumina .....	33
Abbildung 9: Versorgungsgebiete der MCA und deren relative Gewebevolumina .....	34
Abbildung 10: Versorgungsgebiete der PCA und deren relative Gewebevolumina .....	35
Abbildung 11: Zerebraler Fluss/Gewebevolumen im Lebenszeitverlauf.....	36
Abbildung 12: Zerebraler Fluss/Gewebevolumen im Geschlechtervergleich ...	37
Abbildung 13: Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebietes im Seitenvergleich .....	37

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der Sonographie- Kohorte.....	14
Tabelle 2: Charakteristika der MRT-Kohorte .....	15
Tabelle 3: Neonatale Startpunkte der Flussvolumina .....	21



## Abkürzungsverzeichnis

ACA:	Arteria cerebri anterior
ASL:	Arterial Spin Labeling
B-Bild:	Brightness Mode Bild
CBFV:	Zerebrales Blutflussvolumen
CMIND:	Cincinnati MR Imaging of NeuroDevelopment
CSF:	Cerebrospinalflüssigkeit
CT:	Computertomographie
CW:	Continous wave
fCONN:	1000 Functional Connectomes Project
FV:	Flussvolumen
GM:	Graue Substanz
ICA:	Arteria carotis interna
IXI:	Information eXtraction from Images
MCA:	Arteria cerebri media
MRT:	Magnetresonanztomographie
PCA:	Arteria cerebri posterior
PRF:	Pulse repetition frequency
PW:	Pulse wave
ROI:	Region of Interest
SSW:	Schwangerschaftswoche
TAV:	Time averaged flow velocity
TE:	Echozeit
TPM:	Tissue Probability Map
TR:	Repetitionszeit
VA:	Arteria vertebralis
WM:	Weißer Substanz

## **1. Einleitung**

### **1.1 Grundlagen der strukturellen Gehirnentwicklung und der Einfluss von Alter und Geschlecht**

Das menschliche Gehirn unterliegt sowohl prä- als auch postnatal rasanten strukturellen und funktionellen Entwicklungsprozessen. Die wissenschaftliche Untersuchung und Darstellung dieser Entwicklungsprozesse stellen uns immer noch vor große Herausforderungen.

Klassische Methoden wie makroanatomische und histologische Ansätze haben natürlich auch weiterhin ihre Berechtigung. Allerdings sind pädiatrische Datensätze in entsprechenden Datenbanken unterrepräsentiert. Die histologische Untersuchung von Gehirnstrukturen und Gewebe lässt außerdem zwar eine genaue Analyse des Gewebes in unterschiedlichen Entwicklungsstadien zu und ist auch weiterhin für die Grundlagenforschung unerlässlich. Die Histologie ist allerdings ein hochinvasives Verfahren bzw. kann nur post mortem angewandt werden. Zudem stammen viele histologische Erkenntnisse der Gehirnentwicklung von Nagern, die zwar in vielen Aspekten übertragbar sind, allerdings nicht in allen (Bystron et al., 2008).

Mithilfe nichtinvasiver Untersuchungsmethoden, wie der Sonographie und der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich mittlerweile große (auch pädiatrische und gesunde) Kohorten untersuchen und dynamische Prozesse in der Gehirnentwicklung darstellen (Formica & Silvestri, 2004). Dies ermöglicht es, die komplexen Prozesse, die unsere Sprache, Perzeption, Gedanken und unser Verhalten bestimmen, im Kontext der normalen wie gestörten menschlichen Entwicklung besser zu verstehen.

#### **1.1.1 Strukturelle pränatale und kindliche Gehirnentwicklung**

Die Entwicklung des zentralen Nervensystems ist durch mehrere synchronisierte Prozesse gekennzeichnet, wobei einige dieser Prozesse bei Geburt abgeschlossen sind, andere wiederum bis ins Erwachsenenalter andauern.

Die Entwicklung des zentralen Nervensystems beginnt bereits 2-3 Wochen nach der Konzeption des Fötus mit der Entstehung und dem Verschluss des Neuralrohrs (Bystron et al., 2008). In den folgenden Wochen entsteht aus dem Neuralrohr das komplette zentrale Nervensystem. In den proliferativen Zonen entstehen Neuronen, welche sich in der 12. bis 20. Schwangerschaftswoche (SSW) vervielfältigen und an ihren Platz am Kortex migrieren (Bystron et al., 2008). Ab der 27. SSW kann bereits eine Reduktion des Volumens der proliferativen Zone gesehen werden (Vasung et al., 2019). Nach der Migrationsphase spielen Apoptose und ‚Pruning‘-Prozesse eine große Rolle, wobei sich die Anzahl der Neuronen in der 4. postnatalen Woche halbiert im Vergleich zur 24. SSW (Lenroot & Giedd, 2006).

Von der 30. bis zur 40. SSW nimmt das Gesamthirnvolumen deutlich zu, wobei der Hauptanteil des Wachstums durch die Zunahme an kortikaler grauer Substanz, und somit Neuronen bedingt ist. Denn die kortikale graue Substanz vervierfacht sich in der Zeitspanne von der 30. bis zur 40. SSW (Hüppi et al., 1998), während sie zwischen der 18. und 40. SSW sogar um das 21-fache zunimmt (Andescavage et al., 2016). Lateralisierungseffekte lassen sich bereits pränatal feststellen, wobei die linke Hemisphäre größere Volumina der grauen Substanz aufweist, als die Rechte (Andescavage et al., 2016). Postnatal setzt sich dieser Trend fort, mit größeren Gewebevolumina der grauen Substanz links (Gilmore et al., 2007). Bezüglich der weiteren Entwicklung der Lateralisierungseffekte in Kindheit und Adoleszenz liegen allerdings weniger Daten vor, und die Frage, wann und inwiefern sich die Lateralisierungseffekte der Gewebevolumina der grauen Substanz verschieben, kann noch nicht abschließend beantwortet werden.

Geschlechterunterschiede bezüglich der Gewebevolumina der grauen Substanz bestehen pränatal noch nicht (Andescavage et al., 2016). In den ersten Lebenswochen postnatal lassen sich dann aber bereits Geschlechterunterschiede darstellen, wobei Jungen größere Gewebevolumina der grauen Substanz aufweisen (Dean et al., 2018; Gilmore et al., 2007). Dieser Unterschied besteht über den gesamten Lebenszeitverlauf (Barrick et al., 2005;

Gennatas et al., 2017; Giedd et al., 1996, 1999; Gilmore et al., 2007; Good et al., 2001a; Groeschel et al., 2010; Wilke et al., 2007).

Die kortikale Gyrierung beginnt bereits in der 15. SSW und ist größtenteils bis zur Geburt abgeschlossen, wobei sie postnatal noch an Komplexität zunimmt (Levine & Barnes, 1999).

Einen weiteren wichtigen Prozess stellt die Synaptogenese dar, welche um die 20. SSW beginnt. Die Dichte der Synapsen nimmt nach Geburt sehr schnell zu und erreicht im visuellen und auditiven Kortex innerhalb weniger Lebensmonate sein Maximum. Der Gipfel der Synaptogenese wird bereits im Alter von 1-2 Jahren erreicht. Die Dichte der Synapsen nimmt dann sukzessive ab, bis im Alter von 16 Jahren ein adultes Niveau erreicht wird, welches dann stabil über den Lebenszeitverlauf bleibt (Huttenlocher, 1979).

Die Myelinisierung ist ein weiterer Prozess der Entwicklung des zentralen Nervensystems, welcher in der 29. SSW beginnt und bis ins Erwachsenenalter noch nicht abgeschlossen ist. Sie läuft von inferior nach superior und von posterior nach anterior ab (Inder & Hüppi, 2000), wobei die Myelinisierung erst in sensorischen Faserbahnen, dann in motorischen und Assoziationsbahnen abläuft (Huttenlocher, 2002).

### **1.1.2 Strukturelle Gehirnentwicklung in der Adoleszenz**

In der Adoleszenz finden vielfältige Reifungsprozesse des Gehirns statt. Während bei anderen Primaten die Reifungsprozesse schon abgeschlossen sind, ist die Entwicklung beim Menschen heterochron. Höhere Assoziationsareale wie der präfrontale Kortex reifen demnach beim Menschen später aus, als beispielsweise der visuelle und auditive Kortex (Lebel & Beaulieu, 2011). Diese spät-maturierenden Areale sind für das Abschätzen von Risiken, Empathie und Handlungskontrolle zuständig.

Außerdem finden ‚Pruning‘-Prozesse statt, mittels welcher bisher wenig oder ungenutzte Synapsen eliminiert werden.

Zudem werden die Gliazellen reduziert und die Myelinisierung der Axone, vor allem der Oligodendrozyten nimmt weiter zu, welches eine schnellere Informationsweiterleitung zulässt. Diese Prozesse führen bereits zu einer Abnahme der grauen Substanz und Zunahme der weißen Substanz in der Adoleszenz (Lebel & Beaulieu, 2011; Mills et al., 2016).

### **1.1.3 Strukturelle Gehirnentwicklung und Alterungsprozesse im Erwachsenenalter**

Nach Abschluss der Adoleszenz und Eintritt in das Erwachsenenalter stellt sich die Frage, wann die Gehirnentwicklung endet und wann Alterungsprozesse beginnen.

Während im Erwachsenenalter das Gewebivolumen der grauen Substanz stetig abnimmt (Fotinos et al., 2005; Resnick et al., 2003, 2000; Smith et al., 2007) ist die Entwicklung der weißen Substanz nicht völlig klar. Einige Studien konnten primär eine Zunahme der Gewebivolumina der weißen Substanz bis zur 4. Lebensdekade und erst danach eine stetige Abnahme zeigen (Fotinos et al., 2005; Lebel & Beaulieu, 2011; Sowell et al., 2003). Dies würde für Myelinisierungsprozesse bis ins mittlere Erwachsenenalter sprechen, wie sie auch in histologischen Studien gesehen werden konnten (Benes et al., 1994). Andere Studien berichten von einem stetigen Abfall des Gewebivolumens der weißen Substanz im Erwachsenenalter (Lemaître et al., 2005; Resnick et al., 2003, 2000), während andere gar keinen Abfall des Gewebivolumens der weißen Substanz in ihren Kohorten sehen (Good et al., 2001a; Sato et al., 2003; Smith et al., 2007; Sullivan et al., 2004; Taki et al., 2004). Allerdings sind die Studien mit sehr unterschiedlichen Kohorten und Altersspannen durchgeführt worden, was eine Vergleichbarkeit schwierig macht. Während einige Studien von der 2. Lebensdekade bis ins hohe Erwachsenenalter durchgeführt wurden (Fotinos et al., 2005; Good et al., 2001a; Sato et al., 2003; Sowell et al., 2003; Sullivan et al., 2004; Taki et al., 2004), wurde in anderen Studien nur eine Altersspanne von 15 Jahren betrachtet (Lebel & Beaulieu, 2011; Lemaître et al., 2005; Resnick et al., 2000).

## **1.2 Zerebrale Blutversorgung**

Die graue Substanz ist Hauptempfänger für Sauerstoff und Nährstoffe, vor allem Glucose, was sich in einem hohen metabolischen Bedarf widerspiegelt. Die Blutflussvolumina der grauen Substanz sind konsekutiv daher auch deutlich höher als die Blutflussvolumina der weißen Substanz (Wintermark et al., 2004). Die graue Substanz muss daher als dominanter Faktor für die Blutversorgung des Gehirns angesehen werden, die im Folgenden weiter betrachtet werden soll.

### **1.2.1 Blutversorgung des Kortex**

Die arterielle zerebrale Blutversorgung wird durch die Aa. carotides internae (ICA) und die Aa. vertebrales (VA) sichergestellt. Die beiden Stromgebiete sind durch den Circulus arteriosus miteinander verbunden. Die beiden Aa. vertebrales vereinen sich im Bereich der Pons zur unpaarigen A. basilaris, welche sich wiederum im Bereich des Mesencephalons in die paarige A. cerebri posterior (PCA) aufteilt. Die A. carotis interna teilt sich weiter in die A. cerebri anterior (ACA) und die A. cerebri media (MCA) auf.

Die A. cerebri anterior versorgt Teile des Frontallappens inklusive der Mantelkante und Teile des Parietallappens. Zudem stellt sie die arterielle Blutversorgung des Gyrus cinguli, des Gyrus frontalis superior und medius, sowie des Gyrus prä- und postcentralis.

Die A. cerebri media versorgt im Frontallappen den prämotorischen Kortex, den motorischen Kortex, sowie den inferioren frontalen Gyrus (inkl. dem klassischen Broca Areal) und das Frontale Blickzentrum. Im Parietallappen versorgt sie den primären und sekundären somatosensorischen Kortex und den Gyrus angularis. Im Temporallappen versorgt sie den Gyrus temporalis superior (inkl. dem klassischen Wernicke Areal).

Die A. cerebri posterior versorgt die Unterseite des Okzipital- und des dorsalen Temporallappens und die Area striata.

Die subkortikalen Strukturen sind in den für diese Studie genutzten Masken (s. 2.3.5, S. 20) nicht miteingeschlossen, dementsprechend wird die Blutversorgung der subkortikalen Strukturen hier nicht weiter betrachtet.

### **1.2.2 Aktueller Wissensstand zur Entwicklung der zerebralen Flussvolumina**

Der Blutfluss zum Gehirn stellt ca. 15% des Gesamtflussvolumens des Körpers dar (McClain & Soriano, 2019), obwohl das Gehirn nur ca. 2% des Körpergewichts ausmacht (Dekaban & Sadowsky, 1978). Durch den Blutfluss wird die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen, vor allem Glucose, gewährleistet (Paulson, 2002). Dabei wird deutlich, wie hoch der metabolische Bedarf des Gehirns ist. In der Kindheit ist der Bedarf an Glucose höher als im Erwachsenenalter (Chugani, 1994; Chugani et al., 1987). Dies spiegelt sich auch in den zerebralen Flussvolumina wider, welche ihren Gipfel bereits in der frühen Kindheit erreichen (Schöning & Hartig, 1996; Wu et al., 2016). Das zerebrale Blutflussvolumen macht zu diesem Zeitpunkt bis zu 25% des kardialen Auswurfs aus (McClain & Soriano, 2019).

Die Studienlage ist unklar bezüglich möglicher Geschlechterunterschiede der zerebralen Flussvolumina. In einigen Studien konnten Geschlechterunterschiede dargestellt werden (Satterthwaite et al., 2014; Taki et al., 2011) während in anderen Kohorten keine signifikanten Unterschiede gesehen werden konnten (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning & Hartig, 1996; Wu et al., 2016).

Lateralisierungseffekte des zerebralen Gesamtflussvolumens sind bisher nicht breit untersucht worden, wobei sich in der geringen Datenlage bisher keine signifikanten Differenzen aufzeigen ließen (Scheel et al., 2000b). Seitenvergleichende Analysen im Erwachsenenalter bezogen auf die Stromgebiete der ICA und VA zeigen signifikant höhere Flussvolumina im vorderen Stromgebiet rechts und im hinteren Stromgebiet links (Albayrak et al., 2007; Pfefferbaum et al., 2010).

### **1.3 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der zerebralen Blutflussvolumina**

Die zerebrale Blutversorgung lässt sich mit verschiedenen Methoden darstellen. Die Darstellung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) CT bietet die Möglichkeit, den Bedarf an Glucose in verschiedenen Hirnregionen darzustellen (Ibaraki et al., 2008). Durch die Strahlenbelastung und die Verabreichung einer radioaktiven Substanz ist diese Methode allerdings im pädiatrischen Studiendesign und im Einsatz bei gesunden Probanden aus prinzipiellen Erwägungen heraus ethisch nicht bzw. nur sehr eingeschränkt vertretbar (Strahlenschutzgesetz, §31).

Ohne Strahlenbelastung und ohne den Einsatz radioaktiver Substanzen kommt die Arterial Spin Labeling (ASL) MRT Methode aus. Dabei werden die Protonen des arteriellen Blutflusses magnetisch gekennzeichnet („gelabelt“) und als Tracer genutzt (Petcharunpaisan et al., 2010). Nach kurzer Zeit erfolgt dann die tatsächliche Bilddarstellung, wenn sich das gelabelte arterielle Blut mit ungelabelter Flüssigkeit vermischt hat (Hendrikse et al., 2004).

Dabei müssen die Probanden allerdings für längere Zeit im engen MRT Scanner liegen, was für Kinder und klaustrophobische Probanden schwierig sein kann. Dafür kann der Einsatz sedierender Medikamente notwendig werden, die wiederum den zerebralen Blutfluss beeinflussen (McClain & Soriano, 2019) und ebenfalls im Studiendesign mit gesunden Probanden ethisch fragwürdig sind.

Ein probates Mittel und die von uns gewählte Methode zur Darstellung der zerebralen Blutversorgung ist die Farbduplexsonographie. Sie wird nachfolgend ausführlich erläutert (s. 1.4, S. 7 und 2.2.1, S.15).

### **1.4 Grundlagen der Farbduplexsonographie**

Die Sonographie ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, beruhend auf der Darstellung von Gewebe durch Ultraschallwellen. Die Farbduplexsonographie gilt heute als Standardmethode zur Darstellung der extrakraniellen Gefäße. Sie wird sowohl in Akutsituationen, z.B. bei Verdacht auf



ein zerebrovaskuläres Ereignis (Haq et al., 2017), als auch als Screeningmethode, z.B. bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, angewendet (Cires-Drouet et al., 2017).

#### **1.4.1 Methodik der Farbduplexsonographie**

Die Farbduplexsonographie vereint in sich zwei Methoden der Sonographie, das B-Bild (brightness mode) und die Dopplersonographie. Diese beiden Bilder werden bei der Farbduplexsonographie hochfrequent alternierend dargestellt und ermöglichen somit, dass der Farbausschnitt unabhängig vom B-Bild geschwenkt werden kann (Kaps, 1994).

##### **1.4.1.1 B-Bild**

Das B-Bild wird aufgrund der Impedanzunterschiede verschiedener Gewebeschichten erstellt. Die Zeit, die benötigt wird, bis der reflektierte Ultraschall wieder auf die Sonde trifft (die dann als Empfänger dient), lässt auf verschiedene Tiefen der Gewebe schließen. Die Energie des reflektierten Schalls, die je nach Gewebe unterschiedlich ist, wird durch Graupunkte in abgestufter Helligkeit dargestellt (Kaps, 1994).

##### **1.4.1.2 Dopplersonographie**

Die Dopplersonographie beruht auf dem Doppler-Effekt. Die korpuskulären Bestandteile des Blutes reflektieren den Ultraschall als Funktion ihrer Bewegung. Die Frequenz des Echos ist höher als die Frequenz des Schallpulses, wenn sich das Blut auf den Schallkopf zubewegt. Wenn sich das Blut vom Schallkopf weg bewegt, ist die Frequenz des Echos niedriger (Jenderka & Delorme, 2015). Diese Echofrequenz wird bei der Dopplersonographie farbig kodiert: konventionsgemäß wird auf den Schallkopf zufließendes Blut in Rottönen dargestellt, wegfließendes Blut in Blautönen.

### 1.4.1.3 PW- und CW-Doppler

PW- und CW-Doppler stellen unterschiedliche Dopplerverfahren dar. Während beim CW-Doppler (continuous wave), wie der Name bereits impliziert, über zwei piezoelektrische Sonden kontinuierlich Signale ausgesendet und empfangen werden, werden beim PW-Doppler (pulsed wave) Signal und Empfang alternierend über den gleichen Kristall abgegeben bzw. empfangen. Über den CW-Doppler empfängt man somit zwar kontinuierlich Doppler Signale, erhält allerdings keine Tiefenzuordnung des Gefäßes.

Für die Farbduplexsonographie wird der PW-Doppler verwendet. Dieser bedient sich dem Puls-Echo Prinzip. Das bedeutet, dass nach der Aussendung von bestimmten Frequenzen die Sonde auf Empfang umgestellt wird, um die eintreffenden Echos zu empfangen. Die Frequenz der Signalaussendungen lässt sich über die ‚pulse repetition frequency‘ (PRF) steuern und kann je nach Geschwindigkeit des Blutflusses angepasst werden (Mellies, 2016). Der PW-Doppler ermöglicht daher eine Tiefenzuordnung und eignet sich dementsprechend gut für die Farbduplexsonographie. Zudem lässt sich sowohl der Beschallungswinkel, als auch der Gefäßverlauf einfügen, was eine automatische Winkelkorrektur und somit eine Berechnung der absoluten Flussgeschwindigkeiten ermöglicht (Jenderka & Delorme, 2015).

### 1.4.2 Berechnung des Flussvolumens

Um das Flussvolumen zu bestimmen, müssen folgende Parameter in der Farbduplexsonographie erhoben werden:

d: Durchmesser des Gefäßes

TAV: Time averaged flow velocity

Der pulsatile arterielle Fluss wird über 3- 5 kardiale Zyklen gemessen. Dabei wird das parabolische Flussprofil im Gefäß in einen Stempelfluss umgewandelt, indem das Integral über die mittleren Flussgeschwindigkeiten der Pulszyklen gebildet wird. Dies bezeichnet man als „time averaged flow velocity“ (TAV). Das

Flussvolumen (FV) wird dann aus TAV und dem Gefäßquerschnitt (A) berechnet, der wiederum aus dem Durchmesser des Gefäßes resultiert.

$$FV = TAV \times A = TAV \times [(d/2)^2 \times \pi]$$

Diese Messung muss für jedes Gefäß separat durchgeführt werden. Das gesamte zerebrale Blutflussvolumen (CBFV) lässt sich dann als Summe der Flussvolumina der ICA und VA beidseits bestimmen.

## **1.5 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der zerebralen Gewebevolumina**

Die zerebralen Gewebevolumina lassen sich mit verschiedenen Untersuchungsmethoden darstellen. Die Computertomographie (CT) ist die Untersuchungsmethode der Wahl in Akutsituationen und Notfällen, wie beispielsweise einer akuten intrazerebralen Hämorrhagie. Sie kann schnell durchgeführt werden und ist weniger anfällig für Bewegungsartefakte des Patienten. Allerdings sind die Patienten einer Strahlenexposition ausgesetzt und die CT liefert einen schlechteren Weichteilgewebekонтраст als die Magnetresonanztomographie (Chalela et al., 2007). Die MRT stellt die Untersuchungsmethode der Wahl für hochauflösende Weichteiluntersuchungen dar. Sie ermöglicht eine nichtinvasive detaillierte Darstellung des Gehirns ohne Strahlenbelastung und macht sie damit zum Goldstandard, insbesondere im pädiatrischen Setting und bei wissenschaftlichen Studien (Tocchio et al., 2015). Als die in dieser Arbeit gewählte Untersuchungsmethode zur Darstellung der zerebralen Gewebevolumina wird die MRT nachfolgend ausführlich erläutert.

## **1.6 Physikalische Grundlagen der MRT**

Die MRT macht sich das Phänomen der Kernresonanz zunutze, welches Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl, (und somit auch Wasserstoffatome) zeigen. Diese haben eine elektrische Ladung und zeigen eine spontane Rotation um sich selbst, den sogenannten Kernspin. Ohne Einwirkung eines äußeren

Magnetfeldes richten sich die Protonen willkürlich aus. Wirken nun aber starke Magnetfelder (wie im Falle des supraleitenden Magneten des MR-Tomographen) auf die Wasserstoffatome, richten diese sich in geringen Teilen parallel (häufiger, da energetisch günstiger) oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Zudem führen die Protonen eine Kreiselbewegung (Präzession) aus, in einer gewissen Geschwindigkeit (Präzessionsfrequenz), welche vom äußeren Magnetfeld abhängig ist und anhand der Larmorgleichung bestimmt werden kann (Amaro & Barker, 2006). Die Magnetisierung entlang des supraleitenden Magneten wird als Längsmagnetisierung bezeichnet. Im Weiteren erfolgt durch einen Hochfrequenzimpuls in gleicher Präzessionsfrequenz eine Energieübertragung auf die Protonen. Es erfolgt dadurch eine Umleitung der Ausrichtung der Protonen in die Transversalebene. Dies wird als Transversalmagnetisierung bezeichnet. Endet nun der Hochfrequenzimpuls, nimmt die Transversalmagnetisierung wieder ab und die Längsmagnetisierung wieder zu. Durch die Abgabe von Energie, fallen die Protonen wieder auf ein niedrigeres Energieniveau ab. Dies wird auch als Spin-Gitter-Relaxation oder Longitudinalrelaxation bezeichnet. Die Zeit, die benötigt wird um 63% der Longitudinalmagnetisierung wieder zu erreichen, bezeichnet man als  $T_1$  Relaxationszeit (Plewes & Kucharczyk, 2012).

Die Transversalrelaxation wird durch die  $T_2$  Relaxation beschrieben. Sie läuft generell schneller ab als die  $T_1$  Relaxation. Während der Transversalrelaxation verlieren die Protonen ihre Phasenkohärenz und tauschen Energie untereinander aus, was auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird (Plewes & Kucharczyk, 2012).

### **1.6.1.1 $T_1$ Wichtung**

Für die Wichtung der Sequenzen sind die Repetitionszeit (engl. repetition time, TR) und die Echozeit (engl. echo time, TE) entscheidend. Die TR beschreibt die Zeitspanne, die zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen liegt, die TE die Zeit, die zwischen Hochfrequenzimpuls und empfangenem Signal liegt.

Um eine (in dieser Arbeit verwendete)  $T_1$  gewichtete MRT-Sequenz zu erhalten, werden sowohl eine kurze TR als auch eine kurze TE gewählt. Bedingt durch die kurze TR befinden sich unterschiedliche Gewebe in unterschiedlichen Stadien der Longitudinalrelaxation und sind damit nur bedingt bereit zur Anregung durch den nächsten HF Impuls. Da beispielsweise Fett eine kürzere Zeitspanne zur longitudinalen Relaxation benötigt als Cerebrospinalflüssigkeit (CSF), stellt sich dieses in der  $T_1$  Wichtung hell und CSF dunkel dar.

### **1.6.1.2 Ortskodierung**

Eine Ortskodierung und eine Schichtwahl müssen vorgenommen werden, um die generierten Signale örtlich zu differenzieren. Dafür werden Gradientenspulen in den drei Achsen eingesetzt. Diese Gradientenspulen ermöglichen es nun, dass die Protonen in den unterschiedlichen Schichten und Achsen nicht mit der gleichen Larmorfrequenz präzedieren und eine Phasenverschiebung und Frequenzverschiebung entsteht. Dadurch können einzelne Volumenelemente charakterisiert werden, diese nennt man Voxel. Durch Fouriertransformationen, die für die einzelnen Achsen berechnet werden, kann man die Signale örtlich kodieren.

## **1.7 Fragestellung**

Eine große Anzahl an Studien untersuchte bisher die Gewebevolumina der grauen Substanz in verschiedenen Lebensabschnitten, eine geringere Anzahl an Studien beschäftigte sich hingegen mit den zerebralen Flussvolumina. Bisher wurden die physiologischen Zusammenhänge der Flussvolumina und Gewebevolumina mittels Sonographie *und* MRT aber in keiner Studie untersucht. Zudem sind in vielen Studien die untersuchten Lebensabschnitte auf kleinere Altersbereiche beschränkt, was zu einer Fehlinterpretation der Dynamiken im Lebenszeitverlauf führen kann. Solche Daten wären aber von enormer Wichtigkeit, um die normale Entwicklung genauer zu beschreiben, und damit

auch Abweichungen von derselben frühzeitig zu erkennen, richtig einzuordnen und schlussendlich ggf. auch frühzeitig intervenieren zu können.

Das Ziel dieser Arbeit war daher die Darstellung der physiologischen Veränderungen von zerebralen Fluss- und Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf. Wir untersuchten hierfür in einer sehr großen MRT-Kohorte (zur Analyse der Gewebevolumina der grauen Substanz) und in einer großen Farbduplex-Kohorte (zur Analyse der zerebralen Flussvolumina) die Veränderungen im Lebenszeitverlauf. Die Haupthypothese war, dass sich die Lebenszeitverläufe der Fluss- und Gewebevolumina ähneln. Den Gipfel der Gewebevolumina erwarteten wir in der mittleren Kindheit bis Präadoleszenz, zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr (Lenroot et al., 2007; Tanaka et al., 2012; Wilke et al., 2007). Wir gingen von einer zeitlich engen Korrelation des Gipfels der Flussvolumina zum Gipfel der Gewebevolumina aus, unter dem Vorbehalt, dass für die zerebralen Flussvolumina keine breite Datenlage in der Literatur vorliegt. Zudem untersuchten wir in explorativen Analysen Geschlechterunterschiede, sowie Lateralisierungseffekte bezogen auf die Gesamtfluss- und Gewebevolumina, wie auch bezogen auf die Stromgebiete der ICA und VA, sowie der ACA, MCA und PCA.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Kollektiv

#### 2.1.1 Sonographie-Kohorte (Datensatz 1)

In Datensatz 1 wurden die sonographisch erhobenen Daten von 171 Probanden im Alter von 40-1044 Monaten (3-87 Jahren) eingeschlossen. In der pädiatrischen Kohorte konnten die Messungen von 93 Kindern eingeschlossen werden, 44 davon waren weiblich (25.7%), 49 männlich (28.7%). In die Kohorte der Erwachsenen konnten 39 (22.8%) männliche, sowie 39 (22.8%) weibliche Probanden eingeschlossen werden (siehe Tabelle 1, S. 14).

Ausschlusskriterien für die Datenaufnahme waren neurologische, zerebrovaskuläre oder kardiale Vorerkrankungen, sowie sonographisch darstellbare Plaques im Sinus carotis. Alle Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Tübingen von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning & Hartig, 1996).

**Tabelle 1: Charakteristika der Sonographie- Kohorte**

Das Alter in Monaten ist als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben

	<b>n</b>	<b>Alter [Monate]</b>	<b>Altersrange [Monate]</b>
<b>Mädchen</b>	44	128.2 $\pm$ 50.1	40 - 215.8
<b>Jungen</b>	49	123 $\pm$ 50.6	40 - 210
<b>Frauen</b>	39	622.2 $\pm$ 229.5	240 - 1020
<b>Männer</b>	39	623.4 $\pm$ 226.8	252 - 1044
<b>Gesamt</b>	171	352.3 $\pm$ 295.0	40 - 1044

#### 2.1.2 MRT- Kohorte (Datensatz 2)

In Datensatz 2 konnten die T<sub>1</sub> MRT Bilder von 1348 gesunden Probanden im Alter von 24-1036 Monaten (2-86 Jahren) eingeschlossen werden. Da die magnetische Feldstärke Einfluss auf die nach Vorverarbeitung entstehenden ‚Tissue Probability Maps‘ hat (Jovicich et al., 2009; West et al., 2013; Wilke et al.,

2014) wurden nur Datensätze eingeschlossen, die an 3T MR Geräten erhoben wurden.

Erhoben wurden diese Daten als Teil der *Cincinnati MR Imaging of Neurodevelopment* study (C-MIND), der *1000 functional connectome* study (fCONN) und der *Information eXtraction from Images* study (IXI). Die pädiatrischen Daten wurden in der C-MIND und in der fCONN Studie erhoben, die Daten der Erwachsenen in der fCONN, sowie der IXI Studie. Es wurden 216 Kinder und Jugendliche eingeschlossen [112 Mädchen (8,3%) und 104 Jungs (7,7%)], sowie 1132 Erwachsene [634 Frauen (47,0%) und 498 Männer (36,9%)]. Weitere demographische Details der MRT-Kohorte finden sich in Tabelle 2 (S.15). Um eine vollständige Transparenz bezüglich der genutzten Datensätze herzustellen sind die IDs der eingeschlossenen Datensätze im Anhang eingefügt.

**Tabelle 2: Charakteristika der MRT-Kohorte**

Das Alter, sowie die Voxelgröße sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

	n	Geschlecht [w/m]	Alter [Monate]	Altersrange [Monate]	Voxelgröße [mm <sup>3</sup> ]
<b>C MIND</b>	199	111/88	105.8 $\pm$ 52.1	24 - 226	1.0 $\pm$ 0
<b>fCONN</b>	767	416/351	329.1 $\pm$ 156. 4	96 - 1020	1.06 $\pm$ 0.01
<b>IXI</b>	382	219/163	591.3 $\pm$ 197. 0	240 - 1036	1.30 $\pm$ 0.3
<b>Gesamt</b>	1348	746/602	370.5 $\pm$ 224. 6	24 - 1036	1.19 $\pm$ 0.3

## 2.2 Untersuchungsmethoden

### 2.2.1 Farbduplexsonographie zur Bestimmung der Flussvolumina

Mithilfe der Farbduplexsonographie wurde das zerebrale Gesamtf Flussvolumen (engl. cerebral blood flow volume: CBFV) bestimmt. Gemessen wurde im Originaldatensatz der Blutfluss in den extrakraniellen Zerebralarterien (Arteria carotis interna und Arteria vertebralis), sowie in der A. carotis communis und der A. carotis externa jeweils beidseits. In unsere weiteren Analysen wurden allerdings nur die Flussvolumina der A. carotis interna und der A. vertebralis eingeschlossen, da nur diese zur Hirndurchblutung beitragen. Die Untersuchung



wurde durchgeführt wie bereits beschrieben in (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning et al., 1994; Schöning & Hartig, 1996). Sie dauerte circa 15-20 Minuten und wurde bei Kindern und Erwachsenen im ruhigen oder schlafenden Zustand durchgeführt. Die Probanden lagen in Rückenlage mit zur kontralateralen Seite um  $10^\circ$  geneigtem Kopf zur Untersuchung der A. vertebralis (VA) und um  $25-40^\circ$  zur Untersuchung der A. carotis interna (ICA). Zur Ultraschalluntersuchung wurde ein Computersonographiegerät mit Linearschallkopf (7.0 MHz, Acuson 128XP10 Mountain View, CA) genutzt. Der Blutfluss der ICA wurde mindestens 1,5-2 cm oberhalb der Bifurkation der A. carotis communis, der Fluss in der VA wurde im V2 Segment, zwischen den Halswirbelkörpern C4 und C5 gemessen. Der luminale Durchmesser des Gefäßes zwischen den beiden tunicae intimae wurde durch ein hochauflösendes B-Bild zweimal bestimmt und der Mittelwert daraus als Durchmesser für die weiteren Berechnungen genutzt. Das Doppler-Bild wurde dann über das Gefäß gelegt. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass sowohl die volle Breite des Gefäßes erfasst wurde als auch, dass kein bidirektionaler Fluss zu erkennen war, was auf einen gestörten Blutfluss hindeuten würde. Der Beschallungswinkel betrug zwischen  $25^\circ$  und  $50^\circ$  in der ICA und  $40^\circ$  und  $55^\circ$  in der VA und wurde so gering wie möglich gehalten, um die Strömungsverhältnisse optimal darzustellen und Messfehler zu vermeiden. Das Doppler-Signal wurde evaluiert und bei 5-sekündiger Stabilität ausgewertet. Das Flussvolumen (FV) wurde anhand der TAV und des Gefäßdurchmessers (d) bzw. des Gefäßquerschnitts (A) errechnet, wie oben bereits beschrieben (s. 1.4.2, S. 8).

Folgende Parameter wurden somit bestimmt:

- Flussvolumen der ICA links und rechts, sowie errechnetes Gesamtflussvolumen der ICA (= vorderes Stromgebiet)
- Flussvolumen der VA links und rechts, sowie errechnetes Gesamtflussvolumen der VA (= hinteres Stromgebiet)
- Zerebrales Gesamtflussvolumen (CBFV), errechnet aus den Flussvolumina der ICA und VA

### **2.2.2 Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Gewebevolumina**

Insgesamt konnten final 1348 hochauflösende strukturelle 3D MRT Datensätze eingeschlossen werden (s. Tabelle 2, S. 15). Alle beinhalteten T<sub>1</sub> gewichtete Sequenzen des gesamten Gehirns und wurden an 3T MR Geräten erhoben. Die Erhebung der MRT Daten an verschiedenen pädiatrischen und neurologischen Zentren hatte eine Mehrzahl an Messprotokollen zur Folge. Diese sind einsehbar unter ([http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/fcpClassic/FcpTable.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/fcpClassic/FcpTable.html), <http://brain-development.org/ixi-dataset/>, <https://cmind.research.cchmc.org/>).

## **2.3 MRT Datenvorverarbeitung**

Um die MRT Datensätze vergleichen und analysieren zu können, müssen diese vorverarbeitet werden. Dafür werden mehrere Schritte durchlaufen. Die Vorverarbeitung der Datensätze wurde mit SPM12 (University College London, UK) und der CAT12 Toolbox (Gaser und Dahnke, verfügbar unter <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) innerhalb von Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) durchgeführt.

### **2.3.1 Bias Correction**

Die T<sub>1</sub> Bilder wurden zuerst einer ‚Bias Correction‘ unterzogen. Das Bias entsteht durch Magnetfeldstörungen während der Messung, und kann zu einer fehlerhaften Vorverarbeitung führen, weshalb es primär korrigiert wird (Juntu et al., 2005). Diese Bias-Korrektur erfolgt in SPM im Rahmen des Segmentierungs- und Normalisierungsschrittes (s. 2.3.2, S. 17).

### **2.3.2 Segmentierung und Normalisierung**

Die Normalisierung beschreibt die Anpassung der T<sub>1</sub> Bilder an ein Referenzgehirn (Template). Dafür werden die MRT Bilder der Probanden so in allen 3 Achsen (x, y, z) verschoben, rotiert und skaliert, dass sie dem (meist primär größeren) Referenzgehirn entsprechen. Dies wird als lineare

Normalisierung bezeichnet. In einem weiteren Schritt, der nicht-linearen Normalisierung, werden die Bilder außerdem regional verzerrt, um noch genauer an das Template angepasst zu werden.

Die Segmentierung entspricht der Gewebeklassifizierung, die an den Bildern vorgenommen wird. Dafür wird mithilfe des ‚Unified Segmentation Approaches‘ (Ashburner & Friston, 2005) die Gewebeklassifizierung und Registrierung in einem Schritt bearbeitet. Im selben Schritt erfolgt auch die Inhomogenitäts-Korrektur.

Um Segmentierung und Normalisierung vornehmen zu können, bedarf es eines Referenzgehirns. In der Vergangenheit wurden einige Referenzgehirne zur Verfügung gestellt, angefangen mit der Arbeit von Talairach und Tournoux, über mehrere Templates im sogenannten MNI Raum. Allerdings blieb die Problematik, dass die Nutzung eines Referenzgehirns, welches mithilfe der Bilder gesunder Probanden mittleren Alters erstellt wurde, bei ungewöhnlichen Gruppen (z.B. Kindern oder älteren Menschen) zu erheblichem Bias führen kann (Hoeksma et al., 2005; Wilke et al., 2003, 2002).

Um diese Problematik zu umgehen, wurde zur Template Erstellung die Cerebromatic Toolbox (Wilke et al., 2017) genutzt. Die Cerebromatic Toolbox nutzt statistische Regressionsmodelle, um ein Template zu generieren. Dies eröffnet die Möglichkeit demographische (Alter und Geschlecht), sowie technische (Feldstärke und Bildqualität) Unterschiede mit einzuberechnen (Wilke, 2018; Wilke et al., 2017)

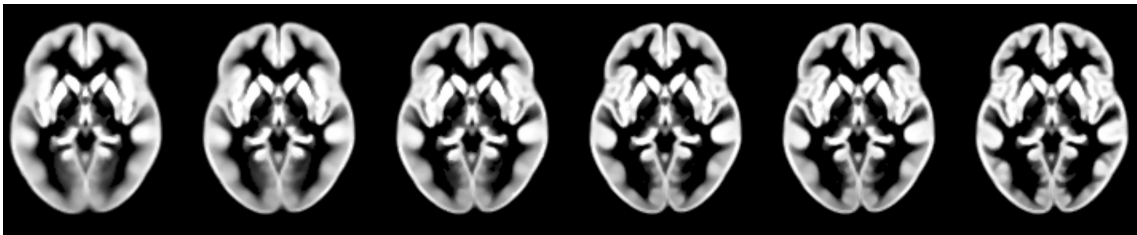
Die Cerebromatic Toolbox erstellt ein gruppenspezifisches Template mit 6 Gewebeklassen (graue Substanz, weiße Substanz, Liquor, Knochen, Weichteilgewebe und Hintergrund), die in einer ‚Tissue Probability Map‘ (TPM) zusammengefasst werden. Im Verlauf werden nun alle  $T_1$  Aufnahmen auf diese TPM normalisiert und dabei segmentiert.

Aus diesen nun segmentierten und normalisierten Bildern wird ein DARTEL Template erstellt (Ashburner, 2007), wobei die Templates mit jeder Iteration schärfer definiert sind (siehe Abbildung 1, S. 19). Auch die Erstellung des

DARTEL Templates erfolgte unter Zuhilfenahme der Cerebromatic Toolbox. Die  $T_1$  Bilder der Probanden werden im Rahmen der Vorverarbeitung iterativ auf die DARTEL Templates segmentiert und normalisiert.

Im weiteren Verlauf werden die Bilder iterativ noch weiteren Vorverarbeitungsschritten unterzogen, wie der ‚Local Adaptive Segmentation‘ und dem ‚Skull-Stripping‘.

Die Signalintensität der grauen Substanz kann in unterschiedlichen Hirnregionen variieren, was zur Unterschätzung der Gewebelumina der grauen Substanz führen kann (Haacke et al., 2005). Dies wird durch die ‚Local Adaptive Segmentation‘ detektiert und korrigiert. Durch das ‚Skull-Stripping‘ und den ‚Cleanup‘-Vorgang werden Knochen, Meningen und Blutgefäße aus den Bildausschnitten entfernt.



**Abbildung 1: Iterativer Prozess der DARTEL Template Erstellung**

Von links nach rechts stellt sich das Template immer schärfer definiert dar.

### 2.3.3 Modulierung

Aufgrund des nicht-linearen und damit regionalen Normalisierungsverfahrens, in dem die Bilder in einzelnen Regionen unterschiedlich verzerrt, gestreckt oder gestaucht werden, lassen sich die Gewebelumina nicht mehr einfach berechnen. Um dies wieder zu ermöglichen, müssen die Bilder mithilfe der Jacobi-Determinante reskaliert werden (Good et al., 2001b). Dies erlaubt im Endeffekt die Berechnung der absoluten Gewebelumina in einer bestimmten Region, in ml.

### 2.3.4 Qualitätskontrolle

In einem letzten Schritt wurden die vorverarbeiteten Bilder in einer Bildschleife visuell auf Verarbeitungsfehler untersucht und, falls vorhanden, vor der weiteren Analyse entfernt.

### 2.3.5 Region of Interest Analyse

Die Region of Interest (ROI) Analyse ermöglicht es, nach der Modulierung die Gewebevolumina in verschiedenen Regionen zu bestimmen. Für die aktuelle Arbeit waren die von den verschiedenen Gefäßen versorgten Gehirnregionen interessant. Dafür wurden die öffentlich verfügbaren ‚ATT Based Flow Territories‘ genutzt (verfügbar unter [https://figshare.com/articles/ATT\\_based\\_flow\\_territories/1488674](https://figshare.com/articles/ATT_based_flow_territories/1488674)), beschrieben in (Mutsaerts et al., 2015). Sie wurden in modifizierter, für die Fragestellung angepasster Form genutzt. Es wurden zusätzlich zu den Masken für die graue Substanz in den jeweiligen proximalen, medialen und distalen Gefäßsegmenten der A. cerebri anterior, der A. cerebri media und der A. cerebri posterior, außerdem auch die Seitendifferenzen der Gewebevolumina in diesen Regionen bestimmt.

## 2.4 Festlegung der neonatalen Startpunkte (Datensatz 1)

Für die Erhebung der sonographischen Daten ist es nötig, für circa 20 Minuten still liegen zu bleiben. Dies stellt gerade in der Gruppe der unter 3- Jährigen eine Herausforderung dar. Es wurden daher keine Kinder unter 3 Jahren in die Sonographie-Kohorte (Datensatz 1) aufgenommen. Deshalb wurden bereits erhobene neonatale Daten zur Veranschaulichung der Lebenszeitverläufe genutzt. Eingeschlossen wurden Daten von gesunden reifgeborenen Kindern. Für genauere Ein- und Ausschlusskriterien der neonatalen Sonographie-Kohorte siehe (Kehrer et al., 2003, 2002).

Die Startpunkte der sonographischen Daten stammen aus einem teilweise veröffentlichten Datensatz (Kehrer et al., 2003, 2002), wobei wir die Rohdaten

nutzten, um die Mittelwerte und Standardabweichungen für Reifgeborene (37. bis 42. SSW) zu errechnen. Die Kohorte bestand aus 48 Neonaten (21 weiblich, 27 männlich), die ein mittleres Gestationsalter von 39 Wochen hatten. Eine detaillierte Auflistung aller Flussvolumina als Mittelwert und Standardabweichung im Seiten- sowie Geschlechtervergleich findet sich in Tabelle 3 (Seite 21).

**Tabelle 3: Neonatale Startpunkte der Flussvolumina**

Alle Flussvolumina sind in ml/min und als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben

		<b>Gesamt</b>	<b>w</b>	<b>m</b>
<b>Anzahl</b>		48	21	27
<b>Gestationsalter [Wochen]</b>		39 $\pm$ 1.4	40 $\pm$ 1.3	39 $\pm$ 1.5
<b>Zerebrales Flussvolumen</b>	<b>Gesamt</b>	77 $\pm$ 16.9	78 $\pm$ 14.8	76 $\pm$ 18.0
<b>A. carotis interna</b>	<b>Gesamt</b>	56 $\pm$ 13.6	55 $\pm$ 11.2	56 $\pm$ 15.1
	<b>Links</b>	30 $\pm$ 9.1	29 $\pm$ 7.9	31 $\pm$ 9.8
	<b>Rechts</b>	25 $\pm$ 8.1	26 $\pm$ 9.0	25 $\pm$ 7.1
<b>A. vertebralis</b>	<b>Gesamt</b>	21 $\pm$ 6.5	22 $\pm$ 6.0	20 $\pm$ 6.5
	<b>Links</b>	11 $\pm$ 5.3	12 $\pm$ 4.9	10 $\pm$ 5.5
	<b>Rechts</b>	10 $\pm$ 5.5	10 $\pm$ 5.0	10 $\pm$ 5.8

## 2.5 Festlegung der neonatalen Startpunkte (Datensatz 2)

In Datensatz 2 (MRT-Daten) wurden keine Kinder unter 2 Jahren aufgenommen. Für diese Limitierung sprachen mehrere Gründe.

Zum einen unterliegt die Gehirnentwicklung gerade in den ersten 2 Lebensjahren einem rapiden Entwicklungsprozess (Choe et al., 2013; Knickmeyer et al., 2008), zum anderen ist noch unmyelinisierte weiße Substanz vorhanden (Anbeek et al., 2013; Prastawa et al., 2005). Dementsprechend werden separate

Segmentierungs- und Normalisierungsprozesse erforderlich (Kazemi et al., 2007; Shi et al., 2011), was die Gefahr eines möglichen Bias birgt.

Wie auch für den ersten Datensatz wurden bereits erhobene neonatale Daten zur Veranschaulichung der Lebenszeitverläufe genutzt. Eingeschlossen wurden Daten von gesunden reifgeborenen Kindern. Für genauere Ein- und Ausschlusskriterien der neonatalen MRT-Kohorte siehe (Knickmeyer et al., 2011).

Die neonatalen Startpunkte der MRT Gewebevolumina wurden von Knickmeyer et al. akquiriert, die eine Kohorte von 136 Neonaten (69 weiblich, 67 männlich) in ihre Berechnungen einschlossen. Die Probanden waren im Mittel 39 Wochen alt. Knickmeyer et al. berechneten einen Mittelwert von 242 ml gesamter grauer Substanz, die für unsere weiteren Berechnungen als Startpunkt angenommen wurde.

Für die regionalen Aufteilungen der Versorgungsgebiete der hirnversorgenden Arterien liegen keine Startdaten vor, da diese regionalen Analysen nur auf den Rohdaten möglich wären, die nicht frei verfügbar sind.

Die neonatalen Startpunkte beider Kohorten wurden genutzt, um normalverteilte Werte zu generieren, die in numerischer Relation (20%) zu jeweils Datensatz 1 und Datensatz 2 stehen. Anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen ließen sich normalverteilte statistische Subpopulationen erstellen, die für Datensatz 1 34 Datenpunkte, und für Datensatz 2 270 Datenpunkte (jeweils 20% des Datensatzes) einschlossen. Dies diente der Anpassung der Kurve, die sich dem Startpunkt dadurch deutlich besser annähert.

## **2.6 Datenanalyse**

Mittels eines ‚Bootstrap Ansatzes‘ (Efron, 1982) wurden aus dem Ursprungsdatensatz insgesamt 10.000 Subdatensätze generiert, um den Einfluss von Ausreißern zu minimieren und eine robustere Schätzung des

Verlaufs auch in Regionen mit geringerer Abdeckung zu ermöglichen. Hierfür wurde eine ‚Sampling Rate‘ von 0.8 genutzt (Wilke & Schmithorst, 2006).

Zur Analyse dieser Datensätze wurde die LWP Toolbox (Jekabsons, G., Locally Weighted Polynomials toolbox for Matlab/Octave, 2016, verfügbar unter <http://www.cs.rtu.lv/jekabsons/>) genutzt. An jeden der oben generierten Subdatensätze wurden anhand von polynomialen Regressionsmodellen nichtlineare Kurven angepasst. Als Basis der Kurven wurde eine Polynomialfunktion dritter Ordnung gewählt, was bereits in früheren Arbeiten für die Analyse von Veränderungen im Lebenszeitverlauf genutzt wurde (Wilke et al., 2007). Dieses Modell erklärte in einer Reihe von Voranalysen auch in den aktuellen Datensätzen die meiste Varianz bei zusätzlich geforderter biologischer Plausibilität. Zur Regulierung wurde ein ‚Triweight Kernel‘ verwendet, sowie das Akaike Informationskriterium, das die zusätzlich durch einen Regressor erklärte Varianz gegen die zunehmende Komplexität des Modells abwägt (Akaike, 1974). Die restlichen Einstellungen innerhalb der Toolbox wurden auf den Standardeinstellungen belassen. Die damit generierten 10.000 Kurven ermöglichen es, einen robusteren Kurvenverlauf zu zeigen, unter Nutzung von robusten Schätzungen der Mitte (in Form von Medianen) wie auch von zugehörigen robusten Streuungsmaßen (in Form von Interquartilsabständen).

## **2.7 Berechnung der relativen Gewebevolumina**

Um die Gewebevolumina in den einzelnen Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA jeweils in ihren proximalen, medialen und distalen Abschnitten unabhängig von der Größe der ‚ATT Based Flow Territories‘ darzustellen, wurden relative Gewebevolumina berechnet. Dafür wurden die absoluten Gewebevolumina der grauen Substanz durch das Volumen des jeweiligen Bereiches der ‚ATT Based Flow Territories‘ dividiert. Der erhaltene Wert ist somit ein relativer und auf die Größe des Gebiets bezogener Wert, ähnlich der Angabe einer Dichte, der den Vergleich auch zwischen Territorien verschiedener Größen erlaubt.



## 2.8 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurden ebenfalls Funktionalitäten innerhalb von Matlab genutzt.

Die mittels Bootstrapping generierten Datensätze wurden bezüglich ihrer Mediane mit einem Mann-Whitney-U-Test mit jeweils einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  verglichen. Bei der Analyse von Alterseffekten wurden die Berechnungen pro Monat durchgeführt, was pro Analyse zu einer großen Anzahl von Vergleichen führt. Für Signifikanzberechnungen über den Lebenszeitverlauf wurde daher eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche verwendet und das Signifikanzniveau wurde für die Anzahl dieser multiplen Vergleiche korrigiert, also pro Lebensmonat (Datensatz 1: 1044 Monate; Datensatz 2: 1036 Monate).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Flussvolumina im Lebenszeitverlauf

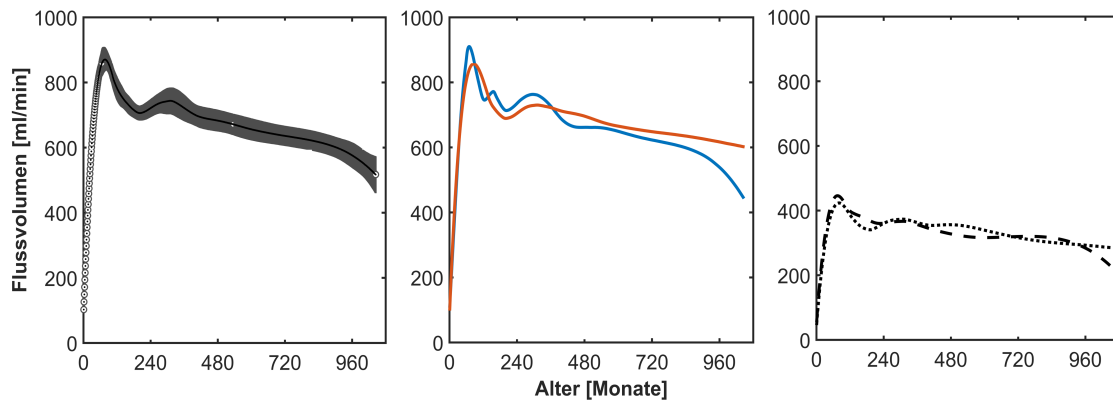
Die in diesem Abschnitt gezeigten Ergebnisse beruhen auf der Analyse von 10.000 Bootstrap-Datensätzen über 171 Datenpunkte aus Datensatz 1, inklusive 34 neonataler Startpunkte.

##### 3.1.1 Zerebrales Gesamtflussvolumen

Im Lebenszeitverlauf zeigt sich initial ein rapider Anstieg des zerebralen Gesamtflussvolumens von 77 ml/min nach Geburt auf ein Maximum des Medians von 870.3 ml/min im Alter von 77 Monaten (6.4 Jahren). Daraufhin fällt das zerebrale Flussvolumen wieder ab bis 706.1 ml/min im Alter von 203 Monaten (16.9 Jahren), um sich dann, nach einem erneuten leichten Anstieg, auf 743.6 ml/min im Alter von 313 Monaten (26.1 Jahren) mit leicht fallender Tendenz zu stabilisieren (siehe Abbildung 2, links, S. 26).

Mädchen erreichen das Maximum des Medians (857.1 ml/min) später mit 87 Monaten (7.3 Jahren), während Jungen das Maximum des Medians (910.2 ml/min) bereits mit 70 Monaten (5.8 Jahren) erreichen. Mädchen und Jungen zeigen ab Geburt bis ins Erwachsenenalter alternierend höhere Flussvolumina, bis dann Frauen ab dem 368. Monat (30.7 Jahren) konstant signifikant höhere Flussvolumina zeigen (siehe Abbildung 2, Mitte, S. 26).

Das zerebrale Flussvolumen zeigt im Seitenvergleich über den Lebenszeitverlauf alternierend höhere Flussvolumina rechts und links. Zunächst führt das zerebrale Flussvolumen links in der gesamten Kindheit bis ins Alter von 239 Monaten (19.9 Jahren), während dann das zerebrale Flussvolumen rechts über einen großen Zeitraum des Erwachsenenlebens höhere Flussvolumina zeigt, von 243 bis 700 Monaten (20.3 bis 58.3 Jahren) und von 934 bis 1044 Monaten (77.8-87 Jahren). Im Alter von 704-930 Monaten (58.7-77.5 Jahren) zeigt sich allerdings das zerebrale Flussvolumen links führend (siehe Abbildung 2, rechts, S. 26).



**Abbildung 2: Zerebrales Gesamtflussvolumen im Lebenszeitverlauf**

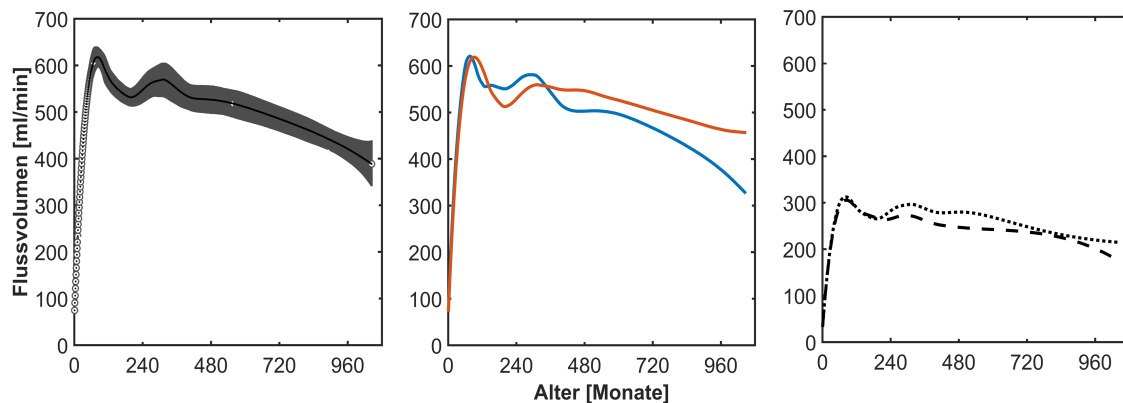
Die Abbildung zeigt links das zerebrale Gesamtflussvolumen im Lebenszeitverlauf im Median (schwarz), sowie die Interquartilsabstände (grau). Mittig werden die Geschlechterunterschiede zwischen Jungen/Männern (blau) und Frauen/Mädchen (rot) dargestellt. Rechts werden die beiden Seiten im Median gezeigt (gestrichelt: links, gepunktet: rechts).

### 3.1.2 Flussvolumina der Aa. carotides internae

Die Aa. carotides internae übernehmen im Mittel 76% der gesamten zerebralen Blutversorgung. Sie zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf wie das Gesamtflussvolumen. Es erfolgt initial ein rapider Anstieg von 56 ml/min nach Geburt auf ein Maximum des Medians von 617.9 ml/min im Alter von 81 Monaten (6.8 Jahren). Auch die Flussvolumina der Aa. carotides internae zeigen wie das zerebrale Gesamtflussvolumen nach einem ersten Abfall auf 531.6 ml/min im Alter von 200 Monaten (16.6 Jahren) einen leichten Wiederanstieg auf 569.7 ml/min im Alter von 314 Monaten (26.2 Jahren), um sich dann wiederum leicht sinkend zu stabilisieren (siehe Abbildung 3, links, S. 27).

Jungen haben bereits bei Geburt höhere Flussvolumina und erreichen das Maximum des Medians (621.0 ml/min) früher als Mädchen (618.9 ml/min), nämlich mit 76 Monaten (6.3 Jahren) gegenüber 91 Monaten (7.6 Jahren). Ab dem Alter von 349 Monaten (29.1 Jahren) zeigen dann Frauen signifikant höhere Flussvolumina (siehe Abbildung 3, Mitte, S. 27).

Im Seitenvergleich zeigen die linke und rechte A. carotis interna im Kindes- und Jugendalter alternierend höhere Flussvolumina. Ab einem Alter von 199 Monaten (16.6 Jahren) zeigt dann die rechte ICA signifikant höhere Flussvolumina (siehe Abbildung 3, rechts, S. 27).



**Abbildung 3: Flussvolumina der Aa. carotides internae im Lebenszeitverlauf**

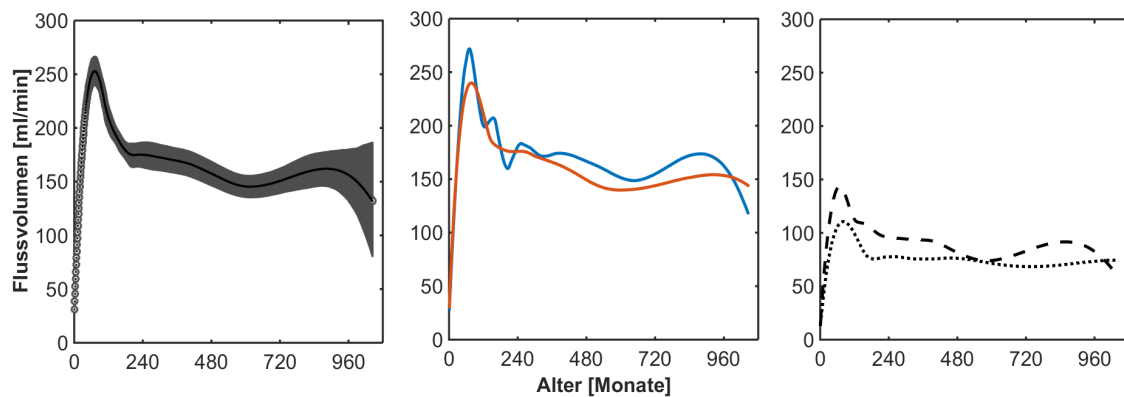
Die Abbildung zeigt links die Flussvolumina der Aa. carotides internae im Lebenszeitverlauf im Median (schwarz), sowie die Interquartilsabstände (grau). Mittig werden die Geschlechterunterschiede zwischen Jungen/Männern (blau) und Frauen/Mädchen (rot) dargestellt. Rechts werden die beiden Seiten im Median gezeigt (gestrichelt: links, gepunktet: rechts).

### 3.1.3 Flussvolumina der Aa. vertebrales

Die Aa. vertebrales übernehmen im Mittel 24% des zerebralen Gesamtlussvolumens. Sie zeigen einen Anstieg von 21 ml/min nach Geburt auf ein Maximum des Medians von 252.9 ml/min im Alter von 72 Monaten (6 Jahren). Das hintere Flussgebiet zeigt keinen Wiederanstieg der Flussvolumina wie das vordere, sondern zeigt eine leicht fallende Tendenz (siehe Abbildung 4, links, S. 28).

Auch im hinteren Stromgebiet zeigen Jungen ein früheres und höheres Maximum des Medians (271.9 ml/min) im Alter von 71 Monaten (5.9 Jahren), im Vergleich zu Mädchen (239.9 ml/min) im Alter von 79 Monaten (6.6 Jahren). Im Lebensabschnitt von 233 Monaten (19.4 Jahren) bis 987 Monaten (82.3 Jahren) zeigen Männer dann konstant höhere Flussvolumina, ab dem 992. Monat (82.7 Jahren) weisen Frauen dann nochmal höhere Flussvolumina im hinteren Stromgebiet auf (siehe Abbildung 4, Mitte, S. 28).

Im Seitenvergleich zeigt die linke A. vertebralis signifikant höhere Flussvolumina bis ins Alter von 995 Monaten (82.9 Jahren). Ab dem Alter von 998 Monaten (83.2 Jahren) zeigt die rechte A. vertebralis höhere Flussvolumina (siehe Abbildung 4, rechts, S. 28).



**Abbildung 4: Flussvolumina der Aa. vertebrales im Lebenszeitverlauf**

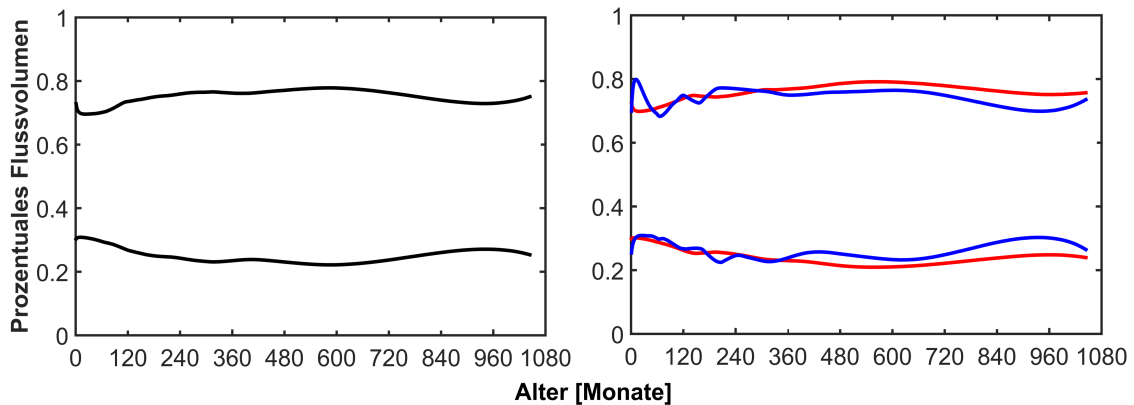
Die Abbildung zeigt links die Flussvolumina der Aa. vertebrales im Lebenszeitverlauf im Median (schwarz), sowie die Interquartilsabstände (grau). Mittig werden die Geschlechterunterschiede zwischen Jungen/Männern (blau) und Frauen/Mädchen (rot) dargestellt. Rechts werden die beiden Seiten im Median gezeigt (gestrichelt: links, gepunktet: rechts).

### 3.1.4 Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet

Für die Berechnung des prozentualen Anteils des vorderen und hinteren Stromgebietes am Gesamtflussvolumen wurden die in den vorherigen Analysen berechneten Mediane (siehe Abbildung 3, S. 27 und Abbildung 4, S. 28) in Relation zueinander gesetzt.

Die Aa. carotides internae (vorderes Stromgebiet) übernehmen im Median 76% des zerebralen Gesamtflussvolumens. Über den Lebenszeitverlauf betrachtet übernehmen sie im Alter von 25 Monaten (2.1 Jahren) den geringsten Anteil des zerebralen Gesamtflussvolumens, nämlich 70%. Im Alter von 586 Monaten (48.8 Jahren) übernehmen sie den größten Anteil des zerebralen Flussvolumens, 78%.

Die Aa. vertebrales (hinteres Stromgebiet) übernehmen im Median 24% des zerebralen Gesamtflussvolumens. Sie erreichen ihren maximalen Anteil am zerebralen Gesamtflussvolumen bereits im Alter von 10 Monaten (0.8 Jahren), nämlich 31%. Im Alter von 584 Monaten (48.7 Jahren) übernehmen sie im Lebenszeitverlauf den geringsten Anteil des zerebralen Gesamtflussvolumens, 22% (siehe Abbildung 5, links, S. 29).



**Abbildung 5: Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet im Lebenszeitverlauf und im Geschlechtervergleich**

Die Abbildung zeigt links den prozentualen Anteil der Aa. carotides internae (oben) und der Aa. vertebrales (unten) am zerebralen Gesamtflussvolumen. Rechts zeigt die Abbildung die Geschlechterunterschiede des prozentualen Anteils der Aa. carotides internae (oben) und der Aa. vertebrales (unten) am zerebralen Gesamtflussvolumen von Jungen/Männern (blau) und Mädchen/Frauen (rot).

### 3.1.5 Geschlechterunterschiede der Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet

Im Geschlechtervergleich wird bei Mädchen/Frauen im Median 77% des zerebralen Gesamtflussvolumens durch die Aa. carotides internae und 23% durch die Aa. vertebrales übernommen. Die Aa. carotides internae übernehmen im Alter von 19 Monaten (1.6 Jahren) den geringsten Anteil (70%) und im Alter von 575 Monaten (47.9 Jahren) den höchsten Anteil (79%) des zerebralen Gesamtflussvolumens. Die Aa. vertebrales übernehmen im Alter von 8 Monaten (0.7 Jahren) den höchsten Anteil (30%) und im Alter von 555 Monaten (46.3 Jahren) den geringsten Anteil (21%) des zerebralen Gesamtflussvolumens.

Bei Jungen/Männern hingegen übernehmen die Aa. carotides internae im Median 75% des zerebralen Gesamtflusses, die Aa. vertebrales übernehmen 25%. Bei ihnen stellt sich der Kurvenverlauf gerade im jungen Alter, von der Kindheit bis zum jungen Erwachsenenalter, nicht so konstant dar. Die Aa. carotides internae übernehmen im Alter von 11 Monaten (0.9 Jahren) den höchsten Anteil (80%) und im Alter von 66 Monaten (5.5 Jahren) den geringsten Anteil (68%) des zerebralen Gesamtflussvolumens. Die Aa. vertebrales übernehmen im Alter von 25 Monaten (2.1 Jahren) den höchsten Anteil (31%)

und im Alter von 205 Monaten (17.1 Jahren) den geringsten Anteil (22%) des zerebralen Gesamtflussvolumens (siehe Abbildung 5, rechts, S. 29).

### **3.2 Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf**

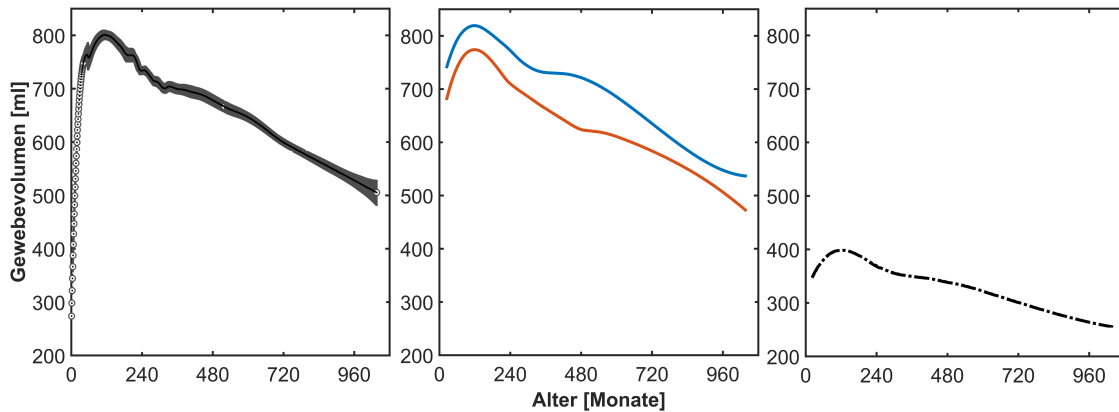
Die in diesem Abschnitt gezeigten Ergebnisse beruhen auf der Analyse von 10.000 Bootstrap-Datensätzen über 1348 Datenpunkte aus Datensatz 2, inklusive 270 neonataler Startpunkte, wo verfügbar.

#### **3.2.1 Absolutes Gewebevolumen der globalen grauen Substanz**

Das Gewebevolumen der globalen grauen Substanz zeigt einen initial rapiden Anstieg von 242 ml nach Geburt auf ein Maximum des Medians von 801 ml im Alter von 112 Monaten (9.3 Jahren). Daraufhin zeigt sich ein langsamer stetiger Abfall des Gewebevolumens (siehe Abbildung 6, links, S. 31).

Im gesamten Lebenszeitverlauf haben Jungen/Männer signifikant höhere Gewebevolumina der grauen Substanz als Mädchen/Frauen (siehe Abbildung 6, Mitte, S. 31). Einen signifikanten Altersunterschied gibt es allerdings nicht: sowohl Mädchen als auch Jungen erreichen zeitgleich das Maximum des Gewebevolumens.

Im Seitenvergleich zeigt die linke Hemisphäre bis ins Alter von 139 Monaten (11.6 Jahren) höhere Gewebevolumina, ab einem Alter von 162-921 Monaten (13.5-76.8 Jahren) zeigt dann die rechte Hemisphäre signifikant höhere Gewebevolumina. Im höheren Lebensalter bestehen dann keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gewebevolumina im Seitenvergleich mehr (siehe Abbildung 6, rechts, S. 31).



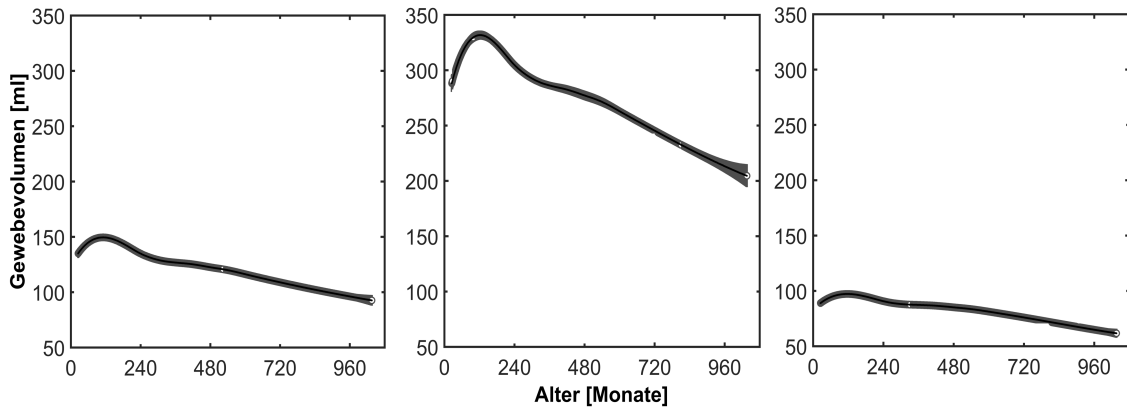
**Abbildung 6: Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz im Lebenszeitverlauf**

Die Abbildung zeigt links das Gewebevolumen der globalen grauen Substanz im Lebenszeitverlauf im Median (schwarz), sowie die Interquartilsabstände (grau). Mittig werden die Geschlechterunterschiede zwischen Jungen/Männern (blau) und Frauen/Mädchen (rot) dargestellt. Rechts werden die beiden Seiten im Median gezeigt (gestrichelt: links, gepunktet: rechts).

### 3.2.2 Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien

Die absoluten Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA zeigen untereinander ähnliche Wachstumsverläufe im Lebenszeitverlauf. Nach initialem Anstieg kommt es ab der Adoleszenz zu einer Abnahme der Gewebevolumina in allen drei Versorgungsgebieten. Die MCA versorgt deutlich das größte Gewebevolumen, gefolgt von der ACA und der PCA, wie dargestellt in Abbildung 7, S. 32. Für diese Subanalyse waren keine neonatalen Startpunkte verfügbar.





**Abbildung 7: Absolute Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA im Lebenszeitverlauf**

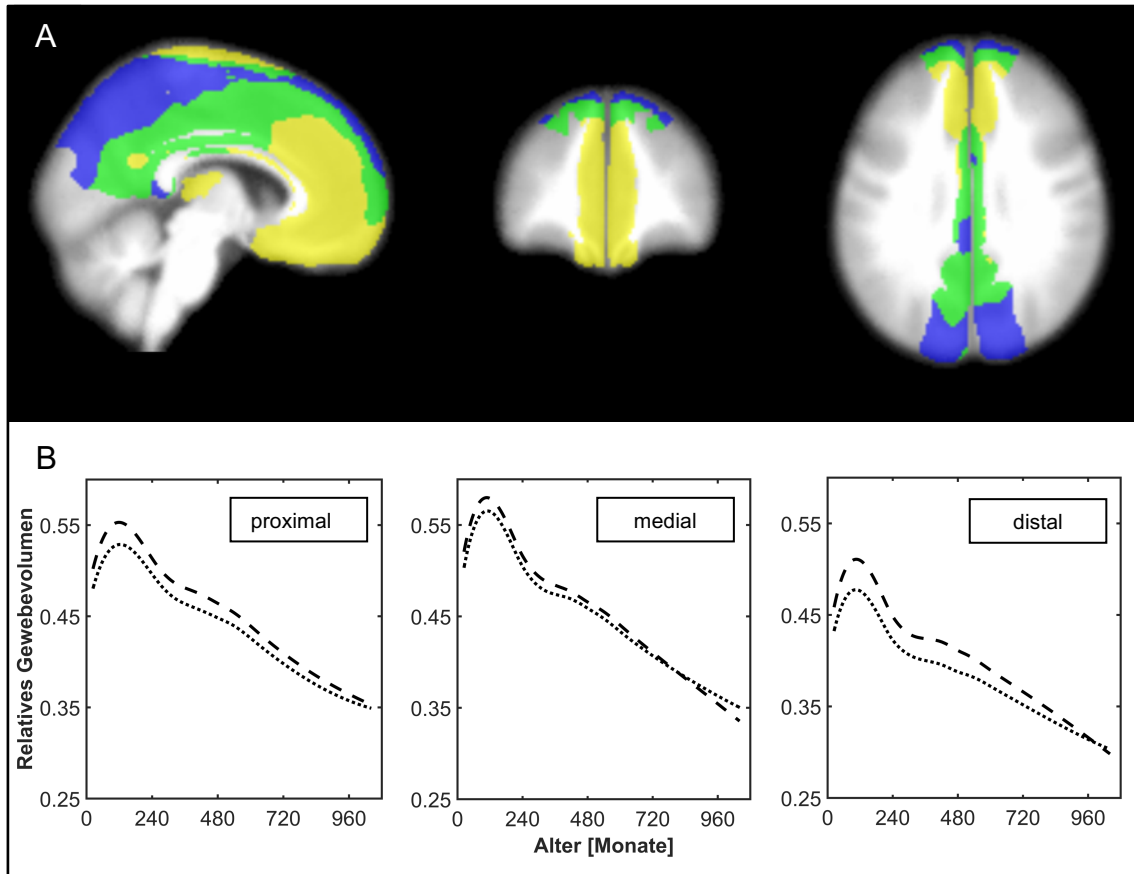
Die Abbildung zeigt die Mediane (schwarz) und die Interquartilsabstände (grau) der Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA (links), der MCA (Mitte) und der PCA (rechts).

Die Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA sind zusätzlich unterteilt in einen proximalen, medialen und distalen Gefäßanteil; diese Ergebnisse werden in den nächsten Abschnitten dargestellt. Die jeweiligen Versorgungsgebiete sind in den Abbildungen 8, 9 und 10, S. 33, S. 34 und S. 35, jeweils im oberen Teil (Abbildungsteil A) dargestellt.

### 3.2.3 Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der vorderen Hirnarterien

Im Versorgungsgebiet der proximalen ACA zeigen sich im gesamten Lebenszeitverlauf signifikant höhere relative Gewebevolumina in der linken Hemisphäre. Im Versorgungsgebiet der medialen ACA zeigen sich bis zum Alter von 807 Monaten (67.3 Jahren) signifikant höhere relative Gewebevolumina in der linken Hemisphäre. Ab dem Alter von 812 Monaten (67.7 Jahren) führt dann die rechte Hemisphäre mit höheren relativen Gewebevolumina. Im Versorgungsgebiet der distalen ACA zeigen sich auch in der linken Hemisphäre signifikant höhere relative Gewebevolumina bis zu einem Alter von 982 Monaten (81.8 Jahren), dann ist die rechte Hemisphäre ab 990 Monaten (82.5 Jahren)

führend (siehe Abbildung 8, S. 33). Für diese Subanalyse waren keine neonatalen Startpunkte verfügbar.



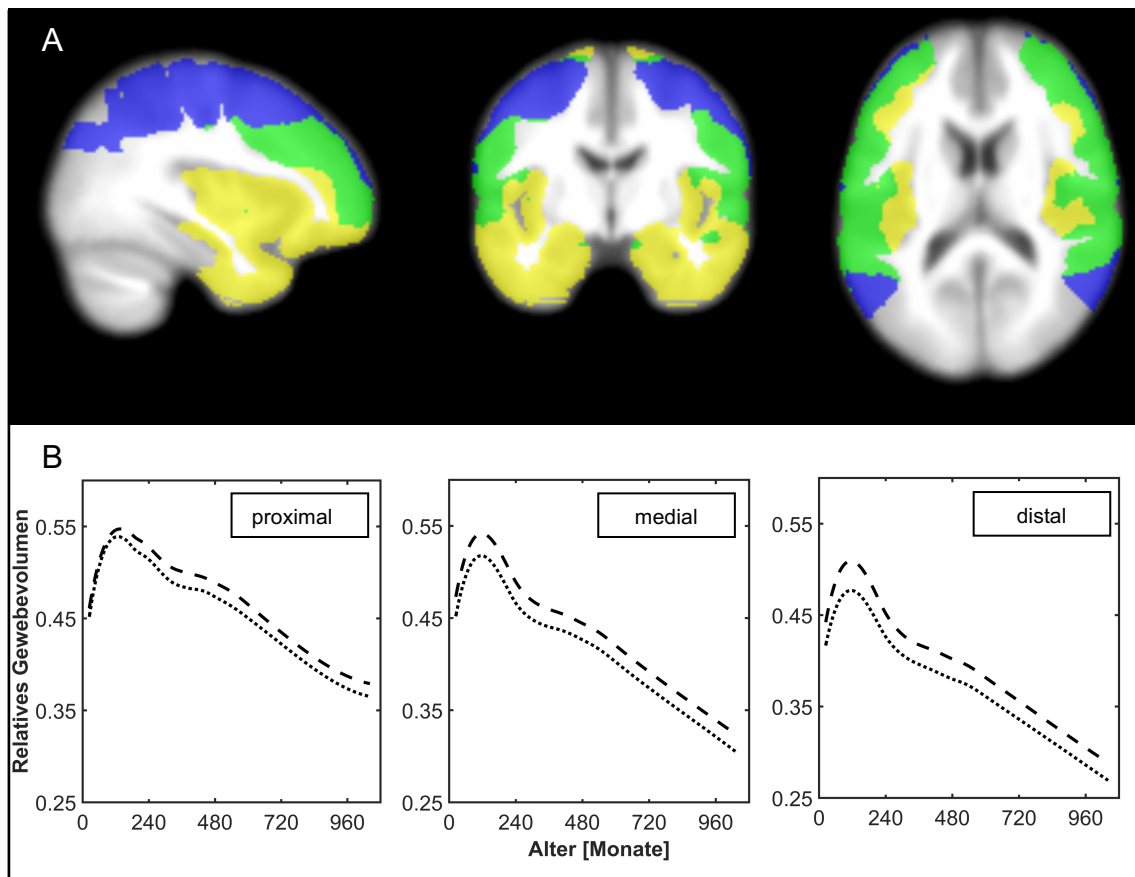
**Abbildung 8: Versorgungsgebiete der ACA und deren relative Gewebevolumina**

Der obere Teil (A) zeigt die ‚ATT Based Flow Territories‘ der grauen Substanz des Versorgungsgebiets der ACA, unterteilt in einen proximalen (gelb) einen medialen (grün) und einen distalen (blau) Teil.

Der untere Teil (B) zeigt die Mediane der relativen Gewebevolumina der grauen Substanz in den proximalen (links), den medialen (Mitte) und distalen (rechts) Versorgungsgebieten der ACA. Das Gewebevolumen des linken Gefäßes ist gestrichelt, das Gewebevolumen des rechten Gefäßes gepunktet dargestellt.

### 3.2.4 Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der mittleren Hirnarterien

In den proximalen, medialen, sowie distalen Versorgungsgebieten der MCA zeigen sich im gesamten Lebenszeitverlauf signifikant höhere relative Gewebevolumina in der linken Hemisphäre (siehe Abbildung 9, S. 34). Für diese Subanalyse waren keine neonatalen Startpunkte verfügbar.



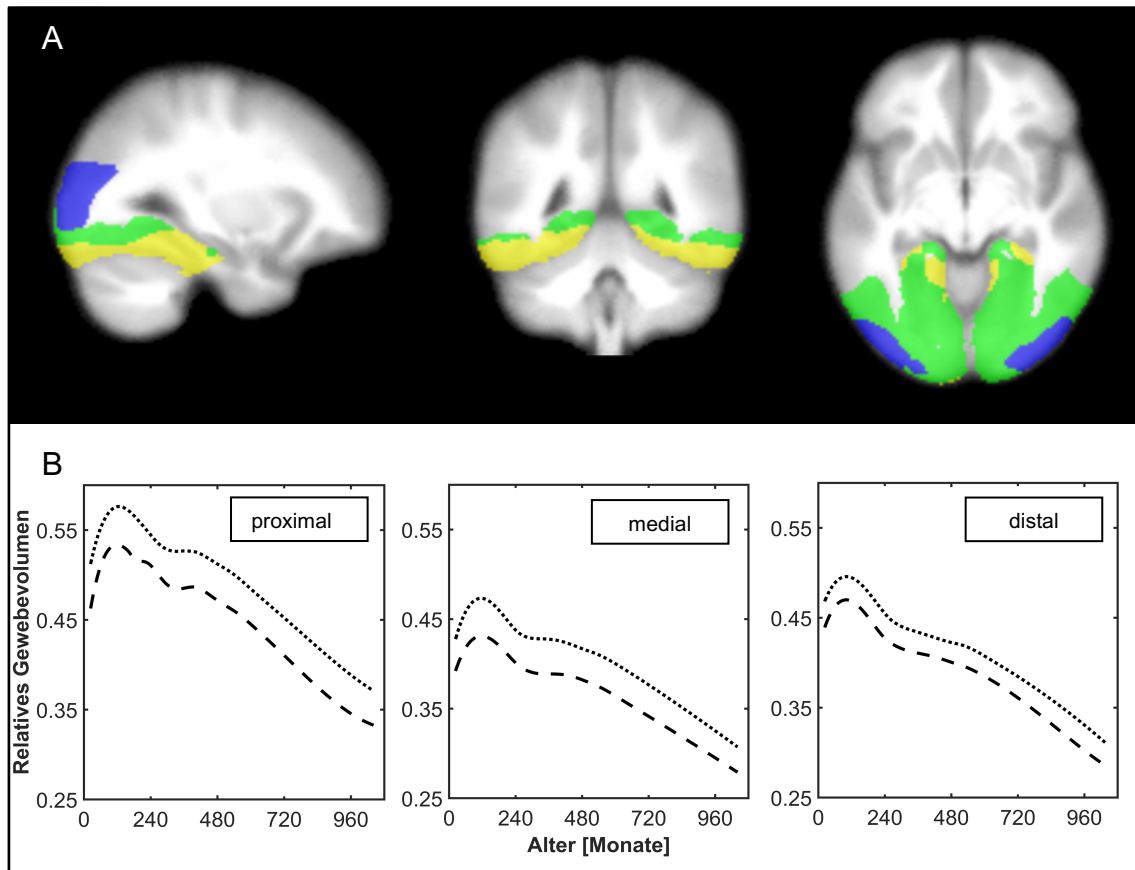
**Abbildung 9: Versorgungsgebiete der MCA und deren relative Gewebevolumina**

Der obere Teil (A) zeigt die ‚ATT Based Flow Territories‘ der grauen Substanz des Versorgungsgebiets der MCA, unterteilt in einen proximalen (gelb) einen medialen (grün) und einen distalen (blau) Teil.

Der untere Teil (B) zeigt die Mediane der relativen Gewebevolumina der grauen Substanz in den proximalen (links), den medialen (Mitte) und distalen (rechts) Versorgungsgebieten der MCA. Das Gewebevolumen des linken Gefäßes ist gestrichelt, das Gewebevolumen des rechten Gefäßes gepunktet dargestellt.

### 3.2.5 Relative Gewebevolumina im Versorgungsgebiet der hinteren Hirnarterien

Im Gegensatz zu den Versorgungsgebieten der ACA und MCA zeigen sich in den proximalen, medialen und distalen Versorgungsgebieten der PCA im gesamten Lebenszeitverlauf signifikant höhere relative Gewebevolumina in der rechten Hemisphäre (siehe Abbildung 10, S. 35). Für diese Subanalyse waren keine neonatalen Startpunkte verfügbar.



**Abbildung 10: Versorgungsgebiete der PCA und deren relative Gewebevolumina**

Der obere Teil (A) zeigt die ‚ATT Based Flow Territories‘ der grauen Substanz des Versorgungsgebiets der PCA, unterteilt in einen proximalen (gelb) einen medialen (grün) und einen distalen (blau) Teil.

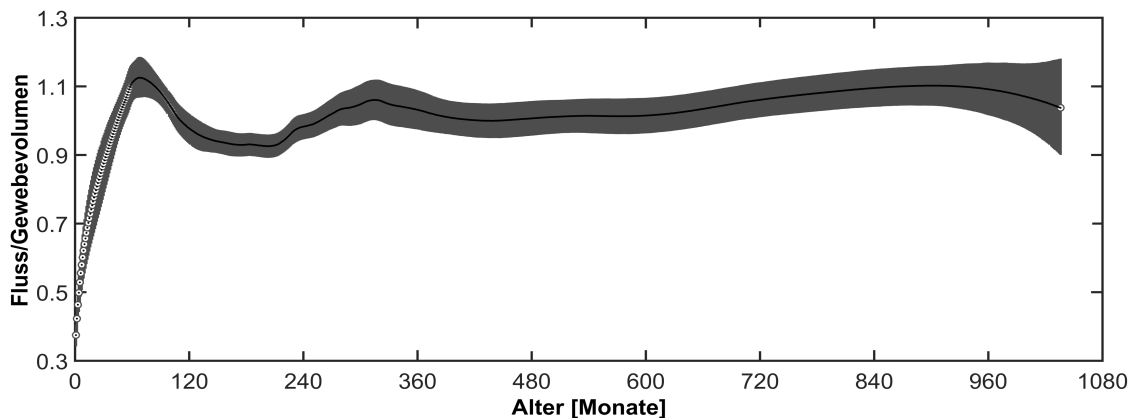
Der untere Teil (B) zeigt die Mediane der relativen Gewebevolumina der grauen Substanz in den proximalen (links), den medialen (Mitte) und distalen (rechts) Versorgungsgebieten der PCA. Das Gewebevolumen des linken Gefäßes ist gestrichelt, das Gewebevolumen des rechten Gefäßes gepunktet dargestellt.

### 3.3 Zusammenhang von Fluss- und Gewebevolumina

Die in diesem Abschnitt gezeigten Ergebnisse beruhen auf der Analyse von 10.000 Bootstrap-Datensätzen über 171 Datenpunkte aus Datensatz 1 und 1348 Datenpunkte aus Datensatz 2. Neonatale Startpunkte (34 Datenpunkte für Datensatz 1 und 270 Datenpunkte für Datensatz 2) waren zur Analyse des Fluss/Gewebevolumens im Lebenszeitverlauf verfügbar, allerdings nicht zur Analyse des Fluss/Gewebevolumens im Geschlechtervergleich. Der Fluss/Gewebevolumen wurde anhand einer Division der medianen Flussvolumina durch die medianen Gewebevolumina in jedem Lebensmonat errechnet.

### 3.3.1 Zerebraler Fluss/Gewebevolumen der globalen grauen Substanz

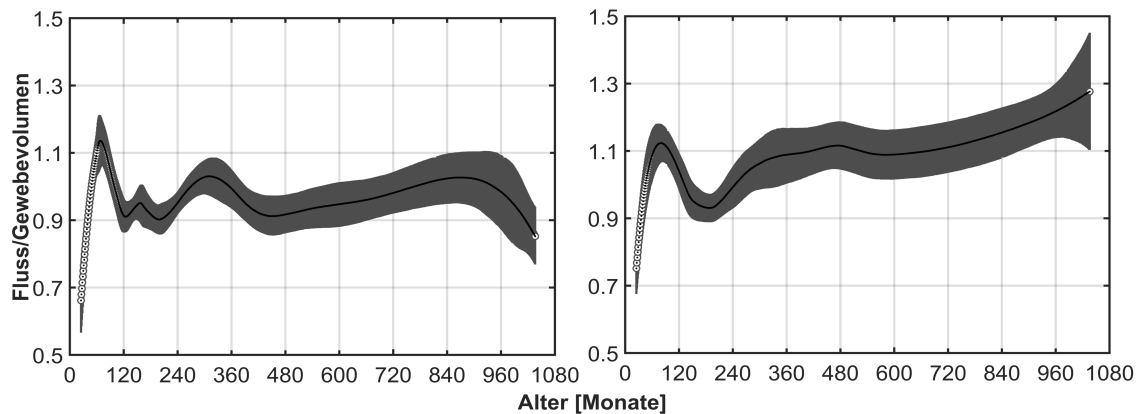
Der Fluss/Gewebevolumen zeigt einen rapiden Anstieg nach Geburt, bis zu einem Maximum des Medians im Alter von 68 Monaten (5.7 Jahren). Danach fällt er wieder ab, bis es im Alter von 204-316 Monaten (17-26.3 Jahren) erneut zu einem Anstieg kommt. Ab einem Alter von 440 Monaten (36.7 Jahren) stabilisiert sich der Fluss/Gewebevolumen leicht steigend (aufgrund von abnehmenden Gewebevolumina der grauen Substanz), bis er dann in hohem Alter wieder abnimmt (siehe Abbildung 11, S. 36).



**Abbildung 11: Zerebraler Fluss/Gewebevolumen im Lebenszeitverlauf**

Die Abbildung zeigt den Median (schwarz) und die Interquartilsabstände (grau) des Fluss/Gewebevolumens der globalen grauen Substanz im Lebenszeitverlauf.

Im Geschlechtervergleich zeigen Mädchen ein späteres Maximum des Fluss/Gewebevolumens als Jungen. Ab der Adoleszenz zeigen Frauen dann aber einen signifikant höheren Fluss/Gewebevolumen. Dieser steigt fast durchgehend ab einem Alter von 189 Monaten (15.8 Jahren) bis zum Lebensende an (siehe Abbildung 12, S. 37).

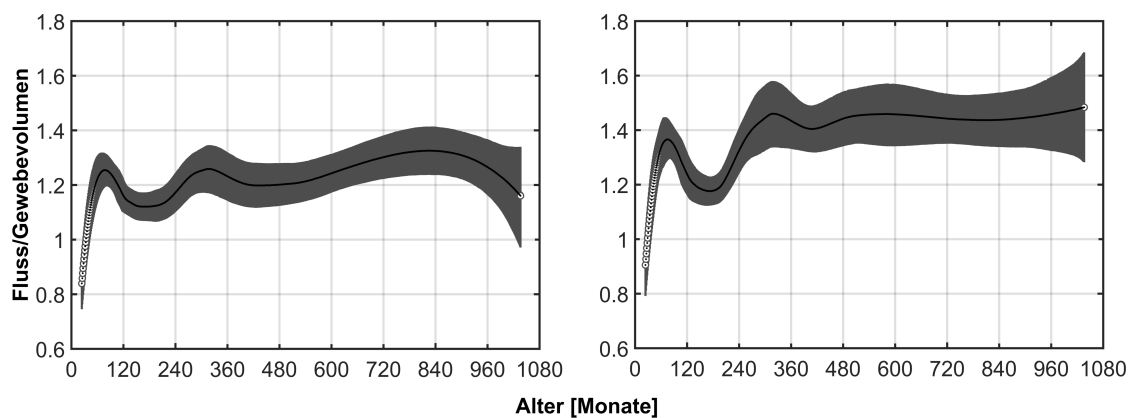


**Abbildung 12: Zerebraler Fluss/Gewebevolumen im Geschlechtervergleich**

Die Abbildung zeigt den Median (schwarz) und die Interquartilsabstände (grau) des Fluss/Gewebevolumens der globalen grauen Substanz der Jungen/Männer (links) und der Mädchen/Frauen (rechts) im Lebenszeitverlauf.

### 3.3.2 Zerebraler Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebietes im Seitenvergleich

Im vorderen Stromgebiet zeigt sich im Seitenvergleich rechtsseitig ein signifikant höheres Fluss/Gewebevolumen im gesamten Lebenszeitverlauf (siehe Abbildung 13, S. 37). Für diese Subanalyse waren keine neonatalen Startpunkte verfügbar.



**Abbildung 13: Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebietes im Seitenvergleich**

Die Abbildung zeigt den Median (schwarz) und die Interquartilsabstände (grau) des Fluss/Gewebevolumens des vorderen Stromgebietes im Seitenvergleich der linken Hemisphäre (links) und der rechten Hemisphäre (rechts).

Für das hintere Stromgebiet sind seitenvergleichende Analysen durch den Zusammenfluss der beiden Aa. vertebrales zur A. basilaris nicht möglich.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Entwicklung der zerebralen grauen Substanz, der Verlauf der zerebralen Flussvolumina, sowie deren Zusammenhänge über einen breiten Lebensabschnitt von Geburt bis ins hohe Erwachsenenalter in zwei verschiedenen, großen Kohorten mithilfe einer innovativen, robusten statistischen Methode untersucht. Sowohl die Kombination der beiden Untersuchungsmethoden (MRT und dopplersonographische Flussvolumenmessung), wie auch die gewählten Auswertemethoden stellen Neuerungen dar, zu denen es in der Literatur bisher teils keine Referenzen gibt. An diesen Stellen wird die Diskussion der erhaltenen Ergebnisse daher notwendigerweise deskriptiv bleiben müssen.

### 4.1 Kohorten

In beide Datensätze konnten Datenpunkte über einen großen Lebensabschnitt (2-86 Jahre und 3-87 Jahre) eingeschlossen werden. Während sich bereits einige Studien mit der Entwicklung der grauen Substanz und der zerebralen Flussvolumina im Kindesalter, bzw. der Pubertät befasst haben (Choe et al., 2013; Dean et al., 2018; Deoni et al., 2015; Giedd, 2004; Gilmore et al., 2012, 2007; Gogtay et al., 2004; Kehrler et al., 2003; Kehrler & Schöning, 2009; Knickmeyer et al., 2011; Lenroot et al., 2007; Paniukov et al., 2020; Satterthwaite et al., 2014; Taki et al., 2011; Wang et al., 2003; Wilke et al., 2007; Wintermark et al., 2004), oder über eine gewisse Zeitspanne im Erwachsenenalter (Aanerud et al., 2017; Parkes et al., 2004; Pfefferbaum et al., 2010; Raz et al., 2004; Scheel et al., 2000a, 2000b; Witte et al., 2010) konzentrierten, konnte in dieser Arbeit eine Darstellung der Gewebe- und Flussvolumina gesunder Probanden vom Kleinkind- bis ins hohe Erwachsenenalter gezeigt werden. Dies liefert zusätzliche wichtige Ergänzungen zur bereits vorhandenen Datenlage. Zudem gelang die Kombination der Daten der Kohorten mit eigenen neonatalen Startpunkten (Flussvolumina) und neonatalen Startpunkten aus der Literatur (Gewebevolumina) (Knickmeyer et al., 2011), was eine zusätzliche Ausdehnung



des eingeschlossenen Altersbereichs, und damit eine bessere Modellierung von Alterseffekten ermöglichte.

## **4.2 Untersuchungsmethoden und -analysen**

Die Sonographie ist eine untersucherabhängige Methode. Die Daten der Sonographie-Kohorte (Datensatz 1) wurden allerdings am selben Gerät von zwei erfahrenen Untersuchern am Universitätsklinikum Tübingen erhoben. Bei exakter Befolgung des Messprotokolls konnte eine sehr hohe Intra-, sowie Interobserver-Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gezeigt werden (Schöning & Scheel, 1996). Die Sonographie erfordert allerdings sehr viel Erfahrung und ist gerade im Hinblick auf die Flussvolumenmessungen zeitaufwendig in der Durchführung. Dementsprechend ist relativ wenig Literatur vorhanden und die eigenen Daten lassen sich nicht so breit im wissenschaftlichen Kontext diskutieren wie die Daten der MRT-Kohorte.

Die Magnetresonanztomographie hingegen ist mittlerweile ein breit genutztes Instrument zur strukturellen Darstellung des Gehirns (Duyn & Koretsky, 2011). Die Literatur bietet viele Referenzdaten und die eigenen Daten konnten somit gut verglichen werden. Die MRT Daten (Datensatz 2) wurden als Teil der C-MIND-, fCONN- und IXI-Studie erhoben. Es wurden nur Datensätze eingeschlossen, die an 3T MR-Geräten erhoben wurden, um eine Beeinflussung der „Tissue Probability Maps“ durch unterschiedliche magnetische Feldstärke ausschließen zu können (Jovicich et al., 2009; West et al., 2013; Wilke et al., 2014). Dies ermöglichte die Analyse eines nicht nur großen, sondern auch möglichst homogenen Datensatzes.

Im verwendeten Bootstrap Verfahren (Efron, 1982) wurden jeweils zufällig ausgewählte 80% des Datensatzes genutzt, um Subdatensätze zu generieren. Dieses Verfahren wurde 10.000 Mal wiederholt. Für jeden generierten Subdatensatz wurde eine Polynomfunktion dritter Ordnung angepasst, die eine nichtlineare Darstellung der Lebenszeitverläufe ermöglicht, unter Berücksichtigung des Akaike Informationskriteriums (Akaike, 1974). Damit wurde

im Datensatz die größte Variabilität erklärt und gleichzeitig eine realistische Darstellung der Veränderungen im Lebenszeitverlauf möglich. Dieses Analyseverfahren erlaubt es, die unterschiedlichen Datensätze vergleichbar zu machen. Außerdem gelang es, hiermit einen robusten Kurvenverlauf, eine robuste Schätzung der Mediane und der Interquartilsabstände zu gewährleisten und somit den Einfluss von Ausreißern zu minimieren (Bland & Altman, 2015).

In einigen Studien wurde bereits die invertierte U-Form als typische Entwicklung der Gewebevolumina der grauen Substanz beschrieben (Giedd et al., 1999; Giedd & Rapoport, 2010). Dabei wurden allerdings Kohorten mit geringerem Altersspektrum eingeschlossen. In unserer Darstellung konnte mit dem Fitten der Polynomfunktion dritter Ordnung über die Altersspanne bis ins hohe Erwachsenenalter eine präzisere nicht-lineare Beschreibung der Lebenszeitverläufe gezeigt werden. Zudem konnte durch die Anpassung der vorgegebenen Polynomfunktionen an die Bootstrap-Datensätze die Lücke zwischen den neonatalen Startpunkten und den Daten des MR- bzw. Sonographie-Datensatzes im Alter von 2 bzw. 3 Jahren geschlossen werden.

### **4.3 Flussvolumina im Lebenszeitverlauf**

#### **4.3.1 Zerebrales Gesamtflussvolumen**

Nach Geburt zeigt sich in unseren Simulationen ein rapider Anstieg des zerebralen Gesamtflussvolumens, wobei der Anstieg in den ersten 6 Monaten am schnellsten verläuft. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Literatur (Kehrer & Schöning, 2009). Dieser Effekt könnte mit der Synaptogenese im Zusammenhang stehen, welche in den ersten Lebensmonaten rapide zunimmt (Groeschel et al., 2010; Herschkowitz et al., 1997; Lenroot et al., 2007; Wilke et al., 2007). Zudem ist auch beim Gesamthirnvolumen eine rapide Volumenzunahme in dieser Zeitspanne zu beobachten (Groeschel et al., 2010), passend zu den ausgeprägten Entwicklungsfortschritten in dieser Phase.

Das zerebrale Gesamtflussvolumen erreicht sein Maximum mit 870.3 ml/min bereits im Alter von 77 Monaten (6.4 Jahren) (s. Abbildung 2, links, S. 26). Diese

Beobachtungen stimmen mit denen von Schöning und Hartig überein, die ein Maximum im Alter von 6.5 Jahren ermittelt haben (Schöning & Hartig, 1996). Wu et al. haben das zerebrale Gesamtflussvolumen mithilfe einer 4D Flow MRT untersucht und ein Maximum in ähnlichem Alter (6 Jahre) festgestellt (Wu et al., 2016).

Im weiteren Lebenszeitverlauf wurde ein leichter Wiederanstieg des zerebralen Gesamtflussvolumens in der späten Adoleszenz bis in die Mitte der 3. Lebensdekade gesehen. Dieser Wiederanstieg könnte im Zusammenhang mit späten präfrontalen Reifungsprozessen stehen (Delevich et al., 2018; Giedd, 2004; Gogtay et al., 2004), da dieser durch die Flussvolumina der Aa. carotides internae und nicht durch die Vertebralarterien bedingt ist. Zur Bestätigung oder Widerlegung dieser These wären aber mehr Datenpunkte über diesen Altersbereich notwendig und longitudinale Daten von Vorteil. Denn der gezeigte Wiederanstieg könnte auch durch ein Artefakt bedingt sein, da über diesen Altersbereich wenige Rohdatenpunkte verfügbar sind. Ein ähnlicher Wiederanstieg wurde bisher nur einmal in der Literatur beschrieben. Wintermark et al. sahen in ihrer Studie zur zerebralen Perfusion durchgeführt mit einem Perfusions-CT einen Wiederanstieg in der Adoleszenz, welcher allerdings nicht statistisch signifikant war (Wintermark et al., 2004).

Nach Mitte der 3. Lebensdekade stabilisiert sich das Gesamtflussvolumen mit dann konsistent leicht fallender Tendenz bis ins hohe Alter. Es weist damit deutlich geringere Werte im Erwachsenenalter als in der Kindheit auf. Dies könnte mit dem Verlust an Neuronen, der Verringerung der Synapsendichte und der Neuronengröße in Zusammenhang stehen (für Review siehe Dorszewska, 2013). Auch der Glucosebedarf des Gehirns ist im Alter reduziert (Nugent et al., 2014), welcher in direkter Korrelation zu den verringerten Blutflussvolumina steht.

Der Einfluss des Geschlechts auf das zerebrale Gesamtflussvolumen wird kontrovers diskutiert. Während in einigen Studien mit kleineren Kohorten keine Unterschiede gezeigt werden konnten (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning & Hartig, 1996; Wu et al., 2016) konnten in Studien mit größeren Kohorten signifikante Geschlechterunterschiede festgestellt werden (Satterthwaite et al.,

2014; Taki et al., 2011). Dies spricht für einen kleinen Effekt, der nur in größeren Kohorten (signifikant) sichtbar wird.

Auch in unserem Datensatz zeigen sich signifikante Unterschiede im Geschlechtervergleich (s. Abbildung 2, Mitte, S. 26). Jungen erreichen ein höheres und früheres Maximum des zerebralen Gesamtflussvolumens als Mädchen, was zu den höheren Gewebevolumina der grauen Substanz bei Jungen in der Kindheit passt. Da die Gewebevolumina der grauen Substanz einen deutlich höheren Bedarf an Blutvolumina haben als die Gewebevolumina der weißen Substanz (Wintermark et al., 2004), und somit die graue Substanz als treibender Faktor hinter einem höheren Blutfluss angenommen werden kann, ist dies eine mögliche Erklärung dieser Differenzen der Blutflussvolumina.

Frauen zeigen ab dem 368. Monat (30.7 Jahren) konstant signifikant höhere Flussvolumina als Männer. Dieser Effekt konnte bereits in anderen Studien dargestellt werden (Han et al., 2022; Mutsaerts et al., 2015; Parkes et al., 2004; Podreka et al., 1989; Satterthwaite et al., 2014; Vandekar et al., 2019). Vandekar et al., sowie auch Satterthwaite et al. fanden bereits ab der mittleren Adoleszenz einen höheren zerebralen Fluss bei Mädchen, wobei Frauen dann im Verlauf auch ein höheres Plateau erreichten als Männer (Satterthwaite et al., 2014; Vandekar et al., 2019). Auch Parkes et al. konnten mithilfe einer Arterial spin labeling MRT eine signifikant höhere Perfusion (13%) bei Frauen als bei Männern feststellen (Parkes et al., 2004). Als Ursachen werden geringere Hämoglobinwerte bei Frauen diskutiert, weswegen der Sauerstoffbedarf durch eine erhöhte zerebrale Perfusion gedeckt werden muss (Aanerud et al., 2017). Als weiterer Einflussfaktor werden höhere Östrogenwerte bei Frauen in Betracht gezogen, die ebenfalls einen Einfluss auf die Perfusion haben (Nevo et al., 2007). Allerdings zeigen sich in unserem Datensatz auch postmenopausal noch signifikant höhere zerebrale Flussvolumina bei Frauen als bei Männern, obwohl sich die Östrogenwerte bei Männern und postmenopausalen Frauen angleichen (Khosla et al., 2006, 2004). Dies lässt auf einen multifaktoriellen und komplexen Einfluss auf das zerebrale Blutflussvolumen schließen.

Im Seitenvergleich zeigen sich alternierend höhere Flussvolumina und damit keine konsistenten Seiteneffekte. Die Ergebnisse sind zwar teilweise signifikant, allerdings ist der tatsächliche Effekt gering, da sich die gegenläufigen Ergebnisse im vorderen und hinteren Stromgebiet fast egalisieren. Dies passt zu den Vorbefunden von Scheel et al., die ebenfalls keine Seitenunterschiede im Gesamtflussvolumen darstellen konnten (Scheel et al., 2000b).

#### **4.3.2 Flussvolumina der Aa. carotides internae und der Aa. vertebrales**

Die Flusskurve der Aa. carotides internae im Lebenszeitverlauf zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die des Gesamtflussvolumens. Es zeigt sich ein rapider Anstieg von 56 ml/min nach Geburt auf ein Maximum des Medians von 617.9 ml/min im Alter von 81 Monaten (6.8 Jahren) (s. Abbildung 3, links, S. 27). Das Maximum der Flussvolumina der Aa. vertebrales wird im Alter von 72 Monaten (6 Jahren) erreicht (s. Abbildung 4, links, S. 28).

Dabei fällt auf, dass der Gipfel im hinteren Stromgebiet fast ein Jahr früher eintritt als im vorderen Stromgebiet. Dieser Effekt konnte auch in anderen Studien gesehen werden (Taki et al., 2011) und könnte die kortikalen Reifungsprozesse widerspiegeln, die sich von posterior nach anterior entwickeln (Gilmore et al., 2007; Gogtay et al., 2004). Dabei entwickeln sich die zuständigen Gehirnregionen für motorische, sensorische und visuelle Funktionen vor den entsprechenden frontalen Regionen, die für höhere kognitive Aufgaben zuständig sind (Gogtay et al., 2004).

Jungen haben bereits bei Geburt höhere Flussvolumina der Aa. carotides internae und erreichen ein höheres und früheres Maximum. Dies erreichen sie bereits 15 Monate früher (mit 76 Monaten/6.3 Jahren) als Mädchen (s. Abbildung 3, Mitte, S. 27). Auch im hinteren Stromgebiet konnte ein früheres und höheres Maximum des Medians bei Jungen gezeigt werden (mit 71 Monaten/5.9 Jahren) (s. Abbildung 4, Mitte, S. 28). Dabei korrespondieren in beiden Stromgebieten im Kindesalter die Flussvolumina mit den höheren Gewebevolumina der grauen Substanz.

Ab einem Alter von 349 Monaten (29.1 Jahren) zeigen dann Frauen im vorderen Stromgebiet, wie auch beim Gesamtflussvolumen signifikant höhere Flussvolumina. Dieser Geschlechtereffekt stellt sich im hinteren Stromgebiet umgekehrt dar, mit höheren Flussvolumina bei Männern über einen Großteil des Erwachsenenalters. Dies lässt darauf schließen, dass die diskutierten, systemischen Wirkmechanismen wie verringerte Hämoglobinwerte (Aanerud et al., 2017) und höhere Östrogenspiegel bei Frauen (Nevo et al., 2007) nicht als alleinige Einflussfaktoren für die Geschlechtereffekte der Flussvolumina infrage kommen. Durch welchen Wirkmechanismus die höheren Flussvolumina bei Männern im hinteren Stromgebiet allerdings bedingt sind, lässt sich durch unsere Daten nicht beantworten und muss in weiteren Studien gezielter untersucht werden.

Die von uns beobachteten Geschlechterunterschiede konnten bisher bezogen auf die Aa. carotides internae und die Aa. vertebrales in der Literatur nicht dargestellt werden (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning et al., 1994; Schöning & Hartig, 1996).

Im Seitenvergleich konnte im Stromgebiet der ICA bis ins Alter von 199 Monaten (16.6 Jahren) keine klare Tendenz gezeigt werden. Ab der Adoleszenz zeigt die rechte ICA signifikant höhere Flussvolumina (s. Abbildung 3, rechts, S. 27). Im hinteren Stromgebiet hingegen zeigen sich bis ins hohe Alter (995 Monate / 82.9 Jahre) über den gesamten Lebenszeitverlauf im Seitenvergleich signifikant höhere Flussvolumina der VA links (s. Abbildung 4, rechts, S.28).

Ähnliche Lateralisierungseffekte im Erwachsenenalter wurden bereits gesehen (Albayrak et al., 2007; Pfefferbaum et al., 2010) und passen zur physiologischen Entwicklung des Gehirns, mit einem „counter-clockwise torque“ mit Protrusion des Occipitallappens links und Protrusion des Frontallappens rechts (Glicksohn & Myslobodsky, 1993).

### **4.3.3 Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet**

Im Median werden 76% des Gesamtflussvolumens durch die Aa. carotides internae und 24% durch die Aa. vertebrales übernommen (s. Abbildung 5, links, S. 29). Sehr ähnliche Ergebnisse mit einer Verteilung des Gesamtflussvolumens von 3:1 auf das vordere und hintere Stromgebiet konnten schon in früheren Studien gesehen werden, die ebenfalls mittels Sonographie (Scheel et al., 2000a), aber auch mittels MRT durchgeführt wurden (Buijs et al., 1998; Kashimada et al., 1995; Zarrinkoob et al., 2015).

Im Lebenszeitverlauf fällt auf, dass durch die Aa. vertebrales im Kindesalter die größte Übernahme des Gesamtflussvolumens erfolgt, und im Erwachsenenalter die geringste. Bei der Betrachtung des vorderen Stromgebiets zeigt sich naturgemäß das entgegengesetzte Bild. Auch dieser Effekt steht im Einklang mit der Literatur (Schöning & Hartig, 1996).

Somit scheinen die Hirnregionen im hinteren Stromgebiet, die vor allem im Kindesalter eine wichtige Rolle spielen und früh maturieren (z.B. somatosensorische und zum visuellen System gehörige Regionen), der treibende Faktor für die höheren Blutflussvolumina zu sein (Gogtay et al., 2004).

### **4.3.4 Geschlechterunterschiede der Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens auf das vordere und hintere Stromgebiet**

Betrachtet man die Flussverteilung des zerebralen Gesamtflussvolumens im Geschlechtervergleich, dann zeigt sich, dass die Unterschiede über den Altersdurchschnitt gemittelt gering ausfallen. Während bei Mädchen/Frauen im Median 77% des Gesamtflussvolumens durch die ICA übernommen werden, sind es bei Jungen/Männern 75% (s. Abbildung 5, rechts, S. 29). Erneut ist dies im Einklang mit der Literatur, wo keine signifikanten Geschlechterunterschiede gefunden wurden (Zarrinkoob et al., 2015).

Bei Mädchen/Frauen wird im Kleinkindalter der geringste Anteil durch die ICA übernommen (70%) und in der 5. Lebensdekade der Höchste (79%). Die

Übernahme durch die Aa. vertebrales erfolgt nach gegengesetztem Muster. Im Erwachsenenalter wird bei Frauen konstant mehr Flussvolumen durch die ICA übernommen als bei Männern.

Im Kindesalter bei Jungen stellt sich der Kurvenverlauf nicht konstant dar und verläuft nicht so parallel im vorderen und hinteren Stromgebiet. Dabei fällt auf, dass der Altersbereich in den verschiedenen Analysen nicht komplett übereinstimmt. Diese physiologisch unplausiblen Diskrepanzen sind durch die unabhängig voneinander durchgeführten Bootstrap-Analyseverfahren bedingt. Da bei jeder Analyse nur 80% des Datensatzes gewählt wurden und keine Bedingung gestellt wurde, dass sich die verschiedenen Analysen zu 100% ergänzen müssen, können sich leichte Differenzen ergeben. Daher sind die Schwankungen im Kindesalter in diesem Fall am ehesten als Artefakt zu werten. Bemerkenswert und die Stabilität der Methode belegend ist aber die Tatsache, dass dies offenkundig in unseren Analysen selten der Fall ist.

#### **4.4 Gewebevolumina im Lebenszeitverlauf**

##### **4.4.1 Absolutes Gewebevolumen der globalen grauen Substanz**

Das Gewebevolumen der grauen Substanz erreicht das Maximum des Medians (801 ml) im Alter von 112 Monaten (9.3 Jahren). Im Lebenszeitverlauf zeigt sich nach Geburt ein rapider Anstieg auf das Maximum, danach zeigt sich ein langsamer stetiger Abfall (s. Abbildung 6, links, S. 31). Im ersten Lebensjahr wächst das Volumen der kortikalen grauen Substanz um 108% (Gilmore et al., 2012) und erreicht bereits 80% seines Maximums (Groeschel et al., 2010). Im zweiten Lebensjahr zeigt sich dann bereits eine deutlich langsamere Wachstumskurve, wobei das Gewebevolumen der grauen Substanz nur noch um 19% steigt (Gilmore et al., 2012). Das rapide Wachstum der grauen Substanz in der frühen Kindheit zeigt vor allem die Veränderungen in der Komplexität der Neuronen und nicht unbedingt die Veränderungen der Neuronenzahl (Giedd, 2004). Vor allem die Arborisierungsprozesse und Synapsenbildung sind in den



ersten Lebensjahren sehr ausgeprägt und dürften ebenfalls als treibende Kraft in diesem Falle wirken (Herschkowitz et al., 1997).

Nach Erreichen des Maximums der grauen Substanz spielen vor allem ‚Pruning‘- und Myelinisierungsprozesse eine Rolle, was sich wiederum im Abbau grauer Substanz und dem Aufbau (sub- wie intrakortikaler) weißer Substanz widerspiegelt (Giedd, 2004; Giedd & Rapoport, 2010; Herschkowitz et al., 1997).

In der Literatur ist der Gipfel des Gewebevolumens der grauen Substanz in einer breiten Altersspanne beschrieben und reicht von 4.36 Jahren bis 8.5 Jahren für Mädchen und 7.6 Jahren bis 12.3 Jahren für Jungen (Groeschel et al., 2010; Lenroot et al., 2007; Tanaka et al., 2012; Wilke et al., 2007), während andere im untersuchten Altersspektrum gar keinen Altersgipfel fanden (Gennatas et al., 2017; Gilmore et al., 2012; Matsuzawa, 2001). Diese Varianz ist durch die verschiedenen untersuchten Altersspektren und die statistische Methode bedingt. Umso wichtiger sind die hier erhobenen Daten in einer großen Kohorte und über ein sehr breites Altersspektrum, insbesondere auch in angrenzenden Altersbereichen.

Im Geschlechtervergleich haben Jungen/Männer über das gesamte Leben höhere Gewebevolumina der grauen Substanz als Mädchen/Frauen (s. Abbildung 6, Mitte, S. 31). Auch dies steht im Einklang mit der aktuellen Datenlage (Barrick et al., 2005; Gennatas et al., 2017; Giedd et al., 1999, 1996; Gilmore et al., 2007; Good et al., 2001a; Groeschel et al., 2010; Wilke et al., 2007). Bereits direkt nach Geburt zeigen Jungen höhere Gewebevolumina der grauen Substanz als Mädchen (Dean et al., 2018; Gilmore et al., 2007), was die These nahelegt, dass ein solcher sexueller Dimorphismus bereits im Mutterleib entsteht. Allerdings konnte in einer Studie mit 166 gesunden Föten im 2./3. Trimester keine Geschlechterunterschiede festgestellt werden (Andescavage et al., 2016), so dass die Entwicklung dieses Unterschiedes ein später Effekt zu sein scheint.

Die höheren Gewebevolumina der grauen Substanz bei Jungen/Männern sind mit einem größeren Kopfumfang und einem höheren intrakraniellen Volumen

vergesellschaftet (Gilmore et al., 2007; Nopoulos et al., 2000; Witte et al., 2010). Die Ursprünge dieses sexuellen Dimorphismus sind von großem Interesse und am ehesten multifaktoriell bedingt. Sowohl fetales Testosteron (Lombardo et al., 2012), als auch Sexualhormone in der Pubertät (Herting & Sowell, 2017; Peper et al., 2009), sowie die Gonosomen (Lentini et al., 2013) beeinflussen die Entwicklung der Gewebevolumina der grauen Substanz.

Allerdings lässt sich diskutieren, inwiefern die Geschlechterunterschiede in der physiologischen Entwicklung eine funktionelle Relevanz haben, da die Gewebevolumina der grauen Substanz nicht direkt die Rezeptordichte und neuronale Konnektivität widerspiegeln (Giedd & Rapoport, 2010). Zudem bestehen keine generellen geschlechterspezifischen Unterschiede in der Intelligenz (Halpern et al., 2007). Diesen Effekten nachzugehen war allerdings nicht Teil der vorliegenden Arbeit.

Die Erhebung der physiologischen Daten im Lebenszeitverlauf ist allerdings auch deswegen von enormer Wichtigkeit, da Veränderungen der Gewebevolumina der grauen Substanz charakteristisch sind für verschiedene Erkrankungen, beispielsweise neurodegenerative Erkrankungen (Groeschel et al., 2012) oder auch tiefgreifende Entwicklungsstörungen wie den Autismus-Spektrum-Störungen (Courchesne et al., 2001; Hazlett et al., 2011, 2006; Schumann & Nordahl, 2011). Erst die genaue Kenntnis der normalen erlaubt die sensitive Beschreibung der abnormalen Entwicklung.

Im Seitenvergleich zeigen sich in der Kindheit bis zur Adoleszenz (139 Monate/11.6 Jahre) in der linken Hemisphäre höhere Gewebevolumina der grauen Substanz. Diese Lateralisierung entsteht bereits in utero. Ab dem 2. Trimester sind größere Gewebevolumina der grauen Substanz in der linken Hemisphäre feststellbar (Andescavage et al., 2016). Diese Entwicklung setzt sich auch in der Neonatalperiode fort (Gilmore et al., 2007). Ab dem Alter von 162 Monaten/13.5 Jahren konnten größere Gewebevolumina der grauen Substanz in der rechten Hemisphäre festgestellt werden, die sich bis ins Alter von 921 Monaten/76.8 Jahren signifikant darstellten.

In der Literatur ist bereits beschrieben, dass sich die Asymmetrie der Hemisphären im Lebenszeitverlauf verschiebt, wobei die linke Hemisphäre von der Neonatalperiode bis zum Kleinkindesalter größer ist (Andescavage et al., 2016; Gilmore et al., 2007); dieses Verhältnis kehrt sich später um (Barrick et al., 2005; Giedd et al., 1996; Nopoulos et al., 2000; Raz et al., 2004). Diese Asymmetrie der Hemisphären könnte auch die Erklärung für größere Gewebevolumina der grauen Substanz sein. Diese These lässt sich allerdings in unserem Datensatz nicht bestätigen oder widerlegen, da dieser nicht auf Gesamthirnvolumina untersucht wurde, sondern die Analysen auf die Volumina einer Gewebeklasse (der grauen Substanz) beschränkt wurden.

Im hohen Lebensalter bestehen keine signifikanten Unterschiede der Gewebevolumina der grauen Substanz mehr.

Trotz der signifikanten Ergebnisse über einen großen Lebensabschnitt stellt sich der tatsächliche Effekt in den Analysen allerdings gering dar (s. Abbildung 6, rechts, S. 31).

#### **4.4.2 Absolute Gewebevolumina der grauen Substanz in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien**

Die Gewebevolumina in den Versorgungsgebieten der ACA, MCA und PCA zeigen ähnliche Wachstumsverläufe, mit einem Anstieg der Gewebevolumina der grauen Substanz im Kindesalter und langsamer stetiger Abnahme ab der Adoleszenz. Das durch die MCA versorgte Gewebevolumen ist deutlich am größten, gefolgt von den Gewebevolumina der ACA und PCA (s. Abbildung 7, S. 32). Dies konnte bereits post mortem gezeigt werden (van der Zwan et al., 1993).

Die Untersuchung der Gewebevolumina mittels MRT bietet nun die Vorteile der dynamischen in vivo Darstellung über sehr große Kohorten und ein breites Altersspektrum hinweg und ermöglicht es so, die neuropathologischen Studien zu erweitern und zu ergänzen.

In unseren Analysen zeigt sich, dass der Anstieg im Kindesalter im Versorgungsgebiet der MCA zwar am steilsten verläuft, dieses Gebiet aber auch am stärksten von Alterseffekten betroffen ist, also auch den deutlichsten Abfall zeigt, im Vergleich zu den Versorgungsgebieten der ACA und PCA (s. Abbildung 7, S. 32). Dieser Effekt kommt allerdings nicht mehr zur Darstellung mit Blick auf die relativen Gewebelumina (s. Abbildung 8, S. 33; Abbildung 9, S. 34; Abbildung 10, S. 35).

#### **4.4.3 Relative Gewebelumina in den Versorgungsgebieten der vorderen, mittleren und hinteren Hirnarterien**

Die relativen Gewebelumina wurden ermittelt, um die Versorgungsgebiete unabhängig von ihrer Größe darzustellen und somit untereinander vergleichbar zu machen. Dies ist ein neu entwickeltes Verfahren, welches in der Literatur noch nicht angewendet wurde.

Über alle Analysen hinweg zeigt sich, dass die relativen Gewebelumina in den proximalen, medialen und distalen Gefäßabschnitten sehr ähnliche Verläufe aufweisen. Wenn die Versorgungsgebiete der ACA, MCA und PCA also entkoppelt von ihrer territorialen, absoluten Größe betrachtet werden, kann der in den Analysen der Absolutwerte evidente Alterseffekt nicht mehr nachgewiesen werden, was den Wert dieser kombinierten Analyse belegt.

In den Versorgungsgebieten der ACA zeigen sich meist dominierende relative Gewebelumina der linken Hemisphäre. Im Versorgungsgebiet der proximalen ACA dominiert die linke Hemisphäre über den gesamten Lebenszeitverlauf, in den Versorgungsgebieten der medialen und distalen ACA bis ins hohe Alter (bis 807 Monate/67.3 Jahre und 982 Monate/81.8 Jahre) (s. Abbildung 8, S. 33).

In den Versorgungsgebieten der proximalen, medialen, sowie distalen MCA konnten wir über den gesamten Lebenszeitverlauf signifikant höhere relative Gewebelumina in der linken Hemisphäre zeigen (s. Abbildung 9, S. 34).

Im kleinsten Territorium, den Versorgungsgebieten der PCA, zeigen sich im Gegensatz zu den größeren Territorien der ACA und MCA in der rechten Hemisphäre signifikant höhere relative Gewebevolumina (s. Abbildung 10, S. 35).

In Anbetracht des oben beschriebenen „counter-clockwise torques“, wobei die rechte Hemisphäre frontal und die linke Hemisphäre occipital protrahiert (Barrick et al., 2005; Good et al., 2001a; Xiang et al., 2019), erscheint diese Beobachtung zunächst kontraintuitiv. Allerdings wird dieser Faktor hier durch die Berechnung der relativen Gewebevolumina aufgehoben. Durch diesen neuen Ansatz gibt es noch keine Vorwerte aus der Literatur, so dass dieser Trend noch nicht abschließend bewertet werden kann.

## **4.5 Zusammenhang von Fluss- und Gewebevolumina**

### **4.5.1 Zerebraler Fluss/Gewebevolumen der globalen grauen Substanz**

Der zerebrale Fluss/Gewebevolumen der grauen Substanz wurde ebenfalls in einem neuen Ansatz ermittelt. Dabei wurden in beiden großen Kohorten die Trends herausgearbeitet und miteinander in Relation gesetzt, indem die medianen Flussvolumina durch die medianen Gewebevolumina in jedem Lebensmonat dividiert wurden.

Die Methode, die am ehesten als Vergleich dienen kann, ist der Bezug auf die graue Substanz in einer Arterial Spin Labeling (ASL) MRT Darstellung. Dabei werden intraindividuell die Flüsse pro Gewebevolumen der grauen Substanz berechnet und damit normalisiert (Petcharunpaisan et al., 2010).

Der Fluss/Gewebevolumen entwickelt sich mit einem rapiden Anstieg nach Geburt und erreicht bereits das Maximum im Alter von 68 Monaten (5.7 Jahren) (s. Abbildung 11, S. 36). Dabei fällt auf, dass der Gipfel sehr früh in der Kindheit entsteht, wobei das Gewebevolumen der grauen Substanz erst ca. 3.5 Jahre später sein Maximum erreicht. Auch der Verbrauch von Glucose steigt bis zum Alter von 4 Jahren stark an, wobei sich bis zum Alter von ca. 10 Jahren ein

Plateau entwickelt und erst im Alter von 16-18 Jahren das Niveau eines Erwachsenen erreicht wird (Chugani, 1998). In der Kindheit ist der zerebrale Bedarf an Glucose ungefähr doppelt so hoch wie der Bedarf eines Erwachsenen (Chugani, 1998), was ein Erklärungsmechanismus für den hier gesehenen hohen Fluss/Gewebevolumen sein dürfte, gerade in der frühen Kindheit. Dabei nehmen die Überproduktion an Neuronen und Synapsen, sowie die damit einhergehenden ‚Pruning‘-Prozesse einen entscheidenden Anteil an dem hohen Bedarf an Glucose und Sauerstoff (Chugani, 1998).

In der späten Adoleszenz bis in die Mittzwanziger kommt es dann erneut zu einem Anstieg des Fluss/Gewebevolumens der grauen Substanz, bedingt durch den Wiederanstieg der zerebralen Flussvolumina in dieser Altersspanne.

Ab der Mitte der 4. Lebensdekade kommt es zu einer minimal ansteigenden Kurve des Fluss/Gewebevolumens. Catchlove et al. fanden zwar einen fallenden zerebralen Blutfluss, welcher allerdings primär durch die Atrophie der grauen Substanz bedingt war. Der Fluss/Gewebevolumen blieb stabil und die Sauerstoffextraktion stieg sogar im Alter. Dies lässt darauf schließen, dass im Alter geringere Gewebevolumina der grauen Substanz mehr Sauerstoff zur Aufrechterhaltung des Metabolismus benötigen (Catchlove et al., 2018). Der Anstieg der Sauerstoffextraktion im Alter wurde ebenfalls bereits in einigen PET Studien gezeigt (Aanerud et al., 2012; Leenders et al., 1990).

Im Geschlechtervergleich auffallend zeigen sich das spätere Maximum des Fluss/Gewebevolumens bei Mädchen als bei Jungen (s. Abbildung 12, S. 37). Dies ist bedingt durch den späteren Gipfel des zerebralen Flussvolumens bei Mädchen, denn beim Maximum des Gewebevolumens der grauen Substanz bestehen keine Geschlechterunterschiede. Ab der Adoleszenz zeigt sich ein signifikant höherer Fluss/Gewebevolumen bei Frauen im Vergleich zu Männern. Dieses Ergebnis wird gestützt von zahlreichen Daten aus der Literatur (Catchlove et al., 2018; Liu et al., 2012; Parkes et al., 2004; Shin et al., 2007). Als neue Erkenntnis zeigt sich der kontinuierliche Anstieg des Fluss/Gewebevolumens ab dem 16. Lebensjahr bei Frauen. Diese Dynamik in diesem Maß bedingt sich

wesentlich durch fallende Gewebevolumina der grauen Substanz, da die Flussvolumina stabil bleiben.

#### **4.5.2 Zerebraler Fluss/Gewebevolumen des vorderen Stromgebiets im Seitenvergleich**

Im vorderen Stromgebiet zeigt sich im Seitenvergleich rechtsseitig ein signifikant höherer Fluss/Gewebevolumen im gesamten Lebenszeitverlauf (s. Abbildung 13, S. 37). Dies bedingt sich einerseits durch das geringere Gewebevolumen der grauen Substanz im vorderen Stromgebiet der rechten Hemisphäre, andererseits auch durch höhere Flussvolumina der A. carotis interna rechts ab dem 17. Lebensjahr. Es gibt bisher keine vergleichenden Daten in der Literatur zu diesen Lateralisierungseffekte. Die funktionelle Bedeutung kann daher noch nicht abschließend bewertet werden.

Im hinteren Stromgebiet lassen sich keine seitenvergleichenden Analysen durchführen, da die linke und rechte A. vertebralis zur unpaarigen A. basilaris zusammenlaufen.

#### **4.6 Limitationen**

Als Limitationen dieser Arbeit sind die verschiedenen Kohorten zu nennen, die zur Analyse der MRT- bzw. Sonographie Datensätze genutzt wurden. Hierdurch wurden zwar einerseits sehr große Gruppengrößen erreicht, andererseits aber auch notwendigerweise Inkonsistenzen innerhalb, wie auch zwischen den Gruppen in Kauf genommen. In der Sonographie-Kohorte wurden zudem nicht ähnlich viele Probanden eingeschlossen, wie in der MRT-Kohorte, was in einigen Lebensabschnitten zu einer geringeren Dichte der Datenpunkte führte. Um trotzdem eine robuste Darstellung der Mediane und Interquartilsabstände zu ermöglichen, wurde der bereits beschriebene Bootstrap Algorithmus in Kombination mit der wiederholten Anpassung einer Polynomfunktion genutzt. Dieser ermöglichte auch die realistische Darstellung der Lebenszeitverläufe über den Altersabschnitt von Geburt bis 2 bzw. 3 Jahren, in denen keine Probanden

eingeschlossen wurden. In der Sonographie-Kohorte war dies vor allem durch die erschwerten Untersuchungsbedingungen in diesem Alter bedingt, da die Patienten im Untersuchungszeitraum (ca. 15-20 Minuten) still liegen bleiben müssen (Scheel et al., 2000a, 2000b; Schöning & Hartig, 1996; Schöning & Scheel, 1996).

Um einen möglichen Bias in der MRT Daten Vorverarbeitung zu umgehen, wurden auch in der MRT Kohorte keine jüngeren Kinder eingeschlossen. Durch die unmyelinisierte weiße Substanz (Anbeek et al., 2013; Prastawa et al., 2005), sowie die rapide Gehirnentwicklung in den ersten beiden Lebensjahren (Choe et al., 2013; Knickmeyer et al., 2008), wären hier separate Segmentierungs- und Normalisierungsprozesse notwendig geworden, die wiederum eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen älterer Kinder und Erwachsener beeinträchtigt hätte.

Unberücksichtigt blieben in den Untersuchungen der Lateralisierungseffekte die möglichen anatomischen Varianten des Circulus arteriosus. Dabei kann ein Stromgebiet durch eine hypoplastische oder nicht angelegte Arterie nicht versorgt werden, dies wird dann durch ein anderes Gefäß übernommen. Diese Normvarianten machen einen nicht irrelevanten Anteil aus und sind in der gesunden Bevölkerung mit ca. 35-50% vertreten (Hartkamp et al., 2013; Zarrinkoob et al., 2015). Allerdings lassen sich die anatomischen Varianten mit den ausgewählten Untersuchungsmethoden nicht darstellen und somit in den Analysen auch nicht berücksichtigen. Diese Effekte dürften damit zwar die Varianz insgesamt erhöhen, aber nicht zu einem systematischen Fehler führen.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Darstellung der physiologischen Lebenszeitverläufe der zerebralen Flussvolumina und der Gewebevolumina der grauen Substanz, sowie die Analyse der Zusammenhänge.

Die Fluss- und Gewebevolumina zeigen ähnliche Lebenszeitverläufe mit rapidem Anstieg nach Geburt und einem Gipfel in der Kindheit. Den Gipfel des



Gewebevolumens der grauen Substanz fanden wir im erwarteten Zeitfenster der Präadoleszenz (9.3 Jahre). Interessant ist, dass die maximalen Fluss- und Gewebevolumina allerdings zeitlich nicht kongruent sind und der Gipfel des Gesamtflussvolumens fast 3 Jahre früher als der Gipfel des Gewebevolumens stattfindet.

Auch im Geschlechtervergleich sieht man gegenläufige Tendenzen, wobei die Gewebevolumina der grauen Substanz bei Jungen/Männern über den gesamten Lebenszeitverlauf höher sind als bei Mädchen/Frauen. Die zerebralen Flussvolumina sind im Kindes- und Jugendalter alternierend bei Mädchen und Jungen höher. Ab 30 Jahren haben dann aber Frauen konsistent höhere zerebrale Flussvolumina. Es werden verschiedene Erklärungsmechanismen, wie höhere Östrogenwerte und geringere Hämoglobinwerte bei Frauen diskutiert. In unseren Daten zeigen sich die Unterschiede allerdings auch postmenopausal, obwohl sich die Östrogenwerte zwischen den Geschlechtern postmenopausal angleichen. Zum anderen lassen sich höhere Flussvolumina im Stromgebiet der Aa. vertebrales bei Männern darstellen. Beides lässt auf einen multifaktoriellen Einfluss auf das Flussvolumen schließen.

Auch die Alterungsprozesse erweisen sich als sehr interessant, da zwar sowohl Fluss- als auch Gewebevolumina im Erwachsenenalter geringer sind als in der Kindheit, aber die Gewebevolumina stärker abfallen als die Flussvolumina. Dies führt in den Analysen des Fluss/Gewebevolumens zu einer leicht ansteigenden Kurve im Erwachsenenalter. Dies lässt schlussfolgern, dass im Alter absolut geringere Gewebevolumina eine relativ höhere Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen zur Aufrechterhaltung des Metabolismus benötigen.

Eine robuste Auswertung der Datensätze wurde durch das angewendete Bootstrap-Verfahren in Kombination mit dem wiederholten Anpassen einer Polynomialfunktion ermöglicht. Der MRT Datensatz ist sehr groß und weist keine großen Datenlücken auf. Zudem gibt es zu dieser Methode eine breite wissenschaftliche Basis, wobei sich viele Ergebnisse aus bereits durchgeführten Studien in unseren Daten bestätigen ließen. Auch im Sonographie-Datensatz war dies für einige Ergebnisse der Fall, es ließen sich allerdings auch viele neue

Erkenntnisse zeigen, trotz geringerer Datendichte. Auch die Lücken zwischen den neonatalen Startpunkten bis ins Alter von 2 bzw. 3 Jahren ließen sich mit dem angewendeten Bootstrap Verfahren überzeugend und plausibel schließen. Dies zeigt die Qualität dieses methodischen Ansatzes.

Mit den hier gewonnenen Ergebnissen ist die Einordnung von mit nur einzelnen Methoden gewonnenen Daten besser möglich. Erst die Kombination der beiden Kohorten und der neuen Verfahren hat die Darstellung der Einflüsse von Alter, Geschlecht und Lateralisierung möglich gemacht. Durch die nun hier beschriebenen Effekte ist ein tieferes Verständnis der normalen Hirnentwicklung möglich, was die Basis für die genauere oder frühere Detektion von Entwicklungsauffälligkeiten möglich macht.

## 5. Zusammenfassung

Obwohl die physiologische Gehirnentwicklung von großem wissenschaftlichem Interesse ist, sind die Zusammenhänge von zerebralen Flussvolumina und Gewebevolumina der grauen Substanz nicht breit erforscht und die Lebenszeitverläufe nicht abschließend geklärt. Die Haupthypothese unserer Studie war, dass sich die Lebenszeitverläufe der zerebralen Flussvolumina und der Gewebevolumina der grauen Substanz ähneln, sowie, dass die Gipfel zeitlich eng korreliert in der Präadoleszenz stattfinden.

Wir analysierten die Rohdaten aus bereits durchgeführten Studien mittels farbduplexsonographischer Untersuchung der extrakraniellen Gefäße (Aa. carotides internae und Aa. vertebrales) zur Untersuchung des zerebralen Gesamtflussvolumens, sowie der Flussvolumina des vorderen und hinteren Stromgebietes. Eingeschlossen wurden 171 gesunde Probanden im Altersbereich von 3–87 Jahren (Datensatz 1). Zudem schlossen wir 1348 hochauflösende 3D MRT Datensätze (T1 gewichtete Sequenzen, 3T MRT) gesunder Probanden zwischen 2–86 Jahren zur Analyse der Gewebevolumina der grauen Substanz ein, welche im Rahmen der C-MIND, fCONN, und IXI Studien erhoben wurden (Datensatz 2). Die MRT Datensätze wurden mit SPM12 (University College London, UK) und der CAT12 Toolbox (Gaser und Dahnke, verfügbar unter <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) innerhalb von Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) vorverarbeitet. Die Cerebromatic Toolbox wurde zur Erstellung eines gruppenspezifischen Templates genutzt. Es wurden (teilweise) veröffentlichte neonatale Startpunkte genutzt, um eine Ausbreitung des Altersbereichs über den gesamten Lebenszeitverlauf zu ermöglichen. Mittels eines Bootstrap Ansatzes und einer ‚sampling rate‘ von 0.8 wurden in einem iterativen Prozess 10.000 Subdatensätze generiert und an diese Polynomialfunktionen dritter Ordnung zur nichtlinearen Darstellung der Lebenszeitverläufe angepasst. Mithilfe dieser Methode konnte eine robuste Darstellung der Mediane und Interquartilsabstände erreicht werden. Die Berechnung des Fluss/Gewebevolumens erfolgte anhand der Division der Mediane des Blutflussvolumens durch die Mediane des Gewebevolumens in

jedem Lebensmonat. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (Signifikanzniveau  $\alpha = 0.05$ , Bonferroni korrigiert).

Der Gipfel des zerebralen Gesamtflussvolumens (77 Monate/6.4 Jahre) wird deutlich vor dem Gipfel des Gewebevolumens der grauen Substanz (112 Monate/9.3 Jahre) erreicht. Sowohl Fluss- als auch Gewebevolumina sind in der Kindheit höher als im Erwachsenenalter. Während Jungen/Männer über den ganzen Lebenszeitverlauf höhere Gewebevolumina haben, zeigen Frauen ab einem Alter von 368 Monaten/30.7 Jahren höhere zerebrale Flussvolumina. Der Fluss/Gewebevolumen erreicht bereits in früher Kindheit sein Maximum (68 Monate/5.7 Jahre), wobei Mädchen einen späteren Gipfel erreichen, dann allerdings ab der Adoleszenz einen höheren Fluss/Gewebevolumen und einen kontinuierlichen Anstieg bis ins hohe Alter zeigen.

Die Lebenszeitverläufe des zerebralen Flussvolumens und des Gewebevolumens der grauen Substanz ähneln sich somit, unterscheiden sich aber zeitlich. Da das Flussvolumen dem Gewebevolumen vorausgeht legt die These nahe, dass die Prozesse, welche zu höheren Gewebevolumina führen (Synaptogenese, Überproduktion an Neuronen) und mit einem hohen Glucosebedarf einhergehen, primär die hohen Flussvolumina bedingen. Auch die Geschlechterunterschiede der Fluss- und Gewebevolumina im Erwachsenenalter mit höheren Fluss- aber geringeren Gewebevolumina bei Frauen lassen darauf schließen, dass die Gewebevolumina der grauen Substanz nicht der treibende Faktor für höhere Flussvolumina sind.

Das angewendete Bootstrap Verfahren erwies sich als gute Methode zur Auswertung des teilweise lückenhaften Sonographie Datensatzes, wobei der MRT Datensatz als stabile Referenz diente und sich viele Ergebnisse aus der Literatur bestätigen und neue Erkenntnisse dazu gewinnen ließen. Damit eignet sich der methodische Ansatz auch für zukünftige Auswertungen in kleineren Kohorten als stabile statistische Methode. Zudem ist der Kenntnisgewinn über die physiologischen Lebenszeitverläufe, Geschlechterunterschiede und Lateralisierungseffekte von enormer Wichtigkeit, um Abweichungen früher oder sensitiver zu erkennen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Aanerud, J., Borghammer, P., Chakravarty, M.M., Vang, K., Rodell, A.B., Jónsdóttir, K.Y., Møller, A., Ashkanian, M., Vafaei, M.S., Iversen, P., Johannsen, P., Gjedde, A., 2012. Brain Energy Metabolism and Blood Flow Differences in Healthy Aging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1177–1187. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.18>
- Aanerud, J., Borghammer, P., Rodell, A., Jónsdóttir, K.Y., Gjedde, A., 2017. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37, 2433–2440. <https://doi.org/10.1177/0271678X16668536>
- Akaike, H., 1974. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Autom. Control* 19, 716–723. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>
- Albayrak, R., Degirmenci, B., Acar, M., Haktanir, A., Colbay, M., Yaman, M., 2007. Doppler sonography evaluation of flow velocity and volume of the extracranial internal carotid and vertebral arteries in healthy adults. *J. Clin. Ultrasound* 35, 27–33. <https://doi.org/10.1002/jcu.20301>
- Amaro, E.J., Barker, G.J., 2006. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn.* 60, 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
- Anbeek, P., Isgum, I., van Kooij, B.J.M., Mol, C.P., Kersbergen, K.J., Groenendaal, F., Viergever, M.A., de Vries, L.S., Benders, M.J.N.L., 2013. Automatic segmentation of eight tissue classes in neonatal brain MRI. *PloS One* 8, e81895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081895>
- Andescavage, N.N., du Plessis, A., McCarter, R., Serag, A., Evangelou, I., Vezina, G., Robertson, R., Limperopoulos, C., 2016. Complex Trajectories of Brain Development in the Healthy Human Fetus. *Cereb. Cortex* cercor.bhw306v1. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw306>
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Barrick, T.R., Mackay, C.E., Prima, S., Maes, F., Vandermeulen, D., Crow, T.J., Roberts, N., 2005. Automatic analysis of cerebral asymmetry: an exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. *NeuroImage* 24, 678–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.003>
- Benes, F.M., Turtle, M., Khan, Y., Farol, P., 1994. Myelination of a Key Relay Zone in the Hippocampal Formation Occurs in the Human Brain During Childhood, Adolescence, and Adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 477. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950060041004>
- Bland, J.M., Altman, D.G., 2015. Statistics Notes: Bootstrap resampling methods. *BMJ* 350, h2622–h2622. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2622>
- Buijs, P.C., Krabbe-Hartkamp, M.J., Bakker, C.J., de Lange, E.E., Ramos, L.M., Breteler, M.M., Mali, W.P., 1998. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR

- angiography in 250 adults. *Radiology* 209, 667–674. <https://doi.org/10.1148/radiology.209.3.9844657>
- Bystron, I., Blakemore, C., Rakic, P., 2008. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 110–122. <https://doi.org/10.1038/nrn2252>
- Catchlove, S.J., Macpherson, H., Hughes, M.E., Chen, Y., Parrish, T.B., Pipingas, A., 2018. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging. *PLOS ONE* 13, e0197055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197055>
- Chalela, J.A., Kidwell, C.S., Nentwich, L.M., Luby, M., Butman, J.A., Demchuk, A.M., Hill, M.D., Patronas, N., Latour, L., Warach, S., 2007. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet Lond. Engl.* 369, 293–298. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60151-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60151-2)
- Choe, M.-S., Ortiz-Mantilla, S., Makris, N., Gregas, M., Bacic, J., Haehn, D., Kennedy, D., Pienaar, R., Caviness, V.S.J., Benasich, A.A., Grant, P.E., 2013. Regional infant brain development: an MRI-based morphometric analysis in 3 to 13 month olds. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 23, 2100–2117. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs197>
- Chugani, H.T., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., 1987. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann. Neurol.* 22, 487–497. <https://doi.org/10.1002/ana.410220408>
- Chugani, H.T., 1994. Development of regional brain glucose metabolism in relation to behavior and plasticity., in: *Human Behavior and the Developing Brain*. The Guilford Press, New York, NY, US, pp. 153–175.
- Chugani, H.T., 1998. A Critical Period of Brain Development: Studies of Cerebral Glucose Utilization with PET. *Prev. Med.* 27, 184–188. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0274>
- Cires-Drouet, R.S., Mozafarian, M., Ali, A., Sikdar, S., Lal, B.K., 2017. Imaging of high-risk carotid plaques: ultrasound. *Semin. Vasc. Surg.* 30, 44–53. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2017.04.010>
- Courchesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A., Tigue, Z.D., Chisum, H.J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A.J., Pizzo, S., Schreibman, L., Haas, R.H., Akshoomoff, N.A., Courchesne, R.Y., 2001. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology* 57, 245–254. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.2.245>
- Dean, D.C. 3rd, Planalp, E.M., Wooten, W., Schmidt, C.K., Kecskemeti, S.R., Frye, C., Schmidt, N.L., Goldsmith, H.H., Alexander, A.L., Davidson, R.J., 2018. Investigation of brain structure in the 1-month infant. *Brain Struct. Funct.* 223, 1953–1970. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1600-2>
- Dekaban, A.S., Sadowsky, D., 1978. Changes in brain weights during the span of human life: Relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann. Neurol.* 4, 345–356. <https://doi.org/10.1002/ana.410040410>
- Delevich, K., Thomas, A.W., Wilbrecht, L., 2018. Adolescence and “Late Blooming” Synapses of the Prefrontal Cortex. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 83, 37–43. <https://doi.org/10.1101/sqb.2018.83.037507>

- Deoni, S.C.L., Dean, D.C., Remer, J., Dirks, H., O’Muircheartaigh, J., 2015. Cortical maturation and myelination in healthy toddlers and young children. *NeuroImage* 115, 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.058>
- Dorszewska, J., 2013. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity–cell death. *Aging Clin. Exp. Res.* 25, 25–34. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0004-2>
- Duyn, J.H., Koretsky, A.P., 2011. Novel frontiers in ultra-structural and molecular MRI of the brain. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 386–393. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328348972a>
- Efron, B., 1982. The jackknife, the bootstrap, and other resampling plans, CBMS-NSF Regional conference series in applied mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, Pa.
- Formica, D., Silvestri, S., 2004. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Biomed. Eng. Online* 3, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-3-11>
- Foteno, A.F., Snyder, A.Z., Girton, L.E., Morris, J.C., Buckner, R.L., 2005. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology* 64, 1032–1039. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154530.72969.11>
- Gaser, C. Dahnke, R. <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/> [Zugriff 05.02.23]
- Gennatas, E.D., Avants, B.B., Wolf, D.H., Satterthwaite, T.D., Ruparel, K., Ciric, R., Hakonarson, H., Gur, R.E., Gur, R.C., 2017. Age-Related Effects and Sex Differences in Gray Matter Density, Volume, Mass, and Cortical Thickness from Childhood to Young Adulthood. *J. Neurosci.* 37, 5065–5073. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017>
- Giedd, J.N., Snell, J.W., Lange, N., Casey, B.J., Kozuch, P.L., Catherine, A., Vauss, Y.C., Hamburger, S.D., Rapoport, J.L., 1996. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4-18. *Cereb. Cortex* 6, 551–560.
- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries, N.O., Castellanos, F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., Rapoport, J.L., 1999. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 2, 861–863. <https://doi.org/10.1038/13158>
- Giedd, J.N., 2004. Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1021, 77–85. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.009>
- Giedd, J.N., Rapoport, J.L., 2010. Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going? *Neuron* 67, 728–734. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.040>
- Gilmore, J.H., Lin, W., Prastawa, M.W., Looney, C.B., Vetsa, Y.S.K., Knickmeyer, R.C., Evans, D.D., Smith, J.K., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., Gerig, G., 2007. Regional Gray Matter Growth, Sexual Dimorphism, and Cerebral Asymmetry in the Neonatal Brain. *J. Neurosci.* 27, 1255–1260. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3339-06.2007>
- Gilmore, J.H., Shi, F., Woolson, S.L., Knickmeyer, R.C., Short, S.J., Lin, W., Zhu, H., Hamer, R.M., Styner, M., Shen, D., 2012. Longitudinal Development of

- Cortical and Subcortical Gray Matter from Birth to 2 Years. *Cereb. Cortex* 22, 2478–2485. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr327>
- Glicksohn, J., Myslobodsky, M.S., 1993. The representation of patterns of structural brain asymmetry in normal individuals. *Neuropsychologia* 31, 145–159. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90043-Y](https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90043-Y)
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi, K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Nugent, T.F., Herman, D.H., Clasen, L.S., Toga, A.W., Rapoport, J.L., Thompson, P.M., 2004. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 8174–8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Good, C.D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R.N.A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., 2001a. Cerebral Asymmetry and the Effects of Sex and Handedness on Brain Structure: A Voxel-Based Morphometric Analysis of 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* 14, 685–700. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0857>
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N.A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S.J., 2001b. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage* 14, 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Groeschel, S., Vollmer, B., King, M.D., Connelly, A., 2010. Developmental changes in cerebral grey and white matter volume from infancy to adulthood. *Int. J. Dev. Neurosci.* 28, 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.06.004>
- Groeschel, S., í Dali, C., Clas, P., Böhringer, J., Duno, M., Krarup, C., Kehrer, C., Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., 2012. Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 79, 1662–1670. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e9ad2>
- Haacke, E.M., Cheng, N.Y.C., House, M.J., Liu, Q., Neelavalli, J., Ogg, R.J., Khan, A., Ayaz, M., Kirsch, W., Obenaus, A., 2005. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging* 23, 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.001>
- Halpern, D.F., Benbow, C.P., Geary, D.C., Gur, R.C., Hyde, J.S., Gernsbacher, M.A., 2007. The Science of Sex Differences in Science and Mathematics. *Psychol. Sci. Public Interest* 8, 1–51. <https://doi.org/10.1111/j.1529-1006.2007.00032.x>
- Han, H., Lin, Z., Soldan, A., Pettigrew, C., Betz, J.F., Oishi, K., Li, Y., Liu, P., Albert, M., Lu, H., 2022. Longitudinal Changes in Global Cerebral Blood Flow in Cognitively Normal Older Adults: A Phase-Contrast MRI Study. *J. Magn. Reson. Imaging* jmri.28133. <https://doi.org/10.1002/jmri.28133>
- Haq, S., Mathur, M., Singh, J., Kaur, N., Sibia, R.S., Badhan, R., 2017. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Artery in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Correlation with Various Risk Factors. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* 11, TC01–TC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25493.9541>
- Hartkamp, N.S., Petersen, E.T., De Vis, J.B., Bokkers, R.P.H., Hendrikse, J., 2013. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: techniques and clinical application. *NMR Biomed.* 26, 901–912. <https://doi.org/10.1002/nbm.2836>



- Hazlett, H.C., Poe, M.D., Gerig, G., Smith, R.G., Piven, J., 2006. Cortical Gray and White Brain Tissue Volume in Adolescents and Adults with Autism. *Biol. Psychiatry* 59, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.015>
- Hazlett, H.C., Poe, M.D., Gerig, G., Styner, M., Chappell, C., Smith, R.G., Vachet, C., Piven, J., 2011. Early Brain Overgrowth in Autism Associated With an Increase in Cortical Surface Area Before Age 2 Years. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 68, 10.
- Hendrikse, J., van der Grond, J., Lu, H., van Zijl, P.C.M., Golay, X., 2004. Flow Territory Mapping of the Cerebral Arteries With Regional Perfusion MRI. *Stroke* 35, 882–887. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000120312.26163.EC>
- Herschkowitz, N., Kagan, J., Zilles, K., 1997. Neurobiological Bases of Behavioral Development in the First Year. *Neuropediatrics* 28, 296–306.
- Herting, M.M., Sowell, E.R., 2017. Puberty and structural brain development in humans. *Front. Neuroendocrinol.* 44, 122–137. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.003>
- Hoeksma, M.R., Kenemans, J.L., Kemner, C., van Engeland, H., 2005. Variability in spatial normalization of pediatric and adult brain images. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 116, 1188–1194. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.12.021>  
<http://biomedic.doc.ic.ac.uk/brain-development/index.php?n=Main.Datasets>  
 [Zugriff 15.03.2023]  
<https://research.cchmc.org/c-mind/> [Zugriff 15.03.2023]  
[http://www.nitrc.org/ir/app/action/ProjectDownloadAction/project/fcon\\_1000](http://www.nitrc.org/ir/app/action/ProjectDownloadAction/project/fcon_1000)  
 [Zugriff 15.03.2023]
- Hüppi, P.S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P.D., Zientara, G.P., Jolesz, F.A., Tsuji, M.K., Volpe, J.J., 1998. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns: Brain MRI in Newborns. *Ann. Neurol.* 43, 224–235. <https://doi.org/10.1002/ana.410430213>
- Huttenlocher, P.R., 1979. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 163, 195–205. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
- Huttenlocher, P.R., 2002. Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex, *Perspectives in cognitive neuroscience*. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Ibaraki, M., Miura, S., Shimosegawa, E., Sugawara, S., Mizuta, T., Ishikawa, A., Amano, M., 2008. Quantification of Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism with 3-Dimensional PET and 15O: Validation by Comparison with 2-Dimensional PET. *J. Nucl. Med.* 49, 50–59. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044008>
- Inder, T.E., Hüppi, P.S., 2000. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 6, 59–67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2779\(2000\)6:1<59::AID-MRDD8>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2779(2000)6:1<59::AID-MRDD8>3.0.CO;2-E)
- Jekabsons, G., 2016. Locally Weighted Polynomials toolbox for Matlab/Octave, <http://www.cs.rtu.lv/jekabsons/> [Zugriff 06.02.23]

- Jenderka, K.-V., Delorme, S., 2015. [Principles of Doppler sonography]. *Radiol.* 55, 593–609; quiz 610. <https://doi.org/10.1007/s00117-015-2869-x>
- Jovicich, J., Czanner, S., Han, X., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Blacker, D., Maguire, P., Rosas, D., Makris, N., Gollub, R., Dale, A., Dickerson, B.C., Fischl, B., 2009. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *NeuroImage* 46, 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.010>
- Juntu, J., Sijbers, J., Dyck, D., Gielen, J., 2005. Bias Field Correction for MRI Images, in: Kurzyński, M., Puchała, E., Woźniak, M., Żołnierek, A. (Eds.), *Computer Recognition Systems, Advances in Soft Computing*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 543–551. [https://doi.org/10.1007/3-540-32390-2\\_64](https://doi.org/10.1007/3-540-32390-2_64)
- Kaps, M., 1994. Methodik, in: *Extra- und intrakranielle Farbduplexsonographie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 9–30. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-85053-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-85053-0_3)
- Kashimada, A., Machida, K., Honda, N., Mamiya, T., Takahashi, T., Kamano, T., Osada, H., 1995. Measurement of cerebral blood flow with two-dimensional cine phase-contrast mR imaging: evaluation of normal subjects and patients with vertigo. *Radiat. Med.* 13, 95–102.
- Kazemi, K., Moghaddam, H.A., Grebe, R., Gondry-Jouet, C., Wallois, F., 2007. A neonatal atlas template for spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images of newborns: Preliminary results. *NeuroImage* 37, 463–473. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.004>
- Kehrer, M., Goelz, R., Krägeloh-Mann, I., Schöning, M., 2002. Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound. *Lancet Lond. Engl.* 360, 1749–1750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11720-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11720-X)
- Kehrer, M., Krägeloh-Mann, I., Goelz, R., Schöning, M., 2003. The development of cerebral perfusion in healthy preterm and term neonates. *Neuropediatrics* 34, 281–286. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44663>
- Kehrer, M., Schöning, M., 2009. A longitudinal study of cerebral blood flow over the first 30 months. *Pediatr. Res.* 66, 560–564. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181ba1a29>
- Khosla, S., Melton, L.J., Robb, R.A., Camp, J.J., Atkinson, E.J., Oberg, A.L., Rouleau, P.A., Riggs, B.L., 2004. Relationship of Volumetric BMD and Structural Parameters at Different Skeletal Sites to Sex Steroid Levels in Men. *J. Bone Miner. Res.* 20, 730–740. <https://doi.org/10.1359/JBMR.041228>
- Khosla, S., Riggs, B.L., Robb, R.A., Camp, J.J., Achenbach, S.J., Oberg, A.L., Rouleau, P.A., Iii, L.J.M., 2006. Relationship of Volumetric Bone Density and Structural Parameters at Different Skeletal Sites to Sex Steroid Levels in Women 15.
- Knickmeyer, R.C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J.K., Hamer, R.M., Lin, W., Gerig, G., Gilmore, J.H., 2008. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J. Neurosci. Off.*

- J. Soc. Neurosci. 28, 12176–12182.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3479-08.2008>
- Knickmeyer, R.C., Kang, C., Woolson, S., Smith, J.K., Hamer, R.M., Lin, W., Gerig, G., Styner, M., Gilmore, J.H., 2011. Twin-singleton differences in neonatal brain structure. *Twin Res. Hum. Genet. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* 14, 268–276. <https://doi.org/10.1375/twin.14.3.268>
- Lebel, C., Beaulieu, C., 2011. Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *J. Neurosci.* 31, 10937–10947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011>
- Leenders, K.L., Perani, D., Lammertsma, A.A., Heather, J.D., Buckingham, P., Jones, T., Healy, M.J.R., Gibbs, J.M., Wise, R.J.S., Hatazawa, J., Herold, S., Beaney, R.P., Brooks, D.J., Spinks, T., Rhodes, C., Frackowiak, R.S.J., 1990. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization: normal values and effect of age. *Brain* 113, 27–47. <https://doi.org/10.1093/brain/113.1.27>
- Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alépovitch, A., Tzourio, C., Mazoyer, B., 2005. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage* 26, 900–911. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.042>
- Lenroot, R.K., Giedd, J.N., 2006. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 718–729. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Lenroot, R.K., Gogtay, N., Greenstein, D.K., Wells, E.M., Wallace, G.L., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., Lerch, J., Zijdenbos, A.P., Evans, A.C., Thompson, P.M., Giedd, J.N., 2007. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *NeuroImage* 36, 1065–1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.053>
- Lentini, E., Kasahara, M., Arver, S., Savic, I., 2013. Sex Differences in the Human Brain and the Impact of Sex Chromosomes and Sex Hormones. *Cereb. Cortex* 23, 2322–2336. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs222>
- Levine, D., Barnes, P.D., 1999. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. *Radiology* 210, 751–758. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.3.r99mr47751>
- Liu, Y., Zhu, X., Feinberg, D., Guenther, M., Gregori, J., Weiner, M.W., Schuff, N., 2012. Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magn. Reson. Med.* 68, 912–922. <https://doi.org/10.1002/mrm.23286>
- Lombardo, M.V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Taylor, K., Hackett, G., Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S., 2012. Fetal Testosterone Influences Sexually Dimorphic Gray Matter in the Human Brain. *J. Neurosci.* 32, 674–680. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4389-11.2012>
- Matsuzawa, J., 2001. Age-related Volumetric Changes of Brain Gray and White Matter in Healthy Infants and Children. *Cereb. Cortex* 11, 335–342. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.4.335>
- McClain, C.D., Soriano, S.G., 2019. Pediatric Neurosurgical Anesthesia, in: *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. Elsevier, pp. 604-628.e5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42974-0.00026-4>

- Mellies, J.K., 2016. Einführung in die extracranielle Farbduplexsonographie. *Neurophysiol.-Labor* 38, 29–45. <https://doi.org/10.1016/j.neulab.2015.11.002>
- Mills, K.L., Goddings, A.-L., Herting, M.M., Meuwese, R., Blakemore, S.-J., Crone, E.A., Dahl, R.E., Güroğlu, B., Raznahan, A., Sowell, E.R., Tamnes, C.K., 2016. Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *NeuroImage* 141, 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.044>
- Mutsaerts, H.J.M.M., van Dalen, J.W., Heijtel, D.F.R., Groot, P.F.C., Majoie, C.B.L.M., Petersen, E.T., Richard, E., Nederveen, A.J., 2015. Cerebral Perfusion Measurements in Elderly with Hypertension Using Arterial Spin Labeling. *PloS One* 10, e0133717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133717>
- Mutsaerts, H.J.M.M. [https://figshare.com/articles/ATT\\_based\\_flow\\_territories/1488674](https://figshare.com/articles/ATT_based_flow_territories/1488674) [Zugriff 05.02.2023]
- Nevo, O., Soustiel, J.F., Thaler, I., 2007. Cerebral blood flow is increased during controlled ovarian stimulation. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 293, H3265–H3269. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00633.2007>
- Nopoulos, P., Flaum, M., O’Leary, D., Andreasen, N.C., 2000. Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 98, 1–13. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(99\)00044-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(99)00044-X)
- Nugent, S., Tremblay, S., Chen, K.W., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Castellano, C.-A., Fortier, M., Roy, M., Courchesne-Loyer, A., Bocti, C., Lepage, M., Turcotte, E., Fulop, T., Reiman, E.M., Cunnane, S.C., 2014. Brain glucose and acetoacetate metabolism: a comparison of young and older adults. *Neurobiol. Aging* 35, 1386–1395. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.027>
- Paniukov, D., Lebel, R.M., Giesbrecht, G., Lebel, C., 2020. Cerebral blood flow increases across early childhood. *NeuroImage* 204, 116224. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116224>
- Parkes, L.M., Rashid, W., Chard, D.T., Tofts, P.S., 2004. Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: Reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magn. Reson. Med.* 51, 736–743. <https://doi.org/10.1002/mrm.20023>
- Paulson, O., 2002. Blood–brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 495–501. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00098-6](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00098-6)
- Peper, J.S., Brouwer, R.M., Schnack, H.G., van Baal, G.C., van Leeuwen, M., van den Berg, S.M., Delemarre-Van de Waal, H.A., Boomsma, D.I., Kahn, R.S., Hulshoff Pol, H.E., 2009. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology* 34, 332–342. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.09.012>
- Petcharunpaisan, S., Ramalho, J., Castillo, M., 2010. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World J. Radiol.* 2, 384. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.384>

- Pfefferbaum, A., Chanraud, S., Pitel, A.-L., Shankaranarayanan, A., Alsop, D.C., Rohlfing, T., Sullivan, E.V., 2010. Volumetric cerebral perfusion imaging in healthy adults: Regional distribution, laterality, and repeatability of pulsed continuous arterial spin labeling (PCASL). *Psychiatry Res. Neuroimaging* 182, 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.02.010>
- Plewes, D.B., Kucharczyk, W., 2012. Physics of MRI: a primer. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 35, 1038–1054. <https://doi.org/10.1002/jmri.23642>
- Podreka, I., Baumgartner, C., Suess, E., Müller, C., Brücke, T., Lang, W., Holzner, F., Steiner, M., Deecke, L., 1989. Quantification of regional cerebral blood flow with IMP-SPECT. Reproducibility and clinical relevance of flow values. *Stroke* 20, 183–191. <https://doi.org/10.1161/01.STR.20.2.183>
- Prastawa, M., Gilmore, J.H., Lin, W., Gerig, G., 2005. Automatic segmentation of MR images of the developing newborn brain. *Med. Image Anal.* 9, 457–466. <https://doi.org/10.1016/j.media.2005.05.007>
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K.M., Williamson, A., Acker, J.D., 2004. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol. Aging* 25, 377–396. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00118-0)
- Resnick, S.M., Goldszal, A.F., Davatzikos, C., Golski, S., Kraut, M.A., Metter, E.J., Bryan, R.N., Zonderman, A.B., 2000. One-year Age Changes in MRI Brain Volumes in Older Adults. *Cereb. Cortex* 10, 464–472. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.464>
- Resnick, S.M., Pham, D.L., Kraut, M.A., Zonderman, A.B., Davatzikos, C., 2003. Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *J. Neurosci.* 23, 3295–3301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003>
- Sato, K., Taki, Y., Fukuda, H., Kawashima, R., 2003. Neuroanatomical database of normal Japanese brains. *Neural Netw.* 16, 1301–1310. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2003.06.004>
- Satterthwaite, T.D., Shinohara, R.T., Wolf, D.H., Hopson, R.D., Elliott, M.A., Vandekar, S.N., Ruparel, K., Calkins, M.E., Roalf, D.R., Gennatas, E.D., Jackson, C., Erus, G., Prabhakaran, K., Davatzikos, C., Detre, J.A., Hakonarson, H., Gur, R.C., Gur, R.E., 2014. Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 8643–8648. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400178111>
- Scheel, P., Ruge, C., Petrich, U.R., Schöning, M., 2000a. Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume in Healthy Adults. *Stroke* 31, 147–150. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.1.147>
- Scheel, P., Ruge, C., Schöning, M., 2000b. Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med. Biol.* 26, 1261–1266. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(00\)00293-3](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(00)00293-3)
- Schöning, M., Walter, J., Scheel, P., 1994. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 25, 17–22. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.1.17>

- Schöning, M., Hartig, B., 1996. Age Dependence of Total Cerebral Blood Flow Volume from Childhood to Adulthood. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 827–833. <https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00007>
- Schöning, M., Scheel, P., 1996. Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume: Intra- and Interobserver Reproducibility and Habituation to Serial Measurements in Normal Subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16, 523–531. <https://doi.org/10.1097/00004647-199605000-00020>
- Schumann, C.M., Nordahl, C.W., 2011. Bridging the gap between MRI and postmortem research in autism. *Brain Res.* 1380, 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.061>
- Shi, F., Yap, P.-T., Wu, G., Jia, H., Gilmore, J.H., Lin, W., Shen, D., 2011. Infant Brain Atlases from Neonates to 1- and 2-Year-Olds. *PLoS ONE* 6, e18746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018746>
- Shin, W., Horowitz, S., Ragin, A., Chen, Y., Walker, M., Carroll, T.J., 2007. Quantitative cerebral perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: Evaluation of reproducibility and age- and gender-dependence with fully automatic image postprocessing algorithm. *Magn. Reson. Med.* 58, 1232–1241. <https://doi.org/10.1002/mrm.21420>
- Smith, C.D., Chebrolu, H., Wekstein, D.R., Schmitt, F.A., Markesbery, W.R., 2007. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol. Aging* 28, 1075–1087. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.018>
- Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.* 6, 309–315. <https://doi.org/10.1038/nn1008>
- Strahlenschutzgesetz, §31, [§ 31 StrlSchG - Einzelnorm \(gesetze-im-internet.de\)](https://www.gesetze-im-internet.de/strlsg_2001/§31.html) [Zugriff 05.02.23]
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M., Serventi, K.L., Pfefferbaum, A., 2004. Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiol. Aging* 25, 185–192. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00044-7)
- Taki, Y., Goto, R., Evans, A., Zijdenbos, A., Neelin, P., Lerch, J., Sato, K., Ono, S., Kinomura, S., Nakagawa, M., Sugiura, M., Watanabe, J., Kawashima, R., Fukuda, H., 2004. Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol. Aging* 25, 455–463. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.09.002>
- Taki, Y., Hashizume, H., Sassa, Y., Takeuchi, H., Wu, K., Asano, M., Asano, K., Fukuda, H., Kawashima, R., 2011. Correlation between gray matter density-adjusted brain perfusion and age using brain MR images of 202 healthy children. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1973–1985. <https://doi.org/10.1002/hbm.21163>
- Tanaka, C., Matsui, M., Uematsu, A., Noguchi, K., Miyawaki, T., 2012. Developmental Trajectories of the Fronto-Temporal Lobes from Infancy to Early Adulthood in Healthy Individuals. *Dev. Neurosci.* 34, 477–487. <https://doi.org/10.1159/000345152>
- Tocchio, S., Kline-Fath, B., Kanal, E., Schmithorst, V.J., Panigrahy, A., 2015. MRI evaluation and safety in the developing brain. *Semin. Perinatol.* 39, 73–104. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.01.002>

- van der Zwan, A., Hillen, B., Tulleken, C.A., Dujovny, M., 1993. A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. *Stroke* 24, 1951–1959. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.12.1951>
- Vandekar, S.N., Shou, H., Satterthwaite, T.D., Shinohara, R.T., Merikangas, A.K., Roalf, D.R., Ruparel, K., Rosen, A., Gennatas, E.D., Elliott, M.A., Davatzikos, C., Gur, R.C., Gur, R.E., Detre, J.A., 2019. Sex differences in estimated brain metabolism in relation to body growth through adolescence. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 39, 524–535. <https://doi.org/10.1177/0271678X17737692>
- Vasung, L., Abaci Turk, E., Ferradal, S.L., Sutin, J., Stout, J.N., Ahtam, B., Lin, P.-Y., Grant, P.E., 2019. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *NeuroImage* 187, 226–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.041>
- Wang, J., Licht, D.J., Jahng, G.-H., Liu, C.-S., Rubin, J.T., Haselgrove, J., Zimmerman, R.A., Detre, J.A., 2003. Pediatric perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *J. Magn. Reson. Imaging* 18, 404–413. <https://doi.org/10.1002/jmri.10372>
- West, J., Blystad, I., Engstrom, M., Warntjes, J.B.M., Lundberg, P., 2013. Application of quantitative MRI for brain tissue segmentation at 1.5 T and 3.0 T field strengths. *PLoS One* 8, e74795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074795>
- Wilke, M., Schmithorst, V.J., Holland, S.K., 2002. Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Hum. Brain Mapp.* 17, 48–60. <https://doi.org/10.1002/hbm.10053>
- Wilke, M., Schmithorst, V.J., Holland, S.K., 2003. Normative pediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. *Magn. Reson. Med.* 50, 749–757. <https://doi.org/10.1002/mrm.10606>
- Wilke, M., Schmithorst, V.J., 2006. A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. *NeuroImage* 33, 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.010>
- Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., Holland, S.K., 2007. Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. *Exp. Brain Res.* 178, 296–307. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0732-z>
- Wilke, M., Rose, D.F., Holland, S.K., Leach, J.L., 2014. Multidimensional morphometric 3D MRI analyses for detecting brain abnormalities in children: impact of control population. *Hum. Brain Mapp.* 35, 3199–3215.
- Wilke, M., Altaye, M., Holland, S.K., 2017. CerebroMatic: A Versatile Toolbox for Spline-Based MRI Template Creation. *Front. Comput. Neurosci.* 11, 5. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00005>
- Wilke, M., 2018. A spline-based regression parameter set for creating customized DARTEL MRI brain templates from infancy to old age. *Data Brief* 16, 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2017.12.001>
- Wintermark, M., Lepori, D., Cotting, J., Roulet, E., van Melle, G., Meuli, R., Maeder, P., Regli, L., Verdun, F.R., Deonna, T., Schnyder, P., Gudinchet, F., 2004. Brain Perfusion in Children: Evolution With Age Assessed by

- Quantitative Perfusion Computed Tomography. *Pediatrics* 113, 1642–1652. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1642>
- Witte, A.V., Savli, M., Holik, A., Kasper, S., Lanzenberger, R., 2010. Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. *NeuroImage* 49, 1205–1212. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.046>
- Wu, C., Honarmand, A.R., Schnell, S., Kuhn, R., Schoeneman, S.E., Ansari, S.A., Carr, J., Markl, M., Shaibani, A., 2016. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years. *J. Am. Heart Assoc.* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002657>
- Xiang, L., Crow, T., Roberts, N., 2019. Cerebral torque is human specific and unrelated to brain size. *Brain Struct. Funct.* 224, 1141–1150. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-01818-0>
- Zarrinkoob, L., Ambarki, K., Wåhlin, A., Birgander, R., Eklund, A., Malm, J., 2015. Blood Flow Distribution in Cerebral Arteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 648–654. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.241>



## **7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung Kinderheilkunde III (Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie) unter Betreuung von Prof. Dr. med. Marko Wilke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Marko Wilke. Die Bereitstellung der Rohdaten der duplexsonographischen Analysen erfolgte durch Prof. Dr. med. Martin Schöning.

Sämtliche Auswertungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Prof. Dr. med. Marko Wilke durch mich.

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

Ingelheim am Rhein, den 04.05.2023

Annalena Hilsdorf

## 8. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden von mir im Rahmen eines Vortrages bei der ‚Neurowoche 2018‘ präsentiert und online veröffentlicht.

Bornheimer, A., Kehrer, M., Schöning, M., Wilke, M., Cerebral Blood Flow and Gray Matter Volume across a Wide Age Range, *Neuropediatrics* 2018; 49 (S 02): S 1 – S 69; FV 449 Neurowoche 2018- Abstracts – Berlin, 30. Oktober – 03. November 2018; <http://doi.org/10.1055/s-0038-1675904>

## **Danksagung**

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Marko Wilke. Nicht nur im Rahmen dieser Dissertation, sondern auch schon vorher hast du mir den Weg in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens geebnet. Ich habe deine Loyalität, deinen Ehrgeiz, deine Arbeitsmoral und deine kritischen Korrekturen sehr zu schätzen gelernt.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Martin Schöning, der durch die Bereitstellung der sonographischen Daten diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Außerdem möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich während des Schreibprozesses immer wieder ermutigt haben. Meine Eltern haben es mir von Beginn an möglich gemacht alle meine Träume und Ziele zu verfolgen, mich gefordert und gefördert und meinen Berufsweg aktiv unterstützt.

Die größte Stütze waren mein Ehemann Daniel und meine Tochter Luise. Ihr habt mir den Rücken freigehalten, viel von unserer gemeinsamen Freizeit abgegeben und das ein oder andere Mal für eine willkommene Ablenkung gesorgt. Danke für eure Geduld und eure Liebe.

## Anhang

Aus der Datenbank der Studie “Cincinnati MR Imaging of NeuroDevelopment (C-MIND)”, URL: <https://research.cchmc.org/c-mind/>, wurden die Datensätze mit den folgenden IDs genutzt: 02F003\_C, 01F044\_C, 02F023\_C, 02M005\_C, 02F031\_C, 02M034\_C, 02F020\_C, 02F029\_C, 02M022\_C, 02M015\_C, 02F011\_C, 02F043\_C, 02M018\_C, 02F028\_C, 02F021\_C, 02F022\_C, 02F044\_C, 02F035\_C, 02F016\_C, 03M033\_C, 03F011\_C, 03M035\_C, 02M021\_C, 03F025\_C, 03M005\_C, 03M017\_C, 03F033\_C, 03F026\_C, 03M011\_C, 03M034\_C, 03F034\_C, 03F001\_C, 03F003\_C, 03F017\_C, 03F023\_C, 04F022\_C, 03M001\_C, 03M019\_C, 04F019\_C, 04M005\_C, 04F001\_C, 04F007\_C, 04M002\_C, 04F018\_C, 05F017\_C, 05M004\_C, 05F003\_C, 05F016\_C, 05M003\_C, 05F015\_C, 05M002\_C, 05F006\_C, 05M001\_C, 05F002\_C, 05F012\_C, 06F014\_C, 06F010\_C, 06M018\_C, 06M011\_C, 06F003\_C, 06F004\_C, 06F016\_C, 06M007\_C, 06F015\_C, 06M014\_C, 06M002\_C, 06M008\_C, 07F004\_C, 07M005\_C, 07F001\_C, 07F012\_C, 07M007\_C, 07F003\_C, 07M008\_C, 07M006\_C, 07F002\_C, 07M014\_C, 07M009\_C, 07F010\_C, 07M002\_C, 07F002\_C, 07M017\_C, 07F003\_C, 08F020\_C, 07M005\_C, 07M008\_C, 08F013\_C, 07M010\_C, 08M008\_C, 07M003\_C, 08M002\_C, 08F004\_C, 08F010\_C, 08F016\_C, 08M011\_C, 08F007\_C, 08F005\_C, 08F010\_C, 08M002\_C, 08M012\_C, 08F005\_C, 08M003\_C, 09M005\_C, 08F003\_C, 08F006\_C, 08F008\_C, 08F014\_C, 08F019\_C, 08F006\_C, 08F009\_C, 08F017\_C, 08F021\_C, 08M004\_C, 08M010\_C, 08M017\_C, 08F008\_C, 08F015\_C, 08F002\_C, 09F002\_C, 09F004\_C, 09M003\_C, 09M007\_C, 09M004\_C, 09F010\_C,

09F002\_C, 09F006\_C, 09M004\_C, 09M014\_C, 09M021\_C, 09F017\_C,  
09M002\_C, 09M005\_C, 09F005\_C, 09F009\_C, 09M013\_C, 09F007\_C,  
09F009\_C, 09M001\_C, 09F012\_C, 10F002\_C, 10F005\_C, 10F001\_C,  
10M002\_C, 10F006\_C, 10M004\_C, 11F007\_C, 11M002\_C, 11M005\_C,  
11M001\_C, 11F004\_C, 11F008\_C, 11M007\_C, 12M002\_C, 12F007\_C,  
12M008\_C, 12F001\_C, 12M007\_C, 12F004\_C, 12F005\_C, 12M003\_C,  
13F005\_C, 13F003\_C, 13F004\_C, 13F007\_C, 13M003\_C, 13M018\_C,  
13M015\_C, 13M001\_C, 13M004\_C, 14F006\_C, 14F003\_C, 14F002\_C,  
14F001\_C, 14M012\_C, 14M006\_C, 14F009\_C, 14M014\_C, 15M022\_C,  
15M015\_C, 15F001\_C, 15F002\_C, 15M013\_C, 16F007\_C, 15M005\_C,  
16M010\_C, 16F005\_C, 16M002\_C, 16M007\_C, 16M014\_C, 17F002\_C,  
17M004\_C, 17M010\_C, 17F004\_C, 17M003\_C, 18M001\_C, 18F004\_C,  
18F011\_C, 18F002\_C, 18F012\_C.

Hinweis: die Daten in dieser Arbeit wurden durch das Pediatric Functional Neuroimaging Research Network (<https://research.cchmc.org/c-mind/>) bereitgestellt. Dieses Netzwerk und die resultierende C-MIND Datenbank wurden unterstützt durch eine Förderung durch das Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (HHSN275200900018C).

Aus der Datenbank der Studie "1000 Functional Connectomes Project" (fCONN),

URL:

[http://www.nitrc.org/ir/app/action/ProjectDownloadAction/project/fcon\\_1000](http://www.nitrc.org/ir/app/action/ProjectDownloadAction/project/fcon_1000),

wurden die Datensätze mit den folgenden IDs genutzt: aus AnnArbor: 00306, 04111, 04619, 05580, 07921, 11043, 13636, 13959, 15846, 16960, 18546, 18698, 20317, 26099, 28433, 30250, 30421, 33437, 34781, 38614, 39635, 39923, 42616, 43409, 45569, 45660, 46727, 47191, 47659, 49687, 50859, 51248, 53269, 53959, 56028, 56686, 57025, 57196, 59573, 62819, 64831, 64969, 66506, 70106, 72215, 72416, 73168, 73812, 75922, 78151, 82334, 85257, 86367, 87745, 90127, 90950, 96621, 97518, 98007, 99692; aus Atlanta: 00354, 00368, 06870, 07145, 15817, 18219, 18702, 24972, 26938, 32093, 49816, 53122, 55652, 58250, 59806, 60499, 61442, 61902, 71337, 72096, 72971, 75153, 76280, 81596, 86323, 91049; aus Baltimore: 17017, 19738, 23750, 23927, 29158, 30072, 31837, 37548, 52358, 54257, 54329, 73823, 76160, 77572, 80221, 81887, 85922, 86414, 90658, 90893, 91622, 94042, 96234; aus Bangor: 00031, 01903, 03557, 04097, 14388, 27519, 36736, 46870, 48632, 61418, 61908, 63767, 66585, 68050, 73082, 77520, 81464, 82625, 87568, 91556; aus Beijing: 00440, 01018, 01244, 02403, 04050, 04191, 05267, 06880, 06899, 07144, 07716, 07717, 08001, 08251, 08455, 08816, 08992, 10186, 10277, 10869, 10973, 11072, 11344, 12220, 14238, 15441, 16091, 16943, 17093, 17159, 17315, 17586, 17603, 17642, 17688, 18326, 18758, 18960, 19642, 19974, 20127, 20246, 20765, 20948, 21115, 22201, 22595, 22661, 22715, 22890, 26713, 28206, 28403, 28698, 28792, 28801, 28907, 28965, 29590, 29785, 30272, 30310, 30556, 30616, 30988, 31058, 31729,

32517, 32587, 33747, 33943, 33991, 34895, 34943, 35309, 35776, 35806,  
36580, 36942, 37602, 38602, 39725, 40037, 40427, 41170, 41621, 42512,  
42555, 42843, 43290, 44573, 45552, 46058, 46259, 46541, 48501, 48563,  
48676, 49782, 50498, 50873, 50972, 50985, 51015, 51586, 52044, 52259,  
53572, 53998, 54890, 55301, 55541, 55736, 55856, 56136, 56659, 56703,  
56757, 58029, 58332, 58614, 59347, 59448, 61961, 62083, 62438, 62843,  
62966, 64923, 65467, 65659, 66158, 66528, 66781, 66889, 67435, 67844,  
68012, 68597, 69518, 69696, 71693, 72654, 72678, 73098, 73245, 73279,  
73421, 74386, 74587, 75878, 76377, 77440, 80163, 80551, 80569, 80927,  
81062, 81074, 82352, 82426, 82714, 82826, 82980, 83430, 83624, 83728,  
85030, 85543, 85818, 86114, 87089, 87776, 88306, 88947, 89088, 89238,  
89592, 89742, 89941, 91145, 91399, 91952, 92430, 92490, 92544, 92602,  
92799, 92859, 93689, 93856, 94536, 95575, 95755, 96163, 97442, 98353,  
98617; aus Berlin: 06204, 06716, 12855, 18913, 23506, 27536, 27711, 27797,  
28092, 33248, 38279, 40143, 47066, 47791, 49134, 54976, 57028, 67166,  
75506, 77281, 85681, 86111, 91116, 91966, 95068, 97162; aus Cambridge:  
00156, 00294, 01361, 02591, 02953, 04187, 04270, 04491, 04665, 05306,  
05453, 06037, 06272, 06987, 07413, 07798, 07902, 08204, 08588, 08723,  
08947, 09015, 09397, 09633, 10268, 10619, 11388, 12346, 13093, 13187,  
13216, 13902, 14183, 14194, 14278, 15172, 15258, 15432, 15905, 16122,  
16390, 16846, 17584, 17737, 17772, 18295, 18449, 19717, 20389, 20543,  
20563, 21755, 23780, 23869, 24670, 24757, 25044, 25058, 25099, 26348,  
27065, 27230, 27613, 27796, 29044, 29425, 29800, 31522, 34586, 34741,  
35430, 35512, 37374, 39053, 39065, 39142, 39737, 40635, 41567, 41773,

41814, 42146, 42253, 43304, 43358, 45344, 45354, 45604, 47162, 47231, 47278, 47498, 49259, 49998, 50272, 50454, 50953, 51050, 51172, 51512, 51671, 52036, 52300, 52442, 53059, 53107, 53193, 53296, 53615, 54846, 55114, 55660, 55874, 57221, 58360, 58470, 58682, 58874, 59434, 59729, 60578, 60797, 61185, 61209, 61436, 61753, 62383, 62424, 62732, 62908, 63412, 63661, 64308, 64985, 65373, 65682, 66351, 67117, 68101, 68425, 69287, 69315, 69397, 71849, 72068, 73317, 73399, 73477, 76631, 76745, 77337, 77435, 77598, 77989, 78547, 78552, 78614, 80557, 81289, 81524, 81562, 82113, 82213, 82435, 83409, 83683, 84064, 84256, 84504, 84845, 86115, 86637, 87846, 88445, 88464, 88853, 89107, 89435, 89894, 90059, 90674, 90681, 90699, 92288, 92393, 92440, 93269, 93488, 93609, 94304, 95187, 95644, 95959, 98528, 98624, 99085, 99330, 99462; aus Cleveland: 02480, 07835, 12330, 13495, 17946, 18011, 18566, 19005, 20003, 22736, 22935, 26557, 28596, 34189, 46075, 46739, 47482, 50092, 58811, 61868, 64706, 65858, 67936, 75398, 76139, 80263, 82518, 85091, 92232, 97844, 99664; aus der ICBM-Studie: 00448, 05208, 10582, 16607, 26183, 28808, 32549, 35262, 40217, 44077, 49215, 55114, 59914, 68850, 77431, 85442, 87217, 93262, 94945, 98802; aus Leiden: 01553, 01787, 04484, 08518, 09796, 10481, 12255, 13537, 18456, 19281, 28473, 30943, 36743, 38454, 39335, 40907, 52853, 52922, 56299, 57187, 58194, 64642, 66131, 68050, 72247, 86034, 87320, 92061, 93194, 97690, 99856; aus Milwaukee: 00917, 09931, 14692, 16666, 17004, 17987, 18955, 21350, 23607, 24237, 28782, 30157, 36386, 39259, 44912, 45019, 45852, 46312, 49975, 50771, 51182, 53971, 55176, 56084, 56108, 56333, 56582, 58677, 58967, 59359, 61779, 63196,



64463, 67948, 73547, 75919, 76042, 76378, 77073, 84314, 87784, 87910,  
91468, 93170, 98971, 99479; aus Newark: 13411, 32580, 36023, 41006, 43517,  
49705, 53422, 54933, 55760, 58526, 59397, 59799, 62985, 71042, 71743,  
76647, 78225, 86204, aus New York: 01912, 02503, 03951, 04856, 05208,  
07578, 08595, 09539, 10011, 10582, 12486, 13384, 14299, 14465, 15213,  
15758, 16607, 17078, 17109, 18638, 19579, 20676, 20691, 20732, 21212,  
22349, 22608, 23844, 24528, 26267, 27123, 28795, 28808, 29216, 29353,  
29935, 30247, 30623, 30860, 31554, 31671, 33062, 33581, 35262, 37864,  
38088, 41546, 44395, 44515, 44979, 45217, 46856, 47087, 47633, 48803,  
48830, 50559, 51309, 51677, 53461, 53710, 54828, 56734, 59796, 63915,  
69779, 73035, 77203, 77903, 84371.

Aus der Datenbank der Studie "IXI" der Biomedical Image Analysis Group (Imperial College, London, UK), URL: <http://biomedic.doc.ic.ac.uk/brain-development/index.php?n=Main.Datasets>, wurden die Datensätze mit den folgenden IDs genutzt: 002, 016, 017, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 035, 036, 037, 038, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 050, 053, 054, 055, 058, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 068, 069, 070, 071, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 084, 085, 086, 087, 089, 090, 091, 098, 099, 100, 101, 103, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 129, 134, 135, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 151, 153, 154, 156, 157, 158, 164, 166, 169, 170, 172, 177, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 196, 197, 198, 199, 200, 207, 208, 209, 210, 219, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 237, 238, 240, 241, 244, 246, 247, 249, 250, 251, 264, 265, 266, 268, 269, 270, 279, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 297, 298, 299, 300, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 314, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 330, 331, 332, 336, 338, 342, 344, 348, 350, 351, 358, 359, 360, 361, 364, 365, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 436, 443, 448, 450, 451, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 467, 469, 470, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 488, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 510, 512, 517, 523, 528, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 539, 541, 542, 543, 547, 548, 549, 550,

551, 552, 553, 554, 555, 558, 560, 561, 562, 563, 569, 571, 573, 574, 576, 578,  
579, 582, 584, 585, 587, 588, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 607, 616, 617,  
618, 619, 621, 622, 625, 626, 627, 629, 630, 639, 640, 641, 642, 644, 648, 651,  
652, 653, 662.