

Aus der Klinik für Kinder und Jugendliche  
im Klinikum Leverkusen  
Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln  
Direktor: Privatdozent Dr. med. J. G. Eichhorn

Ist die Erweiterung der äußeren Liquorräume bei sehr unreifen Frühgeborenen  
ein Biomarker für eine White Matter Disease und für eine ungünstige mentale  
Entwicklung?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Jens Thomas Mütze  
aus Köln

promoviert am 19. Oktober 2018



Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. P. Groneck
2. Berichterstatterin: Privatdozentin Dr. med. A. M. Kribs

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Heinz-Peter Groneck

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

#### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Meldung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe, und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 16.01.2018

Unterschrift: .....

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir aus den Krankenakten der Kinderklinik des Klinikum Leverkusen erhoben.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Bildmaterialien der Kernspintomographien wurden ohne meine Mitarbeit von „Radiologie 360°“, einem Leistungsbereich der Med360° Gruppe, in Zusammenarbeit mit der Klinikum Leverkusen GmbH angefertigt und ausgewertet.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messwerte aus den MRT-Aufnahmen wurden von mir erhoben.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die entwicklungsneurologischen Nachuntersuchungen wurden durch Dr. med. Friedebert Laubach und Dr. med. Peter Jahn durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten dieser Arbeit wurde von mir mit beratender Unterstützung von Fr. Dr. rer. Dipl.-Stat. Kathrin Kuhr vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie durchgeführt.

## **Danksagung**

**Meinen außerordentlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Heinz-Peter Groneck aussprechen. Mit Überlassung dieses Themas ermöglichte er mir, wissenschaftliches Denken und Arbeiten zu erlernen. Durch sachkundige Unterstützung und überaus kompetente sowie freundliche Betreuung lieferte er mir wichtige Informationen zur Durchführung und war ein exzellenter Ansprechpartner im Rahmen wissenschaftlicher Diskussionen.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Zerebrale Läsionen bei Frühgeborenen .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Hirnschädigung bei Frühgeborenen mit vorwiegend lokalisierter morphologischer Schädigung.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Hirnblutung, Entstehungsmechanismen, Folgen und Diagnostik .....	12
1.2.2 Die zystische PVL, Entstehungsmechanismen und Folgen .....	12
<b>1.3 Hirnschädigung bei Frühgeborenen mit vorwiegend diffuser morphologischer Schädigung.....</b>	<b>14</b>
1.3.1 White Matter Disease (WMD).....	14
1.3.2 Encephalopathy of Prematurity (EOP) .....	16
1.3.3 MRT-Untersuchungen bei Frühgeborenen zum Termin.....	17
<b>1.4 Problemstellung dieser Arbeit.....</b>	<b>19</b>
<b>2 Methoden.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2 MRT .....</b>	<b>23</b>
2.2.1 MRT-Durchführung: Wickeltechnik zur Immobilisierung.....	23
2.2.2 MRT-Geräte, Standardsequenzen und Auswertungsmethode.....	24
2.2.3 Befundung .....	25
<b>2.3 Nachuntersuchungsmethode: Bayley Scales of Infant Development II ..</b>	<b>32</b>
<b>2.4 Klinische Verlaufsdaten und Morbiditätsfaktoren .....</b>	<b>34</b>
<b>2.5 Statistische Methoden.....</b>	<b>38</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
<b>3.1 Patienten.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 Vergleich der Hirnmaße zwischen Patienten mit Erweiterung der äußeren Liquorräume (EÄL) und Kontrollen.....</b>	<b>40</b>
<b>3.3 MRT-Scoring.....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Vergleich der Nachuntersuchungsergebnisse (Bayley II) zwischen Patienten mit EÄL und Kontrollpatienten.....</b>	<b>44</b>
<b>3.5 Klinische Verlaufsdaten und Morbiditätsfaktoren .....</b>	<b>46</b>
<b>3.6 EÄL vs. Kontrollen: Zusammenhang der Morbiditätsmarker mit Adjustierung an den Faktor Unreife .....</b>	<b>51</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>53</b>

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Vorabveröffentlichung von Ergebnissen .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>67</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	67
8.2	Tabellenverzeichnis.....	68
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>70</b>

## Abkürzungsverzeichnis

---

AABR	Automated Auditory Brainstem Response
BSIDII	Bayley Scales of Infant Development II
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRIB-Score	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DEHSI	Diffuse And Extensive High Signal Intensity
EÄL	Erweiterung der äußeren Liquorräume
EOP	Encephalopathy of Prematurity

---

---

FAEP	Frühe akustisch evozierte Potentiale
FG	Frühgeborenes
FIRS	Fetales systemisches Inflammationssyndrom
g	Gramm
h	Stunde
IL-6	Interleukin-6
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
Kontrolle	Kontrollgruppe ohne Erweiterung der äußeren Liquorräume
MDI	Mental Developmental index
MRT	Magnetresonanztomographie
Na-pH	Nabelarterien-pH
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis

---

---

O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus botalli
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory distress syndrome
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birthweight
WMD	White Matter Disease

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Zerebrale Läsionen bei Frühgeborenen

Die Fortschritte in der Versorgung Extremfrühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g (VLBW) haben in den letzten Jahren zu verbesserten Überlebensraten geführt. Erfreulicherweise ist es dabei nicht zu einem Anstieg des Anteils von Kindern mit schweren neurologischen Folgeschäden gekommen. Im Gegenteil war im Vergleich zu den neunziger Jahren im Jahr 2002 der Anteil von Kindern mit Zerebralparese in dieser Gewichtsgruppe signifikant von 13 % auf 5 % abgefallen [16]. Parallel dazu sanken während dieser Zeit auch die Rate an schweren Hirnblutungen mit porenzepalem Substanzdefekt oder begleitendem Hydrocephalus sowie die Rate der zystischen periventrikulären Leukomalazie (PVL). Diese Läsionen stellen somit morphologische Biomarker für schwere neurologische Folgeerkrankungen wie die Zerebralparese dar. Sie sind mit der zerebralen Sonografie gut zu diagnostizieren.

Im Gegensatz zur Zerebralparese ist jedoch bei sehr unreifen Frühgeborenen die Rate an kognitiven Einschränkungen, Verhaltensproblemen und Teilleistungsstörungen in den letzten zehn Jahren unverändert hoch geblieben. Solche Störungen sind bei 25 bis 50 % dieser Kinder zu finden. Die Sonografie zeigt in diesen Fällen in der Regel geringe bis keine Auffälligkeiten und hilft somit nicht bei der späteren Prognoseeinschätzung. Es gibt Hinweise darauf, dass die Ursache dieser mentalen Beeinträchtigungen in einer diffusen Schädigung der weißen Substanz liegt, die als „White Matter Disease“ (WMD) bezeichnet wird. Die WMD ist Teil eines Störungskomplexes aus primär diffusen destruktiven Läsionen mit sekundär folgenden trophischen und reifungsbedingten morphologischen Entwicklungsbeeinträchtigungen, die von Volpe unter dem Begriff der „Enzephalopathie des Frühgeborenen“ zusammengefasst wurden [50].

Die MRT-Untersuchung des Gehirns sehr unreifer Frühgeborener am errechneten Termin zeigte im Vergleich zu den Befunden bei reifen Neugeborenen eine Reihe von Auffälligkeiten. Inder et. al. konnten zeigen, dass Frühgeborene ein signifikant geringeres Volumen der weißen und grauen Hirnsubstanz aufwiesen [23]. Entsprechend dazu war der Liquorraum, insbesondere der äußere Liquorraum, volumetrisch deutlich größer. Die Verminderung des Hirnvolumens wurde als Folge einer diffusen WMD interpretiert. Es ist jedoch noch nicht klar, ob es sich bei der Hirnvolumenreduktion oder der Volumenzunahme des äußeren Liquorraums um einen Biomarker dieser Läsion handelt, d. h., ob die Erweiterung der äußeren Liquorräume mit einer Störung der mentalen Entwicklung verbunden ist.

## **1.2 Hirnschädigung bei Frühgeborenen mit vorwiegend lokalisierter morphologischer Schädigung**

Aufgrund neuropathologischer Untersuchungen in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts war bereits bekannt, dass Frühgeborene recht spezifische zerebrale Läsionen entwickeln können. Dies waren vor allem intrazerebrale Blutungen und die periventrikuläre Leukomalazie [3, 42]. Die relative Häufigkeit dieser Läsionen konnte jedoch nicht bestimmt werden, da die entsprechenden Befunde nur bei verstorbenen Frühgeborenen erhoben werden konnten. Umso größer war die Überraschung darüber, dass sich in der ersten großen bildgebenden Längsschnittstudie mittels Computertomografie von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g bei 46 % der Kinder eine Hirnblutung nachweisen ließ [43]. Die Fortschritte der sonografischen Diagnostik ermöglichten dann, ohne eine Belastung mit Röntgenstrahlen präzise zerebrale morphologische Diagnostik durchzuführen [33]. Auf diese Art und Weise konnte eine Hirnblutungsdiagnose unmittelbar am Krankenbett erfolgen. Durch sonografische Untersuchungen zum Entlassungszeitpunkt konnten Kinder mit einem erhöhten Entwicklungsrisiko identifiziert werden [15]. Insbesondere lokalisierte morphologische Schädigungen wie Hirnblutung (IVH) und zystische PVL ließen sich mit dem Ultraschall sehr gut darstellen. Regelmäßige zerebrale Ultraschalluntersuchungen während des stationären

Aufenthaltes wurden in der Folge Standard auf allen neonatologischen Intensivstationen.

### **1.2.1 Hirnblutung, Entstehungsmechanismen, Folgen und Diagnostik**

Hauptblutungsort bei der IVH Frühgeborener ist die germinale Matrix, ein lockerer Zellverband aus Glioblasten, die am neuronalen Migrationsprozess beteiligt sind und subependymal am Ventrikelboden in der Region des Nucleus caudatus gelegen sind. Das recht stoffwechselaktive Gebiet wird versorgt durch die Heubnersche Arterie, einen Ast der A. cerebri anterior, welche bei sehr unreifen Frühgeborenen recht ausgeprägt ist, sich aber ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) zunehmend zurückbildet. Diese anatomische Besonderheit der zerebralen Durchblutung bedingt die erhebliche Vulnerabilität der Frühgeborenen für Hirnblutungsereignisse. Dementsprechend sind ursächlich vor allem Beeinträchtigungen der Kreislaufverhältnisse verantwortlich: Hypotension, Hypertension, Pneumothorax, Hypoxie, Azidose, mechanischer Stress [49]. Nach einer Gefäßruptur kann das Blut im subependymalen Raum begrenzt bleiben (Grad-1-Blutung), in den Ventrikel vordringen (Grad 2) und diesen deutlich erweitern (Grad 3). Bei Kompression der regional abführenden Vene resultiert ein periventrikulärer venöser Infarkt, der eine Parenchymdestruktion zur Folge hat (Grad 4). Durch eine Blutung in den Ventrikel kann eine sterile obliterative Arachnoiditis entstehen. Dieses hat dann eine meist nach Teilresorption der Ventrikelblutung zu beobachtenden Ventrikeldilatation zur Folge. Bei Überschreiten der Kompensationsräume resultiert bei einigen Patienten ein progressiver Hydrocephalus, welcher chirurgisch drainiert werden muss. Derzeitige Standarddiagnostik der Hirnblutungen und ihrer Folgen ist die zerebrale Sonografie.

### **1.2.2 Die zystische PVL, Entstehungsmechanismen und Folgen**

Der Begriff der Periventrikulären Leukomalazie (PVL) als ischämische Enzephalopathie bei Frühgeborenen wurde von Banker und Larroche geprägt [3]. Als neurologische Spätfolgen standen hierbei zunächst vor allem motorische Defizite im Fokus. Es werden zwei verschiedene Typen

unterschieden: die „zystische“ sowie die „nicht-zystische“ oder „diffuse“ Leukomalazie. Letztere wird heute als „White Matter Disease“ bezeichnet.

Die zystische PVL stellt eine Nekrose der weißen Substanz lateral der Seitenventrikel dar, die durch eine Ischämie im Grenzgebiet der vaskulären Versorgung entsteht (sog. Wasserscheideninfarkt). In der weißen Substanz in Höhe der Foramina Monroi (anterior) sowie im Trigonumbereich (posterior) liegen die Grenzgebiete der Gefäßversorgung durch lange, penetrierende Arterien von der Hirnoberfläche und der Hirnbasis. Initial entstehen Koagulationsnekrosen. Größere oder konfluierende Nekrosen bilden zunächst Zysten. Einige große Zysten bleiben als porenzepthale Defekte bestehen. Die meisten, insbesondere die kleineren Zysten, bilden sich zurück und führen dadurch zur lokalen Gewebsschrumpfung. Sekundäre Einblutungen können in den Randgebieten großer Nekrosen auftreten. Die fokalen Zysten lassen sich von der Bildgebung her sehr gut sonografisch darstellen.

Ischämie und Inflammation sind als Hauptinitiatoren bekannt, die häufig parallel auftreten und sich gegenseitig potenzieren können. Die intrinsische Anfälligkeit Frühgeborener für die hierdurch ausgelöste Exozytose und Radikalfreisetzung verstärkt den Pathomechanismus zusätzlich.

Sekundär ist die PVL durch Astro- und Mikrogliose sowie eine Verminderung der unreifen Oligodendrozyten gekennzeichnet. Aus noch ungeklärter Ursache erreichen die kompensatorisch vermehrten Oligodendrozyten-Vorläuferzellen keine ausreichende Reife zum Ausgleich dieses Mangels [45].

Klinische Folgen der zystischen PVL sind bedingt durch eine Läsion des Tractus corticospinalis, der vom Gyrus präcentralis die periventrikuläre Region passiert, bevor die Nervenfasern in der Capsula interna zusammenlaufen. Folge kann eine spastische Di- oder Tetraplegie sein.

## **1.3 Hirnschädigung bei Frühgeborenen mit vorwiegend diffuser morphologischer Schädigung**

### **1.3.1 White Matter Disease (WMD)**

Die diffuse Form der periventrikulären Leukomalazie wird als „White Matter Disease“ bezeichnet. Dabei treten keine lokalen Nekrosen auf, sondern es kommt zu einer diffusen Läsion der Oligodendrozyten. Eine Ursache liegt in einer diffusen Ischämie bei systemischer Hypotension und druckpassiver zerebraler Perfusion. Von besonderer Bedeutung ist eine zerebrale Hypoperfusion bei beatmungsbedingter oder spontaner Hypokapnie. Ein weiterer Schädigungsfaktor ist eine systemische Entzündungsreaktion bei fetalem systemischem Inflammationssyndrom (FIRS) im Rahmen einer Chorioamnionitis oder als Folge einer postnatalen Infektion. Nachgeordnete („Downstream-“) Mechanismen sind Gewebsschädigungen durch freie Sauerstoffradikale. Dabei kommt der Mikroglia eine zentrale Rolle zu, da sie eine potente Quelle von reaktiven Sauerstoffspezies darstellt. Die im Rahmen von Infektionen zu beobachtende Zytotoxizität für Lipopolysaccharide wird vermittelt durch aktivierte Mikroglia, welche aktivierte Immunzellen der weißen Substanz darstellen. Weiterhin tritt eine Schädigung durch freie Radikale im Rahmen einer Hyperoxie auf. In der Folge kommt es zu einer Störung der Myelinisierung sowie einer reaktiven Astrogliose.

Aus den hier aufgeführten pathogenetischen Mechanismen lassen sich folgende klinische Faktoren ermitteln, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer WMD einhergehen [44]:

#### Pränatale Faktoren

- Fehlende Verabreichung pränataler Steroide
- Vorzeitiger Blasensprung (PROM)
- Chorioamnionitis, insbesondere Funisitis
- Mehrlingsgravidität
- Pränatale Wachstumsretardierung (< 10. Perzentile)

## Perinatale Faktoren

- Plazentare Blutungen/vorzeitige Plazentalösung
- Notfall-Sectio
- Niedriger Apgar-Score/fetale Azidose im Nabelschnurblut

## Postnatale Faktoren

- Sepsis, Hyperzytokinämie
- Hypokarbie
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Persistierender Ductus arteriosus mit Indometazintherapie
- Postnatale Steroidtherapie

### **1.3.2 Encephalopathy of Prematurity (EOP)**

Die diffuse Leukomalazie/WMD führt zu einer primären destruktiven Gewebsverletzung und zu sekundär folgenden trophischen und reifungsbedingten Störungen des Hirngewebes. Diese komplexe Mischung aus primär destruktiven Läsionen und sekundärer Reifungsstörung wird von Volpe als „Enzephalopathie des Frühgeborenen“ bezeichnet. Es hat sich nämlich zeigen lassen, dass die diffuse PVL/WMD häufig von einer neuronalen und axonalen Schädigung begleitet werden. Dieses betrifft neben der weißen Substanz den Thalamus, die Basalganglien, den zerebralen Cortex sowie das Kleinhirn.

Die Axone der kortikalen Neuronen in der weißen Substanz weisen in der kritischen Zeit eine Phase starken Wachstums auf. Kommt es zu Gewebsveränderungen im Rahmen einer diffusen PVL/WMD, sind auch abseits der nekrotischen Areale Veränderungen der Axone selbst nachweisbar. Im Tiermodell führte der Untergang der Oligodendroglia zu einer Unterversorgung und zum Untergang der Axone [12].

Eine weitere wichtige Struktur in dieser Phase der neuronalen Entwicklung stellt die Subplatte dar. Sie ist eine phylogenetisch junge transiente Struktur aus Neuronen innerhalb der weißen Substanz des fetalen Hirns. Im Hirn des menschlichen Fetus sind sie am stärksten ausgebildet. Diese Subplattenneuronen sind elementar für die korrekte Verbindung der Axone des Kortex und der tiefer liegenden Kerngebiete sowie für die funktionelle Reifung

des Kortex [31, 26, 37]. Schädigungen gehen mit motorischen und kognitiven Defiziten einher. Ihr Populationsmaximum liegt in der Phase, in der die PVL typischerweise auftritt. Es besteht eine selektive Vulnerabilität gegenüber hypoxischer Ischämie [38].

Als Begleiterscheinung des initialen Schadens in der weißen Substanz kommt es zu neuronalen bzw. axonalen Veränderungen in angebundenen Kerngebieten wie Thalamus, Basalganglien, Kortex und Kleinhirn. Eine bleibende Volumenminderung mit Neuronenverlusten und Gliose in diesen Arealen wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Besonders Thalamusveränderungen zeigen eine Korrelation mit späteren kognitiven Defiziten. Der Kortex ist weniger stark vom Untergang von Neuronen betroffen, jedoch wurden auch hier persistierende Volumenminderungen nachgewiesen. Ebenso ist eine meist symmetrische Reduktion des Zerebellums aufgrund des Untergangs von Neuronen oft mit der PVL wie auch mit hämorrhagischen Läsionen der weißen Substanz vergesellschaftet.

Auch wenn eine klare Trennung kaum möglich ist, kann bezüglich der späteren Defizite folgende Annahme formuliert werden: Die nichtzystische PVL korreliert mit späteren kognitiven Defiziten ohne die schweren motorischen Defizite, welche als Folge der zystischen PVL auftreten. Bei den komplexen Defiziten der Kognition und des Verhaltens ist die Rolle der neuronalen/axonalen Schädigung ebenfalls als gewichtig anzusehen.

### **1.3.3 MRT-Untersuchungen bei Frühgeborenen zum Termin**

Sonografische Untersuchungen haben schon frühzeitig Hinweise auf eine diffuse nichtzystische WMD geliefert [2]. Dabei zeigen sich persistierende (über 7 bis 14 Tage anhaltende) periventrikuläre Echoverdichtungen [25]. Im Vergleich zu MRT-Untersuchungen am korrigierten Geburtstermin wiesen die sonografische Befunde jedoch eine geringe Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert für die Diagnose einer WMD auf [24]. Häufig ließen sich im MRT Läsionen der weißen Substanz in Form von verstärkten

Signalintensitäten in der T2-Wichtung (DEHSI = diffuse and extensive high signal intensity) oder kleinen petechialen Blutungen nachweisen, während die Sonografie einen unauffälligen Befund zeigte [35]. In der Folgezeit ist ein Scoring-System für die Klassifizierung von im MRT nachgewiesenen Auffälligkeiten der weißen und grauen Substanz entwickelt worden, das eine klare Korrelation zu entwicklungsneurologischen Befunden belegt [51]. Besonders irritierend war jedoch der bei MRT-Untersuchungen am korrigierten Geburtstermin erhobene Befund einer globalen abnormalen Hirnstruktur bei extrem unreifen Frühgeborenen. Durch 3-dimensionale Gewebssegmentation von MRT-Befunden konnte gezeigt werden, dass das Gehirn unreifer Frühgeborener zum korrigierten Geburtstermin im Vergleich zu reifen Neugeborenen eine Verminderung des Volumens der kortikalen grauen Substanz von – 22 %, der Basalganglien von – 22 %, der myelinisierten weißen Substanz von – 35%, des Hirngesamtvolumen von – 11 % und eine Zunahme des Liquorraums von 37 % aufwies [23]. Diese Untersuchungsergebnisse zeigten, dass eine Schädigung der weißen Substanz bei erheblicher Unreife eine Entwicklungsdisruption der grauen Substanz zur Folge hat. Neuere Studien haben die Assoziation von verminderten Hirnvolumina – insbesondere der weißen Substanz, der tiefen grauen Substanz und des Kleinhirnvolumens – mit einer motorischen und kognitiven Entwicklungsstörung belegen können [9, 28]. Die Hirnvolumenbestimmung durch Segmentierung von MRT-Bildern ist jedoch noch keine Routinediagnostik. Somit können die Befunde derzeit noch nicht als Biomarker für ein erhöhtes Entwicklungsrisiko Frühgeborener Anwendung finden. Weiterhin werden von manchen die bisher vorliegenden Befunde für eine Korrelation von MRT-Befunden mit der neuromentalen Entwicklung Frühgeborener als noch nicht ausreichend evident angesehen, um sie in der klinischen Praxis anzuwenden [18].

Eine Zunahme des Liquorraumvolumens ist in allen quantitativen MRT-Segmentationsuntersuchungen gefunden worden. Das betrifft sowohl die inneren als auch die äußeren Liquorräume. Auch im konventionellen MRT zeigt sich bei Frühgeborenen am Termin häufig eine Erweiterung des äußeren Liquorraums. Bei vermindertem Hirnvolumen wird dieser Befund als

Hirnatrophie interpretiert. Die Bedeutung des Befundes für das Entwicklungsrisiko dieser Kinder ist jedoch derzeit noch nicht geklärt.

## **1.4 Problemstellung dieser Arbeit**

Ein MRT zum Entlassungszeitpunkt (meist am terminäquivalenten Alter) zeigt bei sehr unreifen Frühgeborenen häufig eine Reduktion des Hirnvolumens und eine Erweiterung der äußeren Liquorräume. Es wird vermutet, dass die Ursache dieses Befundes eine Gewebsverminderung aufgrund einer diffusen Entwicklungsstörung der weißen Substanz (White Matter Disease) ist. Die genaue Ursache ist derzeit noch unklar.

In dieser Untersuchung soll festgestellt werden, ob eine im konventionellen MRT am Termin darstellbare Erweiterung der äußeren Liquorräume bei sehr unreifen Frühgeborenen mit dem Vorkommen von typischen Risikofaktoren für eine Erkrankung der weißen Substanz assoziiert ist und ob dieser Befund ein Marker für eine gestörte mentale Entwicklung mit 2 Jahren ist.

Dazu wurden allen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1.500 g, die über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt wurden und zum Entlassungszeitpunkt ein MRT erhielten, in zwei Gruppen eingeteilt: eine mit und ohne radiologische Diagnose einer Erweiterung der äußeren Liquorräume (EÄL vs. Kontrolle). Die Diagnosestellung einer EÄL erfolgte im Rahmen der radiologischen Routinediagnostik.

Die beiden Gruppen wurden verglichen hinsichtlich eines Zusammenhangs mit Morbiditätsparametern, die in bisherigen Studien mit der Entwicklung einer WMD assoziiert waren (fehlende pränatale Steroidbehandlung, PROM > 24 h, histologische Chorioamnionitis, Mehrlinge, niedriger 5-Min.-APGAR-Score, niedriger Na-pH, Sepsis, PDA [medikamentös behandelt], NEC- bzw. FIP-OP, postnatale Steroidtherapie, SGA < 10. Perzentile) oder spezifische PVL-Risikofaktoren wie Zytokinspiegel bzw. Hinweisen auf Hypokapnie zeigten (IL-6

Tag 1 und Tag 2–4, IL-6 Maximalwert, CRP Tag 1, Tag 2–4, CRP-Maximalwert, pCO<sub>2</sub> minimal, Anzahl der Episoden mit pCO<sub>2</sub> < 35 mmHg). Schließlich erfolgte ein Vergleich der kognitiven Nachuntersuchungsergebnisse im Alter von 2 Jahren zwischen beiden Gruppen mithilfe der Bayley Scales of Infant Development II (Ermittlung eines Mental Developmental Index, MDI).

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. In den Jahrgängen 2006 bis 2010 wurden 256 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g in der Neonatologie der Klinikum Leverkusen GmbH behandelt. 220 Patienten überlebten, 36 Patienten verstarben. In dieser Zeit wurde angestrebt, bei allen diesen überlebenden Frühgeborenen ein MRT des Schädels durchzuführen. Der Zeitpunkt für Bildgebung wurde innerhalb des stationären Aufenthalts und möglichst nah am errechneten Geburtstermin gewählt. Alle in dieser Studie ausgewerteten Parameter wurden im Rahmen von klinisch indizierten Untersuchungen und im informierten Einverständnis der Eltern vorgenommen. Die retrospektive Datenerhebung begründet das Auftreten von Missing-Werten.

Bei 141 Patienten wurde ein MRT angefertigt. 134 dieser MRTs waren für die Auswertung in dieser Studie geeignet und wurden in die Studie eingeschlossen. Gründe für nicht durchgeführte oder nicht auswertbare MRT waren: Verlegung in eine heimatnahe Kinderklinik vor Durchführung des MRT, logistische Hinderungsgründe auf der Intensivstation oder zur Auswertung ungeeignete Aufnahmequalität bzw. Fehlen erforderlicher Sequenzen

Alle MRT-Aufnahmen wurden durch pädiatrisch erfahrene Radiologen der radiologischen Abteilung des Klinikums Leverkusen befundet. In den schriftlichen Befunden wurde stets die Weite des äußeren Liquorraums beschrieben, wobei sich folgende Beurteilungen fanden:

- normal
- betont
- gering
- leicht
- mäßig
- deutlich

Es erfolgte eine Einteilung in 2 Gruppen:

- **EÄL** – Patienten mit der Diagnose einer Erweiterung des äußeren Liquorraums
- **Kontrolle** – Patienten mit einer normaler Weite des Liquorraums

Alle Patienten, deren äußere Liquorräume nicht als „normal“ beurteilt worden waren, wurden somit in die Gruppe EÄL eingeteilt.

*Tabelle 2-1 Gruppeneinteilung EÄL vs. Kontrolle*

<u>Radiol. Beurteilung</u>	<u>Gruppe</u>
normal	Kontrolle
betont gering leicht mäßig deutlich	EÄL

Die beiden Gruppen EÄL und Kontrolle wurden bezüglich der folgenden Punkte miteinander verglichen:

- Hirngrößenparameter und Dimensionen des äußeren Liquorraums
- Klinische Verlaufsdaten und Morbiditätsrisiken für die „White Matter Disease“
- Kognitive Entwicklung

## **2.2 MRT**

### **2.2.1 MRT-Durchführung: Wickeltechnik zur Immobilisierung**

Seit dem Jahr 2003 wird die Magnetresonanztomographie des Schädels in der Kinderklinik Leverkusen regelmäßig bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g durchgeführt. Wenngleich die Untersuchung zum Standard der Klinik gehört, wurde sie dennoch stets mit dem ausdrücklichen Einverständnis der Eltern durchgeführt.

Die Magnetresonanztomographie erfordert eine durchgehende Ruhigstellung der zu untersuchenden Körperregion für die Dauer der Untersuchung. Ist bei Kindern altersbedingt keine entsprechende Compliance zu erwarten, erfolgt die Diagnostik in der Regel in Narkose oder Sedierung. Der erhöhte personelle Aufwand und das Risiko einer Narkose [14] stellen jedoch eine Hürde für deren Einsatz als Früherkennungsuntersuchung dar.

Daher wurden die Magnetresonanztomographien ohne medikamentöse Sedierung durchgeführt. Es wurde die Wickeltechnik angewandt. Hierbei kommt das Prinzip des sog. „Puckens“ zum Einsatz: Die Kinder werden gefüttert und anschließend zur Immobilisierung und Sedierung straff eingewickelt. Dazu werden, nach Anlage von Gehörschutzkappen zur Reduktion der MRT-Geräuschbelastung, zunächst der Kopf mit Watte umpolstert und dann Kopf und Körper mit Baumwolltüchern straff umwickelt. Das Gesicht bleibt frei, so dass die ungehinderte Atmung sichergestellt ist und das Kind visuell beurteilt werden kann. Bei der Wicklung sind die Füße für eine Messsonde zur Bestimmung der transkutanen Sauerstoffsättigung leicht zugänglich. Neben der Immobilisierung hat das straffe Einwickeln der Kinder einen guten sedierenden Effekt. Eine medikamentöse Sedierung erfolgte nicht.

Verschiedene Arbeitsgruppen führten mit ähnlicher Methode an Neonaten MRT-Untersuchungen ebenfalls ohne medikamentöse Sedierung durch [10, 47].

## 2.2.2 MRT-Geräte, Standardsequenzen und Auswertungsmethode

Die Magnetresonanztomographien dieser Untersuchung wurden bis 01/2009 mit einem Siemens Harmony Magneto® durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein 1-Tesla-Ganzkörpergerät. Im Januar 2009 wurde das Gerät durch Avanto® der Firma Siemens mit 1,5 Tesla ersetzt.

*Tabelle 2-3 MRT-Sequenzen 1,0 Tesla*

Wichtung		Ebene	TR	TE	SD (mm)	FOV (mm)	Matrix
T2	TSE	trans	5000	109	5	190 x 190	192x256
T1	flash	trans	347	11	5	190 x 190	512x512
T2	TSE	sag	5240	108	4	250 x 250	180x256
T1	IR	cor	5990	75	4	230 x 230	360x512
FLAIR		cor	9000	125	4	200 x 200	360x512
T2*		cor	800	26	4	230 x 230	176x256

Sequenzen des Harmony Magneto® 01/2006 - 01/2009

*Tabelle 2-4 MRT-Sequenzen 1,5 Tesla*

Wichtung		Ebene	TR	TE	SD (mm)	FOV (mm)	Matrix
T2	TSE	trans	5000	107	4	180x180	348x384
T1	flash	trans	244	4,93	4	180x180	464x512
T2	TSE	sag	5000	111	4	180x180	384x384
T1	IR	cor	6880	49	4	190x190	256x320
FLAIR		cor	7550	120	4	190x190	204x256
T2*		cor	2020	30	4	190x190	416x512
Diff-gew-Epi		trans	3800	102	5	230x230	256x320

Sequenzen des Avanto® 01/2009 - 12/2010

Die MRT-Aufnahmen jedes Patienten wurden durch die radiologische Abteilung des Klinikums Leverkusen auf CD-ROM (Leßmann „Radiologie 360°“) gebrannt. Die Auswertung der Bilder erfolgte anhand des auf jeder CD-ROM zusätzlich enthaltenen Bildvisualisierungs- und Bearbeitungsprogramms JiveX DICOM VIEWER® Vers. 4.4 der Firma VISUS Technology Transfer GmbH

(Universitätsstr. 136, D-44799 Bochum). Zur Bildbearbeitung stehen die üblichen Standardfunktion sowie Winkel-, Distanz- und Flächenberechnung zur Verfügung. Es wurde ein Personal Computer mit Windows® Betriebssystem und einem Monitor mit einer Auflösung von 1.280 x 1.024 Pixeln genutzt.

### **2.2.3 Befundung**

#### 5.2.3.1. Quantifizierung von Parenchym und Liquorraum

Zur Quantifizierung des Hirnwachstums bei Frühgeborenen und reifgeborenen Neugeborenen am Termin mit Hilfe konventioneller MRT-Bilder ist eine einfache Messmethode beschrieben worden [41]. Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Orientierungspunkte und Vorgaben aus Arbeit von Tich et al. zur Quantifizierung von Hirnparenchym und Liquorräumen genutzt. Die Schnittebenen orientieren sich an spezifischen anatomischen Strukturen aus den koronaren Sequenzen.

Folgende drei Ebenen kamen zum Einsatz:

- Höhe des Sulcus olfactorius
- Höhe des 3. Ventrikels
- Höhe der maximalen zerebellären Ausdehnung bei sichtbaren Seitenventrikeln mit Plexus choroideus

Dabei wurden folgende Distanzen erfasst:

In Höhe des Sulcus olfactorius:

- a Schädeldurchmesser frontal – maximale Ausdehnung der Innenseite des Schädels im Lot zum Interhemisphärenspalt
- b Hirndurchmesser frontal – maximale Ausdehnung des Hirns im Lot zum Interhemisphärenspalt
- c Schädelhöhe frontal rechts – maximale rostrokaudale Ausdehnung der Innenseite des Schädels über der maximalen Ausdehnung des Frontallappens rechts
- d Hirnhöhe frontal rechts – maximale rostrokaudale Ausdehnung des Frontallappens rechts
- e Schädelhöhe frontal links – maximale rostrokaudale Ausdehnung der Innenseite des Schädels über der maximalen Ausdehnung des Frontallappens links
- f Hirnhöhe frontal links – maximale rostrokaudale Ausdehnung des Frontallappens links

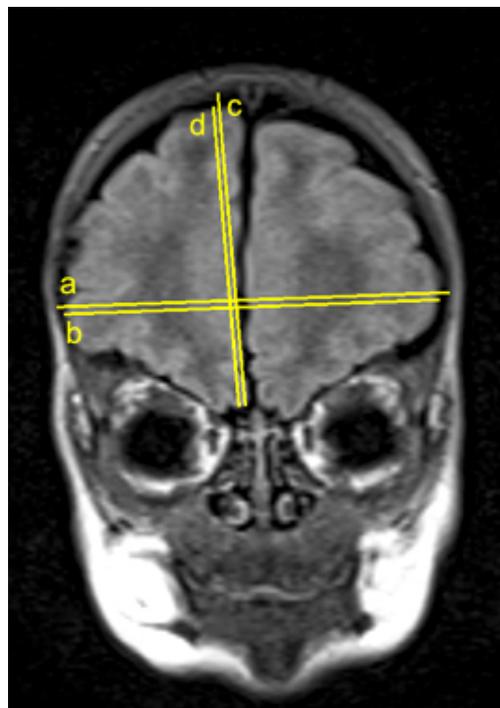


Abbildung 2-1: 1. koronare Schnittebene „frontal“ – Messungen a–f

## In Höhe des 3. Ventrikels

- g Schädeldurchmesser biparietal – maximale Ausdehnung der Innenseite des Schädels im Lot zum Interhemisphärenspalt
- h Hirndurchmesser biparietal – maximale Ausdehnung des Hirns im Lot zum Interhemisphärenspalt
- i Interhemisphärenspalt – maximale Ausdehnung zwischen gegenseitigen Gyri frontalis superior
- j Sulcus lateralis cerebri rechts – minimale Ausdehnung parallel zum Interhemisphärenspalt
- k Sulcus lateralis cerebri links – minimale Ausdehnung parallel zum Interhemisphärenspalt
- l 3. Ventrikel – maximale Ausdehnung des 3. Ventrikels im Lot zum Interhemisphärenspalt

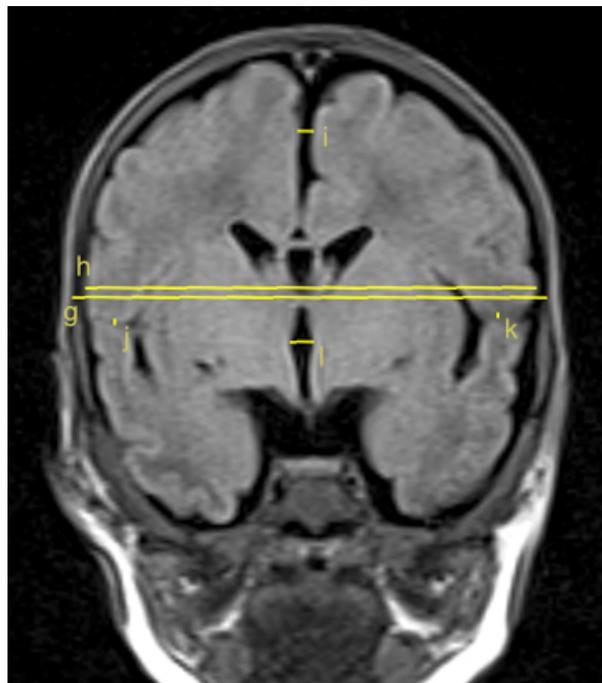


Abbildung 2-2: 2. koronare Schnittebene „bitemporal“ – Messungen g–l

Höhe der maximalen cerebellären Ausdehnung bei sichtbaren Seitenventrikeln mit Plexus choroideus

- m Cerebellum – maximale Ausdehnung beider Hemisphären im Lot zum Interhemisphärenspalt.
- n Seitenventrikel rechts – Ausdehnung mittig und quer zum Längsverlauf des Ventrikels rechts
- o Seitenventrikel links – Ausdehnung mittig und quer zum Längsverlauf des Ventrikels links

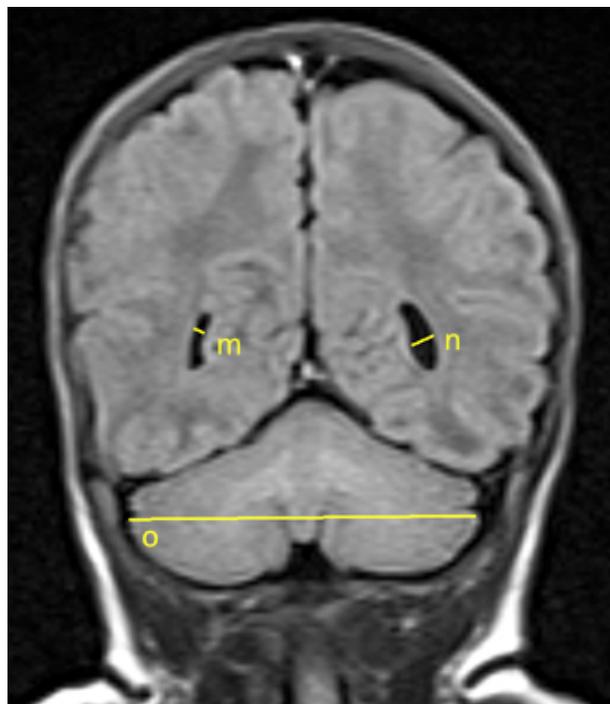


Abbildung 2-3: 3. koronare Schnittebene „okzipital“ – Messungen m–o

Aus den direkt gemessenen Werten wurden folgende Parameter berechnet:

- p Liquorraum frontal horizontal = Schäeldurchmesser frontal – Hirndurchmesser frontal
- q Liquorraum frontal rechts = *Schädelhöhe rechts – Hirnhöhe rechts*
- r Liquorraum frontal links = *Schädelhöhe links – Hirnhöhe links*
- s Liquorraum frontal Mittelwert =  $(\text{Liquorraum frontal rechts} + \text{Liquorraum frontal links}) / 2$
- t Liquorraum biparietal = *Schäeldurchmesser biparietal – Hirndurchmesser biparietal*

#### 2.2.3.1.1 Erfasste Flächen

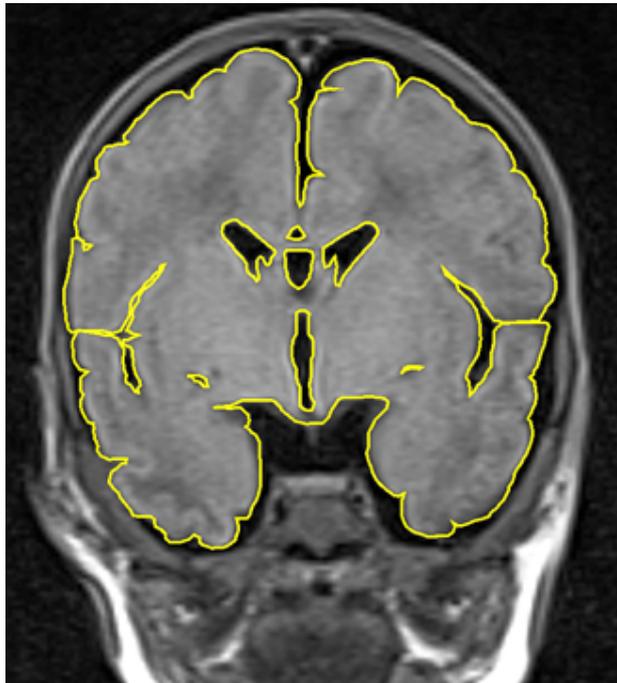
Zur Flächenberechnung wurde die planimetrische Funktion der Auswertungssoftware genutzt. Hierbei wurde das zu bestimmende Areal anatomisch identifiziert und anschließend mit der Maus umfahren. Dabei lagerte die Software die Flächenbegrenzung an die Grenzkonturen an. Anschließend konnte die Genauigkeit der Grenzkonturmarkierung in der manuellen Nachbearbeitung noch vergrößert werden. Die Software gab automatisch die Größe der eingeschlossenen Fläche metrisch aus.

In Höhe des 3. Ventrikels wurden folgende Flächen ausgemessen:

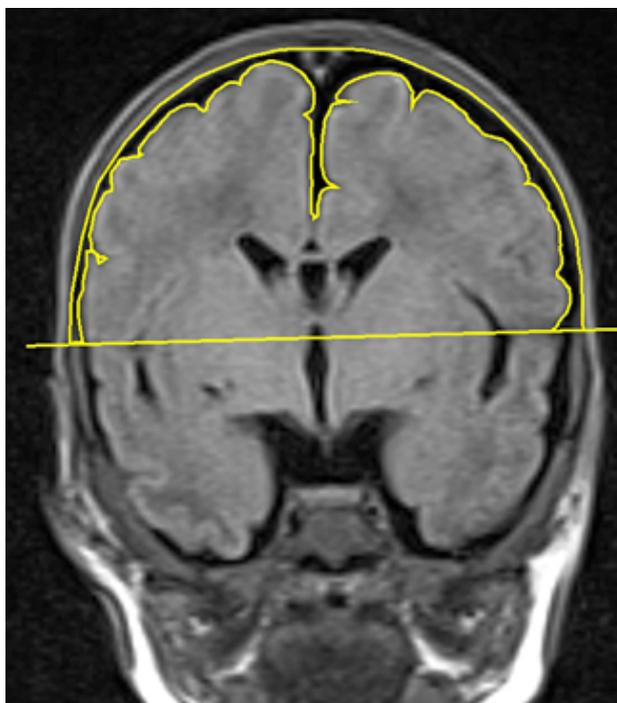
- u Hirnfläche – Fläche des Parenchyms nach Abzug der inneren Liquorräume
- v Fläche äußerer Liquorraum – Fläche zwischen Hirn und Innenseite des Schädels oberhalb der Verbindungslinie beider Sulci lateralis

Bei der Bestimmung des „äußeren Liquorraums“ wurde nur dasjenige Areal bestimmt, das kaudal durch die Verbindungslinie der beiden Sulci lateralis cerebri begrenzt ist. Durch diese Auswahlbegrenzung wird nicht der gesamte abgebildete äußere Liquorraum abgebildet, sondern genau derjenige Bereich

erfasst, der bei der radiologischen Beurteilung regelmäßig als erweitert beschrieben wurde.



*Abbildung 2-4: 2. koronare Schnittebene, Flächenbestimmung Hirnparenchym – u*



*Abbildung 2-5: 2. koronare Schnittebene, Flächenbestimmung äußerer Liquorraum – v*

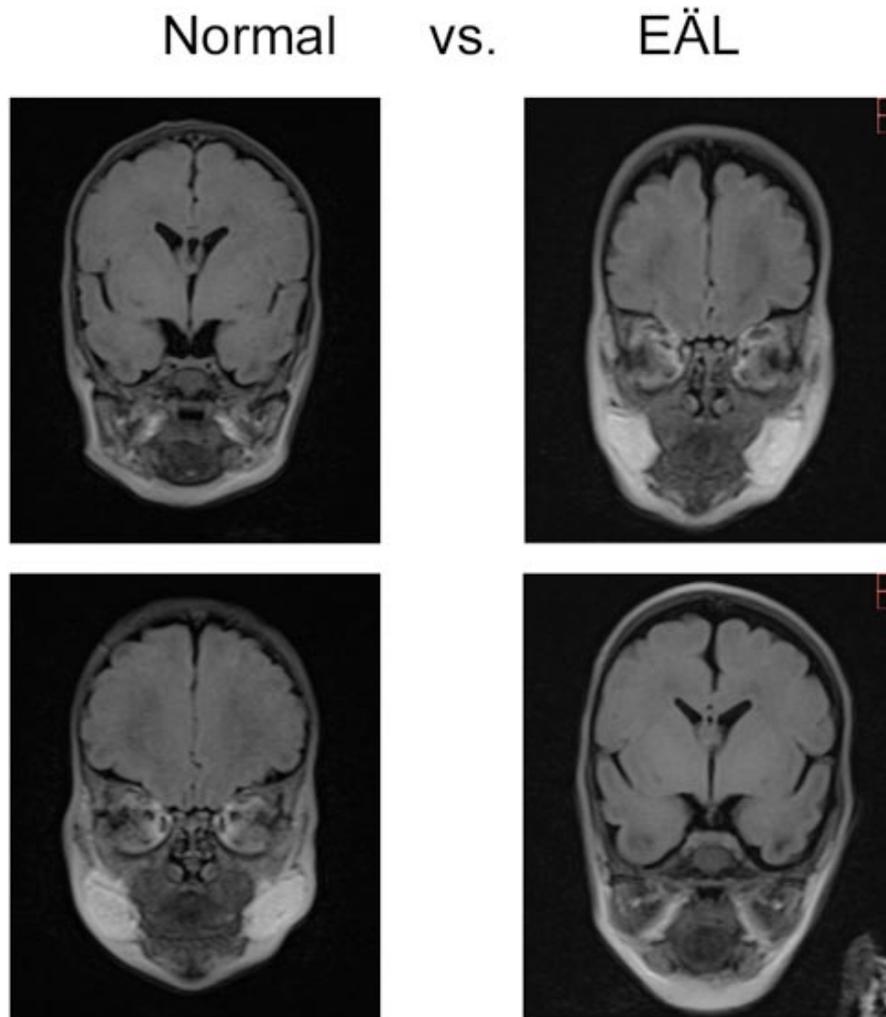
### 2.2.3.1.2 MRT-Scoring

Zur Beurteilung hinsichtlich Auffälligkeiten der weißen und grauen Substanz in Magnetresonanztomographien ist von mehreren Arbeitsgruppen ein Scoring-System zur Quantifizierung der Hirnläsionen verwendet und publiziert worden [20, 24, 51]. Dabei werden fünf Variablen der weißen Substanz und drei Variablen der grauen Substanz beurteilt. Für jede Variable werden ein bis drei Punkte vergeben. Graue und weiße Substanz werden getrennt voneinander bewertet. Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der weißen Substanz liegt, wurden nur die Variablen für die weiße Substanz ausgewertet.

*Tabelle 2-5 MRT-Scoring-System*

	Grad 1	Grad 2	Grad 3
<b>Weißer Substanz</b>			
Signalauffälligkeiten	keine	fokal	multifokal
Periventrikuläre Volumenminderung	keine	gering	ausgeprägt
Zystische Veränderungen	keine	fokal	multifokal
Ventrikelerweiterung	keine	gering	ausgeprägt
Größe Corpus callosum	normal	fokal dünner	überall dünner

Normal	5–6 Punkte
Geringe Abnormität	7–9 Punkte
Moderate Abnormität	10–12 Punkte
Schwere Abnormität	13–15 Punkte



*Abbildung 2-6 Beispielhafter Vergleich von Patienten mit normalen und erweiterten äußeren Liquorräumen*

### **2.3 Nachuntersuchungsmethode: Bayley Scales of Infant Development II**

In der ambulanten Nachsorge wurden die Kinder im Alter von korrigiert 24 Monaten zur standardisierten Entwicklungsdiagnostik einbestellt. Der Vergleich der kognitiven Funktionen erfolgte mithilfe der Bayley Scales of Infant Development II (BSIDII). Die amerikanische Psychologin Nancy Bayley veröffentlichte die ursprüngliche Version des Individualtests im Jahre 1969.

Ursprünglich war er als Instrument zur Beschreibung der normalen frühkindlichen Entwicklung konstruiert. Die in dieser Arbeit angewandte deutsche Version ist eine Adaptation der zweiten Auflage aus dem Jahre 1993. Sie hat sich als internationaler Goldstandard für die Überprüfung von Entwicklungsverzögerungen bei Früh- und Mehrlingsgeburten bewährt. Die Aufgaben und Testsituationen sind so gestaltet, dass beim Kind rasch das Interesse geweckt wird und es eine beobachtbare Verhaltensreaktionen zeigen kann. Ziel der Diagnostik ist, Defizite zu erkennen, sie durch gezielte Fördermaßnahmen auszugleichen und eine normale Entwicklung zu erreichen.

Untersucht werden

- Grob- und Feinmotorik,
- sprachliche Leistungen sowie
- kommunikative Leistungen.

Die Rohdaten des BSIDII werden altersstandardisiert in Form des Mental Development Index (MDI) mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 ausgegeben. Kinder mit einem Ergebnis von unter 70 werden als signifikant entwicklungsverzögert klassifiziert. Ein MDI von unter 50 gibt eine Schwere der Retardierung an, die als nicht testbar eingestuft wird. Die Ergebnisse von 162 Kindern konnten in die Studie aufgenommen werden. Bei 16 der inkludierten Kinder konnte eine Testung aufgrund fehlender kognitiver Fähigkeiten oder fehlenden Konzentrationsverhaltens nicht durchgeführt werden Sie erhielten einen MDI von 49. Der psychomotorische Index wurde nicht bestimmt.

Bei 102 Patienten lagen sowohl auswertbare MRT-Daten als auch ein BSIDII-Ergebnis vor.

## 2.4 Klinische Verlaufsdaten und Morbiditätsfaktoren

Aus den Patientendaten wurden Parameter in die Studie eingeschlossen, die als Risikofaktoren für die WDM in zahlreichen Studien beschrieben wurden [29]. Die Daten wurden aus Patientenakten und -briefen elektronisch oder in Papierform ausgelesen.

Untersucht wurden Daten aus folgenden Bereichen:

- perinatale Daten,
- perinatale Morbidität,
- spezifisch respiratorische Morbidität,
- zerebrale Morbidität und
- spezifische PVL-Morbidität.

Die perinatalen Daten schließen die aussagekräftigen biometrischen und perinatalen Verlaufsparemeter ein. Sie wurden der perinatalen geburtshilflichen und neonatologischen Dokumentation entnommen.

*Tabelle 2-6 Perinatale Daten*

Perinatale Daten		
Geburtsgewicht	numerisch	[g]
Gestationsalter	numerisch	abgeschlossene SSW
männlich	ja/nein	
SGA	ja/nein	< 10. Perzentile
Mehrling	ja/nein	
Lungenreife	ja/nein	vollständiger Therapiezyklus
Schnittentbindung	ja/nein	
5-Minuten-APGAR	numerisch	[0 -10]
Nabelarterien-pH	numerisch	

Neben dem Geburtsgewicht wurde auch die Diagnose SGA erhoben, entsprechend einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile. Hierbei wurde keine Differenzierung bezüglich der Ursache für die Dystrophie durchgeführt. Bei Mehrlingen wurden die Formen der

Mehrlingsschwangerschaft und mögliche Komplikationen, beispielsweise fetofetales Transfusionssyndrom und diskordantes Wachstum, nicht berücksichtigt. Die pränatale steroidale Lungenreifeung wurde nur bei abgeschlossenem therapeutischem Zyklus, i. d. R. 2 Gaben in 48 Stunden, gewertet. Üblicherweise wurde Betamethason verwendet, jedoch wurde die Art des Steroids beim Einschluss in die Studie nicht berücksichtigt. Beim Geburtsmodus wurden die Patienten, die spontan zur Welt kamen, von denen unterschieden, die per Sectio caesarea entbunden wurden. Hierbei wurden die Modi primäre, sekundäre und notfallmäßige Schnittentbindung nicht unterschieden.

Bezüglich der perinatalen Morbidität wurden Befunde und Diagnosen eingeschlossen, die mit einer Aggravierung des Verlaufs einhergehen. Hierbei lag das Augenmerk auf den Punkten perinatale und neonatale Infektion [52], chirurgische Intervention, Kreislaufstörung und Diagnosen von typischen Komplikationen komplexerer Verläufe.

*Tabelle 2-7 Perinatale Morbidität*

Perinatale Morbidität		
PROM	ja/nein	> 24 h vor Geburt
Chorioamnionitis	ja/nein	histologisch gesichert
Sepsis	ja/nein	mikrobiologischer Erregernachweis
NEC/FIP	ja/nein	Diagnose
OP	ja/nein	chir. Eingriff während des Aufenthaltes
Pers. ductus art. botalli.	ja/nein	konservativ oder chir. therapiert
ROP $\geq$ 2	ja/nein	Diagnose durch Augenarzt
CRIB-Score	numerisch	
Hörtest pathologisch	ja/nein	nicht bestandener maschineller Test (AABR)

Als Risikofaktor wurde ein Blasensprung über 24 Stunden vor der Geburt gewertet. Bei unklarer Situation oder fehlender Dokumentation wurde der Patient keiner der beiden Gruppen zugeordnet. Eine Chorioamnionitis wurde nur bei histologisch Nachweis gewertet, eine Sepsis nur bei mikrobiologischer Sicherung aus Blutkultur oder von der Oberfläche zentraler Katheter. Die abdominalen Komplikationen nekrotisierende Enterokolitis und fokale

intestinale Perforation wurden einbezogen, wenn die Diagnose durch die behandelnden Ärzte gestellt wurde. Die Diagnose eines persistierenden Ductus arteriosus botalli wurde hingegen nur bei medikamentöser oder chirurgischer Therapie gewertet.

Der CRIB-Score (Clinical Risk Index for Babies) ist ein etabliertes Maß zur Einschätzung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g. Er wird aus den Faktoren Geburtsgewicht, Gestationsalter, angeborene Fehlbildungen sowie maximaler Basenexzess und Sauerstoffbedarf in den ersten 12 Lebensstunden berechnet. Der maximale Score beträgt 23. Je höher der Score, desto höher das Risiko für das Frühgeborene [46].

Es ist bekannt, dass die Rate an Hörstörungen mit sinkendem Gestationsalter zunimmt [11]. Alle Risikopatienten, zu denen die Frühgeborenen dieser Studie gehören, erhalten zum Ende der stationären Betreuung eine Ableitung der frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP). Bei der AABR-Messung („automated auditory brainstem response“) werden durch einen Auswertalgorithmus der Geräte korrekte Potenziale erkannt und bei einem definierten Reizpegel als Ergebnis „pass“ angezeigt. Bei Störung oder fehlenden Potenzialen wird durch „refer“ ein Nichtbestehen des Tests gekennzeichnet [6]. Diese Ergebnisse wurden in die Studie einbezogen. Nachuntersuchungen in Pädaudiologien wurden nicht berücksichtigt.

Gesondert wurden zusätzlich noch Parameter der respiratorischen und der zerebralen Morbidität untersucht. Erstere wurden aus den Verlaufsdokumentationen entnommen. Erhoben wurden Angaben zu den Diagnosen Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie, zu Beatmung bzw. atemunterstützenden Maßnahmen, zu Anzahl und Art der Gaben von Surfactant und zur systemischen Therapie mit Steroiden. Eine Differenzierung bezüglich des verwendeten Steroids, Dosis, Dauer bzw. Zeitpunkt der Therapie wurde nicht durchgeführt. Inhalative Steroidtherapie wurde nicht gewertet.

*Tabelle 2-8 Spezifisch respiratorische Morbidität*

Spezifisch respiratorische Morbidität		
Atemnotsyndrom	numerisch	radiologischer Befund 1 - 4
Surfactantgabe	ja/nein	
Surfactantgaben	numerisch	Anzahl
Surfactant unter Spontanatmung	ja/nein	Applikation via Trachealsonde
Primäre Beatmung	ja/nein	Beginn im Kreißsaal
Beatmungstage	numerisch	Anzahl [d]
CPAP-Tage	numerisch	Anzahl [d]
Dauer O2 Gabe	numerisch	Anzahl [d]
BPD	ja/nein	O2 mit korrigiert 36+0 SSW
Postnatale Steroide	ja/nein	systemisch

Bezüglich der zerebralen Morbidität wurden Befunde zu intrazerebralem Blutungen und periventrikulärer Leukomalazie aus den Schädelsonographien und dem Schädel-MRT verwendet. Außerdem wurde das Schädelwachstum durch den Kopfumfang und dessen Perzentile in der Wachstumskurve [48] zum Zeitpunkt der Entlassung bestimmt.

*Tabelle 2-9 Spezifisch zerebrale Morbidität*

Zerebrale Morbidität		
IVH	ja/nein	Diagnose aus Bildgebung
IVH 3/4°	ja/nein	Diagnose aus Bildgebung
Zystische PVL	ja/nein	Diagnose aus Bildgebung
Cerebelläre Blutung	ja/nein	Diagnose aus Bildgebung
Ventrikulomegalie	ja/nein	Diagnose aus Bildgebung
Kopfumfang bei Entlassung	numerisch	[cm]
Kopfumfang bei Entlassung	numerisch	Perzentile

Zur Quantifizierung entzündlicher Prozesse während des stationären Aufenthaltes wurden die routinemäßig erhobenen inflammatorischen Laborparameter der Kinder einbezogen. Zudem wurde die Hypokapnie als unabhängiger Prädiktor mit Minimalwert und Häufigkeit eingeschlossen. Maximaler und minimaler pH-Wert als Marker für metabolische Entgleisung wurden ebenfalls erhoben. Angaben zur Blutprobenentnahme (arteriell, venös oder kapillär) flossen nicht in die Erhebung ein.

Bei der Erfassung der Entzündungsparameter wurden Angaben oberhalb eines Maximalwerts und unterhalb eines Minimalwerts nicht numerisch ausgegeben, sondern mit „>“ und „<“ und der Angabe des Grenzwerts. Werte oberhalb eines Maximalwerts wurden beim Einschluss in die Studie mit dem Maximalwert angegeben. Bei den Minimalwerten wurde ebenso verfahren. Eine Ausnahme bildet die Untergrenze der CrP-Bestimmung. In den ersten 2,5 für die Untersuchung berücksichtigten Jahren betrug hier der untere Grenzwert 0,5 mg/dl, in den Folgejahren wurden Werte bis 0,02 mg/dl angegeben. Hier wurden alle Angaben „<0,5 mg/dl“ durch den Mittelwert der exakt bestimmten Ergebnisse unter 0,5 mg/dl der Folgejahre (0,07 mg/dl) ersetzt.

*Tabelle 2-10 Spezifische PVL-Morbidität*

Spezifische PVL-Morbidität			
Interleukin-6 Tag 1	numerisch	[pg/ml]	Maximalwert
Interleukin-6 Tag 2-4	numerisch	[pg/ml]	Maximalwert
Interleukin-6 maximal	numerisch	[pg/ml]	gesamter Aufenthalt
C-reaktives Protein Tag 1	numerisch	[mg/dl]	Maximalwert
C-reaktives Protein Tag 2-4	numerisch	[mg/dl]	Maximalwert
C-reaktives Protein maximal	numerisch	[mg/dl]	gesamter Aufenthalt
pCO <sub>2</sub> minimal	numerisch	[mmHg]	gesamter Aufenthalt
pCO <sub>2</sub> <35	numerisch	[mmHg]	gesamter Aufenthalt
pH-minimal	numerisch		gesamter Aufenthalt
pH-maximal	numerisch		gesamter Aufenthalt

## 2.5 Statistische Methoden

Für kategorielle Variablen wurden Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben. Alle stetigen Variablen wurden in den verschiedenen Gruppen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normverteilung geprüft. Nicht normalverteilte Variablen werden als Median [Spannweite] und normalverteilte Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich zweier unverbundener Stichproben wurde für quantitative Variablen der Mann-

Whitney-U-Test und für binär verteilte Variablen der exakte Test nach Fisher verwendet.

Zur Bestimmung des Zusammenhangs zweier Merkmale wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Merkmale, die univariat einen Einfluss auf das Auftreten einer Erweiterung der äußeren Liquorräume gezeigt haben, wurden zusätzlich mittels multivariabler logistischer Regression – adjustiert für das Schwangerschaftsalter – untersucht. Univariat auffällig bedeutet dabei, dass ein p-Wert  $< 5\%$  im paarweisen Vergleich gefunden wurde.

Die nicht normalverteilten Variablen 5-min-APGAR und Anzahl der Surfactantgaben wurden dafür zur Auswertung in binäre Variablen gewandelt. Der „cut-off“ wurde beim 5-min-APGAR so gewählt, dass sich eine sinnvolle Differenzierung zwischen guter bzw. akzeptabler und gestörter Adaptation ergibt. Unter der Annahme, dass auch bei unkomplizierter respiratorischer Situation häufig Surfactantgaben erforderlich waren, wurde erst eine Anzahl von mehr als zwei Gaben als erhöhte respiratorische Morbidität gewertet.

5-min-APGAR  $\geq 7$  ja/nein

Surfactantgaben  $\geq 2$  ja/nein

Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig und p-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Alle Rechnungen und Grafiken wurden mit dem Programm SPSS Statistics 22.0 der Firma IBM erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Von den 134 Patienten in dieser Studie waren 59 männlich und 75 weiblich. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 44 % zu 56 %. Die Kinder wurden im Gestationsalter von 23 bis 33 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen geboren. Der Mittelwert beträgt 27,731. Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 969,21 Gramm.

Bei 52 der 134 (38,8 %) Patienten wurde eine Erweiterung der äußeren Liquorräume diagnostiziert, 82 Patienten wiesen eine normale Weite auf. In der EÄL Gruppe waren 46,3 % (n = 21) männlich, in der Kontrollgruppe waren es 40,4 % (n = 38).

*Tabelle 3-1 Geschlechterverteilung Patientenkollektiv nach Alter und Geburtsgewicht*

	gesamt			männlich			weiblich		
	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD
Gestationsalter SSW	134	27,733	2,339	59	27,525	2,3588	75	27,839	2,3283
Geburtsgewicht g	134	969,206	247,21	59	1001,19	292,081	75	944,05	258,541

### 3.2 Vergleich der Hirnmaße zwischen Patienten mit Erweiterung der äußeren Liquorräume (EÄL) und Kontrollen

Im Vergleich der beiden Gruppen in der frontalen koronaren Schnittebene sind die Schädel der EÄL-Gruppe schmaler und höher als die der Kontrollgruppe. Die Hirne der EÄL-Gruppe sind im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen Messungen nicht signifikant kleiner.

Tabelle 3-2 Schädel- und Hirnmaße in der 1. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle

	gesamt			EÄL						p
	n	MW	SD	nein			ja			
				n	MW	SD	n	MW	SD	
a Schäeldurchmesser frontal	134	61,898	4,4655	82	62,105	4,3534	52	61,571	4,6608	0,502
b Hirndurchmesser frontal	134	59,09	4,1662	82	59,44	4,0623	52	58,537	4,3065	0,222
c Schädelhöhe frontal rechts	134	51,154	4,5132	82	51,065	4,1988	52	51,294	5,0086	0,775
e Schädelhöhe frontal links	134	50,884	4,6844	82	50,837	4,3881	52	50,96	5,1609	0,883
d Hirnhöhe frontal rechts	134	47,287	4,0971	82	47,628	3,9692	52	46,748	4,2743	0,227
f Hirnhöhe frontal links	134	47,126	4,0666	82	47,496	3,7831	52	46,542	4,453	0,187

Auch bei den eindimensionalen Größenbestimmungen in der koronaren Schnittführung in Höhe des 3. Ventrikels fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Schädel waren in der biparietalen Messung nahezu gleich (NÄL 73,657 mm vs. EÄL 73,406 mm,  $p = 0,779$ ), und ebenso das Hirnparenchym (NÄL 70,679 mm vs. EÄL 70,348 mm,  $p = 0,702$ ). Interhemisphärenspalt, 3. Ventrikel und die Sulci lateralis zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3-3 Schädel- und Hirnmaße in der 2. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle

	gesamt			EÄL						p
	n	MW	SD	nein			ja			
				n	MW	SD	n	MW	SD	
g Schäeldurchmesser bipolar.	134	73,56	5,0302	82	73,657	5,1591	52	73,406	4,8655	0,779
h Hirndurchmesser bipolar.	134	70,551	4,9168	82	70,679	5,0468	52	70,348	4,746	0,702
i Interhemisphärenspalt	134	2,1	0,9962	82	2,13	0,9816	52	2,379	1,0096	0,16
j Sulcus lateralis cerebri re.	134	1,115	0,7868	82	1,0039	0,6459	52	1,235	0,632	0,162
k Sulcus lateralis cerebri li.	134	1,449	0,7727	82	1,449	0,7727	52	1,425	0,8362	0,867
l 3. Ventrikel	134	2,046	0,7884	82	2,022	0,7655	52	2,085	0,8295	0,656

Die Messungen in der 3. Schnittbildebene von Cerebellum sowie die Breite der Seitenventrikelhinterhörner zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3-4 Schädel- und Hirnmaße in der 3. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle

	gesamt			EÄL						p
	n	MW	SD	nein			ja			
				n	MW	SD	n	MW	SD	
m Cerebellum	134	46,225	3,6403	82	46,435	3,5148	52	45,894	3,8413	0,404
n Seitenventrikel rechts	134	4,564	2,1301	82	4,483	2,4269	52	4,692	1,5653	0,581
o Seitenventrikel links	134	5,662	2,349	82	5,38	2,4256	52	6,106	2,172	0,75

Aus der Differenz der Messungen von Schädel und Hirn wurde die Breite des Liquorraums in der frontalen Schnittebene und in Höhe des 3. Ventrikels bestimmt. Hierbei zeigten sich in beiden Ebenen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der horizontalen Messungen in den Gruppen Kontrolle und EÄL.

In den rostro-kaudalen Messungen waren die Liquorraummessungen in der EÄL-Gruppe hochsignifikant größer als in der Kontrollgruppe. So war der Mittelwert aus rechter und linker Distanz zwischen Hirn und Schädelkalotte in der EÄL-Gruppe im Durchschnitt 1,0933 mm höher (EÄL 4,4817 mm, Kontrolle 3,3884 mm,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 3-5 Liquorraummaße eindimensional in der 2. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle

	gesamt			EÄL						p
	n	MW	SD	nein			ja			
				n	MW	SD	n	MW	SD	
p Liquorraum frontal horiz.	134	2,808	1,2036	82	2,665	1,0911	52	3,035	1,3422	0,099
q Liquorraum frontal rechts	134	3,867	1,7499	82	3,437	1,483	52	4,546	1,9299	<0,001
r Liquorraum frontal links	134	3,758	1,8351	82	3,34	1,6883	52	4,417	1,8793	0,001
s Liquorraum frontal MW	134	3,8127	1,64746	82	3,3884	1,3654	52	4,4817	1,8361	<0,001
t Liquorraum biparietal	134	3,009	1,1807	82	2,978	1,3155	52	3,058	0,9396	0,705

Auch die Flächenmessungen ergaben eine hochsignifikante Vergrößerung des äußeren Liquorraums in der EÄL-Gruppe (EÄL 517,15 mm<sup>2</sup> vs. NÄL 418,41 mm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Der Fläche des Hirnparenchyms war in der EÄL-Gruppe kleiner, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (EÄL 3605,9 vs. NÄL 3728,9,  $p = 0,93$ ).

Tabelle 3-6 Fläche von Liquorraum und Hirnparenchym in der 2. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle

	gesamt			EÄL						p
	n	MW	SD	nein			ja			
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	
u Hirnfläche	134	3681,17	412,776	82	3728,9	398,12	52	3605,9	427,981	0,93
v Fläche äußerer Liquorraum	134	456,9	149,989	82	418,68	133,41	52	517,15	156,043	<0,001

Insgesamt weisen also sowohl Hirngrößenmesswerte als auch Schädeldimensionen keine signifikanten Unterschiede auf. Die rostrale Weite der äußeren Liquorräume deckt sich jedoch mit der radiologischen Diagnose einer Erweiterung der äußeren Liquorräume.

### 3.3 MRT-Scoring

Kein Patient erhielt beim Scoring eine ausreichende Punktzahl für die Einstufung „Schwere Abnormität“. In der EÄL-Gruppe gab es auch keinen Patienten mit „Moderater Abnormität“, jedoch war der Anteil mit „Geringer Abnormität“ mehr als doppelt so groß wie in der Kontrollgruppe.

Im Mittel beträgt der Score in der EÄL-Gruppe 6,12 (Median 6) und in der Kontrollgruppe 5,60 (Median 5) (Tabelle 6-8), ist also signifikant höher.

Tabelle 3-7 MRT-Scoring EÄL vs. Kontrolle 1

Gruppe	MRT-Score	n	%
Kontrolle	normal	71	85,6
	geringe Abnormität	10	12,2
	moderate Abnormität	1	1,2
	schwere Abnormität	0	0
	gesamt	82	100
EÄL	normal	35	67,3
	geringe Abnormität	17	32,7
	moderate Abnormität	0	0
	schwere Abnormität	0	0
	gesamt	52	100

Tabelle 3-8 MRT-Scoring EÄL vs. Kontrolle 2

Gruppe	n	Median	Quartile	p
Kontrolle	82	5	[5-6]	0,01
EÄL	52	6	[5-7]	

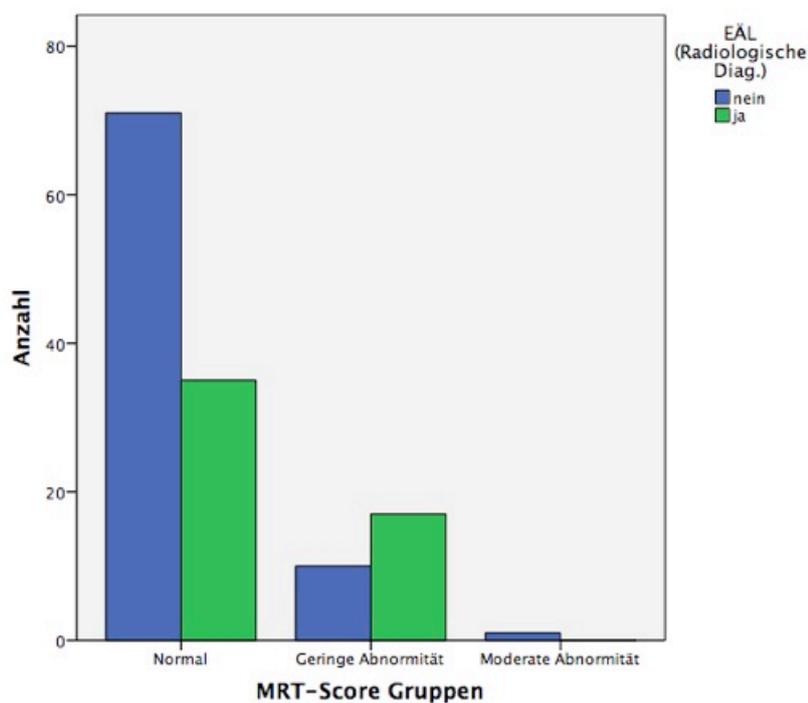


Abbildung 3-1 MRT-Score Vergleich der Gruppen EÄL und Kontrolle

### 3.4 Vergleich der Nachuntersuchungsergebnisse (Bayley II) zwischen Patienten mit EÄL und Kontrollpatienten

Insgesamt erschienen 102 der 134 Patienten, deren Schädel-MRT ausgewertet wurde, im Alter von 24 Monaten zu den BSIDII, so dass ein MDI bestimmt

werden konnte. Von den 32 Patienten gehörte der größere Teil (23) der Patienten der Kontrollgruppe an (vgl. Tabelle 6-9).

*Tabelle 3-9 Nachuntersuchungen (BSIDII) EÄL vs. Kontrolle*

	cMRT	BSIDII	Bilanz	%
Total	134	102	-32	-23,9
Kontrolle	82	59	-23	-28,0
EÄL	52	43	-9	-17,3

Die Gründe für das Nichterscheinen bei der Nachuntersuchung waren fehlender Kontakt bzw. fehlende Reaktion auf Aufforderung zur Testung oder Testung in einem anderen Zentrum mit nicht vorliegendem Testergebnis bzw. nicht kompatibelem Testverfahren.

In beiden Gruppen lag das durchschnittlich erzielte Ergebnis unter dem Durchschnitt von 100 Punkten. Die EÄL-Gruppe schnitt mit durchschnittlich 93,977 Punkten leicht besser als die Kontroll-Gruppe (89,356) ab. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (vgl. Tabelle 6-10).

*Tabelle 3-10 Mental Development Index EÄL vs. Kontrolle*

	n	Mittelwert	SD	p	95% KI der Differenz	
Kontrolle	59	89,356	21,4996	0,286	-3,918	13,16
EÄL	43	93,977	21,4182			

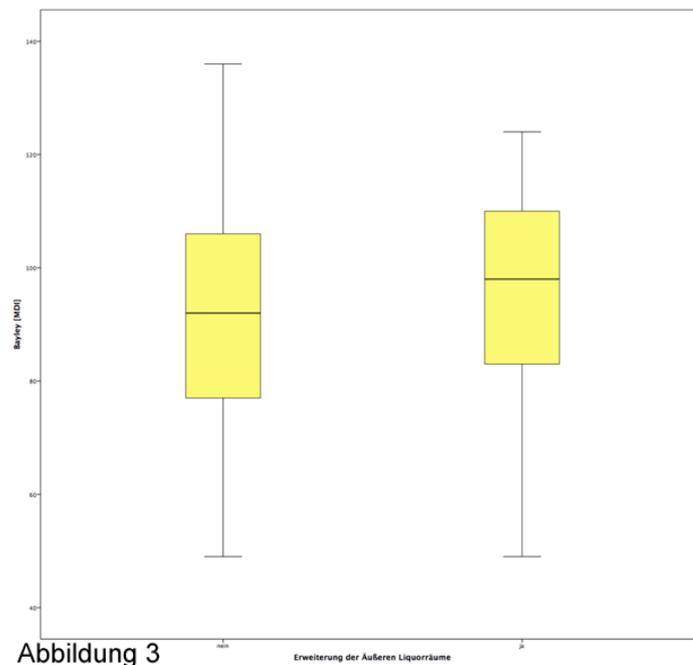


Abbildung 3-2 MDI-Ergebnisse – Vergleich der Gruppen EÄL und Kontrolle

### 3.5 Klinische Verlaufsdaten und Morbiditätsfaktoren

Die Kinder der EÄL-Gruppe waren signifikant früher zur Welt gekommen (MW  $27,019 \pm 2,4212$  SSW,  $p = 0,005$ ) als die Kinder der Kontrollgruppe ( $28,183 \pm 2,1837$ ) und hatten einen niedrigeren 5-Minuten-APGAR ( $p = 0,011$ ). Keinen Unterschied gab es beim Geburtsgewicht und dem Anteil der SGA-Patienten. Insgesamt lag das Geburtsgewicht bei 36 (26,9 %) Kindern unterhalb der 10. Perzentile der Norm [48]. Ebenso fanden sich keine Unterschiede beim arteriellen Nabelschnur-pH (Median 7,3022), dem Anteil an Mehrlingsschwangerschaften und Schnittentbindungen sowie den Kindern, die eine vollständige pränatale Lungenreife mit Steroiden erhalten hatten (79,1 %).

Tabelle 3-11 Perinatale Daten EÄL vs. Kontrolle

	n	EÄL				p	95% KI der Differenz		
		n	nein	n	ja				
Geburtsgewicht [g]	134	82	998,866 ± 279,7648	52	922,442 ± 261,0143	0,116	-172,04	19,193	a
Gestationsalter [SSW]	134	82	28,183 ± 2,1837	52	27,019 ± 2,4212	<b>0,005</b>	-1,9627	-0,3647	a
männlich	134	nein	44	53,70%	31	59,60%	0,593		c
		ja	38	46,30%	21	40,40%			
SGA <10. Perzentile	134	nein	59	72,00%	39	75,00%	0,842		c
		ja	23	28,00%	13	25,00%			
Mehrling	134	nein	51	62,20%	34	65,40%	0,854		c
		ja	31	37,80%	18	34,60%			
Lungenreife	134	nein	17	20,70%	11	21,20%	1,000		c
		ja	65	79,30%	41	78,80%			
Schnittenbindung	134	nein	4	4,90%	5	9,60%	0,309		c
		ja	78	95,10%	47	90,40%			
APGAR 5. LM	134	82	8 [7-9]	52	8 [7-8]	<b>0,011</b>			b
Nabelarterien-pH	129	81	7,32 [7,255-7,36]	48	7,335 [7,2825-7,37]	0,185			b

Stetige Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartile Range], kategoriale Variablen in %

a: t-Test, b: Mann-Whitney-U-Test, c: Exakter Test nach Fisher

Die Parameter der allgemeinen perinatalen Morbidität, die das Auftreten entzündlicher bzw. infektiöser Prozesse, operativer Eingriffe und neurologischer Schädigungen wie ROP und Hörstörungen quantifizieren, waren in beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit vertreten. Auch der CRIB-Score [46] wies in beiden Populationen vergleichbare Werte auf.

Tabelle 3-12 Perinatale Morbidität EÄL vs. Kontrolle

	n	n	EÄL		p			
			nein	ja				
PROM >24 h	132	nein	62	76,50%	0,836	c		
		ja	19	23,50%				
Chorioamnionitis (histolog.)	120	nein	59	76,60%	0,515	c		
		ja	18	23,40%				
Sepsis (Erregernachweis)	134	nein	71	86,60%	0,797	c		
		ja	11	13,40%				
NEC/FIP	134	nein	77	93,90%	0,735	c		
		ja	5	6,10%				
Operation	134	nein	70	85,40%	0,808	c		
		ja	12	14,60%				
PDA	134	nein	26	31,70%	0,441	c		
		ja	56	68,30%				
ROP ≥2	134	nein	74	90,20%	0,414	c		
		ja	8	9,80%				
CriB-Score	133		82	5 [1 - 7]	51	5 [2 - 8]	0,159	b
Hörscreening (AABR)	133	normal	71	86,59%	0,13	c		
		path.	11	13,41%				

Stetige Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartile Range], kategoriale Variablen in %

a: t-Test, b: Mann-Whitney-U-Test, c: Exakter Test nach Fisher

Die spezifische Betrachtung der respiratorischen Morbidität zeigte, dass bei den Patienten der EÄL-Gruppe das Atemnotsyndrom ausgeprägter ( $p = 0,040$ ) und die Anzahl der Surfactantgaben ( $p = 0,036$ ) höher war. Außerdem war bei diesen Patienten länger CPAP-Atemhilfe (14 Tage vs. 8,5 Tage,  $p = 0,019$ ) erforderlich. Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich Dauer und Zeitpunkt einer invasiven Beatmung sowie der Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie. Jedoch wurden die Patienten der Gruppe „Erweiterung der äußeren Liquorräume“ signifikant häufiger systemisch mit Steroiden behandelt (23,1 % vs. 6,10 %,  $p = 0,007$ ).

Tabelle 3-13 Spezifische respiratorische Morbidität EÄL vs. Kontrolle

	n	EÄL				p	95% KI der Differenz		
		n	nein	n	ja				
RDS Grad	134	82	1,622 ± 1,0731	52	2,038 ± 1,2201	<b>0,040</b>	0,019	0,814	a
Surfactantgabe	134	nein	16	19,50%	4	7,70%	0,082		c
		ja	66	80,50%	48	92,30%			
Surfactantgaben	134	82	1 [1-2]	52	1 [1-3]	<b>0,036</b>			b
Surfactant primär	134	Tubus	28	34,10%	14	26,90%	0,447		c
		Sonde	54	65,90%	38	73,10%			
Beatmung i.d. ersten 48 h	134	nein	58	70,70%	34	65,40%	0,569		c
		ja	24	29,30%	18	34,60%			
Beatmungsdauer [d]	134	82	0 [0-3,25]	52	0,5 [0-7,75]	0,211			b
CPAP-Dauer [d]	134	82	8,5 [3-18,25]	52	14 [6,25-34,5]	<b>0,019</b>			b
Sauerstoffzufuhr [d]	134	82	5,5 [1-28]	52	6,5 [1,25-39,5]	0,397			b
BPD (O2-Bedarf mit 36 SSW)	133	nein	78	95,10%	46	90,20%	0,303		c
		ja	4	4,90%	5	9,80%			
Syst. Steroide	134	nein	77	93,90%	40	76,90%	<b>0,007</b>		c
		ja	5	6,10%	12	23,10%			

Stetige Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartile Range], kategoriale Variablen in %

a: t-Test, b: Mann-Whitney-U-Test, c: Exakter Test nach Fisher

Intraventrikuläre Blutungen, sowohl insgesamt als auch höhergradig, traten bei den betrachteten Patienten in beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit auf. In keiner der Gruppen war ein Patient mit der Diagnose einer zystischen periventrikulären Leukomalazie vertreten. Signifikant häufiger traten in der EÄL-Gruppe jedoch cerebelläre Blutungen (9,6 % vs. 1,2 %, p = 0,033) und die Diagnose einer Ventrikulomegalie (25 % vs. 3,7 %, p = < 0,001) auf. Der Kopfumfang der Kinder bei Entlassung lag in beiden Gruppen im Median auf der 3. Perzentile und somit deutlich unter dem Durchschnitt der Reifgeborenen. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3-14 Spezifisch zerebrale Morbidität EÄL vs. Kontrolle

	n	n	EÄL		p	95% KI der Differenz					
			nein	ja							
IVH (n=134)	134	nein	73	89,02%	42	80,77%	0,209		c		
		ja	9	10,98%	10	19,23%					
IVH $\geq 3^\circ$ (n=134)	134	nein	81	98,78%	51	98,08%	1		c		
		ja	1	1,22%	1	1,92%					
Zystische PVL (n=134)	134	nein	82	100,00%	52	100,00%	-		c		
		ja	0	0,00%	0	0,00%					
Cerebelläre Blutung	134	nein	81	98,80%	47	90,40%	<b>0,033</b>		c		
		ja	1	1,20%	5	9,60%					
Ventrikulomegalie	134	nein	79	96,30%	39	75,00%	<b>&lt;0,001</b>		c		
		ja	3	3,70%	13	25,00%					
Kopfumfang bei Entl.	134	82	31,884 $\pm$ 1,8763		52	31,856 $\pm$ 2,1128		0,935	-0,7195	0,6628	a
KU-Perz. Bei Entl.	134	82	3 [1 - 14,50]		52	3 [1 - 9]		0,883			b

Stetige Variablen: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median [Interquartile Range], kategoriale Variablen in %

a: t-Test, b: Mann-Whitney-U-Test, c: Exakter Test nach Fisher

Die Auswertung der Inflammationsparameter sowie der Marker für Hyper- und Hypoventilation aus den Blutgasanalysen als Risikofaktoren für eine WDM ergab keine signifikanten Unterschiede in beiden Patientenkollektiven.

Tabelle 3-15 Spezifische PVL-Morbidität

	EÄL						p	95% KI der Differenz		
	n	n	nein	n	ja					
IL-6 Tag 1 [pg/ml]	132	81	19 [4-167,5]	51	26	26 [7-175]	0,36			b
IL-6 Tag 2-4 [pg/ml]	128	77	14 [6,5-28]	51	15	15 [8-33]	0,556			b
IL-6 max [pg/ml]	134	82	86,5 [19,75-343]	52	55,5	55,5 [22,5-299,5]	0,728			b
CrP Tag 1 [mg/dl]	133	81	0,07 [0,03-0,07]	52	0,07	0,07 [0,02-0,07]	0,187			b
CrP Tag 2-4 [mg/dl]	132	81	0,14 [0,14-1]	51	0,24	0,24 [0,14-0,91]	0,928			b
CrP max [mg/dl]	134	82	0,9 [0,16-3,3025]	52	1,045	1,045 [0,2175-2,2175]	0,962			b
CRIB-Score	133	82	4,329 ± 3,6143	51	5,157	5,157 ± 3,6953	0,205	-2,114	0,458	a
pCO2 min [mm Hg]	124	77	29,455 ± 5,3816	47	29,213	29,213 ± 6,0106	0,817	-1,82	2,304	a
pCO2 max [mm Hg]	124	77	65 [55,5-76,5]	47	67	67 [61-81]	0,304			b
pCO2 Anzahl <35 mm Hg	124	77	3 [1-5]	47	3	3 [1-6]	0,884			b
pH min	124	77	7,17 [7,11-7,22]	47	7,16	7,16 [7,11-7,23]	0,957			b
pH max	124	77	7,45 [7,415-7,49]	47	7,45	7,45 [7,42-7,45]	0,708			b

Stetige Variablen: Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartile Range], kategoriale Variablen in %

a: t-Test, b: Mann-Whitney-U-Test, c: Exakter Test nach Fisher

### 3.6 EÄL vs. Kontrollen: Zusammenhang der Morbiditätsmarker mit Adjustierung an den Faktor Unreife

Zusammenfassend zeigten neben den MRT-Befunden der frontalen äußeren Liquorräume und dem MRT-Score folgende Risikofaktoren im Gruppenvergleich eine signifikante Assoziation mit dem Befund erweiterter äußerer Liquorräume:

- Gestationsalter
- 5-min-APGAR
- RDS-Grad
- Surfactantgaben
- CPAP-Dauer
- Syst. Steroide

Dieses könnte bedeuten, dass die Gruppe mit EÄL die kränkeren Patienten umfasst. Es besteht jedoch ein enger Zusammenhang des 5-min-APGAR und

der respiratorischen Morbiditätsmarker inklusive der systemischen postnatalen Steroidtherapie mit dem „Unreife-Marker“ Gestationsalter.

*Tabelle 3-16 Adjustierung univariat signifikanter Merkmale am Faktor „Unreife“*

	p	OR	95% KI	
Gestationsalter	0,118	0,822	0,644	1,051
APGAR	0,471	0,620	0,169	2,272
Surfactant	0,878	0,932	0,376	2,037
CPAP-Dauer	0,475	0,987	0,951	1,024
Syst. Steroide	0,127	2,860	0,741	11,042
RDS-Grad	0,401	1,182	0,800	1,745

Nach Adjustierung für den Faktor Unreife (Gestationsalter) war der Effekt keiner dieser Parameter mehr signifikant. Insbesondere bei der Steroidtherapie zeigt sich keine Signifikanz mehr ( $p = 0,127$ ), aber ein Trend ist dennoch erkennbar ( $OR \approx 2,5$ ). Zudem ist die Stichprobe der Patienten mit Steroidtherapie ( $n = 12$ ) recht klein.

## 4 Diskussion

Ein MRT zum Entlassungszeitpunkt zeigt bei sehr unreifen Frühgeborenen häufig eine Erweiterung der äußeren Liquorräume (EÄL). Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, ob dieser Befund Zeichen einer Hirnvolumenminderung als Folge einer diffusen Gewebsschädigung der weißen Substanz (WMD) ist und ob dieser Befund ein Biomarker für eine mentale Entwicklungsstörung ist. Die Befunde dieser Untersuchung haben gezeigt, dass die EÄL vor allem ein Unreifephänomen darstellt und nicht mit Risikofaktoren für eine WMD oder mit einer gestörten mentalen Entwicklung im Alter von 2 Jahren assoziiert ist.

Diese Befunde scheinen im Widerspruch zu wichtigen MRT-Studien zu stehen, die zeigen konnten, dass eine deutliche Hirnvolumenverminderung einen Risikofaktor für eine gestörte mentale Entwicklung darstellt. Die Gruppe von Inder et. al. hat bei MRT-Untersuchungen am korrigierten Geburtstermin mit Hilfe 3-dimensionaler Gewebsegmentierungen im MRT zeigen können, dass bei sehr unreifen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen das Volumen sowohl der weißen als auch der kortikalen und tiefen grauen Substanz vermindert ist. Vikariierend war das Volumen des Liquorraums erhöht, speziell auch der äußeren Liquorräume [23]. Dieser Befund würde für eine kortikale Hirnatrophie sprechen. In der Tat waren diese Befunde auch mit einer höheren Rate an neuromentalen Entwicklungsstörungen assoziiert. Die Befunde eines verminderten Hirnvolumens sowohl der weißen als auch der grauen Substanz sind auch von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen worden. In einer Meta-Analyse von 15 Studien, die 818 Frühgeborene und 450 reifgeborene Kontrollkinder umfasste, zeigte sich bei Frühgeborenen eine signifikante Verminderung des Hirngesamtvolumens, des Volumens der weißen und grauen Substanz, des Kleinhirnvolumens, des Hippokampus-Volumens und der Breite des Corpus callosums [30]. Andere Untersuchungen zeigten, dass vor allem regionale Volumenverminderungen der tiefen grauen Substanz mit einer Mikrozephalie und einer schlechteren kognitiven und motorischen Funktion assoziiert sind [9]. Es konnte in einer Studie jedoch auch eine Korrelation zwischen gestörter Entwicklung und einer Volumenvergrößerung der grauen

Substanz bei Verminderung der nicht myelinisierten weißen Substanz gezeigt werden [28]. Dieser auf den ersten Blick widersprüchliche Befund wurde mit einer gestörten neuronalen Migration in Verbindung gebracht. Neben der Verminderung des Gehirnvolumens wurde in MRT-Untersuchungen bei sehr unreifen Frühgeborenen jedoch auch eine gestörte Entwicklung der Gyri als wichtige Grundlage einer späteren Entwicklungsstörung gefunden [27]. Dieses ist von besonderer Bedeutung, da kortikales Wachstum vorwiegend durch eine Zunahme der Oberfläche und nicht durch eine Verdickung der Gewebsschicht erfolgt. Während der fetalen Entwicklung kommt es zu einer deutlichen Zunahme der kortikalen Oberfläche in Relation zum Hirnvolumen. Der Befund einer normalen oder gestörten Gyrierung ist in einem konventionellen MRT nur bei groben Auffälligkeiten und nicht quantitativ möglich, da dafür ebenfalls spezifische Segmentationsmethoden erforderlich sind [36].

Zusammenfassend haben MRT-Segmentationsuntersuchungen gezeigt, dass sehr unreife Frühgeborene im Vergleich zu reifgeborenen Neugeborenen ein vermindertes Volumen nahezu aller Gewebsstrukturen aufweisen. In der vorliegenden Untersuchung wurden jedoch Frühgeborene untereinander verglichen. Für eine genaue Korrelation der Wachstumsstörung einzelner regionaler Strukturen mit der späteren neuromentalen Entwicklung liegen derzeit noch nicht ausreichend Befunde vor [29].

Die 3-dimensionale Segmentierung von MRT-Bildern stellt keine Routinemaßnahme der klinischen Praxis dar. Konventionelle MRT-Untersuchungen am Termin zeigen oft relativ wenig spezifische Befunde, die nicht auch schon vorher durch den Ultraschall detektiert worden sind (insbesondere Hirnblutungen, Parenchymläsionen, zystische PVL) [21]. Die Erweiterung der äußeren Liquorräume (EÄL), die im MRT leicht zu detektieren ist, ist jedoch im Ultraschall nicht so leicht bzw. nur bei deutlich vermehrter extrazerebraler Liquormenge nachweisbar. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte der Vergleich zwischen 2 Gruppen extrem unreifer Frühgeborener mit und ohne EÄL. Dabei zeigte sich, dass die visuelle Erfassung der EÄL bei der Befundung im Vergleich zum Kontrollkollektiv auch mit quantitativ signifikant unterschiedlichen Messwerten zwischen beiden Gruppen verbunden war.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Hirnvolumen in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden war. Dieser Befund spricht eindeutig dagegen, dass es sich bei dem Befund einer EÄL im vorliegenden Kollektiv um eine kortikale Atrophie handelt. Dadurch wird ebenfalls erklärt, warum sich bei der Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren kein Unterschied der kognitiven Funktionen zwischen beiden Gruppen zeigte, der bei Vorliegen einer Hirnatrophie zu erwarten gewesen wäre. Die EÄL im MRT ist somit ebenfalls kein Biomarker einer gestörten neuromentalen Entwicklung.

Die Minderung des Hirnvolumens ist in einigen Studien mit perinatalen Risikofaktoren in Verbindung gebracht worden. Dieses betrifft vor allem den Grad der Unreife, eine WMD, eine koexistierende intraventrikuläre Hirnblutung, intrauterine Wachstumsretardierung, bronchopulmonale Dysplasie und die postnatale Kortikosteroidbehandlung [29]. Der Effekt der postnatalen Steroide auf das Hirnwachstum scheint dabei abhängig vom verwendeten Steroid zu sein. Während es bei der Verwendung von Dexamethason zu signifikanten Reduktionen des Volumens der kortikalen grauen Substanz kommt [40], wird dieser Effekt bei Hydrocortison nicht beobachtet [34].

In der vorliegenden Untersuchung wurde im univariaten Modell ebenfalls eine Korrelation einer EÄL mit den Faktoren Gestationsalter, 5-min-APGAR, RDS-Grad, Anzahl der notwendigen Surfactantgaben, Dauer der CPAP-Atemwegsunterstützung und postnatale Verabreichung von Steroiden zur Behandlung einer chronischen Lungenkrankheit gefunden. Es besteht jedoch eine enge Korrelation des 5-min-APGAR und der respiratorischen Morbiditätsmarker inklusive der systemischen postnatalen Steroidtherapie mit dem „Unreife-Marker“ Gestationsalter. Aus diesem Grunde erfolgte im multivariaten Modell eine Adjustierung aller Korrelationen an den Faktor Unreife (Gestationsalter). Danach war der Effekt keiner dieser Parameter mehr signifikant. Insbesondere bei der Steroidtherapie zeigte sich keine Signifikanz mehr. Zu beachten ist jedoch die relativ kleine Patientenzahl mit systemischer Steroidtherapie. Diese bewirkt, dass ein Zusammenhang mit der Erweiterung der äußeren Liquorräume nicht abschließend ausgeschlossen werden kann.

Dennoch kann es als sicher angesehen werden, dass die Erweiterung der äußeren Liquorräume vor allem ein Unreifephänomen darstellt.

Um zu ermitteln, ob die EÄL mit einem erhöhten Risiko für eine White matter disease (WMD) einhergeht und die WMD eine nichtzystische Form der PVL darstellt, wurden zwischen beiden Gruppen ebenfalls das Vorkommen typischer Risikofaktoren für eine PVL verglichen [44]. Diese sind vor allem Marker einer Infektion/Inflammation und eine Hypocarbie. Dabei zeigten sich weder bei den Inflammationsindikatoren (Interleukin-6, C-reaktives Protein) noch bei Ausmaß oder Häufigkeit einer Hypocarbie signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Diese Befunde unterstützen die Annahme, dass die EÄL nicht Folge einer diffusen WMD ist.

Die EÄL ist also sicher assoziiert mit der Unreife und mit unreifeverbundenen Morbiditätsmarkern, aber ihre Ursache ist unklar. Es könnte spekuliert werden, dass das Wachstum der Schädelkalotte für die beobachtete Erweiterung des äußeren Liquorraumes von Bedeutung ist. Die Knochenmineralisierung und damit die Abhängigkeit der Schädelknochenentwicklung von der Lagerung auf die Unterlage ist ebenfalls ein unreifeassoziiertes Phänomen.

Das Hirnwachstum beeinflusst die Ausdehnung des Schädels. Daher führt reduziertes Hirnwachstum zu geringeren Kopfumfängen [4, 17]. Gleichzeitig formen externe Kräfte den Schädel entsprechend der Lagerung bei Neu- und Frühgeborenen [32]. Abhängig von der Schlafposition entsteht eine parietale oder okzipitale Abflachung. Baum und Searls empfehlen, diese Tatsache bei Frühgeborenen sowie bei geringem Geburtsgewicht in die Interpretation späterer Schädelumfangsmaße mit einzubeziehen [5].

Die nicht synostotische Dolichocephalie des Frühgeborenen ist bedingt durch bitemporale Druckeinengung des unreifen Schädels [39]. Gleichzeitig kommt es bei extremer Frühgeburtlichkeit durch reduzierten Muskeltonus zu selteneren spontanen Kopfbewegungen. Zusätzlich ist die Mineralisierung des Schädels reduziert und die Kinder liegen länger in der gleichen Position [8, 19]. Das Ausmaß der Dolichocephalie korreliert mit dem Ausmaß der Frühgeburtlichkeit

[13]. Es kann durch spezielle pflegerische Maßnahmen reduziert werden, die bislang aber nicht immer zum Einsatz kommen.

Schädeldeformitäten verändern die Form des Hirns nicht nur lokal, sondern im Ganzen, wie es bei Patienten mit unilateralen Synostosen gezeigt werden konnte [1]. Bei der nicht synostotischen Schädeldeformation des Frühgeborenen wies Mewes eine fronto-okzipitale und inferior-superiore Elongation bei gleichzeitiger Verminderung der bitemporalen Weite nach. Es wurde keine Hirnvolumenminderung festgestellt. Dabei zeigt sich eine deutliche lokale Erweiterung der frontalen und superioren intrakranialen Kavität infolge der dolichocephalen Formveränderung. Daraus, dass die zentral gelegenen Durchmesser nicht vergrößert sind, zieht Mewes den Schluss, dass dies eine Folge der Schädeldeformation und nicht einer Hirnentwicklungsstörung ist [39]. Dieser Befund wird auch als „frontale Buckelbildung“ bezeichnet [7]. Unter Berücksichtigung der Befunde von Mewes [39] lässt sich vermuten, dass die Erweiterung der intrakranialen Kavität frontal ausgeprägter ist als die Hirnvolumenzunahme in diesem Bereich. In dieser Studie zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe von Schädel oder Hirn in der frontalen koronaren MRT-Ebene. Der signifikante Unterschied wird erst in der Differenz beider Durchmesser erkenntlich, die die Weite des Liquorraums an dieser Stelle darstellt.

Ein weiterer Faktor für eine symmetrische Deformierung des Schädels Frühgeborener ist die prolongierte Anwendung von CPAP [22]. Insbesondere bei binasalen CPAP-Atemhilfen werden Prong oder Maske üblicherweise über eine Mütze fest auf das Gesicht appliziert, wodurch hier beträchtliche äußere Kräfte mit dem Potenzial einer Schädelverformung wirken. Zudem ist durch das am Kopf befestigte Fremdmaterial die Eigenbewegungsmöglichkeit eingeschränkt.

Die Anwendungsdauer von CPAP ist ebenfalls klar abhängig von der Unreife. In der vorliegenden Studie war die Anwendungsdauer von CPAP in der Gruppe der Frühgeborenen mit EÄL annähernd doppelt so lang wie in der Kontrollgruppe (14 vs. 8,5 Tage, siehe Tabelle 6-13).

Es bleibt jedoch spekulativ, ob die EÄL allein durch eine Deformierung des Schädels erklärt werden kann. Es ist durchaus möglich, dass weitere, bisher nicht erfasste Confounder beteiligt sind.

## 5 Zusammenfassung

Ein MRT zum Entlassungszeitpunkt zeigt bei sehr unreifen Frühgeborenen häufig eine Erweiterung der äußeren Liquorräume, ohne dass eine IVH oder zystische PVL vorgelegen hat. Es wird vermutet, dass die Ursache dieses Befundes eine Gewebsverminderung aufgrund einer diffusen Entwicklungsstörung der weißen Substanz ist. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g, die über einen Zeitraum von 5 Jahren behandelt wurden und zum Entlassungszeitpunkt ein MRT erhielten, wurden eingeteilt in Gruppen mit und ohne radiologische Diagnose einer EÄL. Die jeweiligen beiden Gruppen wurden verglichen hinsichtlich der Hirngröße und des Vorkommens klinischer sowie typischer WMD-Morbiditätsparameter. Ein Vergleich der kognitiven Funktionen erfolgte mithilfe der Bayley Scales of Infant Development II.

Von 2006 bis 2010 wurden 256 FG behandelt, von denen 220 überlebten. 134 FG hatten ein auswertbares MRT, 102 hatten ein MRT und BSIDII. 52 der 134 FG (39 %) wiesen eine EÄL auf, die vorwiegend rostral gelegen war. Im univariaten Vergleich waren FG mit EÄL signifikant unreifer, hatten einen niedrigeren 5-Min.-APGAR, erhielten mehr Surfactantdosen, benötigten länger eine CPAP-Therapie und erhielten häufiger eine postnatale Steroidbehandlung als FG ohne EÄL. Unter Adjustierung für den Faktor Unreife zeigte sich in der multivariablen logistischen Regression kein signifikanter Effekt dieser Faktoren mehr.

Es zeigte sich kein Unterschied beider Gruppen hinsichtlich folgender WMD-Risikofaktoren: IL-6 max., CRP max., pCO<sub>2</sub> min., PROM > 24 h, histologisch nachgewiesene Chorioamnionitis, Mehrlinge, niedriger Na-pH, Sepsis, PDA, NEC/FIP mit OP.

Während die äußeren Liquorräume der EÄL-Patienten signifikant größer waren als die der Kontrollen (rostraler Liquorraum 6,78 vs. 5,10 mm,  $p < 0,001$ ), zeigte sich in den übrigen Hirngrößenmesswerten keine Unterschiede.

Es zeigten sich keine Unterschiede der kognitiven Funktionen (EÄL MDI 94,0, Kontrollen 89,3,  $p = 0,286$ ) (Abb. 3).

Insgesamt ist somit zu sagen, dass die Erweiterung der äußeren Liquorräume häufiger bei zunehmender Unreife und bei Unreife-assoziierten Morbiditätsfaktoren ist. Es fand sich kein Zusammenhang mit typischen WMD-Risikofaktoren. Die Hirngröße sowie die mentale Funktion mit 2 Jahren zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne EÄL. Die EÄL ist somit offensichtlich kein Marker für eine Hirnatrophie bei WMD.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aldridge K, Kane AA, Marsh JL, Panchal J, Boyadjiev SA, Yan P, Govier D, Ahmad W, Richtsmeier JT (2005) Brain morphology in nonsyndromic unicoronal craniosynostosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 285A(2):690–698
2. Appleton RE, Lee RE, Hey EN (1990) Neurodevelopmental outcome of transient neonatal intracerebral echodensities. *Arch Dis Child* 65(1 Spec No):27–29
3. Banker B, Larroche J (1962) Periventricular leukomalacia of infancy: A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 7(5):386–410
4. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM (2002) Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 33(5):239–241
5. Baum JD, Searls D (1971) Head Shape and Size of Pre-term Low-birthweight Infants. *Dev Med Child Neurol* 13(5):576–581
6. Benito-Orejas JI, Ramírez B, Morais D, Almaraz A, Fernández-Calvo JL (2008) Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72(8):1193–1201
7. Bialocerkowski AE, Vladusic SL, Howell SM (2005) Conservative interventions for positional plagiocephaly: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 47(8):563–570
8. Cartlidge PH, Rutter N (1988) Reduction of head flattening in preterm infants. *Arch Dis Child* 63(7 Spec No):755–757
9. Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW (2008) Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 121(6):e1534-1540
10. Cornette LG, Tanner SF, Ramenghi LA, Miall LS, Childs AM, Arthur RJ, Martinez D, Levene MI (2002) Magnetic resonance imaging of the infant brain: anatomical characteristics and clinical significance of punctate lesions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86(3):F171-177
11. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HLM, Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working Group (2015) Hearing Loss by Week of Gestation and Birth Weight in Very Preterm Neonates. *J Pediatr*. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.041
12. Drobyshevsky A, Song S-K, Gamkrelidze G, et al (2005) Developmental changes in diffusion anisotropy coincide with immature oligodendrocyte

progression and maturation of compound action potential. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 25(25):5988–5997

13. Elliman AM, Bryan EM, Elliman AD, Starte D (1986) Narrow heads of preterm infants--do they matter? *Dev Med Child Neurol* 28(6):745–748
14. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE (2012) Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. *J Pediatr* 160(3):409–414
15. Groneck P, Bliesener JA (1982) [Posthaemorrhagic hydrocephalus and periventricular cerebral atrophy in preterm infants with birth weights of 1,500 gm or less. Determination of incidence by brain ultrasound]. *Monatsschrift Kinderheilkd Organ Dtsch Ges Für Kinderheilkd* 130(11):825–829
16. Hack M, Costello DW (2007) Decrease in frequency of cerebral palsy in preterm infants. *The Lancet* 369(9555):7–8
17. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M (2005) Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 116(2):333–341
18. Hart AR, Whitby EW, Griffiths PD, Smith MF (2008) Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. *Dev Med Child Neurol* 50(9):655–663
19. Hemingway M, Oliver S (2000) Bilateral Head Flattening in Hospitalized Premature Infants. *Online J Knowl Synth Nurs* 7:3
20. Horsch S, Hallberg B, Leifsdottir K, Skiöld B, Nagy Z, Mosskin M, Blennow M, Ådén U (2007) Brain abnormalities in extremely low gestational age infants: a Swedish population based MRI study. *Acta Paediatr* 96(7):979–984
21. Horsch S, Skiöld B, Hallberg B, Nordell B, Nordell A, Mosskin M, Lagercrantz H, Adén U, Blennow M (2010) Cranial ultrasound and MRI at term age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95(5):F310-314
22. Ifflaender S, Rüdiger M, Konstantelos D, Wahls K, Burkhardt W (2013) Prevalence of head deformities in preterm infants at term equivalent age. *Early Hum Dev* 89(12):1041–1047
23. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ (2005) Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 115(2):286–294
24. Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ (2003) Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 143(2):171–179

25. Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L (1993) Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child* 69(1 Spec No):9–13
26. Kanold PO, Kara P, Reid RC, Shatz CJ (2003) Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns. *Science* 301(5632):521–525
27. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, et al (2006) Abnormal Cortical Development after Premature Birth Shown by Altered Allometric Scaling of Brain Growth. *PLoS Med.* doi: 10.1371/journal.pmed.0030265
28. Keunen K, Išgum I, van Kooij BJM, et al (2016) Brain Volumes at Term-Equivalent Age in Preterm Infants: Imaging Biomarkers for Neurodevelopmental Outcome through Early School Age. *J Pediatr* 172:88–95
29. Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Išgum I, de Vries LS, Benders MJNL (2012) Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 25 Suppl 1:89–100
30. de Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J (2012) Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 54(4):313–323
31. Kostovic I, Rakic P (1980) Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. *J Neurocytol* 9(2):219–242
32. Largo RH, Duc G (1978) Head growth and changes in head configuration in healthy preterm and term infants during the first six months of life. *Helv Paediatr Acta* 32(6):431–442
33. Levene MI, Dubowitz LM, Palmer P, Fawer CL, Dubowitz V (1981) Brain ultrasound in preterm infants. *Lancet Lond Engl* 2(8236):36
34. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Liefstink AF, Lazeyras F, Groenendaal F, de Vries LS, Huppi PS (2005) Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 116(1):1–7
35. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD (2001) Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 107(4):719–727
36. Makropoulos A, Aljabar P, Wright R, et al (2016) Regional growth and atlasing of the developing human brain. *NeuroImage* 125:456–478
37. McConnell SK, Ghosh A, Shatz CJ (1989) Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science* 245(4921):978–982

38. McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM (2003) Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 23(8):3308–3315
39. Mewes AUJ, Zöllei L, Hüppi PS, Als H, McAnulty GB, Inder TE, Wells WM, Warfield SK (2007) Displacement of brain regions in preterm infants with non-synostotic dolichocephaly investigated by MRI. *NeuroImage* 36(4):1074–1085
40. Murphy BP, Inder TE, Hüppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, Jolesz FA, Volpe JJ (2001) Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 107(2):217–221
41. Nguyen The Tich S, Anderson PJ, Shimony JS, Hunt RW, Doyle LW, Inder TE (2009) A novel quantitative simple brain metric using MR imaging for preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 30(1):125–131
42. Pape K, Wigglesworth J (1979) Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain (clinics in developmental medicine, nos. 69/70). London
43. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H (1978) Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 92(4):529–534
44. Rennie JM, Hagmann CF, Robertson NJ (2008) Neonatal Cerebral Investigation. Cambridge University Press
45. Segovia KN, McClure M, Moravec M, et al (2008) Arrested oligodendrocyte lineage maturation in chronic perinatal white matter injury. *Ann Neurol* 63(4):520–530
46. The International NeonatalNetwork (1993) The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet* 342(8865):193–198
47. Valkama AM, Ahonen A, Vainionpää L, Torniaainen P, Lanning P, Koivisto M (2001) Brain single photon emission computed tomography at term age for predicting cerebral palsy after preterm birth. *Biol Neonate* 79(1):27–33
48. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K (2006) Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66(10):956–970
49. Volpe JJ (2001) Neurology of the Newborn. W.B. Saunders
50. Volpe JJ (2009) Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 8(1):110–124
51. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE (2006) Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 355(7):685–694

52. Wu YW, Colford JM (2000) Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 284(11):1417–1424

## 7 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

GNPI 2014 Poster 019

Erweiterung der äußeren Liquorräume und Hirngröße bei sehr unreifen Frühgeborenen: Abhängigkeit von typischen Risikofaktoren für eine „white matter disease“ (WMD) und mentale Entwicklung mit 2 Jahren

*J. Mütze ,P. Jahn, A. Meyer,P. Groneck*

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5-1: 1. koronare Schnittebene "frontal" - Messungen a - f .....	26
Abbildung 5-2: 2. koronare Schnittebene "bitemporal" - Messungen g - l.....	27
Abbildung 5-3: 3. koronare Schnittebene "okzipital" - Messungen m – o.....	28
Abbildung 5-4: 2. koronare Schnittebene, Hirnparenchymflächenbestimmung - u .....	30
Abbildung 5-5: 2. koronare Schnittebene - Flächenbestimmung Äusserer Liquorraum - v .....	30
Abbildung 5-6 Beispielhafter Vergleich von Patienten mit normalen und erweiterten äußeren Liquorräumen .....	32
Abbildung 6-1 MRT-Score-Vergleich der Gruppen EÄL und Kontrolle .....	44
Abbildung 6-2 MDI-Ergebnisse – Vergleich der Gruppen EÄL und Kontrolle .....	46

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 5-1 Gruppeneinteilung EÄL vs. Kontrolle .....	22
Tabelle 5-5 MRT-Scoring-System .....	31
Tabelle 5-6 Perinatale Daten.....	34
Tabelle 5-7 Perinatale Morbidität .....	35
Tabelle 5-8 Spezifisch respiratorische Morbidität.....	37
Tabelle 5-9 Spezifisch zerebrale Morbidität .....	37
Tabelle 5-10 Spezifische PVL-Morbidität .....	38
Tabelle 6-1 Geschlechterverteilung Patientenkollektiv nach Alter und Geburtsgewicht .....	40
Tabelle 6-2 Schädel- und Hirnmaße in der 1. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle .....	41
Tabelle 6-3 Schädel- und Hirnmaße in der 2. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle .....	41
Tabelle 6-4 Schädel- und Hirnmaße in der 3. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle .....	42
Tabelle 6-6 Fläche von Liquorraum und Hirnparenchym in der 2. koronaren Schnittebene EÄL vs. Kontrolle.....	43
Tabelle 6-7 MRT-Scoring EÄL vs. Kontrolle 1.....	43

Tabelle 6-8 MRT-Scoring EÄL vs. Kontrolle 2.....	44
Tabelle 6-9 Nachuntersuchungen (BSIDII) EÄL vs. Kontrolle.....	45
Tabelle 6-10 Mental Development Index EÄL vs. Kontrolle .....	45
Tabelle 6-11 Perinatale Daten EÄL vs. Kontrolle .....	47
Tabelle 6-12 Perinatale Morbidität EÄL vs. Kontrolle.....	48
Tabelle 6-13 Spezifisch respiratorische Morbidität EÄL vs. Kontrolle .....	49
Tabelle 6-14 Spezifisch zerebrale Morbidität EÄL vs. Kontrolle.....	50
Tabelle 6-15 Spezifische PVL-Morbidität .....	51
Tabelle 6-16 Adjustierung univariat signifikanter Merkmale am Faktor „Unreife“.....	52

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.