

Aus dem Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und kognitive
Leistungen bei Patienten mit Spina bifida

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Naomi Mohr

aus Aachen

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
I Abkürzungsverzeichnis.....	1
II Zusammenfassung.....	2
1 Abstract	3
III Manteltext.....	5
1 Einleitung	5
2 Methodik	7
2.1 Kohorte	7
2.2 Datenbank und Erhebungsbögen	8
2.3 Bildgebung.....	8
2.4 Kognitive Testung.....	10
2.5 Statistik	11
3 Ergebnisse	11
3.1 Auswertung der Patientenkohorte.....	11
3.2 Spinale Anomalien.....	12
3.3 Kraniale Anomalien	14
3.4 Beschreibung der hinteren Schädelgrube.....	17
3.5 Auswertung der kognitiven Testung.....	18
4 Diskussion und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	20
5 Literaturverzeichnis.....	23
IV Anlagen	29
1 Erhebungsbogen.....	29
V Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	39
1 Eidesstattliche Versicherung	39
2 Anteilserklärung.....	41

VI	Auszug aus der Journal Summary Liste.....	43
VII	Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	44
1	Publikation	44
2	Supporting Information.....	53
VIII	Lebenslauf	57
IX	Komplette Publikationsliste	58
X	Danksagung.....	59

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SBA	Spina bifida aperta
SBO	Spina bifida occulta
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin
MRT	Magnetresonanztomographie
CBA	Clivus-Basis-Winkel
TBA	Tentorium-Basis-Winkel
TKA	Tentorium-Knick-Winkel
KABC	Kaufman Assessment Battery for Children
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit die männliche Form gewählt. Nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

II ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, systematisch die radiologischen Auffälligkeiten von Hirn und Wirbelsäule bei Kindern und Jugendlichen mit Spina bifida zu erfassen sowie deren kognitiven Leistungen zu analysieren. Basierend auf dieser systematischen Analyse wurden entsprechende Unterschiede zwischen Spina bifida aperta (SBA) und Spina bifida occulta (SBO) identifiziert.

Die retrospektive Analyse umfasst 265 Patienten (117 weiblich, 148 männlich, medianes Alter 11 Jahre, SBA n= 206, SBO n= 59). Mittels Magnetresonanztomografie von Schädel und Wirbelsäule wurde der radiologische Phänotyp beschrieben. Zur genauen Bestimmung der hinteren Schädelgrube wurden Winkelmessungen angewendet. Aufgrund der hierfür teilweise fehlenden Referenzwerte erfolgte eine Analyse von Schädel MRT einer altersentsprechende Kontrollgruppe von 130 Kinder und Jugendlichen aus der Klinik für pädiatrische Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, welche die Bildgebung im Rahmen erweiterter Diagnostik erhielten und als unauffällig angesehen wurden. Bei 126 Kindern und Jugendlichen, davon 116 mit SBA und 10 mit SBO erfolgte eine kognitive Testung mittels Kaufman Assessment Battery for Children (KABC), Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV) oder Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV).

Eine systematische Auswertung der Bildgebung ergab, dass die Patienten mit Spina bifida multiple assoziierte Hirnfehlbildungen aufweisen. Zu den häufigsten Hirnveränderungen gehörten Hydrozephalus (78%), Auffälligkeiten des Corpus callosum (69%), hypoplastischer Pons (50%) und hypoplastisches Mesencephalon (20%). Während nahezu alle Patienten mit Spina bifida aperta ein komplexes Muster von Hirnfehlbildungen in der Magnetresonanztomografie aufzeigten, wiesen die Patienten mit Spina bifida occulta nur selten Hirnfehlbildungen auf.

Patienten mit SBA erzielten zu 44% im KABC und zu 49% im WISC-IV, WAIS-IV einen unterdurchschnittliche Gesamt-IQ. Hingegen erzielten fast alle Patienten mit SBO durchschnittliche Gesamt-IQ in den verschiedenen kognitiven Testungen. Der Gesamt-IQ der Patienten mit SBA war signifikant niedriger als derjenige der Patienten mit SBO. Insbesondere das Sprachverständnis, das wahrnehmungsgebundene logische Denken und das Arbeitsgedächtnis der Patienten mit SBA waren signifikant eingeschränkt und standen im Zusammenhang mit Stenogyrie, und Malformationen des Mesencephalons, Pons und Corpus callosum.

Die anatomische Läsionshöhe des Defekts korrelierte lediglich mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit.

1 Abstract

This retrospective study was aimed at systematically assessing and analyzing the radiological abnormalities of the brain and spine in children and adolescents with spina bifida and their cognitive function. Based on this systematic analysis, corresponding differences between spina bifida aperta (SBA) and spina bifida occulta (SBO) were identified.

The retrospective analysis included 265 patients (117 female, 148 male, median age 11 years, SBA n= 206, SBO n= 59). Magnetic resonance imaging of the skull and spine was used to determine the patients' radiological phenotype. For the exact determination of the posterior fossa specific angle measurements were used. Due to the lack of standard values for these angles, an analysis of cranial MRI of an age-matched control group of 130 children and adolescents from the Department of Pediatric Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, was undertaken. The patients of the control group received imaging in the context of extended diagnostics and were considered normal. In 126 children and adolescents, 116 with SBA and 10 with SBO, cognitive testing was performed using Kaufman Assessment Battery for Children (KABC), Wechsler Intelligence Scale for Children Fourth Edition (WISC-IV) or Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition (WAIS-IV).

Systematic evaluation of imaging revealed that patients with spina bifida had multiple associated brain malformations. The most common brain abnormalities included hydrocephalus (78%), abnormalities of the corpus callosum (69%), hypoplastic pons (50%) and hypoplastic mesencephalon (20%). While almost all patients with spina bifida aperta showed a complex pattern of brain malformations, only few patients with SBO showed brain abnormalities.

A significant portion of patients with SBA scored below average in overall IQ, 44% in KABC and 49% in WISC-IV. In contrast, almost all patients with SBO achieved average overall IQ in the different cognitive tests. The overall IQ of the patients with SBA was significantly lower than that of the patients with SBO. In particular, the language comprehension, perceptual reasoning, and working memory of the patients with SBA was significantly impaired and

II Zusammenfassung

related to stenogryria and malformations of the mesencephalon, pons and corpus callosum. The anatomic lesion level of the defect correlated only with the processing speed.

III MANTELTEXT

1 Einleitung

Spina bifida ist eine fehlerhafte Entwicklung in der Embryonalentwicklung des Neuralrohrschlusses zwischen dem 18. und 28. Tag. Sie ist definiert als das Fehlen oder Auseinanderklaffen der Wirbelbögen mit oder ohne Beteiligung der Meningen und des Rückenmarks.(1) Die Ursache dieser Neuralrohrschlussdefekte konnte bisher nicht in ihrer Gesamtheit geklärt werden. Lange galt ein Folsäuremangel, nutritiv bedingt, bei fehlender Substitution(2) oder bei Einnahme von Neuroleptika mit Einfluss auf den Folsäurestoffwechsel als maßgeblich. Inzwischen wird darüber hinaus eine multifaktorielle Genese im Zusammenhang mit der Entstehung einer Spina bifida diskutiert: Dazu gehören genetische Faktoren, maternale und Umwelteinflussfaktoren.(3,4) Es gibt unterschiedliche Ausprägungen der Spina bifida. Grundsätzlich kann man diese in zwei Hauptgruppen unterteilen: Spina bifida aperta (SBA), die offene Form, bei der sich zusätzlich die Meningen (Meningozele) und gegebenenfalls auch das Rückenmark (Myelomeningozele) nach außen wölbt; und Spina bifida occulta (SBO), welche durch intakte Haut über dem Defekt gekennzeichnet ist.(5) Das klinische Bild ist abhängig von der Läsionshöhe und vom Ausmaß des Defektes und umfasst dadurch ein weites Spektrum.(6) Dieses reicht von minimalen neurologischen Ausfallerscheinungen bis hin zum Ausfall motorischer, sensibler oder vegetativer Funktionen, Blasen- und Mastdarmstörungen(7), orthopädischen Problemen wie Fußmissbildungen(8), Kontrakturen und Skoliose(9). Defekte während der Neurulation können weiterhin in der fetalen Entwicklung zu Gehirn- und zusätzlichen Wirbelsäulenfehlbildungen führen. Etwa 85% der Patienten mit Spina bifida aperta entwickeln einen Hydrozephalus, welche die Implantation eines Liquorshunts erforderlich macht(6), und haben eine Arnold-Chiari-II-Malformation.(10) Fast alle Patienten mit Spina bifida aperta haben komplexe Muster assoziierter Hirnfehlbildungen wie Teilagenesie oder Hypoplasie jedoch nicht Totalagenesie des Corpus callosum.(11) Darüber hinaus sind Abweichungen der Hinteren Schädelgrube(12), des Pons, Mesencephalons(13) und Cerebellums(14) beschrieben.

Die Vielseitigkeit der Krankheitsbilder zeigt sich auch in der kognitiven Leistung der Patienten, wobei Patienten mit SBA häufiger unterdurchschnittliche Leistungen erbringen im Bereich der non-verbale IQ Testungen, jedoch nicht in den verbalen Anteilen.(15) Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Hypoplasie der posterioren Anteile des Corpus Callosum, in Korrelation zu einem erniedrigtem Gesamt-IQ stehen.(11) Bereits Vinck et al.(16) zeigten, dass

III Manteltext

Hydrocephalus und Chiari-II-Malformation die kognitive Beeinträchtigung bei Spina bifida nicht ausreichend erklären. Es wird davon ausgegangen, dass der Einfluss auf die Kognition durch die anatomischen cerebralen Veränderungen schwerwiegender ist als eine Shunt Dysfunktion.(17,18) Die kausalen Zusammenhänge zwischen den Hirnfehlbildungen und der Kognition sind bisher jedoch noch nicht gänzlich geklärt worden. Ebenso unerforscht ist mitunter die Frage, inwiefern einzelne assoziierte Fehlbildungen einen maßgeblichen Anteil tragen oder, ob und inwiefern sie im Verhältnis zu den anderen Fehlbildungen stehen. Ziel der vorliegenden Studie war es, systematisch die radiologisch darstellbaren anatomischen Hirnfehlbildungen zu analysieren und die möglichen kognitiven Unterschiede zwischen SBA und SBO sowie erste Einblicke in deren groben Zusammenhang zu den anatomischen Hirnfehlbildungen zu erhalten. In der Langzeitbetreuung der Kinder mit Spina bifida wäre es hilfreich möglichst früh zu erkennen, welche kognitiven Defizite entwickelt werden können, um entsprechende Förderung zu etablieren.

Spina bifida ist der häufigste nicht letale Geburtsfehler des zentralen Nervensystems mit einer Inzidenz von 0,5-2 pro 10.000 Schwangerschaften, einberechnet Lebendgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und Aborte.(19) Candice et al. (20) kamen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass in 63% der untersuchten Fälle einer Spina bifida (Bereich 31-97%) infolge der pränatalen Diagnose ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen wurde. Schwangerschaftsabbrüche sind bei Spina bifida in Europa weiter verbreitet als in Nordamerika. Zudem hängt der Anteil der Schwangerschaftsabbrüche mitunter vom Schweregrad des Defekts und vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Schwangerschaft ab. (20) Die ersten Hinweise auf eine Spina bifida sind bereits beim Ersttrimester-Screening erkennbar. Hierzu zählt unter anderem die „intracranial translucency“, welche für die Obliteration oder Fehlende Visualisierung des vierten Ventrikels und der Cisterna magna steht.(21) Die meisten kranialen sonographischen Hinweise finden sich beim Zweittrimester Screening. Hierzu gehören mitunter Zeichen, die zum Spektrum der Chiari-II-Malformation gezählt werden, wie der bananenförmige Vermis cerebelli „Banana sign“(22), die konkav eingefallene Ossa frontalia „lemon sign“(23), eine trichterförmige hintere Schädelgrube und ein schnabelartiges Tectum(24). Weitere häufige pränatale Ultraschallbefunde sind eine Mikrozephalie(23), diverse Auffälligkeiten des Corpus callosum(25), Zysten des Septum Pellucidum und die Ventrikulomegalie(25,26). Das Ausmaß und das frühzeitige Auftreten einer Ventrikulomegalie korrelieren mit der Notwendigkeit eines postnatalen Liquorshunts (23,27). Es wird aktuell noch diskutiert auf welche Art und Weise die anderen assoziierten Hirnfehlbildung sich auf den späteren Krankheitsverlauf auswirken. Es ist bekannt, dass ein großer Anteil der Kinder mit

Hydrozephalus Verhaltensproblemen und vor allem eine reduzierte Lebensqualität aufweisen.(28,29) Mehr Informationen über das Outcome von Spina bifida in Bezug auf die neurologischen, motorischen Einschränkungen aber auch auf die Kognition, Ausbildung und Lebensqualität zu gewinnen ist essentiell für eine umfassende Beratung der Kindseltern nach Erstdiagnose einer Spina bifida in der Pränatal-Periode in Bezug auf deren Entscheidung die Schwangerschaft fortzuführen.

2 Methodik

2.1 Kohorte

Die vorliegende retrospektive Studie wurde am Sozialpädiatrischen Zentrum Berlin der Charité Universitätsmedizin Berlin (SPZ) durchgeführt. Durchsucht wurde die Patientendatenbank des SPZ nach der Hauptdiagnose des Vorstellungsgrundes, ICD 10 Code für Spina Bifida Q 05 (SBA) und Q 76 (SBO), welche von 1990 bis 2018 im SPZ behandelt wurden. Die Krankenakten aller Patienten wurden analysiert und mittels eines standardisierten Erhebungsbogen (siehe IV1 Erhebungsbogen) sämtliche Interventionen, insbesondere Shunt-Operationen oder Revisionen, urodynamische Untersuchungen, Frakturen und Epiphysiolyse sowie Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen erfasst. Nicht in die Datenbank aufgenommen wurden Patienten, die keine Verlaufskontrollen oder weiterführende Untersuchungen im SPZ erhielten, beispielsweise infolge einer einzigen /einmaligen Vorstellung zur Einholung einer Zweitmeinung oder infolge einer einmaligen Vorstellung aufgrund eines Wohnortswechsel. Der Grund für den Ausschluss dieser Patienten ist die mangelhafte Datenlage, die zu einer Verzerrung der Analyse führen würde. Es wurden insgesamt 265 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter beträgt 11 Jahre zum Zeitpunkt der kranialen Bildgebung (Bereich: 1 bis 47 Jahre). Patienten im Erwachsenenalter wurden bereits seit ihrer Kindheit im SPZ betreut. Bei Patienten mit drainiertem Hydrozephalus wurden zur Reevaluation die kranialen MRT Aufnahmen gewählt, bei welchen ein Zustand mit ausgeglichener Liquor Drainage vorlag. Des Weiteren durften die Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der kognitiven Testung keine Shunt-Revision benötigen.

In der vorliegenden Studie wurde Spina bifida aperta definiert als spinale Dysraphie, welche nicht von Haut (Cutis) bedeckt ist. Als Spina bifida occulta wurden folglich sämtliche spinale Dysraphien, die mit Haut bedeckt waren, charakterisiert. Aus der Literatur sind unterschiedliche, teilweise nicht deckungsgleiche Definitionen von Spina bifida

III Manteltext

bekannt.(10,11) Teilweise wird Spina bifida aperta beispielsweise mit Myelomeningozele und Spina bifida occulta mit anderen spinalen Fehlbildungen gleichgesetzt. Aus unserer Sicht ist diese Zuteilung für eine systematische Analyse nicht geeignet, da hierdurch nicht in jedem Fall eine eindeutige Zuteilung erfolgen kann. Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung entsprechend der anatomischen, in der spinalen Bildgebung dargestellten, Läsionshöhe.

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antrags Nr. EA2/070/15).

2.2 Datenbank und Erhebungsbögen

Die Erhebungsbögen wurden handschriftlich für jeden Patienten ausgefüllt und anschließend in pseudonymisierter Form in eine online-Datenbank übertragen. Die Datenbank wurde mithilfe von phpMyAdmin erstellt und auf einem internen Server der Charité Universitätsmedizin Berlin abgelegt und gespeichert. Ein Muster des Erhebungsbogens ist in IV1 Erhebungsbogen hinterlegt.

2.3 Bildgebung

Die spinalen und kranialen Magnetresonanztomographien wurden in der pädiatrischen Radiologie der Klinik für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum mit einem 1.5 Tesla Siemens Magnetom-Avanto/Symphony/Aera (Erlangen) aufgenommen. Zur Auswertung wurden Sequenzen im sagittalen, koronaren und axialen Schnitt jeweils in T1- und T2-Wichtung verwendet. In Einzelfällen wurde zur eindeutigen Darstellung von kleinen verbleibenden Anteilen des Corpus Callosum DTI (diffusion tensor imaging) Sequenzen ergänzt. Bei der spinalen MRT waren ebenfalls T1 und T2-Sequenzen zur Darstellung eines möglichen spinalen Lipoms erforderlich. Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wurden die Bilder in Zusammenarbeit mit Dr. med. Birgit Spors, erfahrene Kinder- Neuroradiologin der Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, anhand des oben genannten Erhebungsbogen (siehe IV1 Erhebungsbogen) reevaluiert. Die Größe des Mesencephalons und des Pons wurden orientierend an Hashimoto et al.(30) gemessen. Diese Daten wurden ebenfalls in der elektronischen Datenbank pseudonymisiert erfasst.

2.3.1 Messungen der hinteren Schädelgrube

Neben der Erfassung des Kleinhirntonsillen-Tiefstands im Sinne einer Chiari-II-Malformation wurden zur genaueren Bestimmung der hinteren Schädelgrube die im Folgenden beschriebenen

Winkel ermittelt. Alle anatomischen Strukturen, die zur Winkelmessung erforderlich sind, sind anhand des Augenscheins der MRT-Aufnahme für medizinisches Personal leicht identifizierbar. Aufgrund fehlender Referenzwerte für die durchgeführten spezifischen Winkelmessungen der Fossa posterior erfolgte die Analyse einer altersentsprechenden Kontrollgruppe von 130 Kinder und Jugendlichen aus der Klinik für pädiatrische Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Patienten dieser Kontrollgruppe erhielten eine routinemäßige Schädel-MRT im Rahmen der diagnostischen Abklärungen von Kopfschmerzen (35%, n=46), Schwindel (1.5%, n=2), Fieberkrampf (5%, n=6), afebrilem Krampfanfall (48%, n=62) sowie psychosomatischen und anderen Beschwerdebildern (10.5%, n=14). Die Kontrollgruppe wurde so ausgewählt, dass ihre Alterszusammensetzung derjenigen der Studienkohorte entsprach, um mögliche Einflüsse des Alters auf die Winkelmaße auszuschließen. Sämtliche Schädel-MRT der Kontrollgruppe wurden durch die pädiatrische Neuroradiologie als unauffällig, jeweils altersentsprechend befundet.

Clivus-Basis-Winkel (CBA)

Ein erster Schenkel wurde als geradlinige Verbindung zwischen dem kranialen Anteil des Clivus auf der posterioren Seite und der anterioren Begrenzung des Foramen magnum eingezeichnet. Diese geradlinige Verbindung verläuft üblicherweise entlang des kranialen Abschnitts des Clivus. Ein zweiter Schenkel ergibt sich aus der geradlinigen Verlängerung der superioren Oberfläche der Schädelbasis. Der durch diese zwei Schenkel definierte spitze Winkel wurde als Clivus-Basis-Winkel (CBA, clivus base angle) definiert, wobei die Winkelmessung am Scheitelpunkt erfolgte (Abbildung 1 (a)).

Tentorium-Basis-Winkel (TBA)

Ein erster Schenkel wurde entlang des Tentoriums zwischen Kleinhirn und dem Okzipitallappen des Cerebrums eingezeichnet. Ein zweiter Schenkel wurde auf gleiche Art und Weise wie beim Clivus-Basis-Winkel entlang der superioren Oberfläche der Schädelbasis positioniert. Den Winkel zwischen den beiden Geraden wurde als Tentorium-Basis-Winkel (TBA, tentorium base angle) definiert (Abbildung 1(a)).

Tentorium-Knick-Winkel (TKA)

Verlief die superiore Abgrenzung des Tentoriums nicht parallel zur Schädelbasis, entstand ein Knick in Projektion auf den okzipitalen Anteil des Kleinhirns, eine Ecke im Verlauf des Tentoriums. Dieser Knick wurde als Winkel gemessen (TKA, tentorium kink angle) (Abbildung 1(b)).

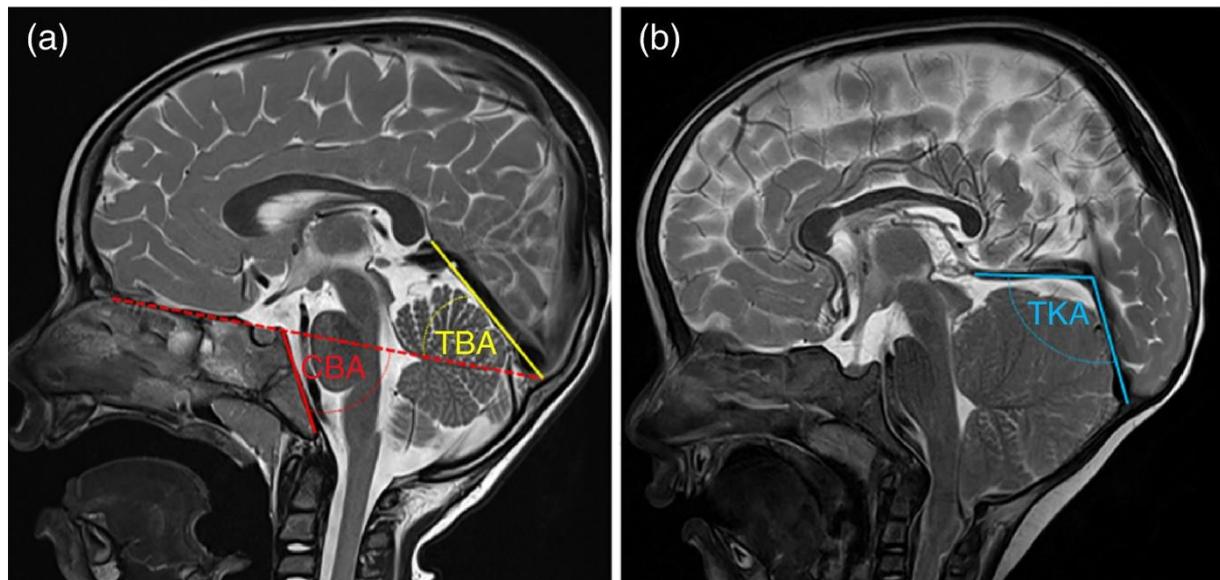


Abbildung 1: Messungen basierend auf der Schädel-MRT, Veranschaulichung der Winkelmessmethoden (a) Sagittales T2-gewichtetes kraniales MRT aus der Kontrollgruppe mit Darstellung der Messung des Clivus-Basis-Winkel (CBA) und des Tentorium-Basis-Winkel (TBA); (b) Sagittales T2-gewichtetes kraniales MRT aus der Studienkohorte mit Spina bifida aperta mit Darstellung der Messung des Tentorium-Knick-Winkel (TKA) aus Schneider et al.(18).

2.4 Kognitive Testung

Eine kognitive Testung wurde standardmäßig im Alter von 5-6 Jahren, vor Schuleintritt, angeboten. Die Teilnahme an der kognitiven Testung war für die Kinder und deren Familien freiwillig. Auf Wunsch des Patienten bzw. der Sorgeberechtigten konnte die kognitive Testung auch zu einem beliebigen späteren Zeitpunkt durchgeführt werden. Die kognitiven Testungen wurden von diplomierten Psychologen durchgeführt. Zur Bestimmung der intellektuellen Fähigkeiten des Kindes als wichtiger Prädiktor für den akademischen Abschlussgrad wurde unter anderem die deutsche Adaptation der Kaufman Assessment Battery for Children (KABC)(31) verwendet. Fertigkeiten und intellektuelle Fähigkeiten werden getrennt betrachtet. Weiterhin wird die Skala intellektueller Fähigkeiten unterteilt in eine Skala des einzelheitlichen Denkens und eine Skala des ganzheitlichen Denkens. Zu den Fertigkeiten werden unter anderem Wortschatz und sprachliches Verständnis gezählt.(32) Der altersbezogene Mittelwert für die intellektuellen Fähigkeiten wird mit 100 und einer Standardabweichung von 15 vorgegeben. Der KABC fand bei insgesamt 76 Kindern mit Spina bifida mit einem medianen Alter von 6 Jahren (Bereich 5-11 Jahre) Anwendung. Darüber hinaus wurde die deutsche Adaptation der Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)(33) und der entsprechende Test für Erwachsene, der Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)(34), bei 50 Patienten mit Spina bifida in einem medianen Alter von 11 Jahren (Bereich für WISC-IV: 7-16 Jahre 10 Monate, für WAIS-IV: 20 Jahre 1 Monat bis 20 Jahre 11

Monate) genutzt. Hierbei wird jeweils anhand der zusammengesetzten Scores für die Domänen Sprachverständnis, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und wahrnehmungsgebundenes logisches Denken ein Globalindex ermittelt. Die Standard-Skalenwerte entsprechen der IQ-Skala mit einem Mittelwert von 100 und Standardabweichung von 15. Die Scores des WISC-IV sind altersabhängig. Grundsätzlich ist die KABC im Alter von 3 bis 12 Jahren und der WISC-IV im Alter von 6 bis 16 Jahren geeignet. Jedoch sind die Untertests der KABC deutlich weniger sprachorientiert und daher besser für Kinder im Vorschulalter geeignet. Die Subtests, die der KABC und dem WISC-IV oder dem WAIS-IV zugrunde liegen, sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Konzepte nicht miteinander vergleichbar.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der aus der Datenbank extrahierten Daten und deren grafische Darstellung wurde mit SPSS (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und mit Graph Pad Prism (Version 6.04 für Windows, GraphPad Software, La Jolla, Kalifornien, USA) durchgeführt. Für die Abbildung 2 wurde zusätzlich PowerPoint (Windows 10, Microsoft, Redmond Washington, USA) genutzt. Univariate Analysemethoden wurden zur Charakterisierung der Verteilung der Häufigkeiten genutzt. Zur Auswertung der nominalen und ordinalskalierten Variablen diente insbesondere bei kleinen Patientenkollektiven der exakte Test nach Fisher. Die Rangkorrelation nach Spearman wurde zur Analyse der Beziehung zwischen zwei Variablen bestimmt, beispielweise zum Ausschluss der Altersabhängigkeit der Winkelbestimmungen in der Kontrollgruppe.

Für die meisten Parameter war die Anzahl der Fälle zu klein, sodass eine Testung auf Normalverteilung nicht möglich war. In diesen Fällen wurde auf den Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mittelwerte zurückgegriffen, zum Beispiel beim Vergleich der IQ-Scores. Bei einer Normalverteilung der zu untersuchenden Variablen kam der Welch-Test zum Einsatz.

Die Resultate wurden jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert gleich oder kleiner 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung der Patientenkohorte

Die vorliegende Studienkohorte umfasste 265 Patienten mit Spina bifida. Die Geschlechterverteilung war mit 117 weiblichen Patientinnen (44%) und 148 männlichen

Patienten (56%) ausgewogen. Von allen Patienten hatten 74% eine Spina bifida aperta (n=206) und 36% eine Spina bifida occulta (n=59). (siehe Tabelle 1). Etwa die Hälfte der Patienten wiesen eine lumbale anatomische Läsionshöhe auf gefolgt von 39% mit sakraler und 11% mit thorakaler anatomischer Läsionshöhe. Der Altersdurchschnitt aller Patienten lag bei 14.8 Jahren. Der größte Anteil, 82.6%, war kaukasischer Herkunft, 12% arabischer Herkunft, 2% unbekannter ethnischer Herkunft und der Anteil hispanischer, asiatischer und afrikanischer Herkunft war jeweils unter 2%.

3.2 Spinale Anomalien

Insgesamt wurden von der Studienkohorte 181 Wirbelsäulen MRT, davon 69% (n=125) mit Spina bifida aperta und 31% (n=56) mit Spina bifida occulta, mit Hilfe der standardisierten Erfassungsbögen (siehe IV1 Erhebungsbogen) ausgewertet. Zur weiteren Differenzierung erfolgte die Festlegung der radiologisch definierten anatomischen Läsionshöhe. Die Läsionsebene wurde unterschieden in sakral, lumbal und thorakal. Auffallend war, dass die Läsionshöhe bei Patienten mit SBO mit 53% (n=30) sakralem Läsionsniveau signifikant niedriger, kaudaler gelegen war (χ^2 Test, p=0.007) als bei Patienten mit SBA. In dieser Gruppe hatte etwa die Hälfte (52%, n=66) ein lumbales Läsionsniveau (Abbildung 2).

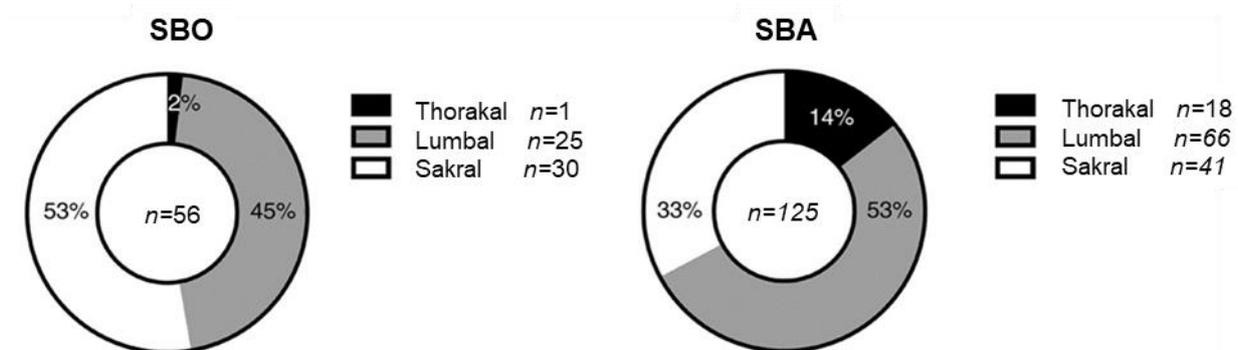


Abbildung 2: Anatomisches Läsionsniveau bei Patienten mit Spina bifida occulta (SBO) und Spina bifida aperta (SBA), χ^2 Test, p=0.007; aus Schneider et al.(18).

Der Großteil der Patienten mit SBA (96%) wies eine Myelomeningozele auf, während ein geringfügiger Anteil (etwa 1%) eine Meningozele aufwies. Die Patienten mit SBO zeigten hingegen meist verschiedene Varianten und Kombinationen von Tethered Cord und intraspinalen Lipomen (Tabelle 1).

Form der spinalen Dysraphie	Spina bifida occulta (SBO)	Spina bifida aperta (SBA)
<i>Meningozele</i>	4%	1%
<i>Myelomeningozele</i>	8%	96%
<i>Lipomeningozele</i>	4%	0%
<i>Lipomyelomeningozele</i>	19%	0%
<i>Intraspinales Lipom</i>	31%	0%
<i>Dermalsinus</i>	7%	0%
<i>Split Cord ohne primäres Tethered Cord</i>	4%	0%
<i>Split Cord mit primärem Tethered Cord</i>	2%	0%
<i>Primäres Tethered Cord</i>	1%	0%
<i>Meningozele + intraspinales Lipom</i>	2%	0%
<i>Myelomeningozele + intraspinales Lipom</i>	2%	3%
<i>Lipomeningozele + intraspinales Lipom</i>	2%	0%
<i>Lipomyelomeningozele + intraspinales Lipom</i>	2%	0%
<i>Dermalsinus + intraspinales Lipom</i>	4%	0%
<i>Split Cord + intraspinales Lipom</i>	4%	0%
<i>Lipomyelomeningozele + intraspinales Lipom + Split Cord</i>	2%	0%
<i>Dermalsinus + intraspinales Lipom + Split Cord</i>	2%	0%

Tabelle 1: Verteilung verschiedener Formen der spinalen Dysraphie bei Patienten mit Spina bifida; aus Schneider et al.(18).

Auffallend war bei den spinalen Veränderungen im MRT, dass das intraspinale Lipom bei Kindern mit SBO deutlich häufiger zu sehen war als bei Kindern mit SBA. Epidermoid, Diastematomyelie und Diplomyelie kamen hingegen in ähnlicher relativer Häufigkeit vor (Abbildung 3). Eine signifikante Korrelation zwischen der anatomischen Läsionshöhe und den einzelnen Anomalien der Wirbelsäule und des Rückenmarks wurde nicht festgestellt (Tabelle 2).

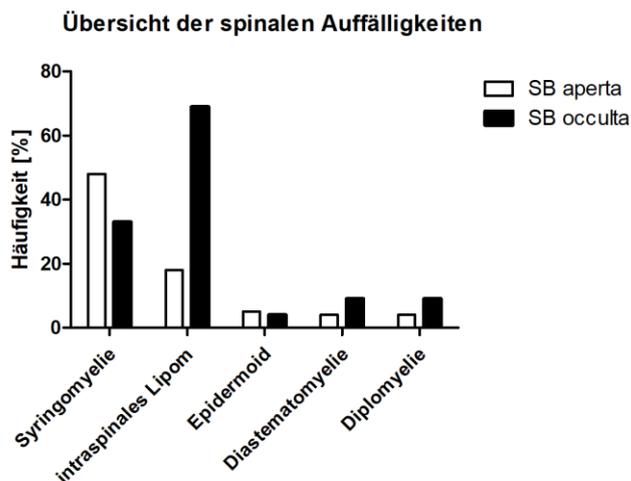


Abbildung 3: Häufigkeiten (%) verschiedener spinaler Auffälligkeiten bei Patienten mit Spina bifida aperta (SBA) (n=125) und Spina bifida occulta (SBO) (n=59).

3.3 Kraniale Anomalien

Bei der Auswertung der Schädel MRT fielen deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit SBA und SBO auf. Kinder mit SBO wiesen im Gegensatz zu Kindern mit SBA kaum Hirnfehlbildungen (7%) auf. Alle Studienpatienten mit SBA zeigten im Schädel MRT eine oder mehrere Auffälligkeiten. Ein Hydrozephalus, welcher in der Studienkohorte in 99% der Fälle einen Liquorshunt erforderte, wurde bei 92% der Patienten mit SBA und nur bei 6% der Patienten mit SBO gefunden. Ein Shunt pflichtiger Hydrozephalus stellt stets ein Infektionsrisiko dar, ist mit einer erhöhten Anzahl an Interventionen verbunden und ein entscheidender prognostischer Marker für die Lebenserwartung, Lebenszufriedenheit und motorische Fähigkeiten ist. (6,23,29) Ebenso traten Hypoplasie von Pons oder Mesencephalon, Chiari-II-Malformation deutlich häufiger bei Patienten mit SBA auf. (Abbildung 4a) Wie weit nach kaudal der Kleinhirntonsillientiefstand reichte diente als Orientierung zur Einschätzung des Ausmaßes der Chiari-II-Malformation. Bei Patienten mit SBA reichte der Kleinhirntonsillientiefstand deutlich weiter nach kaudal als bei Patienten mit SBO. (Abbildung 4b). Medulläres Kinking konnte nur bei Patienten mit Chiari-II-Malformation nachgewiesen werden. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen anatomischer Läsionshöhe und Hypoplasie von Pons und Mesencephalon sowie zwischen Kleinhirntonsillientiefstand und Ponshypoplasie festgestellt. (Tabelle 2)

A

	Syringomyelie		Diastematomyelie		Diplomyelie	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
Thorakal	100.0%	47.1%	0.0%	6.7%	0.0%	7.1%
Lumbal	29.2%	52.4%	20.8%	1.6%	20.8%	1.6%
Sakral	33.3%	43.6%	0.0%	2.4%	0.0%	2.4%

	Intraspinales Lipom		Epidermoid		Gesamtheit aller		Anzahl der Patienten	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
Thorakal	0.0%	31.3%	0.0%	6.7%	20.0%	20.8%	n=1	n=18
Lumbal	69.6%	17.2%	8.3%	6.3%	28.6%	16.0%	n=25	n=66
Sakral	71.4%	15.0%	0.0%	0.0%	22.1%	12.4%	n=29	n=41

B

	Hydrozephalus		Kinking		Tectales beaking		Stenogryie		Heterotopien		Tentorium-Tiefstand	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
Thorakal	0.0%	93.3%	0.0%	0.0%	0.0%	64.3%	0.0%	53.3%	100.0%	13.3%	100.0%	13.3%
Lumbal	12.5%	91.5%	7.1%	11.9%	7.1%	56.9%	7.7%	37.9%	0.0%	23.7%	37.5%	1.8%
Sakral	0.0%	87.2%	14.3%	2.9%	14.3%	57.1%	7.1%	25.0%	0.0%	20.6%	30.8%	5.6%

	CC totale Agenesie		CC partielle Agenesie		CC Hypoplasie		Pons Hypoplasie		Mesencephalon Hypoplasie		Anzahl der Patienten	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA **	SBO	SBA *	SBO	SBA
Thorakal	0.0%	0.0%	0.0%	57.1%	100.0%	81.8%	0.0%	78.6%	0.0%	35.7%	n=1	n=15
Lumbal	0.0%	0.0%	0.0%	37.9%	91.7%	65.5%	7.1%	52.5%	7.1%	24.1%	n=16	n=60
Sakral	0.0%	0.0%	0.0%	42.9%	85.7%	65.7%	0.0%	31.4%	0.0%	5.7%	n=14	n=39

C

	Hydrozephalus		Kinking		Tectales beaking		Stenogryie		Heterotopien		Tentorium-Tiefstand	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
kein Chiari	0.0%	53.8%	0.0%	0.0%	0.0%	42.9%	10.0%	28.6%	5.0%	7.7%	30.0%	92.9%
FM-C1	0.0%	97.1%	0.0%	6.1%	16.7%	45.7%	0.0%	25.7%	0.0%	18.8%	50.0%	94.1%
C2-C3 ^a		98.8%		8.5%		65.9%		37.8%		24.1%		98.8%
C4-C6	100.0%	100.0%	0.0%	15.4%	100.0%	61.5%	0.0%	42.9%	0.0%	21.4%	100.0%	100.0%

	CC totale Agenesie		CC partielle Agenesie		CC Hypoplasie		Pons Hypoplasie		Mesencephalon Hypoplasie		Anzahl der Patienten	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA *	SBO	SBA	SBO	SBA
kein Chiari	0.0%	0.0%	0.0%	23.1%	5.0%	66.7%	0.0%	42.9%	0.0%	21.4%	n=21	n=14
FM-C1	0.0%	0.0%	33.3%	38.9%	33.3%	58.8%	0.0%	25.0%	0.0%	13.9%	n=6	n=36
C2-C3 ^a				45.8%		67.5%		55.4%		22.2%	n=0	n=84
C4-C6 ^a	0.0%	0.0%	100.0%	25.0%	0.0%	81.8%	100.0%	66.7%	100.0%	8.3%	n=1	n=15

^a keine Patienten mit Spina bifida und Kleinhirntonsillientiefstand auf C2-C3

Tabelle 2: A: Keine Korrelation zwischen den spinalen Anomalien und dem anatomischen Läsionsniveau (Chi-Quadrat-Tests, $p > 0.05$). Anzahl der Patienten gibt den Anteil der Patienten mit den verschiedenen anatomischen Läsionsniveaus jeweils für SBO und SBA an. CC=Corpus callosum. A, B, und C: Die einzelnen Zeilen zeigen für jedes anatomische Läsionsniveau den jeweiligen Anteil der Patienten mit SBO oder SBA der untersuchten spezifischen Hirnfehlbildung. B, C: Korrelation zwischen jeweils den anatomischen Läsionsniveaus (B) und des Kleinhirntonsillientiefstands (C) mit den Hirnfehlbildungen. B: Das Vorkommen von Pons und Mesencephalon Hypoplasie korreliert mit dem Läsionsniveau (Chi-Quadrat-Tests, Pons: $p = 0.008$, Mesencephalon: $p = 0.025$). C: Das Vorhandensein von Ponshypoplasie korreliert mit dem Kleinhirntonsillientiefstand (Chi-Quadrat-Tests, $p = 0.011$); aus Schneider et al.(18).

Neben der Beschreibung von Häufigkeiten verschiedener Hirnfehlbildungen zeigten sich Auffälligkeiten in der Darstellung verschiedener Bereiche, was in bestimmten Fällen zu Unklarheiten bezüglich der MRT-Interpretation führte. Darunter ist das Tectum zu nennen, welches sich teilweise weder normal noch als klassisches schnabelförmiges Tectum darstellte. Stattdessen zeigte es verschiedene Formen, die nicht eindeutig zugeteilt werden konnten, siehe Abbildung 4d, e, f. Des Weiteren fiel auf, dass keine totale Balkenagenesie in unserer Kohorte gesehen werden konnte, sondern ausschließlich Balkenteilagenesie und Balkenhypoplasien. Am häufigsten von Hypoplasie oder Agenesie waren das Splenium mit 54.7% und der Truncus mit 45.2% betroffen. (Abbildung 4g)

III Manteltext

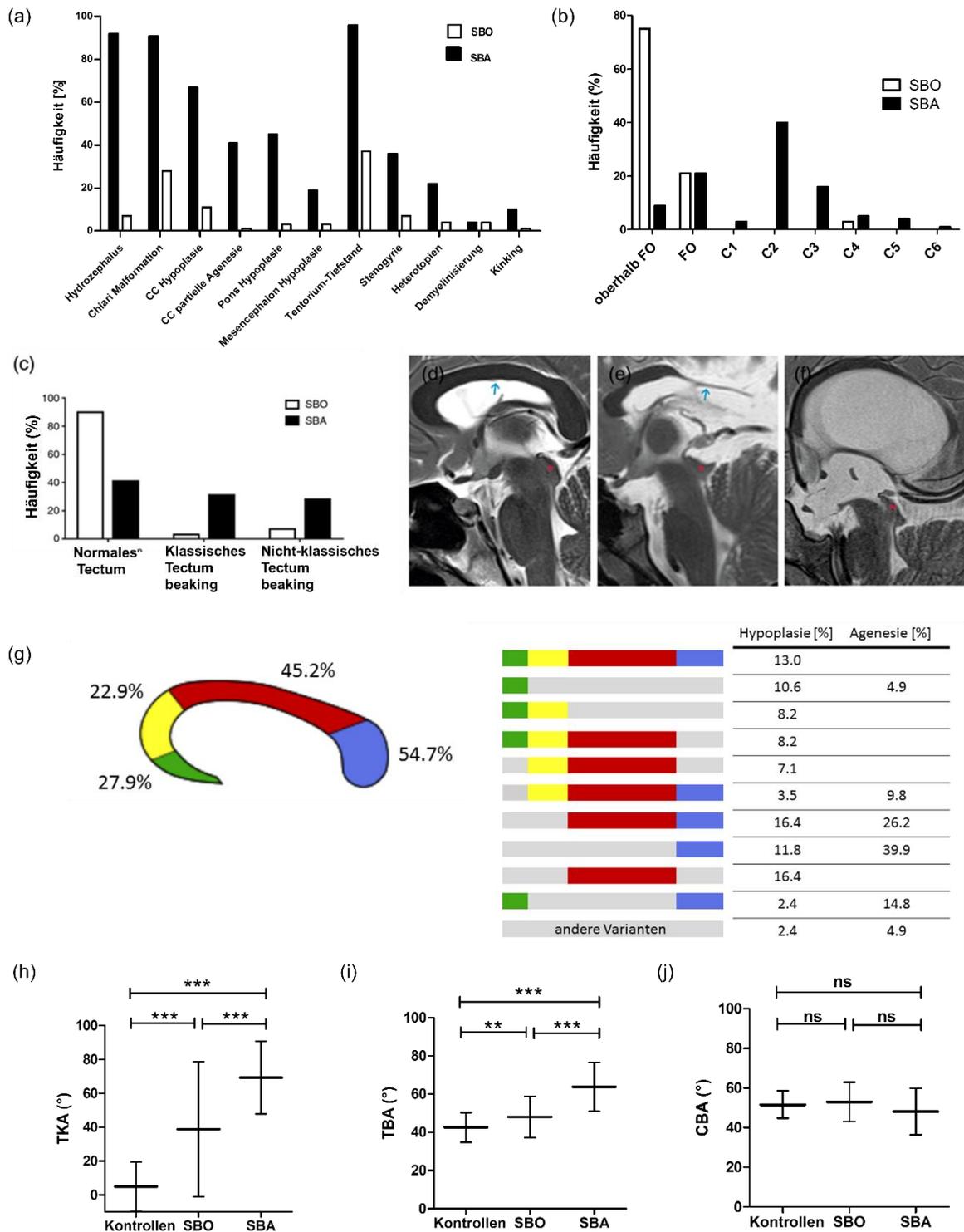


Abbildung 4: Hirnfehlbildungen bei Patienten mit Spina bifida. (a) Häufigkeit verschiedener spinaler Fehlbildungen bei Patienten mit SBA (schwarze Säulen) oder SBO (weiße Säulen). (b) Ausmaß des Kleinhirntonsillientiefstands bei Patienten mit SBA oder SBO. FO, Foramen magnum; C1-6, Niveau der Halswirbelsäule. (c) Häufigkeit eines auffälligen Tectums bei Patienten mit SBA oder SBO. (d) Sagittales T2-gewichtetes kraniales MRT eines Kontrollpatienten mit normaler Ausbildung des Tectums (roter Stern) und normalem Corpus callosum (blauer Pfeil). (e) Schädel-MRT-Aufnahmen von einem Patienten mit SBA mit nicht-klassischem tectalem Beaking (roter Stern) (d.h. inferiore Verdrängung des Tectums von den Colliculi) und hypoplastischem Truncus und Splenium des Corpus callosum (blauer Pfeil), und (f) klassischem tectalem Beaking (schnabelförmiges Tectum) (roter Stern) (d.h. superiorer

Verdrängung des Tectums). (g) Regionen des Corpus callosum (CC), die von Hypoplasie und/oder partieller Agenesie betroffen sind (Rostrum in Grün, Genu in Gelb, Truncus in Rot, Splenium in Blau). Die Tabelle auf der rechten Seite gibt die Häufigkeit des Auftretens verschiedener CC-Anomalien an. Farbige Balken stehen für die betroffene CC-Subregion (Hypoplasie und/oder Agenesie) und grau für die normale Ausbildung eines bestimmten Teils des CC. (h, i, j) Morphometrie der Fossa posterior. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung ($\pm 1SD$) für den (h) Tentorium-Knick-Winkel (TKA), (i) Tentorium-Basis-Winkel (TBA) und (j) Clivus-Basis-Winkel (CBA) bei Patienten mit SBA und SBO sowie in einer Kontrollgruppe (Kontrolle n=104, SBA n=157, SBO n=31; TBA- und CBA-Werte normalverteilt [Welch's t-Test]; TKA-Werte ohne Normalverteilung [Mann-Whitney U Test]). **p<0.01, ***p<0.001; ns=keine Signifikanz; aus Schneider et al.(18).

Die deutlichen Unterschiede in der Verteilung und Häufigkeit der Hirnfehlbildungen zwischen SBA und SBO legten eine separate Analyse der beiden Krankheitsformen, SBA und SBO, hinsichtlich der Kognition nahe.

3.4 Beschreibung der hinteren Schädelgrube

Zur Beschreibung der hinteren Schädelgrube verwendeten wir die in III.2.3.1 beschriebenen Winkelmessungen CBA, TBA und TKA als morphometrische Parameter. Die Standardreferenzwerte ermittelten wir anhand der Kontrollgruppe (Tabelle 3). Die Studienkohorte und Kontrollgruppe waren hinsichtlich der Altersverteilung aufeinander abgestimmt („age matching“). Darüber hinaus ergaben sich innerhalb der verschiedenen Altersgruppen der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede (CBA: $r=0.110$, $p=0.21$; TBA: $r=-0.009$, $p=0.92$; TKA: $r=-0.162$, $p=0.07$, Rangkorrelation nach Spearman) (Abbildung 5).

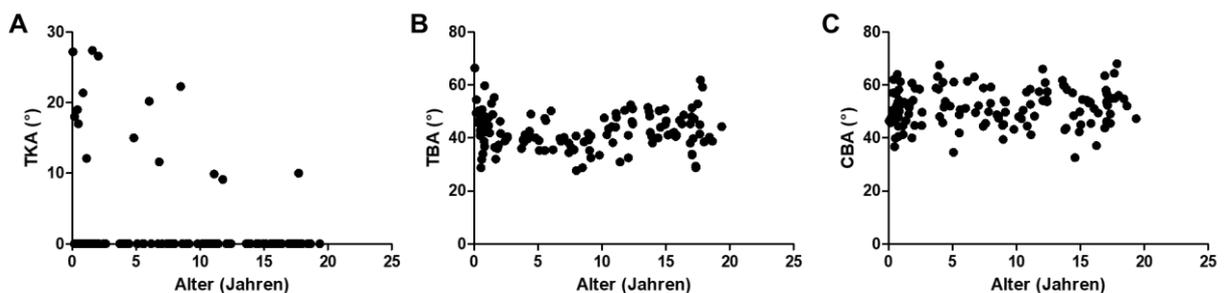


Abbildung 5: Darstellung der Winkelmessungen der Kontrollgruppe in Abhängigkeit des Alters zum Zeitpunkt der Bildgebung. A: Tentorium-Knick-Winkel (TKA), B: Tentorium-Basis-Winkel (TBA), C: Clivus-Basis-Winkel (CBA).

Keine der Winkelbestimmungen CBA, TBA und TKA zeigten eine signifikante Korrelation zur anatomischen Läsionshöhe oder dem Tiefstand der Kleinhirntonsillen. Erhebliche Unterschiede zeigten sich zwischen der Kontrollgruppe, SBO und SBA bei der Bestimmung des TBA und TKA (Abbildung 4h, i, j; Tabelle 3). Hinsichtlich der Winkelmaße des CBA wurden hingegen

III Manteltext

keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit SBA, SBO und der Kontrollgruppe beobachtet.

	Kontrollgruppe				Spina bifida occulta				Spina bifida aperta			
	Mittelwert	SD	0.1	0.9	Mittelwert	SD	min	max	Mittelwert	SD	min	max
TKA (°)	5,0	14,5	0	19,7	38,8	39,8	0	89,3	69,3	21,5	0	90
TBA (°)	42,6	7,6	33,0	52,1	48,0	10,8	32,2	73,4	63,8	12,8	12,8	89,7
CBA (°)	51,7	6,9	42,8	61,1	53,0	9,9	35,7	74,5	48,1	11,8	16,8	83,6

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Morphometrie der hinteren Schädelgrube in der Kontrollgruppe, bei Patienten mit Spina bifida occulta und Spina bifida aperta. TKA=Tentorium-Knick-Winkel, TBA=Tentorium-Basis-Winkel, CBA=Clivus-Basis-Winkel, SD=Standardabweichung, 0.1=10. Perzentile, 0.9=90. Perzentile, min=Minimum, max=Maximum; aus Schneider et al.(18).

3.5 Auswertung der kognitiven Testung

Insgesamt haben 126 Kinder und Jugendliche an einer kognitiven Testung teilgenommen. Bei 76 Kindern wurde die kognitive Leistung mittels KABC getestet und bei 50 Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde der WAIS-IV oder WISC-V Test angewendet. Der Altersdurchschnitt lag bei 6 Jahren (KABC) beziehungsweise 10 Jahren (WISC-IV/WAIS-IV). Die Gesamt-IQ Scores lagen bei knapp der Hälfte der Patienten mit SBA im unterdurchschnittlichen Bereich, welcher als unter 85 Punkte definiert ist. Dies trifft auf 44% der Patienten beim KABC und 49% der Patienten beim WISC-IV/WAIS-IV zu. Ebenfalls im unterdurchschnittlichen Bereich befand sich ein Patient mit SBO, welcher anhand vom WISC-IV/WAIS-IV getestet wurde. Dieser war interessanterweise außerdem der einzige Patient innerhalb der Kohorte mit SBO, der multiple Hirnfehlbildungen namentlich einen Shuntpflichtigen Hydrozephalus, eine Chiari-II-Malformation, eine Hypoplasie von Pons und Mesencephalon aufwies. Bei 7 Kindern und Jugendlichen mit SBA war aufgrund des fehlenden Verständnisses für die Aufgaben infolge der ausgeprägten kognitiven Defizite eine Testung nicht möglich. Diese Patienten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Patienten mit SBA erzielten in fast allen der untersuchten kognitiven Domänen im WISC-IV/WAIS-IV signifikant niedrigere Leistungsniveaus als Patienten mit SBO. Dies traf auf den Gesamt-IQ ($p=0.007$) und die einzelnen Domänen des Sprachverständnis ($p=0.037$), des wahrnehmungsgebundenen logischen Denkens ($p=0.024$) und der Verarbeitungsgeschwindigkeit ($p=0.003$) zu. Einzig die Domäne des Arbeitsgedächtnisses stellte eine Ausnahme dar, hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit SBA und SBO festgestellt werden. Die Auswertung bei der KABC fiel ähnlich aus. Hier erhielten Patienten mit SBA in allen Domänen niedrigere Skalenwerte als Patienten mit SBO

(einzelheitliches Denken $p=0.038$, ganzheitliches Denken $p=0.014$, Fertigkeitenskala $p=0.047$ und Gesamt-IQ $p=0.011$). Patienten mit SBA schnitten am schlechtesten in der Domäne Verarbeitungsgeschwindigkeit ab (Abbildung 6a, b, c).

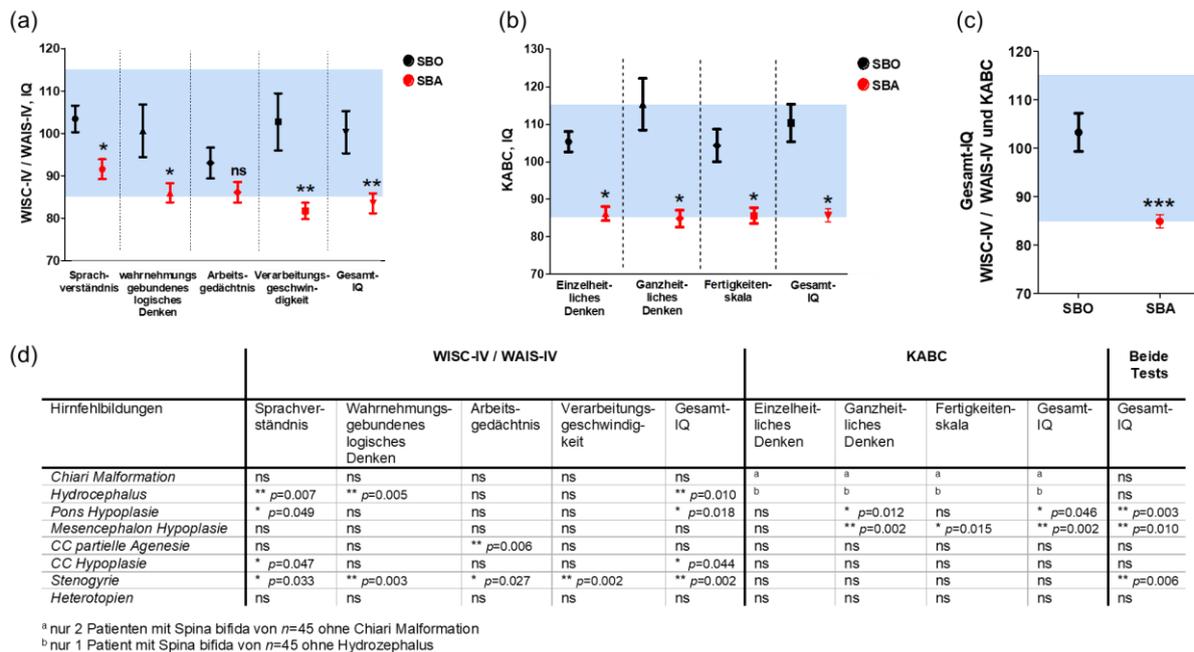


Abbildung 6: Kognitionsprofile von Patienten mit Spina bifida. Kognitive Leistung von Patienten mit SBA und SBO gemessen mittels (a) WISC-IV/WAIS-IV (SBA $n=43$, SBO $n=7$) und (b) KABC (SBA $n=73$, SBO=3). (c) Vergleich des Gesamt-IQ zwischen Patienten mit SBA und SBO in allen durchgeführten Tests (SBA $n=116$, SBO $n=10$). Das blaue Feld zeigt den durchschnittlichen Score in der Normalbevölkerung. Die Daten sind dargestellt als Mittelwert mit \pm Standardfehler des Mittelwertes. (d) Beziehung zwischen den Hirnfehlbildungen - CC steht für Corpus callosum - und der kognitiven Scores von WISC-IV/WAIS-IV und KABC. Für alle Diagramme: Mann-Whitney-U-Test. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$; ns=keine Signifikanz; aus Schneider et al.(18).

Um den Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und verschiedenen Hirnfehlbildungen zu untersuchen wurde die Analyse nur auf die Patienten mit SBA beschränkt, da nur ein einzelner Patient mit SBO unterdurchschnittliche Leistungen in der kognitiven Testung zeigte. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit war die einzige Domäne, die mit der anatomischen Läsionshöhe bei Patienten mit SBA signifikant korrelierte ($p=0.04$). Eine Anpassung an die grobmotorischen Fähigkeiten, welche möglicherweise mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit einhergehen, ist nicht erfolgt. In mehreren Domänen der kognitiven Testungen konnte ein signifikanter Unterschied, im Sinne von niedriger erzielten Skalenwerten, in Abhängigkeit vom Vorliegen von Stenogyrie, Anomalien von Pons und Mesencephalon, Veränderungen des Corpus callosum und Hydrozephalus festgestellt werden (Abbildung 6d). Aufgrund der Größe der Studienpopulation war leider keine komplexere statistische Auswertung zur Interaktion und Rolle der einzelnen Hirnfehlbildungen möglich.

4 Diskussion und weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die vorliegende systematische Analyse der radiologischen Auffälligkeiten ergab, dass alle Patienten mit SBA Hirnfehlbildungen aufwiesen, während nur in einziger aller Patienten mit SBO multiple assoziierten Hirnfehlbildungen aufwies. Dies bestätigt die diagnostische Bedeutsamkeit der Hinweise auf cerebrale Hirnfehlbildungen, insbesondere einer Chiari-II-Malformation, im pränatalen Ultraschall für SBA.(35) Für eine SBO sind jedoch die spinalen Fehlbildungen hinweisend. Denn in dieser Analyse konnten bei SBO nur kaum Chiari-II-Malformationen gefunden werden. Dies spiegelt sich auch in den Detektionsraten von SBA und SBO wider. Durch den pränatalen Ultraschall im ersten und zweiten Trimester können im Durchschnitt bis zu 68% (Bereich: 33-100%)(36) bis 95% (37) erkannt werden. Bei SBO aufgrund der seltenen assoziierten Chiari-II-Malformation liegt hingegen die Detektionsrate nur bei etwa 7%.(26) Daher ist es wichtig dort vermehrt den Fokus auf spinale Anomalien zu legen.

Die assoziierten Hirnfehlbildungen bei Spina bifida umfassen Hydrozephalus, Chiari-II-Malformation, Hypoplasie von Pons und Mesencephalon, (Teil-)Agenesie und Hypoplasie des Corpus callosum, Stenogyrie und Heterotopien sowie Demyelinisierung und Defekte des Septum pellucidum.

Patienten mit SBA waren verglichen mit der Allgemeinbevölkerung häufiger beeinträchtigt in ihrer kognitiven Leistung.(38,39) In der vorliegenden Studienkohorte war dies noch deutlich ausgeprägter der Fall. Die Ergebnisse könnten zusätzlich dadurch beeinflusst sein, dass die neuropsychologische Testung zu Schuleintritt zwar allen Patienten angeboten wurde, aber möglicherweise bevorzugt von denjenigen Familien wahrgenommen wurden, deren Eltern bereits Einschränkungen in der kognitiven Leistung bemerkten und befürchteten. Dies könnte dazu geführt haben, dass Kinder mit niedrigerem IQ und Schwierigkeiten in der Schule häufiger getestet wurden. Bei den untersuchten Patienten waren nicht nur der Gesamt-IQ, sondern auch fast alle Domänen der WISC-IV/WAIS-IV und KABC signifikant niedriger bei Patienten mit SBA als bei Patienten mit SBO oder der Normalbevölkerung (Mittelwert 100). Einige Studien betonen den negativen Einfluss von Hirnfehlbildungen wie Hydrozephalus(40,41) und Dysgenesien des Corpus callosum(11) auf die Kognition. In der hier dargestellten Studienpopulation hatten lediglich 8% der Kinder mit SBA keinen Hydrozephalus. In der Analyse zeigte sich beim Vorliegen eines Hydrozephalus eine unterdurchschnittliche Leistung

im verbalen Verständnis, im wahrnehmungsgebundenen logischen Denken sowie im Gesamt-IQ. Hommet et al.(42) konnte in einer Studie mit Patienten mit Hydrozephalus infolge einer Spina bifida jedoch keine Korrelation finden zwischen der Ventrikelweite, Parenchym und der kognitiven Funktion finden. Einen klaren kausalen Zusammenhang aus den vorliegenden Daten abzuleiten, ist jedoch aufgrund der niedrigen Anzahl an Patienten ohne Hydrozephalus nicht möglich. Aufgrund der kleinen Studienpopulation ist die statistische Analyse nur beschränkt aussagekräftig. Barkovich et al. (43) beschreibt, dass die Stenogyrie infolge eines abgeleiteten Hydrozephalus entsteht. Interessant ist, dass sich in der hier beschriebenen Studienpopulation beim Vorliegen einer Stenogyrie signifikant niedrigere Gesamt-IQ mit schlechteren Leistungen in allen getesteten Domänen wie Sprachverständnis, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit und wahrnehmungsgebundenes logisches Denken fanden. Es wäre daher von Interesse, den Einfluss eines Hydrozephalus, die Implementierung eines ableitenden Shunts und die verwendeten Shuntventile auf die Ausbildung von Stenogyrie bei zukünftigen Studien zu berücksichtigen.

Sowohl Hypoplasie als auch Teilagenesie des Corpus callosum wiesen eine Einschränkung der Kognition auf. Hierbei scheint es keine Abhängigkeit zu einer bestimmten betroffenen Region des Balkens zu geben. Dies stimmt mit Bayram et al. (44) überein. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Hypoplasie sich vor allem auf den Gesamt-IQ und das Sprachverständnis negativ auswirkt. Das Arbeitsgedächtnis wird vor allem durch die Teilagenesie negativ beeinflusst. Die meisten Patienten mit SBA der vorliegenden Studienpopulation zeigten eine Teilagenesie hauptsächlich von Splenium (54%) und Truncus (45%). Nur bei 4% der Patienten mit SBA stellte sich das Corpus callosum unauffällig dar. Wie auch bei Hannay et al. (45) wies keiner der Patienten in der vorliegenden Studienkohorte eine totale Balkenagenesie auf, was im Gegensatz zur Beschreibung von Elgamal et al. (46) steht. Möglicherweise hängt dies mit der höheren Qualität der MRT Bildgebung oder der DTI zusammen, welches zu unterschiedliche Beurteilung geführt haben könnte. Weiterhin bleibt der Einfluss von Anomalien des Corpus callosum auf die Kognition unklar. Fletcher et al.(47) kommt zum ähnlichen Ergebnis, einer Korrelation zwischen der non-verbalen Kognition und der Größe des Corpus callosum. Dies steht im Kontrast zu Hommet et al.(42), die in ihrer Studienpopulation wiederum keine solche Tendenz respektive Zusammenhang gefunden haben. Diese unterschiedlichen Aussagen der Studien könnte mit der unterschiedlichen Größe der Studienpopulation zusammenhängen.

Über den Einfluss von Abnormalitäten des Mesencephalons auf die Kognition ist bisher wenig bekannt. Eine Malformation des Tegmentums wird in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten

III Manteltext

gebracht.(48,49) Auch nach Blutungen, Infarkten im Bereich des Mesencephalons konnten kognitive Defizite detektiert werden.(50) Die vorliegende Studienkohorte zeigt einen signifikanten Einfluss der Hypoplasie von Pons oder Mesencephalon auf das Sprachverständnis. Auch wenn unsere Studienkohorte größer war als viele andere bisher, reicht die Größe der Studienkohorte noch immer nicht für komplexere statistische Analysen aus, um beispielsweise die Interaktion der verschiedenen Hirnfehlbildungen in Bezug auf die Kognition zu untersuchen.

Aufgrund fehlender Daten konnten weitere Variablen wie beispielsweise der sozioökonomische Status der betroffenen Familien oder der akademische Abschluss der Kindseltern nicht in dieser Auswertung berücksichtigt werden. Es ist jedoch in der Literatur bekannt, dass diese sozioökonomischen Aspekte einen Einfluss auf die kognitiven Leistungen der Patienten haben. (51) Diese Faktoren sollten bei der weiteren Erforschung der Kinder mit Spina bifida in Betracht gezogen werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Vielzahl der Hirnfehlbildungen in ihrer Gesamtheit eine größere Rolle spielen als einzelne Fehlbildungen. Es sind jedoch weiterführende prospektive Studien erforderlich, um den Einfluss der einzelnen Hirnfehlbildungen und das Zusammenspiel besser zu verstehen. Kognitive Defizite frühzeitig zu erkennen, möglicherweise zu antizipieren ist von therapeutischer Bedeutung, um entsprechende Fördermöglichkeiten und Therapien zu implementieren.

Aus Schoenmakers et al.(52) ist bekannt, dass die Lebensqualität und Lebenszufriedenheit von Jugendlichen und Erwachsenen mit Spina bifida stark vom Grad ihrer Selbstständigkeit abhängt. Neben sozioökonomischen Faktoren, den motorischen Einschränkungen (52) spielt die Kognition eine erhebliche Rolle(51). Diese besser abschätzen beziehungsweise die Risiken für ein kognitive Einschränkungen zu kennen, ist nicht nur in der Langzeitbetreuung dieser Patienten wichtig, sondern auch im pränatalen Beratungsgespräch mit den Kindseltern.

In weiteren Studien gilt es die kausalen Zusammenhänge zwischen den Hirnfehlbildungen und der Kognition zu erforschen sowie die Gewichtung der einzelnen Hirnfehlbildungen in Bezug auf die Kognition herauszuarbeiten.

5 Literaturverzeichnis

1. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):799–810.
2. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 May;53(17):362–5.
3. Copp AJ, Greene NDE. Neural Tube Defects Nicholas. *Annu Rev Neurosci.* 2015;37(2):217–30.
4. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM, Shaw GM, Canfield MA, Waller DK, Werler MM, Hobbs CA. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan;169(1):9–17.
5. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: A review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology.* 2000;42(7):471–91.
6. Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2003 Aug;53(493):632–6.
7. de Jong TPVM, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jun;23(6):889–96.
8. Gunay H, Sozbilen MC, Gurbuz Y, Altinisik M, Buyukata B. Incidence and type of foot deformities in patients with spina bifida according to level of lesion. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2016 Feb;32(2):315–9.
9. Mummareddy N, Dewan MC, Mercier MR, Naftel RP, Wellons JC, Bonfield CM. Scoliosis in myelomeningocele: epidemiology, management, and functional outcome. *J Neurosurg Pediatr PED.* 2017 Apr;20(1):99–108.
10. Juranek J, Salman MS. Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):23–30.
11. Crawley JT, Hasan K, Hannay HJ, Dennis M, Jockell C, Fletcher JM. Structure, integrity, and function of the hypoplastic corpus callosum in spina bifida myelomeningocele. *Brain Connect.* 2014;4(8):608–18.

III Manteltext

12. Woitek R, Dvorak A, Weber M, Seidl R, Bettelheim D, Schöpf V, Amann G, Brugger PC, Furtner J, Asenbaum U, Prayer D, Kasprian G. MR-based morphometry of the posterior fossa in fetuses with neural tube defects of the Spine. *PLoS One*. 2014;9(11).
13. Fletcher JM, Copeland K, Frederick JA, Blaser SE, Kramer LA, Northrup H, Hannay HJ, Brandt ME, Francis DJ, Villarreal G, Drake JM, Laurent JP, Townsend I, Inwood S, Boudousquie A, Dennis M. Spinal lesion level in spina bifida: A source of neural and cognitive heterogeneity. *J Neurosurg*. 2005;102 PEDIAT(SUPPL. 3):268–79.
14. Juranek J, Dennis M, Cirino PT, El-Messidi L, Fletcher JM. The cerebellum in children with spina bifida and Chiari II malformation: Quantitative volumetrics by region. *Cerebellum*. 2010;9(2):240–8.
15. Dennis M, Edelstein K, Frederick J, Copeland K, Francis D, Blaser SE, Kramer LA, Drake JM, Brandt M, Hetherington R, Fletcher JM. Peripersonal spatial attention in children with spina bifida: Associations between horizontal and vertical line bisection and congenital malformations of the corpus callosum, midbrain, and posterior cortex. *Neuropsychologia*. 2005;43(14):2000–10.
16. Vinck A, Maassen B, Mullaart R, Rotteveel J. Arnold-Chiari-II malformation and cognitive functioning in spina bifida. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1083–6.
17. Jenkinson MD, Campbell S, Hayhurst C, Clark S, Kandasamy J, Lee MK, Flynn A, Murphy P, Mallucci CL. Cognitive and functional outcome in spina bifida-Chiari II malformation. *Child's Nerv Syst*. 2011;27(6):967–74.
18. Schneider J, Mohr N, Aliatakis N, Seidel U, John R, Promnitz G, Spors B, Kaindl AM. Brain malformations and cognitive performance in spina bifida. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(3):295–302.
19. Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet*. 2004;125C(1):4–11.
20. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: A systematic review of the literature. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2012;94(11):857–63.

21. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, Devoto JC, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Child's Nerv Syst.* 2017;33(7):1083–99.
22. Benacerraf BR, Stryker J, Frigoletto FDJ. Abnormal US appearance of the cerebellum (banana sign): indirect sign of spina bifida. *Radiology.* 1989 Apr;171(1):151–3.
23. Masini L, De Luca C, Noia G, Caruso A, Lanzone A, Rendeli C, Ausili E, Massimi L, Tamburrini G, Apicella M, De Santis M. Prenatal diagnosis, natural history, postnatal treatment and outcome of 222 cases of spina bifida: experience of a tertiary center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):302–8.
24. Callen AL, Stengel JW, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, II: tectal morphologic changes. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2009 Jan;28(1):29–35.
25. Maurice P, Garel J, Garel C, Dhombres F, Friszer S, Guilbaud L, Maisonneuve E, Ducou Le Pointe H, Blondiaux E, Jouannic JM. New insights in cerebral findings associated with fetal myelomeningocele: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(2):376–83.
26. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28:899–903.
27. Hankinson TC, Vanaman M, Kan P, Laifer-Narin S, DeLaPaz R, Feldstein N, Anderson RCE. Correlation between ventriculomegaly on prenatal magnetic resonance imaging and the need for postnatal ventricular shunt placement - Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;3(5):365–70.
28. Sumpter R, Dorris L, Brannan G, Carachi R. Quality of life and behavioural adjustment in childhood hydrocephalus. *Scott Med J.* 2012;57(1):18–25.
29. Ramachandra P, Palazzi KL, Skalsky AJ, Marietti S, Chiang G. Shunted hydrocephalus has a significant impact on quality of life in children with spina bifida. *PM R.* 2013;5(10):825–31.
30. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Kuroda Y. Development of the brainstem: Assessment by MR imaging. *Neuropediatrics.* 1991;22(3):139–46.

III Manteltext

31. Melchers P, Preuss U. Revision of the Kaufman Assessment Battery for Children for German speaking regions. Part 2: Areas of application and criteria of reliability. *Z Kinder Jugendpsychiatr.* 1992 Dec;20(4):223–31.
32. Renner G, Schmid S, Irblich D. Psychometrische Eigenschaften der „Kaufman - Assessment Battery for Children" (K - ABC) bei 5 - und 6 - jährigen Kindern I: Reliabilität und Validität in einer klinischen Stichprobe 1. *Frühförderung Interdiszip.* 2012;31:197-206.
33. Baron IS. Test Review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). *Child Neuropsychol.* 2005;11(5):471–5.
34. Benson N, Hulac DM, Kranzler JH. Independent examination of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV): what does the WAIS-IV measure? *Psychol Assess.* 2010 Mar;22(1):121–30.
35. Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening – Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med.* 2017 Apr;38(2):151-157.
36. Boyd PA, Aw N, De H, Boyd PA, Wellesley DG, Walle HEK De, Tenconi R. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen.* 2000;7(4):169-74.
37. Tutschek B. Die Untersuchung der fetalen Wirbelsäule. *Gynäkologie.* 2011;(1)18–22.
38. Vinck A, Sanden MWGN Der, Roeleveld NJA, Mullaart RA, Rotteveel JJ, Maassen BAM. Original article Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(1):86–92.
39. Wills KE, Holmbeck GN, Dillon K, Mclone DG. Intelligence and achievement in children with myelomeningocele. *J Pediatr Psychol.* 1990;15(2):161–76.
40. Burro F, Cama A, Lertora V, Veneselli E, Pezzuti L. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Dev Neuropsychol.* 2018;43(3):198–206.
41. Hampton LE, Fletcher JM, Cirino PT, Blase S, Kramer LA, Drake J, Dennis MN. Hydrocephalus status in spina bifida: An evaluation of variations in neuropsychological outcomes - Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(3):289–98.

42. Hommet C, Cottier JP, Billard C, Perrier D, Gillet P, De Toffol B, Sirinelli D, Bertrand P, Autret A. MRI morphometric study and correlation with cognitive functions in young adults shunted for congenital hydrocephalus related to spina bifida. *Eur Neurol.* 2002;47(3):169–74.
43. Barkovich A J, Raybaud C. *Pediatric neuroimaging*. Sixth edition, Wolters Kluwer; 2018.
44. Bayram E. Comparison of Cranial Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Features in Patients with Corpus Callosum Abnormalities. *Neuropediatrics.* 2014 Feb;45(1):30-35.
45. Hannay HJ, Dennis M, Kramer L, Blaser S, Fletcher JM. Partial agenesis of the corpus callosum in spina bifida meningomyelocele and potential compensatory mechanisms. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009 Feb;31(2):180–94.
46. Elgamal EA, Elwatidy SM, Alhabib AF, Jamjoom ZB, Murshid WR, Hassan HH, Salih MA. Agenesis of the corpus callosum associated with spinal open neural tube defect. *Saudi Med J.* 2014;35:57–63.
47. Fletcher JM, Francis DJ, Thompson NM, Brookshire BL, Bohan TP, Landry SH, Davidson KC, Miner ME. Verbal and nonverbal skill discrepancies in hydrocephalic children. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1992;14(4):593–609.
48. Briguglio M, Pinelli L, Giordano L, Ferraris A, Germanò E, Micheletti S. Pontine tegmental cap dysplasia : developmental and cognitive outcome in three adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):36.
49. Kulesz PA, Treble-Barna A, Williams VJ, Juranek J, Cirino PT, Dennis M, Fletcher JM. Attention in spina bifida myelomeningocele: Relations with brain volume and integrity. *NeuroImage Clin.* 2015;8:72–8.
50. Hoffmann M, Watts A. Cognitive dysfunction in isolated brainstem stroke: A neuropsychological and SPECT study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1998;7(1):24–31.
51. Wasserman RM, Holmbeck GN. Profiles of neuropsychological functioning in children and adolescents with Spina Bifida: Associations with biopsychosocial predictors and functional outcomes. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016;22(8):804–15.

III Manteltext

52. Schoenmakers MAGC, Uiterwaal CSPM, Gulmans VAM, Gooskens RHJM, Helders PJM. Determinants of functional independence and quality of life in children with spina bifida. *Clin Rehabil.* 2005 Sep;19(6):677–85.

IV ANLAGEN

1 Erhebungsbogen

STAMMDATEN							
Patienten ID: _____							
Geschlecht: <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w							
Geburtsdatum: ____/____/____							
Familiäre Herkunft: <input type="checkbox"/> kaukasisch <input type="checkbox"/> asiatisch <input type="checkbox"/> afrikanisch <input type="checkbox"/> lateinamerikanisch <input type="checkbox"/> arabisch <input type="checkbox"/> andere							
Ggf. ethnische Gruppe: _____							
FAMILIENANAMNESE							
Konsanguinität: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar							
Familienangehörige betroffen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar							
Wenn ja, welche: _____							
BITTE STAMMBAUM ANFÜGEN so vorhanden!							
SCHWANGERSCHAFT/PRÄNATALE UNTERSUCHUNG							
Folsäureeinnahme der Kindesmutter: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Beginn vor der Schwangerschaft <input type="checkbox"/> Beginn in der Schwangerschaft							
Wie lange vor/ab wann in der Schwangerschaft: _____							
Dosis: <input type="checkbox"/> 400 µg <input type="checkbox"/> 800 µg <input type="checkbox"/> 4 mg <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/> andere _____							
Vorerkrankungen der Mutter: _____ <input type="checkbox"/> keine							
Regelmäßige Einnahme der Medikamenten bei der Mutter: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Wenn ja, welche: <input type="checkbox"/> Antiepileptika							
<input type="checkbox"/> andere, _____							
Im Ultraschall Verdachtsdiagnose gestellt: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Wenn ja, zu welchem Zeitpunkt: <input type="checkbox"/> Ersttrimesterscreening (11.-14. SSW.)							
<input type="checkbox"/> 2. Ultraschallscreening/Feindiagnostik (19.-23. SSW.)							
<input type="checkbox"/> 3. Ultraschallscreening (29.-32. SSW.)							
<input type="checkbox"/> Routineuntersuchung beim Frauenarzt, wenn ja in welcher SSW. _____							
Welche Auffälligkeit wurde festgestellt: <input type="checkbox"/> Hydrocephalus <input type="checkbox"/> fehlende Cisterna magna <input type="checkbox"/> auffälliger IV. Ventrikel							
<input type="checkbox"/> Banana Sign <input type="checkbox"/> Lemon Sign <input type="checkbox"/> Spina bifida <input type="checkbox"/> Klumpfuß							
<input type="checkbox"/> andere, bitte beschreiben _____							
Sonstige Besonderheiten in der Schwangerschaft: _____							
Pränatale Beratung <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Charité <input type="checkbox"/> extern							
GEBURTSANAMNESE							
<input type="checkbox"/> Spontangeburt <input type="checkbox"/> primäre Sectio <input type="checkbox"/> sekundäre Sectio							
<input type="checkbox"/> Reifgeborenes <input type="checkbox"/> Frühgeborenes, SSW-Woche: _____, vermutete Ursache: _____							
KL: _____ cm (P_____) KG: _____ g (P_____) KU: _____ cm (P_____)							
Postnatale Adaptationsstörung: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein							
Weitere Komplikationen, bitte beschreiben: _____							
DYSRAPHIE ZUORDNUNG							
Spina bifida: <input type="checkbox"/> occulta <input type="checkbox"/> aperta							
Form: <input type="checkbox"/> Myeloschisis <input type="checkbox"/> Myelomenigozele <input type="checkbox"/> Lipomyelomenigozele <input type="checkbox"/> Meningozele							
<input type="checkbox"/> spinales Lipom <input type="checkbox"/> Split cord Malformation <input type="checkbox"/> atretische Myelozele							
Primären Verschluss: <input type="checkbox"/> pränatal <input type="checkbox"/> postnatal							
LÄSIONSHÖHE							
ANATOMISCH		KLINISCH (LÄHMUNGSNIVEAU)					
		PRÄOPERATIV		POSTOPERATIV (1-2 LW)		POSTOPERATIV (2-3 LM)	
	Segment		Segment		Segment		Segment
<input type="checkbox"/> zervikal	_____	<input type="checkbox"/> zervikal	_____	<input type="checkbox"/> zervikal	_____	<input type="checkbox"/> zervikal	_____
<input type="checkbox"/> thorakal	_____	<input type="checkbox"/> thorakal	_____	<input type="checkbox"/> thorakal	_____	<input type="checkbox"/> thorakal	_____
<input type="checkbox"/> lumbal	_____	<input type="checkbox"/> lumbal	_____	<input type="checkbox"/> lumbal	_____	<input type="checkbox"/> lumbal	_____
<input type="checkbox"/> lumbosacral	_____	<input type="checkbox"/> lumbosacral	_____	<input type="checkbox"/> lumbosacral	_____	<input type="checkbox"/> lumbosacral	_____
<input type="checkbox"/> sacral	_____	<input type="checkbox"/> sacral	_____	<input type="checkbox"/> sacral	_____	<input type="checkbox"/> sacral	_____
		<input type="checkbox"/> keine	_____	<input type="checkbox"/> keine	_____	<input type="checkbox"/> keine	_____

SPINA BIFIDA ERFASSUNGSBOGEN

INITIALUNTERSUCHUNG - NEONATOLOGIE

Patienten ID: _____

ERSTE POSTNATALE PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNG

Datum: _____ . Lebensstag

Internistische Untersuchung:

Besonderheiten: _____

Neurologische Untersuchung

Funktionelles Lähmungsniveau (Spontanmotorik):

	rechts	links
thorakal (untere Extremitäten schlaff)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal hoch (L1-L2) (Hüftbeugung vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal mittel (L2-L4) (Kniestreckung vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal unten (L4-L5) (Fußdorsalextension/Fußsupination vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbosakral (L5-S1) (Hüftstreckung/Kniebeugung/Fußpronation vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sakral (S1-S2) (Fußplantarflexion vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Hinweis auf funktionelle Läsion		

Muskeleigenreflexe:	rechts	links
ASR (S1-S2)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar
PSR (L3-L4)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar

Gelenkfehlstellung:	<input type="checkbox"/> Hüftluxation	<input type="checkbox"/> Genu recurvatum	<input type="checkbox"/> Klumpfuß	<input type="checkbox"/> Hackenfuß	<input type="checkbox"/> keine
---------------------	---------------------------------------	--	-----------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

POSTOPERATIVER UNTERSUCHUNGSBEFUND (1-2 LW.)

Datum: _____ . Lebensstag

Internistische Untersuchung:

Besonderheiten: _____

Neurologische Untersuchung

Funktionelles Lähmungsniveau (Spontanmotorik):

	rechts	links
thorakal (untere Extremitäten schlaff)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal hoch (L1-L2) (Hüftbeugung vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal mittel (L2-L4) (Kniestreckung vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbal unten (L4-L5) (Fußdorsalextension/Fußsupination vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
lumbosakral (L5-S1) (Hüftstreckung/Kniebeugung/Fußpronation vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sakral (S1-S2) (Fußplantarflexion vorhanden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Hinweis auf funktionelle Läsion		

Muskeleigenreflexe:	rechts	links
ASR (S1-S2)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar
PSR (L3-L4)	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> gesteigert <input type="checkbox"/> nicht auslösbar

BILDGEBUNG

Cerebraler Ultraschall, Datum: _____

Normalbefund ja nein
 Hydrocephalus ja nein

Weiteres: _____

Hüftultraschall, Datum: _____

Rechts Typ 1 Typ 2a/b Typ 2c Typ 3 Typ 4 nach Graf
 Links Typ 1 Typ 2a/b Typ 2c Typ 3 Typ 4 nach Graf

Nierenultraschall, Datum: _____

	rechts	links
Normalbefund	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Nierenagenesie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Nierenhypertrophie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hydronephrosie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Megaurether	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Weiteres: _____

SPINA BIFIDA ERFASSUNGSBOGEN

INITIALDIAGNOSTIK

Patienten ID: _____

SPINALE MRT

Datum 1. Bildgebung: _____

Läsionshöhe:
 Syringomyelie: ja nein
 wenn ja, Höhe: _____

Conusstand – Höhe:
 Intraspinales Lipom: ja nein
 Intraspinales Epidermoid: ja nein
 Diastematomyelie: ja nein
 Diplomyelie: ja nein

Sonstiges: _____

CRANIALE MRT

Datum 1. Bildgebung: _____

Hydrocephalus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Chiari-II-Malformation	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Tiefstand der Kleinhirntonsillen (Höhe):	_____	
Kinking-Phänomen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Myelinisierung des Kleinhirns	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> auffällig, _____
Weitere Kleinhirnauffälligkeiten	_____	
Aqäduktanomalie/-stenose	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein, wenn ja: _____
Atresie des III. Ventrikels	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Ausgangsstenose des IV. Ventrikels	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Zisterna magna	<input type="checkbox"/> angelegt	<input type="checkbox"/> fehlt
flach angelegte Fossa hypophysialis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
A-/Hypoplasie der Hirnnervkerne	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein, wenn ja: _____
Clivusauffälligkeiten	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein, wenn ja: _____
Tentoriumanlage	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> tiefstehend
Tentoriumschlitz	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> erweitert
Basalganglien	<input type="checkbox"/> normal	<input type="checkbox"/> auffällig, _____
Mikrogyrie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Polygyrie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Heterotopien	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein, wenn ja wo: _____
Septum pellucidum Defekt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Agnesie des Corpus callosum	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hypoplasie des Corpus callosum	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Weitere Balkenauffälligkeiten	_____	
Auffälligkeiten von Substantia alba	_____	
Betontes Mittelhirn	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Sonstiges: _____

SPINA BIFIDA ERFASSUNGSBOGEN

NEUROCHIRURGIE

Patienten ID: _____

PRIMÄRE VERSORGUNG DER SPINA BIFIDA

Datum: _____ . Lebensstag/Lebensmonat

Duraplastik ja nein

Vollständiger Verschluss möglich ja nein

Intraoperatives Neuromonitoring ja nein

OP-Höhe _____

Postoperativ:

Infektion im Verlauf ja nein

Durafistel im Verlauf ja nein

SEKUNDÄRE VERSORGUNG DER SPINA BIFIDA

Datum: _____ . Lebensmonat/Lebensjahr

Lipom ja nein

Wenn ja: dorsal caudal transitionell chaotisch

Duraplastik ja nein

Intraoperatives Neuromonitoring ja nein

Postoperativ:

Infektion im Verlauf ja nein

Durafistel im Verlauf ja nein

WEITERE SPINALE EINGRIFFE

	Datum (TT/MM/JJJJ)	Duraplastik	Neuromonitoring	Bemerkungen/Komplikationen
Untethering	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____
_____	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____
_____	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____
_____	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____
_____	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	_____

PRIMÄRE SHUNTIMPLANTATION

Datum: _____ Alter: _____

Shunt: VP VA Ventiltyp: proGAV anderen: _____

Postoperativ:

Infektion im Verlauf ja nein

Wundheilungsstörung im Verlauf ja nein

SHUNT EINGRIFFE

	Datum	Shunttyp	Revision-welcher Teil	Ventiltyp	Grund/Komplikationen
Shuntrevision	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
	_____	<input type="checkbox"/> VP <input type="checkbox"/> VA	<input type="checkbox"/> VK* <input type="checkbox"/> Ventil <input type="checkbox"/> Peripher	_____	_____
Shunt-Infektionen	_____	Bemerkungen: _____			
	_____	Bemerkungen: _____			
	_____	Bemerkungen: _____			

IV Anlagen

ANDERE EINGRIFFE	Datum (TT/MM/JJJJ)	Komplikationen
endoskopische Ventrikulostomie	_____	

Chiari Dekompression	_____	

<input type="checkbox"/> subokzipital	<input type="checkbox"/> zervikal	
Duraeröffnung: <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Duraplastik: <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Neuromonitoring: <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
Weitere: _____	_____	

* VK – Ventrikelkatheter

SPINA BIFIDA ERFASSUNGSBOGEN

LEBENSKONTEXTFAKTOR

Patienten ID: _____

LEBENSKONTEXTFAKTOREN**Ausbildung**Einschulungsalter: 5. U. 6. U. 7. U. 8. U. >8 U.

Schulabschluss: <input type="checkbox"/> ohne allgemeinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Volks- oder Hauptschule
<input type="checkbox"/> Realschule/mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Fachabitur/Fachhochschulreife
<input type="checkbox"/> Abitur/allgemeine Hochschulreife	<input type="checkbox"/> anderer Schulabschluss

Berufsqualifizierender Abschluss: <input type="checkbox"/> keinen beruflichen Abschluss	<input type="checkbox"/> in beruflicher Ausbildung
<input type="checkbox"/> abgeschlossene Berufsausbildung	<input type="checkbox"/> abgeschlossenes Fachhochschulstudium
<input type="checkbox"/> abgeschlossenes Hochschulstudium	<input type="checkbox"/> anderer beruflicher Abschluss

Der höchste allgemein bildende Schulabschluss der Eltern:

Mutter: <input type="checkbox"/> ohne allgemeinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Volks- oder Hauptschule
<input type="checkbox"/> Realschule/mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Fachabitur/Fachhochschulreife
<input type="checkbox"/> Abitur/allgemeine Hochschulreife	<input type="checkbox"/> anderer Schulabschluss

Vater: <input type="checkbox"/> ohne allgemeinen Schulabschluss	<input type="checkbox"/> Volks- oder Hauptschule
<input type="checkbox"/> Realschule/mittlere Reife	<input type="checkbox"/> Fachabitur/Fachhochschulreife
<input type="checkbox"/> Abitur/allgemeine Hochschulreife	<input type="checkbox"/> anderer Schulabschluss

Teilhabe

Haushalt: <input type="checkbox"/> eigener Haushalt	<input type="checkbox"/> wohnt bei den Eltern/Familie
<input type="checkbox"/> Pflegeheim	<input type="checkbox"/> andere: _____
Arbeit: <input type="checkbox"/> Vollzeitarbeit	<input type="checkbox"/> Teilzeitarbeit mit _____ Wochenstunden
<input type="checkbox"/> geringfügig, unregelmäßig beschäftigt	<input type="checkbox"/> nicht erwerbstätig (arbeitslos, Rentner)
Partnerschaft: <input type="checkbox"/> in Partnerschaft lebend	<input type="checkbox"/> in der Vergangenheit eine feste Beziehung gehabt
<input type="checkbox"/> nie eine feste Beziehung	

Vater/Mutter eines leiblichen Kindes:1. Kind: Befruchtung: natürlich künstlich2. Kind: Befruchtung: natürlich künstlichGeburtsmodus: Spontangeburt primäre Sectio sekundäre SectioGeburtsmodus: Spontangeburt primäre Sectio sekundäre Sectio

SPINA BIFIDA ERFASSUNGSBOGEN

KOGNITION/DEPRESSIVITÄT/ÄNGSTLICHKEIT

KOGNITIVE TESTS

KABC, Alter des Kindes bei der Untersuchung: _____

Profil: homogen heterogen

Punktzahl	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
einzelheitliches Denken: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ganzheitliches Denken: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
intellektuelle Fähigkeiten: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fertigkeitenskala _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SONR Befund: _____

HAWIK IV (6.-7. LJ), Alter des Kindes bei der Untersuchung: _____

Profil: homogen heterogen

IQ-Equivalent	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
Sprachverständnis: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahrnehmungsgeb. Logis. Denken: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsgedächtnis: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verarbeitungsgeschwindigkeit: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamt-IQ: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

WAIS IV (18. LJ), Alter des Patienten bei der Untersuchung: _____

IQ-Equivalent	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
Sprachverständnis: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wahrnehmungsgeb. Logis. Denken: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsgedächtnis: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verarbeitungsgeschwindigkeit: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamt-IQ: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DEPRESSIONSTEST

DTK-I (9. LJ)

	Punktzahl	Normwerte (Mittelwert +/- Standardabweichung)
Dysphorie/Selbstwertprobleme _____		7.6 (+/-5.3)
Agitiertes Verhalten _____		5.2 (+/-3.4)
Müdigkeit/autonome Reaktionen _____		4.3 (+/-3.0)

BDI-II (13. LJ und 18. LJ)

ca. 13. Lebensjahr	ca. 18. Lebensjahr
<input type="checkbox"/> 0-8 Punkte (keine Depression)	<input type="checkbox"/> 0-8 Punkte (keine Depression)
<input type="checkbox"/> 9-13 Punkte (minimale Depression)	<input type="checkbox"/> 9-13 Punkte (minimale Depression)
<input type="checkbox"/> 14-19 Punkte (leichte Depression)	<input type="checkbox"/> 14-19 Punkte (leichte Depression)
<input type="checkbox"/> 20-28 Punkte (mittelschwere Depression)	<input type="checkbox"/> 20-28 Punkte (mittelschwere Depression)
<input type="checkbox"/> 29-63 Punkte (schwere Depression)	<input type="checkbox"/> 29-63 Punkte (schwere Depression)

Ängstlichkeit:

SPAIK (8-16. LJ)

STAI (ab 15. LJ)

V EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG UND ANTEILSERKLÄRUNG

1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Naomi Mohr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Fehlbildungen des zentralen Nervensystems und kognitive Leistungen bei Patienten mit Spina bifida“, „Central nervous system malformations and cognitive performance in patients with spina bifida“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

V Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

2 Anteilserklärung

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen der Promotionsverfahren zum PhD bzw. MD/PhD

Publikation 1: Joanna Schneider*, Naomi Mohr*, Niko Aliatakis, Ulrich Seidel, Rainer John, Gabriel Promnitz, Birgit Spors, Angela M Kaindl*; Brain malformations and cognitive performance in spina bifida, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 02. November 2020, <https://doi.org/10.1111/dmcn.14717>.

*gleichermaßen beigetragen/contributed equally

Beitrag im Einzelnen:

- Retrospektive Analyse der Krankengeschichten und Befunde durchgeführter Diagnostik aller Studienpatienten (n=265) anhand der standardisierten Erfassungsbögen und anschließend Dateneingabe in die Datenbank.
- Gemeinsame Reevaluation aller verfügbaren MRT-Aufnahmen mit Frau Dr. B. Spors (Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin). Anschließend Dokumentation anhand des standardisierten Erfassungsbogen und Dateneingabe der Reevaluation der spinalen und kranialen MRT.
- Durchführung aller Winkelmessungen unter Anleitung von Dr. Joanna Schneider und Dr. Birgit Spors.
- Selbstständige Winkelmessungen, Analyse, Erfassung und Dateneingabe der Kontrollgruppe (n=130).
- Abbildung 1: Anteil 100%.
- Abbildung 2: Anteil 90%: statistische Auswertung von (a) und (b), Erstellung des Graphen (b).
- Abbildung 3: statistische Auswertung: (a), (b), (c), (g), (h), (i), (j): Anteil 100%. Erstellung von Graphen: (a) und (b): Anteil 100%, sowie Bildauswahl von (d), (e) und (f), Design und Erstellung von (g), (h), (i) und (j), Anteil 50%.
- Abbildung 4: statistische Auswertung von (a), (b), (c) und (d): Anteil 50%.
- Tabelle S1: statistische Auswertung und Erstellung der Tabelle, Anteil: 80%.
- Tabelle S2: statistische Auswertung und Erstellung der Tabelle, Anteil: 100%.
- Tabelle S3: statistische Auswertung, Anteil: 70%.

V Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

- Tabelle S4: statistische Auswertung und Erstellung der Tabelle, Anteil: 100%.
- Tabelle S5: statistische Auswertung: Anteil 50%.
- Abbildung S1: Anteil 0%.
- Einarbeitung und Beantwortung der Review-Anfragen gemeinsam mit Dr. Joanna Schneider, Anteil: 50%. (Auf Nachfrage kann die Dokumentation zur Verfügung gestellt werden.)

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin,
Prof. Dr. Angela Kaindl

Unterschrift der Co-Erstautorin, Dr. Joanna Schneider

Unterschrift der Doktorandin, Naomi Mohr

VI AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LISTE

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PEDIATRICS"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 123 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	8,016	12.004	0.044320
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,942	6.391	0.019370
3	PEDIATRICS	80,070	5.401	0.109340
4	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,360	4.654	0.006520
5	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	15,535	3.957	0.029260
6	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,428	3.846	0.004670
7	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	4,193	3.776	0.008410
8	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,186	3.740	0.009270
9	JOURNAL OF PEDIATRICS	32,002	3.739	0.045030
10	Pediatric Obesity	1,944	3.713	0.005650
11	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
12	PEDIATRIC DIABETES	4,182	3.347	0.008070
13	PEDIATRIC DENTISTRY	3,000	3.312	0.001950
14	Maternal and Child Nutrition	2,829	3.305	0.006390

VII Druckexemplar der ausgewählten Publikation

VII DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION

1 Publikation

Brain malformations and cognitive performance in spina bifida

JOANNA SCHNEIDER^{1,2,3*}  | NAOMI MOHR^{1,2*} | NIKO ALIATAKIS^{1,2}  | ULRICH SEIDEL¹ | RAINER JOHN¹ | GABRIEL PROMNITZ^{1,2} | BIRGIT SPORS^{4*}  | ANGELA M KAINDL^{1,2,3,5*} 

1 Center for Chronically Sick Children, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; **2** Department of Pediatric Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; **3** Berlin Institute of Health, Berlin; **4** Department of Pediatric Radiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin; **5** Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.

Correspondence to Angela M Kaindl, Pediatric Neurology, Charité University Medicine Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany. E-mail: angela.kaindl@charite.de

*These authors contributed equally.

This article is commented on by Fletcher and Kulesz on page 244 of this issue.

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 29th September 2020.

Published online

ABBREVIATIONS

CBA	Clivus-base angle
KABC	Kaufman Assessment Battery for Children
SBA	Spina bifida aperta
SBO	Spina bifida occulta
TBA	Tentorium-base angle
TKA	Tentorium-kink angle
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition

AIM To systematically characterize radiological features of patients with spina bifida, their relationship to cognitive function, and differences between spina bifida aperta (SBA) and spina bifida occulta (SBO).

METHOD In a retrospective study of 265 patients (117 females, 148 males; median age at imaging 11y, range 1–47y; SBA $n=206$, SBO $n=59$), the radiological phenotype was assessed through magnetic resonance imaging (MRI) (SBA $n=171$, SBO $n=59$). In 126 patients (SBA $n=116$, SBO $n=10$) Kaufman Assessment Battery for Children (KABC) or Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV) and Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV) were performed.

RESULTS Patients with spina bifida show numerous brain malformations, always present for SBA but rarely for SBO. The most frequent brain malformations in SBA included abnormal corpus callosum (69%), hypoplastic pons (50%), and hypoplastic mesencephalon (20%). Cognitive total IQ scores were below average in 44% (KABC) to 49% (WISC-IV) of children with SBA, while almost all children with SBO scored at least average. Stenogyria ($p=0.006$), pons ($p=0.003$), and mesencephalon hypoplasia ($p=0.01$) correlated with lower total IQ score and verbal comprehension. Various brain malformations correlate significantly with several cognitive domains, while lesion level only correlates with processing speed.

INTERPRETATION IQ scores were significantly lower in patients with SBA than in patients with SBO. Verbal competence, perceptual reasoning, and working memory were significantly impaired for SBA and correlated with stenogyria and abnormalities of the midbrain and corpus callosum.

Spina bifida is the most frequent non-lethal birth defect of the central nervous system with an incidence of 0.5 to 2 per 10 000 established pregnancies, including live births, pregnancy losses, and abortions.¹ Spina bifida originates during embryogenesis and results from failure of the neural tube to close between the 18th and 28th embryonic day. The latter results in defects of the vertebral arches, with or without affecting the spinal cord.² Though the reason is still not clear, a multifactorial genesis is proposed, including genetic predisposition, environmental factors, and maternal conditions.³ Spina bifida occurs in various grades of severity and can be classified in two main groups: spina bifida aperta (SBA), the open form, and spina bifida occulta (SBO), the closed form. In the case of the more severe form, SBA, the defect is not covered by skin. The spectrum of clinical symptoms depends on the level and the extent of the damaged area and ranges from no or minimal impairment to severe neurological symptoms such as motor and sensory disabilities, bladder and bowel dysfunction,

and orthopaedic problems such as foot deformities, contractures, and scoliosis.

Disturbances of neural tube closure can result in an altered pattern of programmed fetal development and subsequent anatomical brain and spinal malformations. Approximately 85% of patients with SBA develop hydrocephalus and have a Chiari malformation, resulting in the necessity to implant a cerebrospinal fluid drain.⁴ Nearly all patients with SBA have complex patterns of partial agenesis or hypoplasia but not total agenesis of the corpus callosum architecture.⁵ Moreover, abnormalities of the cerebellum⁶ and fossa posterior⁷ have been reported.

Patients with SBA show a lower IQ compared to age-matched peers, most noticeably in performance IQ rather than in verbal IQ.⁸ In this respect, the lower volume of the posterior regions of the corpus callosum in patients with SBA correlates with a reduction in IQ.⁵ Hydrocephalus and Chiari malformation alone are not sufficient to explain the cognitive deficits in spina bifida.⁹ It has been suggested

VII Druckexemplar der ausgewählten Publikation

that structural brain abnormalities are more important determinants of cognitive outcome than shunt malfunction.¹⁰ To our knowledge, there are no data comparing cognition between SBA and SBO. We expected better cognitive function in SBO because in clinical practice fewer associated brain malformations are described within those patients. The aim of this study was to systematically characterize radiological features of patients with spina bifida and to investigate the relationship between cognitive functions and various brain malformations between SBA and SBO.

METHOD

A retrospective study was performed on a cohort of 265 patients with spina bifida (SBA $n=206$, SBO $n=59$) treated at the Center for Chronically Sick Children, Charité University Medicine, Berlin from 1990 to 2018. The median age of patients was 11 years (range 1–47y) at the time of imaging (Table S1, online supporting information). All adult patients had been treated at the centre since childhood. The study was approved by the local ethics committee (approval no. EA2/070/15). We reviewed medical records of all patients and collected data on medical history, clinical, and radiological findings in a database with standardized variables. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) with a balanced state of the liquor drainage was chosen for the analysis in patients with drained hydrocephalus. Those patients had to have no shunt revision at least within 1 year after cognition testing. For the evaluation of spinal MRI, the T1 and T2 sequences had to be available to determine whether a spinal lipoma was present or not. In our study, SBA was defined as a spinal dysraphism not covered by skin. The spinal dysraphism in SBO had to be covered by skin. We note that SBA is often used synonymously to myelomeningocele and SBO synonymously to other spinal malformations. However, this association is not always valid. The patients were furthermore discriminated by the anatomical lesion level. To study the influence of age on the metric of the posterior fossa, we recruited an age-matched control group of 130 patients from the Department of Pediatric Neurology, who had received a routine cranial MRI examination as part of the diagnostic work-up for, for example, headache, psychosomatic disorder, febrile seizure. These images had undergone radiological evaluation by a paediatric neuroradiologist and had been rated as showing normal central nervous system morphology. In order to investigate the impact of age on the morphometry of the posterior fossa, the patients and controls were age-matched.

MRI

Cranial MRI acquisitions were performed at the Departments of Pediatric Radiology and Pediatric Neuroradiology, and included axial, sagittal, and coronal T1- and T2-weighted sequences (Siemens Magnetom-Avanto/Symphony/Aera, 1.5-Tesla, Erlangen, Germany). In unclear cases concerning the presence of residual parts of corpus

What this paper adds

- Brain malformations occur more frequently in spina bifida aperta (SBA) than in spina bifida occulta (SBO).
- Cognitive impairment is less frequent in SBO.
- Hydrocephalus, stenogryria, midbrain, and corpus callosum abnormalities are associated with lower cognitive function.
- Difference in prognosis in SBO versus SBA can alter prenatal counselling.

callosum, diffusion tensor images were evaluated. Detailed image reevaluation was performed for each patient by a paediatric neuroradiologist. The size of the midbrain and pons was analysed according to Hashimoto et al.¹¹ The clivus-base angle (CBA), tentorium-base angle (TBA), and tentorium-kink angle (TKA) were measured on mid-sagittal slices using two lines (Fig. 1): (1) to determine the CBA, the first line was placed along the postero-superior surface of the clivus connecting the cranial part of the clivus and the anterior border of the foramen magnum; (2) the second line was placed along the superior surface of the skull base. The angle at which both lines crossed represents the CBA (Fig. 1a). To measure the TBA, the first line was positioned along the tentorium between cerebellum and the occipital lobe, the second line was the same as in CBA. The angle between the lines represents the TBA (Fig. 1a). The angle resulting from a kink within the tentorium (Fig. 1b) was defined as TKA. All anatomical structures needed to measure the angles could be easily identified by MRI.

Cognitive test

Cognitive tests were offered for all children before school enrolment. Not all parents decided to have their children undergo this diagnostic procedure. The mental processing composite from the Kaufman Assessment Battery for Children (KABC) of 76 patients with spina bifida at a median age of 6 years (range 5–11y) was used to operationalize the general cognitive ability of a child as an important predictor of academic outcome. The mental processing composite is an age-related standard scale score (mean=100; standard deviation=15) of the two indices sequential and simultaneous processing. Furthermore, we used the German adaption of the Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV) and equivalent test for adults, the Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV), in 50 patients with spina bifida at a median age of 11 years (range for WISC-IV: 7y–16y 10mo; for WAIS-IV: 20y 1mo–20y 11mo). The test consists of one global index (full scale IQ) and four composite scores: verbal competence, perceptual reasoning, working memory, and processing speed. The indices of the WISC-IV are age-related (standard scale score/IQ scale: mean=100, standard deviation=15). Children between 3 and 12 years of age can be tested with KABC, while WISC-IV is suited for children between 6 and 16 years. In contrast to WISC-IV, KABC is a test less language-oriented and thus better suited for preschool children. Subtests in these two tests cannot be compared and have different performance ranges.

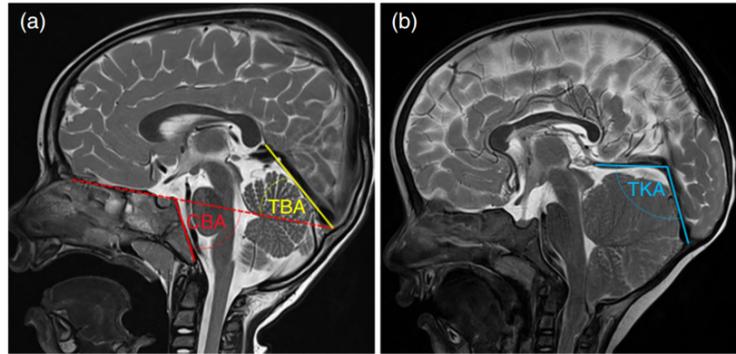


Figure 1: Cranial magnetic resonance imaging (MRI)-based measurement of the clivus-base, tentorium-base, and tentorium-knick angles (TKAs), illustrating the measurement method. (a) Sagittal T2-weighted cranial MRI from control patient showing how the clivus-base angle (CBA) and tentorium-base angle (TBA) were determined. The continuous red line was positioned along the posterior surface of the clivus, the dashed red line along the superior surface of the skull base, and the yellow line along the tentorium between cerebellum and the occipital lobe. (b) Sagittal T2-weighted cranial MRI from patient with spina bifida aperta. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

In seven patients with SBA it was impossible to conduct the tests, as they had no understanding of instruction because of their intellectual disability. These patients were excluded from the analysis. All tests were carried out by an experienced certified psychologist.

For most groups the number of cases was too small to test for a normal distribution. Therefore, we used the more conservative Mann–Whitney *U* test to compare the distribution of IQ values.

Statistical analysis

Statistical analysis and graph design were performed using SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and GraphPad Prism (version 6.04 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California, USA) respectively. To characterize frequency distributions, we carried out univariate analyses. To evaluate the correlation of nominal and ordinal-scaled variables, we used Fisher’s exact test. Median comparisons were tested using Welch’s t-test for

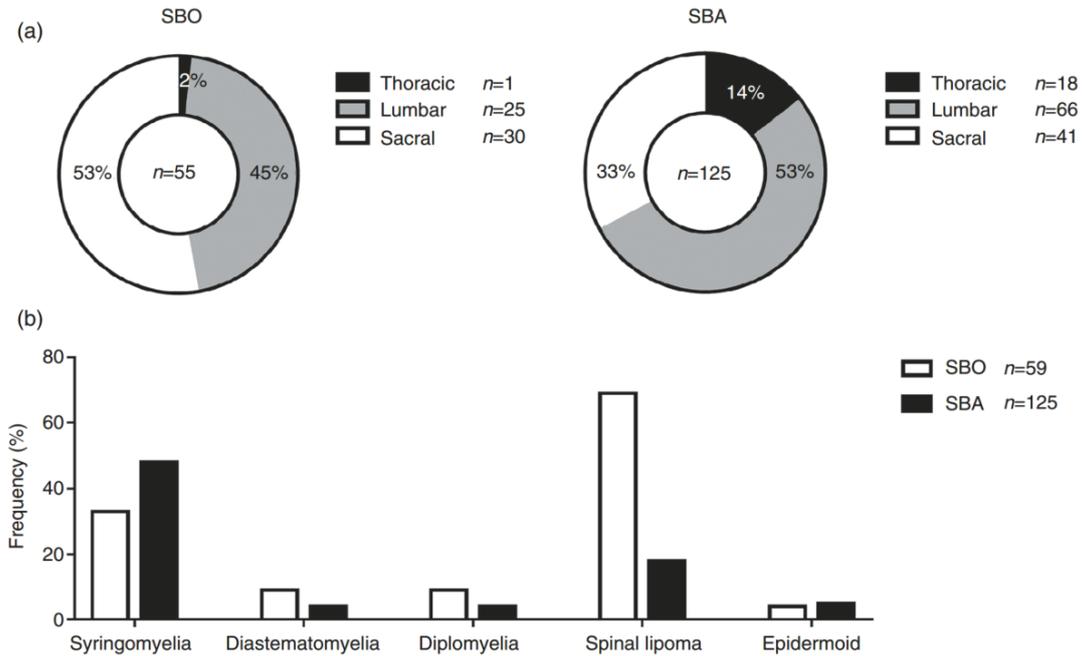


Figure 2: Spinal malformations in patients with spina bifida. (a) The anatomic lesion level is lower in patients with spina bifida occulta (SBO) than in spina bifida aperta (SBA). χ^2 test, $p=0.007$. (b) Frequency of various spinal malformation in patients with SBA and SBO.

VII Druckexemplar der ausgewählten Publikation

normal distributed samples and Mann–Whitney *U* test for parameters without normal distribution. Spearman's rank correlation coefficient was used to analyse the relationship between two variables. A *p*-value equal to or below 0.05 was considered statistically significant. Data are displayed as mean±standard error of the mean.

RESULTS

Our cohort included 265 patients with spina bifida with a well-balanced sex distribution (117 females [44%], 148 males [56%]): 74% (*n*=206) with SBA and 36% (*n*=59) with SBO. Half the patients had a lumbar anatomic lesion level, followed by 39% sacral and 11% thoracic lesion levels. Finally, 188 cranial MRI (*n*=157 SBA, *n*=31 SBO) and 184 spinal MRI (*n*=125 SBA, *n*=59 SBO) were analysed (Fig. S1, online supporting information).

Spinal abnormalities

In a first step, we reassessed the radiologically defined anatomic lesion levels, distinguishing for further statistical analysis between sacral, lumbar, and thoracic lesions. These lesion levels were found to be significantly lower in patients with SBO (53% had sacral lesions) than in patients with SBA (52% had lumbar lesions) (Fig. 2a). In patients with SBA, 96% had a myelomeningocele and only about 1% a meningocele. Patients with SBO, on the other hand, showed mostly different types and combinations of tethered cord and intraspinal lipoma (Table S2, online supporting information). Other spinal abnormalities such as syringomyelia, diastematomyelia and diplomyelia, intraspinal lipoma and epidermoid, and meningomyelocele occur in both patient groups (Fig. 2b). No significant relations between lesion level and spinal abnormalities were found (Table S3, online supporting information).

Brain abnormalities

Cerebral anomalies showed a striking difference between patients with SBA and those with SBO. Patients with SBO hardly exhibited cerebral malformations while all patients with SBA displayed cerebral anomalies with some of them having an impact on the therapeutic treatment (i.e. shunt placement). As an example, 92% of patients with SBA but only 6% of patients with SBO had a hydrocephalus that

needed a shunt in 99% of the cases. Similarly, a Chiari malformation, hypoplastic pons, and mesencephalon were found to be much more prevalent in patients with SBA (Fig. 3a). In addition, the extent of the Chiari malformation, measured by the extent of cerebellar tonsil herniation, was much more severe in patients with SBA compared to patients with SBO (Fig. 3b). Similarly, medullary kinking was only observed in patients who also exhibited a Chiari malformation. Significant correlations were found between lesion levels and hypoplasia of the pons and mesencephalon, as well as between pons hypoplasia and the extent of the cerebellar tonsil herniation (Table S3).

In addition to the quantification of the cerebral abnormalities described above, certain areas of the brain crucial for its function were also analysed in a more descriptive way. In certain cases, however, this led to ambiguities regarding the interpretation of the MRI. For example, the tectum (Fig. 3c) was in some cases neither normal nor did it display the classic beaking deformation but instead yielded various deformation patterns on MRI (examples shown in Fig. 3d,e,f). While a complete corpus callosum agenesis did not occur, specific subregions of the corpus callosum were absent or hypoplastic. The splenium (54%) and the truncus (45%) were affected most frequently, less prevalent were abnormalities of the rostrum (28%) or genu (23%) (Fig. 3g). The typical combinatorial variants of hypoplastic corpus callosum and agenesis are listed in Figure 3g.

Magnetic resonance-based morphometry of the posterior fossa

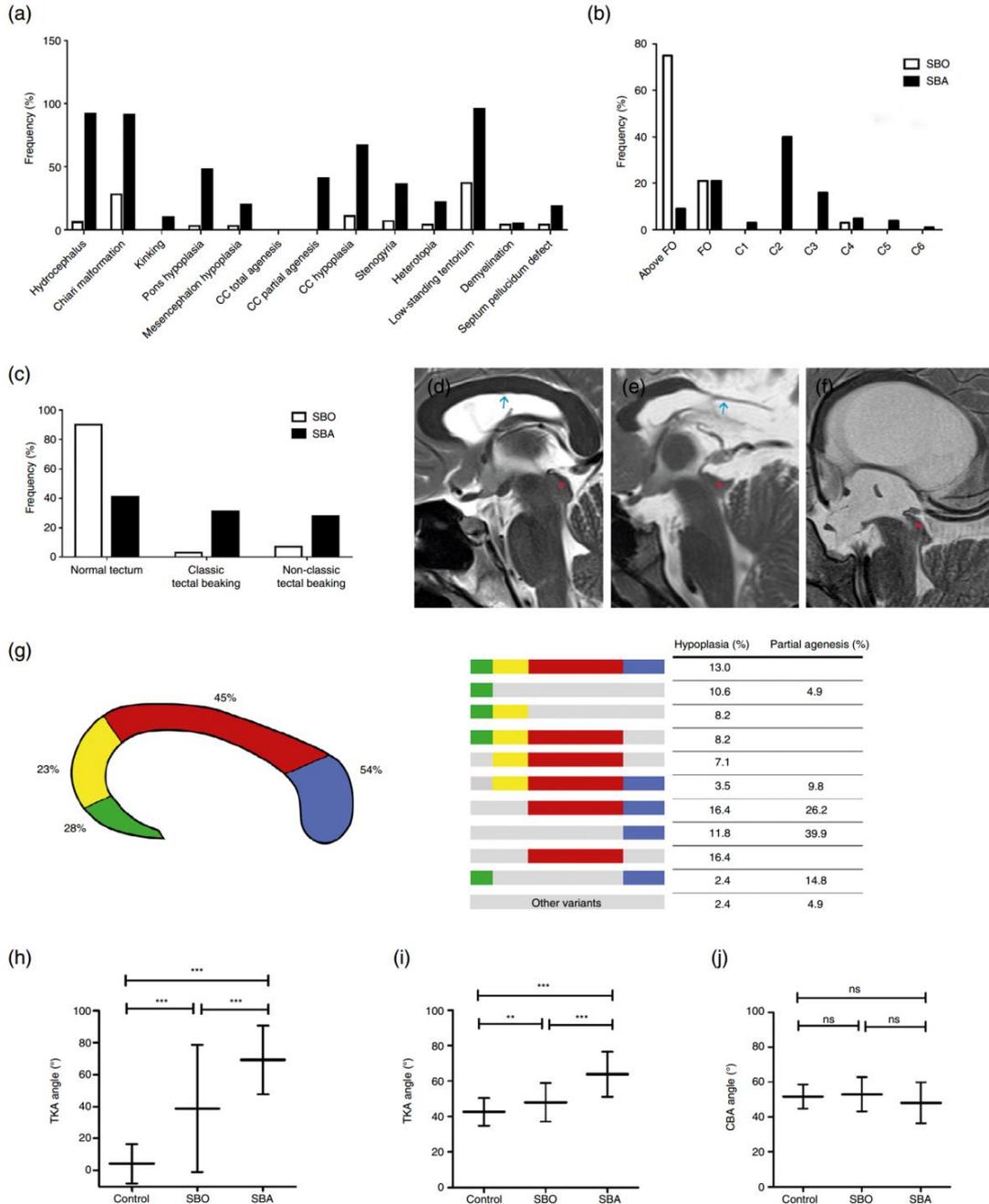
For a description of the posterior fossa we used the morphometric parameters CBA, TBA, and TKA, as delineated in the 'Method' section. The standard values were calculated based on the control group. The distribution of the values of posterior fossa metrics showed no correlation to the age (CBA: $r=0.110$, $p=0.21$; TBA: $r=-0.009$, $p=0.92$; TKA: $r=-0.162$, $p=0.07$, Spearman's rank correlation coefficient). TBA and TKA were significantly different in controls, SBO, and SBA. This was not the case for CBA (Fig. 3h,i,j; Table S4, online supporting information). None of the morphometric parameters correlated with the lesion level and the extent of cerebellar herniation.

Figure 3: [Displayed on the following page] Brain malformations in patients with spina bifida. (a) Frequency of various spinal malformation in patients with spina bifida aperta (SBA; black columns) or spina bifida occulta (SBO; white columns). (b) Extent of cerebellar tonsil herniation in patients with SBA or SBO. FO, foramen magnum; C1–6, cervical spine level. (c) Frequency of tectum beaking in patients with SBA or SBO. (d) Sagittal T2-weighted cranial MRI from control patient showing normal formation of tectum (red star) and normal corpus callosum (blue arrow). (e) Cranial MRI scans from patient with SBA showing non-classic tectum beaking (red star) (i.e. inferior displacement of tectum from colliculi) and hypoplastic truncus and splenium of corpus callosum (blue arrow), and (f) classic tectum beaking (red star) (i.e. superior displacement of tectum). (g) Corpus callosum (CC) subregions affected by hypoplasia and/or partial agenesis (rostrum in green, genu in yellow, truncus in red, splenium in blue). The table on the right gives the frequency of occurrence of various CC abnormalities. Colour bars represent the affected CC subregion (hypoplasia and/or agenesis) and grey a normal formation of specific part of CC. (h,i,j) Morphometry of the posterior fossa. The mean and standard deviation (±1SD) are given for the (h) tentorium-kink angle (TKA), (i) tentorium-base angle (TBA), and (j) tentorium-kink angle (CBA) in patients with SBA and SBO as well as in a control group (control *n*=104, SBA *n*=157, SBO *n*=31; TBA and CBA values normally distributed [Welch's *t*-test]; TKA values without normal distribution [Mann–Whitney *U* test]). ***p*<0.01, ****p*<0.001; ns, no significance.

Cognitive profile

The total IQ scores were below average (i.e. below 85 points) in almost half of the patients with SBA (in 44% tested using KABC and 49% using WISC-IV/WAIS-IV). The same was true for only one patient with SBO tested by WISC-IV/WAIS-IV. This patient was the only one within the SBO group showing various brain malformations (shunted hydrocephalus, chiari malformation, hypoplastic pons, and mesencephalon) and had a primary tethered cord with an atrophic spinal cord. Since in the

SBO group only one patient showed brain malformation and cognitive deficits, we analysed only patients with SBA to investigate the relationship between cognitive functions and various brain malformations. The performance levels of almost all cognitive domains in WISC-IV/WAIS-IV (verbal comprehension $p=0.037$, perceptual reasoning $p=0.024$, processing speed $p=0.003$, and total IQ $p=0.007$) and all domains in KABC (sequential processing $p=0.038$, simultaneous processing $p=0.014$, achievement $p=0.047$, total IQ $p=0.011$) differed significantly between patients



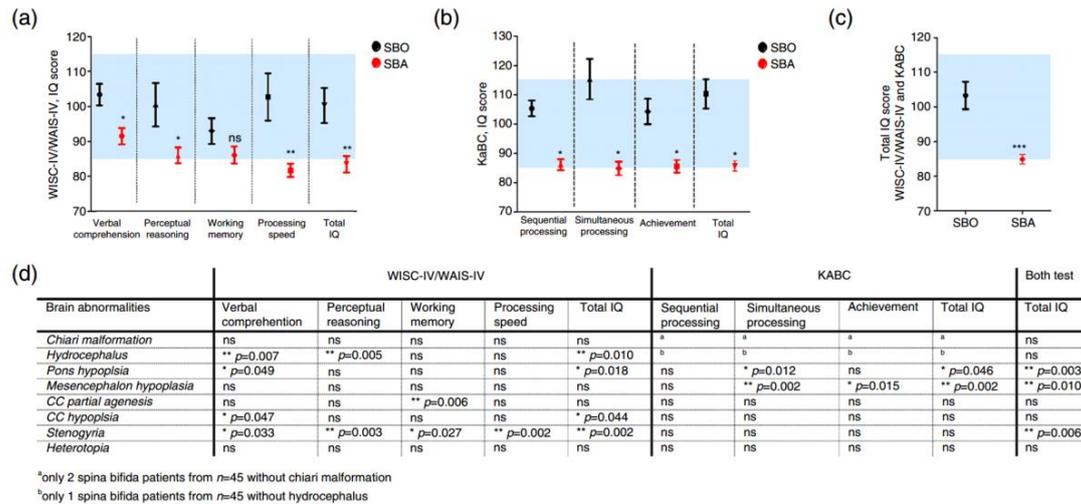


Figure 4: Cognition profile of patients with spina bifida. Cognitive performance of patients with spina bifida aperta (SBA) and occulta (SBO) measured using the (a) Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)/Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV) test (SBA $n=43$, SBO $n=7$) and (b) Kaufman Assessment Battery for Children (KABC) test (SBA $n=73$, SBO $n=3$). (c) Comparison of total IQ score between patients with SBA and SBO considered with both test together (SBA $n=116$, SBO $n=10$). The blue field shows the range of average cognitive score in the average population. Data shown as mean±standard error of the mean. (d) Relation of brain abnormalities to the cognitive score of WISC-IV/WAIS-IV and KABC. For all graphs: Mann–Whitney U test. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$; ns, no significance. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

with SBO and SBA. Patients with SBA had problems particularly in the domain ‘processing speed’ (Fig. 4a,b,c). This was the only domain correlated with the lesion level ($p=0.04$; Table S5, online supporting information).

We detected significant differences across several cognitive domains based on the presence of stenogyria, midbrain abnormalities, hydrocephalus, and corpus callosum abnormalities (Fig. 4d). This suggests that these brain abnormalities may have the greatest impact on the cognitive performance of patients with SBA.

DISCUSSION

In this study we systematically characterized radiological features of patients with spina bifida and correlated their cognitive function with brain malformations. We showed that all patients with SBA had brain malformation whereas only one patient with SBO in our cohort of 265 patients exhibited multiple abnormalities in brain imaging. Previous reports did not explicitly distinguish between the entities SBA and SBO.^{4,5} However, our results highlighted the importance of such a discrimination when counselling families, not only for associated malformations but also regarding the prognosis of an affected child. This knowledge is of high importance for early prenatal ultrasound-based diagnosis that is based on signs indicative of a Chiari malformation¹² starting from the 11th to 14th weeks of gestation rather than signs of fetal spine abnormalities. Our study showed that patients with SBO rarely exhibit a Chiari malformation. It is therefore easily comprehensible that prenatal detection rates are low with about 7% in

individuals with SBO¹³ and much higher with an average of 68% (range 33–100%) in patients with SBA.¹⁴ Thus, the visualization of the anomaly of the fetal spine and identification of indicator signs in the first or second trimester may increase the detection rate of SBO.

Malformations of the brain in patients with SBA include hydrocephalus, Chiari malformation, pons and mesencephalon hypoplasia, corpus callosum malformations, stenogyria, heterotopia, demyelination, and septum pellucidum defect. The cognitive impairment in patients with SBA is significantly more frequent than in population norms.^{15,16} In our centre we offer cognitive testing to all families. Decisions of the parents to perform the test could be influenced by their assessment of the children’s cognitive abilities. This could lead to testing children with lower IQ more frequently than those without obvious or outstanding impairment. Some studies highlight the impact of brain malformations such as hydrocephalus¹⁷ or corpus callosum dysgenesis⁵ on cognitive performance. In our study we clearly show that total IQ, as well as almost all subtests tested by WISC-IV/WAIS-IV and KABC, were lower in patients with SBA than with SBO and the average population (mean 100). We note that the statistical analysis has limited reliability due to a small number of patients in the subgroups. This is a limitation of the current study which should be addressed in future research.

Hydrocephalus is often described to have a negative effect on cognitive performance.¹⁸ In our cohort only 8% of patients with SBA did not have a hydrocephalus. We found that the presence of a hydrocephalus is associated

with low performance in verbal comprehension, perceptual reasoning, and total IQ score. However, the low number of individuals without hydrocephalus render a clear correlation difficult. Stenogyria, the appearance of multiple small compacted gyri separated by shallow sulci, has been suggested to arise as a result of a drained hydrocephalus.¹⁹ Strikingly, we could show that the presence of stenogyria correlates significantly with the total IQ score and is associated with a negative outcome in all cognitive domains in WISC-IV/WAIS-IV (verbal comprehension, perceptual reasoning, working memory, processing speed). Given the severe effects of stenogyria, the relationship between shunt placement including the type of valve used will need to be established.

Both hypoplasia and partial agenesis of the corpus callosum are associated with cognitive impairment in our cohort, independent of the affected corpus callosum subregion. This is in line with the study by Bayram et al.²⁰ We further delineate that corpus callosum hypoplasia has an influence on total IQ score and verbal comprehension while a partial agenesis of the corpus callosum affects the working memory. While almost all patients with SBA exhibited partial corpus callosum dysgenesis in the rostrum (28%), splenium (54%), truncus (45%), and genu (23%), only 4% had a normal corpus callosum. It is remarkable that in our cohort, in contrast to the study by Elgamil et al.,²¹ none of the patients showed a total agenesis of the corpus callosum. It could be assumed that better imaging quality or additional assessment of diffusion tensor images leads to a different interpretation of corpus callosum abnormalities in individual cases.

The influence of an abnormal corpus callosum on cognitive function is still unclear. Similar to our results, Fletcher et al. found a correlation between the size of the corpus callosum and non-verbal abilities.²² In contrast, Hommet et al. could not verify this relationship, and there was also no influence of ventricular dilation on cognitive function.²³ These dissimilar results could be explained by the larger cohort in our study group.

Little is known about cognitive function in the presence of midbrain malformations. A rare pontine tegmental cap dysplasia is associated with cognitive deficit.²⁴ After midbrain hematoma an impairment in cognition is observed. Here we demonstrate that midbrain (e.g. pons and/or mesencephalon) hypoplasia may have a significant influence on cognition impairment, especially on verbal competence. Although our cohort was significantly larger compared to previous studies, the number of cases did not allow us to

consider more complex statistical dependencies such as interactions of combined brain malformations with cognitive functions.

Previous studies have seen socio-economic status as an important predictor for cognitive outcome in children with spina bifida.²⁵ Because of the lack of social and economic data their possible influence on cognitive performance could not be considered in our study.

In conclusion, brain malformations occur predominantly in patients with SBA, and here stenogyria, pons, and mesencephalon hypoplasia are specifically associated with a poor cognitive outcome. This information could be helpful in discussing the prognosis of the disease with the parents of children with spina bifida. We suggest that the complexity and interaction of the multitude of brain malformations is more relevant than a single anomaly. Further prospective studies to address the cognitive profile in detail are warranted to help enrol specific support during education and therapy.

ACKNOWLEDGEMENTS

Our research was supported by the German Research Foundation (DFG; SFB665), the Berlin Institute of Health (BIH), the Stiftung der Arbeitsgemeinschaft für Spina Bifida und Hydrocephalus e.V. (ASBH Stiftung), and Charité – Universitätsmedizin Berlin. The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose. All authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL. [Correction added on 7th November 2020, after first online publication: Projekt Deal funding statement has been added.]

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

SUPPORTING INFORMATION

The following additional material may be found online:

Table S1: Demographic characterization of the cohort

Table S2: Distribution of various spinal dysraphisms in patients with spina bifida

Table S3: Correlation of anatomical lesion levels with spinal abnormalities and cerebellar herniation with brain malformations

Table S4: Cranial MRI-based measurements of the clivus-base, tentorium-base, and tentorium-knick angles

Table S5: Lesion level and cognitive profile in patients with spina bifida

Figure S1: Study enrolment.

REFERENCES

1. Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet* 2004; **125C**: 4–11.
2. Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neuro* 2013; **12**: 799–810.
3. Copp AJ, Greene NDE. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci* 2015; **37**: 217–30.
4. Juranek J, Salman MS. Anomalous development of brain structure and function in spina bifida myelomeningocele. *Dev Disabil Res Rev* 2010; **16**: 23–30.
5. Crawley JT, Hasan K, Hannay HJ, et al. Structure, integrity, and function of the hypoplastic corpus callosum in spina bifida myelomeningocele. *Brain Connect* 2014; **4**: 608–18.
6. Juranek J, Cirino PT, Fletcher JM. The cerebellum in children with spina bifida and Chiari II malformation:

VII Druckexemplar der ausgewählten Publikation

- quantitative volumetrics by region. *Cerebellum* 2011; **9**: 240–8.
7. Woitek R, Dvorak A, Weber M, et al. MR-based morphometry of the posterior fossa in fetuses with neural tube defects of the Spine. *PLoS One* 2014; **9**: e112585.
 8. Dennis M, Edelstein K, Frederick J, et al. Peripersonal spatial attention in children with spina bifida: associations between horizontal and vertical line bisection and congenital malformations of the corpus callosum, mid-brain, and posterior cortex. *Neuropsychologia* 2005; **43**: 2000–10.
 9. Vinck A, Maassen B, Mullaart R, Rotteveel J. Arnold-Chiari-II malformation and cognitive functioning in spina bifida. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 1083–6.
 10. Jenkinson MD, Campbell S, Hayhurst C, et al. Cognitive and functional outcome in spina bifida-Chiari II malformation. *Child's Nerv Syst* 2011; **27**: 967–74.
 11. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Kuroda Y. Development of the brainstem: assessment by MR imaging. *Neuropediatrics* 1991; **22**: 139–46.
 12. Chen FCK, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of spina bifida by first trimester screening – results of the prospective multicenter Berlin IT-study. *Ultraschall Med* 2017; **38**: 151–7.
 13. Ghi T, Pilu G, Falco P, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 899–903.
 14. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HEK, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000; **7**: 169–74.
 15. Vinck A, Nijhuis-van der Sanden MWG, Roeleveld NJA, et al. Motor profile and cognitive functioning in children with spina bifida. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; **14**: 86–92.
 16. Wills KE, Holmbeck GN, Dillon K, McLone DG. Intelligence and achievement in children with myelomeningocele. *J Pediatr Psychol* 1990; **15**: 161–76.
 17. Burro F, Cama A, Lertora V, Veneselli E, Pezzuti L. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Dev Neuropsychol* 2018; **43**: 198–206.
 18. Hampton LE, Fletcher JM, Cirino PT, et al. Hydrocephalus status in spina bifida: an evaluation of variations in neuropsychological outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 2011; **8**: 289–98.
 19. Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging (5th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
 20. Bayram E, Topcu Y, Yis U, Cakmaci H, Kurul SH. Comparison of cranial magnetic resonance imaging findings and clinical features in patients with corpus callosum abnormalities. *Neuropediatrics* 2014; **45**: 30–5.
 21. Elgamal EA, Elwatidy SM, Alhabib AF, et al. Agenesis of the corpus callosum associated with spinal open neural tube defect. *Saudi Med J* 2014; **35**: S57–S63.
 22. Fletcher JM, Francis DJ, Thompson NM, et al. Verbal and nonverbal skill discrepancies in hydrocephalic children. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; **14**: 593–609.
 23. Hommet C, Cottier JP, Billard C, et al. MRI morphometric study and correlation with cognitive functions in young adults shunted for congenital hydrocephalus related to spina bifida. *Eur Neurol* 2002; **47**: 169–74.
 24. Briguglio M, Pinelli L, Giordano L, et al. Pontine tegmental cap dysplasia: developmental and cognitive outcome in three adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2011; **6**: 36.
 25. Wasserman RM, Holmbeck GN. Profiles of neuropsychological functioning in children and adolescents with spina bifida: associations with biopsychosocial predictors and functional outcomes. *J Int Neuropsychol Soc* 2016; **22**: 804–15.



EACD Europe 2021

Call for Abstracts is now open!

Key dates:

- 1 December 2020: Opening Call for Abstracts
- 31 January 2021: Abstract Submission deadline
- 15 March 2021: Notification to submitting authors
- 1 April 2021: Registration deadline presenting authors

Theme: Childhood Disability in a Changing World

- 20 May 2021: Childhood Disability in the Era of COVID-19
- 27 May 2021: Care, Research and Innovation, the New Landscape of User-Professional Partnership
- 3 June 2021: Global Partnerships: Opportunities and Challenges
- 10 June 2021: The Future of Childhood Disability

2 Supporting Information

Table S 1: Demographic characterization of the cohort

	number/ percentage	female/male	mean age/range (in years)	ethnicity
Spina bifida total cohort	265	141/124	14.8 (0.5-48.7)	82.6% Caucasian 12% Arabic 1.4% African 1.4% Hispanic 0.4% Asian 2.2% unknown
SBA	205/77.4%	106/99	16.4 (0.5-43.4)	
SBO	60/22.6%	35/25	10.9 (0.8-48.7)	
Patients with cranial MRI			8.1 (0-46.5)	
SBA	157/83.5%	87/70	8.5 (0-31.1)	
SBO	31/16.5%	17/14	6.5 (0-46.5)	
Patients with spinal MRI				
SBA	127/80.4%	66/61	7.7 (0-31.4)	
SBO	31/19.6%	17/14	6.2 (0-47.5)	
Patients with cognitive test				
K-ABC				
SBA	73	38/35	6 (5-11)	
SBO	3	2/1	6.5 (5.5-8)	
WISC-IV/ WAIS-IV				
SBA	43	24/19	10.9 (7-20)	
SBO	7	4/3	10 (7.5-20)	

SBA=spina bifida aperta, SBO=spina bifida occulta, K-ABC=Kaufman Assessment Battery for Children (cognition test), WISC-IV/WAIS-IV=Wechsler intelligence scale.

Table S 2: Distribution of various spinal dysraphisms in patients with spina bifida

Form of spinal dysraphism	Spina bifida occulta	Spina bifida aperta
<i>meningocele</i>	4 %	1 %
<i>myelomeningocele</i>	8 %	96 %
<i>lipomeningocele</i>	4 %	0 %
<i>lipomyelomeningocele</i>	19 %	0 %
<i>intraspinal lipoma</i>	31 %	0 %
<i>dermal sinus</i>	7 %	0 %
<i>split cord wo primary tethered cord</i>	4 %	0 %
<i>split cord with primary tethered cord</i>	2 %	0 %
<i>meningocele + intraspinal lipoma</i>	2 %	0 %
<i>myelomeningocele + intraspinal lipoma</i>	2 %	3 %
<i>lipomeningocele + intraspinal lipoma</i>	2 %	0 %
<i>lipomyelomeningocele + intraspinal lipoma</i>	2 %	0 %
<i>dermal sinus + intraspinal lipoma</i>	4 %	0 %
<i>split cord + intraspinal lipoma</i>	4 %	0 %
<i>lipomyelomeningocele + intraspinal lipoma + split cord</i>	2 %	0 %
<i>split cord + intraspinal lipoma + dermal sinus</i>	2 %	0 %
<i>primary tethered cord</i>	1 %	0 %

VII Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Table S 3: Correlation of anatomical lesion levels with spinal abnormalities and cerebellar herniation with brain malformations

A

	syringomyelia		diastematomyelia		diplomylia	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
thoracic	100,0%	47,1%	0,0%	6,7%	0,0%	7,1%
lumber	29,2%	52,4%	20,8%	1,6%	20,8%	1,6%
sacral	33,3%	43,6%	0,0%	2,4%	0,0%	2,4%

	intraspinal lipoma		epidermoid		sum of all		total number of patients	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
thoracic	0,0%	31,3%	0,0%	6,7%	20,0%	20,8%	n=1	n=18
lumber	69,5%	17,2%	8,3%	6,3%	28,6%	16,0%	n=25	n=66
sacral	71,4%	15,0%	0,0%	0,0%	22,1%	12,4%	n=29	n=41

B

	hydrocephalus		kinking		tectal beaking		stenogryia		heterotopia		low-standing tentorium	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
thoracic	0,0%	93,3%	0,0%	0,0%	0,0%	64,3%	0,0%	53,3%	100,0%	13,3%	100,0%	13,3%
lumber	12,5%	91,5%	7,1%	11,9%	7,1%	56,9%	7,7%	37,9%	0,0%	23,7%	37,5%	1,8%
sacral	0,0%	87,2%	14,3%	2,9%	14,3%	57,1%	7,1%	25,0%	0,0%	20,6%	30,8%	5,6%

	CC total agenesis		CC partial agenesis		CC hypoplasia		pons hypoplasia		mesencephalon hypoplasia		total number of patients	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA **	SBO	SBA *	SBO	SBA
thoracic	0,0%	0,0%	0,0%	57,1%	100,0%	81,8%	0,0%	78,6%	0,0%	35,7%	n=1	n=15
lumber	0,0%	0,0%	0,0%	37,9%	91,7%	65,5%	7,1%	52,5%	7,1%	24,1%	n=16	n=60
sacral	0,0%	0,0%	0,0%	42,9%	85,7%	65,7%	0,0%	31,4%	0,0%	5,7%	n=14	n=39

C

	hydrocephalus		kinking		tectal beaking		stenogryia		heterotopia		low-standing tentorium	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA
no chian	0,0%	53,8%	0,0%	0,0%	0,0%	42,9%	10,0%	28,6%	5,0%	7,7%	30,0%	92,9%
FM-C1	0,0%	97,1%	0,0%	6,1%	16,7%	45,7%	0,0%	25,7%	0,0%	18,8%	50,0%	94,1%
C2-C3	^a	98,6%	^a	8,5%	^a	65,9%	^a	37,8%	^a	24,1%	^a	98,6%
C4-C6	100,0%	100,0%	0,0%	15,4%	100,0%	61,5%	0,0%	42,9%	0,0%	21,4%	100,0%	100,0%

	CC total agenesis		CC partial agenesis		CC hypoplasia		pons hypoplasia		mesencephalon hypoplasia		total number of patients	
	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA	SBO	SBA *	SBO	SBA	SBO	SBA
no chian	0,0%	0,0%	0,0%	23,1%	5,0%	66,7%	0,0%	42,9%	0,0%	21,4%	n=21	n=14
FM-C1	0,0%	0,0%	33,3%	38,9%	33,3%	58,8%	0,0%	25,0%	0,0%	13,9%	n=6	n=36
C2-C3	^a	0,0%	^a	45,8%	^a	67,5%	^a	55,4%	^a	22,2%	n=0	n=84
C4-C6	0,0%	0,0%	100,0%	25,0%	0,0%	81,8%	100,0%	66,7%	100,0%	8,3%	n=1	n=15

^a no spina bifida patients with C2-C3 anatomic lesion level

A: Occurrence of spinal abnormalities is not related to anatomic lesion level (Chi-square tests, $p > 0,05$). The rows show for each anatomic lesion level a fraction of the patients with the specific spinal malformation. 'Sum off all' shows the fraction of patients with any of the diseases with a specific lesion level. B-C: Correlation of anatomical lesion level and cerebellar herniation with brain malformations. B: Occurrence of pons and mesencephalon hypoplasia is related to lesion level (Chi-square tests, pons: $p = 0,008$, mesencephalon: $p = 0,025$). The rows show for each lesion level a fraction of the patients with the specific brain malformation. C: Occurrence of pons hypoplasia is related to the extent of the cerebellar tonsil herniation (Chi-square tests, $p = 0,011$). The rows show for each herniation level a fraction of the patients with the specific brain malformation.

Table S 4: Cranial MRI-based measurements of the clivus-base, tentorium-base, and tentorium-kink angles

	controls				spina bifida occulta				spina bifida aperta			
	mean	SD	0.1	0.9	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max
TKA (°)	5,0	14,5	0	19,7	38,8	39,8	0	89,3	69,3	21,5	0	90
TBA (°)	42,6	7,6	33,0	52,1	48,0	10,8	32,2	73,4	63,8	12,8	12,8	89,7
CKA (°)	51,7	6,9	42,8	61,1	53,0	9,9	35,7	74,5	48,1	11,8	16,8	83,6

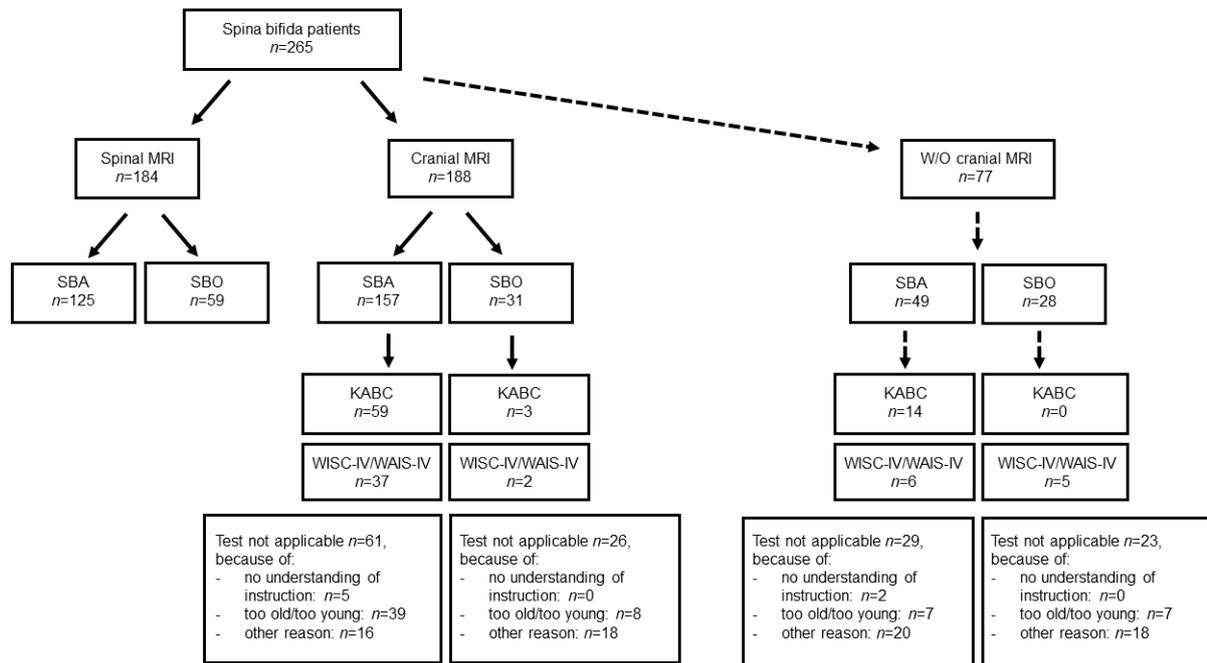
Descriptive statistics of morphometry of posterior fossa in controls, spina bifida occulta and aperta patients. TKA=tentorium-kink angle, TBA=tentorium-base angle, CBA=tentorium-kink angle, SD=standard deviation, 0.1=10th percentile, 0.9=90th percentile, min=minimum, max=maximum.

Table S 5: Lesion level and cognitive profile in patients with spina bifida

cognition test	lesion level	cognitive profile	p-value
WISC-IV/WAIS-IV	SBA sacral, n=15 SBA lumbar, n=24 SBA thoracic, n=4 SBO sacral, n=3 SBO lumbar, n=4 SBO thoracic, n=0	verbal comprehension	SBA: p=0.74 SBO: p=0.58
		perceptual reasoning	SBA: p=0.08 SBO: p=0.08
		processing speed	SBA: p=0.04 SBO: p=1,00
		working memory	SBA: p=0.40 SBO: p=0.62
		total IQ	SBA: p=0.25 SBO: p=0.40
K-ABC	SBA sacral, n=22 SBA lumbar, n=42 SBA thoracic, n=9 SBO sacral, n=1 SBO lumbar, n=2 SBO thoracic, n=0	sequential processing	SBA: p=0.48
		simultaneous processing	SBA: p=0.12
		achievement	SBA: p=0.11
		total IQ	SBA: p=0.50

SBA=spina bifida aperta, SBO=spina bifida occulta, K-ABC=Kaufman Assessment Battery for Children, WISC-IV/WAIS-IV=Wechsler intelligence scale. Statistical tests: for SBA group: Kruskal-Wallis-test (three variables compared: sacral, lumbar and thoracic lesion level), for SBO group: Mann-Whitney-U-test (two variables compared: sacral and lumbar lesion level; thoracic lesion level was not present in the test group). In K-ABC no statistics were performed in the SBO group because of too small number of patients.

Figure S 1: Study enrolment



VIII LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

IX KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

Brain malformations and cognitive performance in spina bifida

Joanna Schneider, Naomi Mohr, Niko Aliatakis, Ulrich Seidel, Rainer John, Gabriel Promnitz, Birgit Spors, Angela M Kaindl. *Development medicine & child neurology*. 2021;63(3):295–302. DOI: 10.1111/dmcn.14717

Journal Impact Factor: 3.532; Eigenfactor Score: 0.013840.

Age-specific occurrence of pathological fractures in patients with spina bifida

Niko Aliatakis, Joanna Schneider, Birgit Spors, Naomi Mohr, Susanne Lebek, Ulrich Seidel, Katharina C Trojan, Angela M Kaindl. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(5):773-779. DOI: 10.1007/s00431-019-03537-y

Journal Impact Factor: 2.188; Eigenfactor Score: 0.008900.

Standard Values for Cranial Magnetic Resonance Imaging in the First Year of Life

Gabriel Promnitz, Naomi Mohr, Birgit Spors, Angela M. Kaindl, Joanna Schneider; *Neuropediatrics*. 2018;49(S 02):1-69. DOI: 10.1055/s-0038-1675973

Journal Impact Factor: 1.605; Eigenfactor Score: 0.001630.

Radiologischer Phänotyp bei Spina bifida, Radiological changes in patients with spina bifida

N. Mohr, J. Schneider, B. Spors, N. Aliatakis, R. John, U. Seidel, A. M. Kaindl; Poster (P01) auf der 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie 27. -30.04.2017 in Bad Nauheim, Deutschland.

X DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Prof. Dr. A. Kaindl bedanken für ihre hervorragende Betreuung und wissenschaftliche Ideen und Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit meiner Dissertation. Mein besonderer Dank gilt Dr. J. Schneider, welche mir auf unermüdliche Weise bei jedem Schritt vom Aufbau der Datenbank bis hin zur Fertigstellung der Dissertation mit ihrer Kompetenz und Zuversicht zur Seite gestanden ist. Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. B. Spors bedanken für Ihre Zeit und Geduld sämtliche MRT Bildgebungen gemeinsam zu reevaluieren. Ohne ihre Unterstützung wäre die Gesamtarbeit in dieser Art und Weise nicht möglich gewesen. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. R. John, Eva Luttermann und dem psychologischen Team des SPZ für die Durchführung der psychologischen Testungen und Unterstützung bei Fragen rund um die kognitive Leistung bedanken. Außerdem gilt mein Dank Dr. U. Seidel für die wertvollen Einblicke seiner weitreichenden Erfahrung in der langjährigen Betreuung von Spina bifida Patienten. Für die konstruktive Zusammenarbeit und den Austausch mit Dr. N. Aliatakis beim Aufbau und Einpflegen der Datenbank möchte ich mich bedanken. Darüber hinaus möchte ich meinem Dank dem gesamten Team des SPZ aussprechen, welches auf vielfältige Art und Weise zu diesem Projekt beigetragen hat.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie insbesondere meinen Eltern bedanken, welche mich während meines gesamten Ausbildungsweges begleitet und auf unbeschreibliche Weise unterstützt haben. Ich danke Moritz für sein Vertrauen in mich, seine ausdauernde Geduld und unaufhörliche Ermutigung, die maßgeblich zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.