

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie und dem
Sozialpädiatrischen Zentrum der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entwicklung, Normwerte und Fehlbildungen von Strukturen des
Zentralen Nervensystems am Beispiel von Corpus callosum-
Fehlbildungen und Spina bifida

Development, standard values and malformations of central nervous system
structures in the context of corpus callosum malformations and spina bifida

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clemens Gabriel Promnitz

aus Dresden

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Abstract	7
Abstract (Deutsch)	7
Abstract (English)	9
2. Einführung	11
Entwicklung des Zentralen Nervensystems	11
Bildgebung des Zentralen Nervensystems	12
Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems	12
Ziele der vorliegenden Arbeit	14
3. Material und Methodik	15
Auswahl des Kollektivs zur Bestimmung der Normwerte von Hirnstrukturen	15
Messmethoden zur Bestimmung der Normwerte von Hirnstrukturen	15
Auswahl der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung	18
Entwicklungsuntersuchungen der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung	18
Genetische Untersuchungen der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung	19
Auswahl der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida	19
MRT-Untersuchungen der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida	20
Entwicklungsuntersuchung der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida	21
Statistische Methoden, Software und Datenbank	21
Ethik	22
4. Ergebnisse	22
Absolute Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr	22
Relative Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr	24
Verteilung der angeborenen Fehlbildungen des Corpus callosum	26
Outcome bei angeborener Fehlbildung des Corpus callosum	26
Genetische Untersuchungen bei angeborener Fehlbildung des Corpus callosum	27
Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida	28
Spinale MRT-Untersuchungen bei Spina bifida	28
Kraniale MRT-Untersuchungen bei Spina bifida	28
Kognitives Outcome bei Spina bifida	29
5. Diskussion	30
Normwerte von Hirnstrukturen	30
Corpus callosum-Fehlbildungen	31

Hirnfehlbildungen und Outcome bei Spina bifida.....	33
Schlussfolgerung	35
6. Literaturverzeichnis	37
7. Eidesstattliche Versicherung	41
8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen.....	42
9. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	44
Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life	44
Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis	52
Brain malformations and cognitive performance in spina bifida.....	59
11. Lebenslauf	69
12. Publikationsliste.....	70
13. Danksagung	71

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Lineare Messverfahren von Hirnstrukturen in der kraniellen Magnetresonanztomographie

Abbildung 2: Bestimmung des Clivus-Basis- (CBA), Tentorium-Basis- (TBA) und Tentorium-Knick-Winkels (TKA) anhand von kraniellen Magnetresonanztomographie-Bildern

Abbildung 3: Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Abbildung 4: Normalisierte Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Tabelle 1: Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Tabelle 2: Normalisierte Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Tabelle 3: Spearman-Korrelationen der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Tabelle 4: Outcome der Kinder mit Corpus callosum (CC)-Fehlbildung

Abkürzungsverzeichnis

Array CGH	Array comparative genome hybridization
BPD	Biparietaler Durchmesser
cACC	Komplette Agenesie des Corpus callosum
CBA	Clivus-Basis-Winkel
CC	Corpus callosum
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser
HCC	Hypoplasie des Corpus callosum
IQ	Intelligenzquotient
KABC	Kaufman Assessment Battery for Children
MRT	Magnetresonanztomographie
pACC	Partielle Agenesie des Corpus callosum
SB	Spina bifida
SBA	Spina bifida aperta
SBO	Spina bifida occulta
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TBA	Tentorium-Basis-Winkel
TKA	Tentorium-Knick-Winkel
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale, vierte Edition
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children, vierte Edition
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstract

Abstract (Deutsch)

Einleitung: Aus dem Ektoderm entwickeln sich Gehirn und Rückenmark. Um Entwicklung und Anomalien darzustellen, stehen prä- und postnatal Ultraschall und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Referenzwerte für die regelrechte Entwicklung gibt es wenig. Corpus callosum (CC)-Fehlbildungen und Spina bifida (SB) stellen häufige Fehlbildungen dar. CC-Fehlbildungen unterteilt man in komplette und partielle Agenesie und Hypoplasie, SB in offene (SBA) und geschlossene (SBO) Form. Ziele der vorliegenden Arbeit sind, Messverfahren und Standardwerte für Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr, Outcome von Kindern mit CC-Fehlbildung und Zusammenhang von radiologischem Phänotyp und Outcome bei SB zu beschreiben.

Material und Methoden: Es wurden MRT-Bilder im ersten Lebensjahr von 131 Kindern ohne intrazerebrale Pathologie retrospektiv ausgewertet und die Größe verschiedener Hirnstrukturen ermittelt. Zur Bestimmung des Outcomes von CC-Fehlbildungen wurden Daten von 23 Kindern mit CC-Fehlbildung (mittleres Alter 3,8 Jahre, 0,7 bis 9,7 Jahre) retrospektiv ausgewertet. Hierzu wurden prä- und postnatale Radiologie-, klinische und genetische Befunde sowie eine Intelligenztestung berücksichtigt. Um Outcome und radiologischen Phänotyp bei SB zu korrelieren, wurden Daten von 265 Patientinnen und Patienten mit SB (mittleres Alter 11,7 Jahre, 1 bis 47 Jahre), 206 mit SBA und 59 mit SBO retrospektiv untersucht. Der radiologische Phänotyp wurde mittels MRT (SBA n=171, SBO n=59), das Outcome mittels Intelligenztestung (SBA n= 116, SBO n=10) bestimmt.

Ergebnisse: Es wurden für 14 Hirnstrukturen, darunter Seitenventrikel, frontaler externer Liquorraum, Mesencephalon, Pons, Medulla oblongata, Kleinhirn, Hypophyse, Nervus opticus, CC und tegmentovermaler Winkel Normwerte für absolute und relative Größe in vier Altersgruppen während des ersten Lebensjahres beschrieben. Kinder mit CC-Fehlbildung hatten größtenteils eine isolierte Fehlbildung (65%); die pränatale Diagnose musste in 39% der Fälle revidiert werden. Es zeigten 65% ein normales Outcome, 22% eine moderate und 13% eine schwere Entwicklungsverzögerung. SBA ist häufig mit Hirnfehlbildungen assoziiert, wobei 69% das CC, 50% den Pons und 20% das Mesencephalon betrafen. Intelligenztestungen ergaben bei SBA testabhängig in 44-49% unterdurchschnittliche Werte, bei SBO mindestens durchschnittliche. Es bestanden Korrelationen zwischen bestimmten Fehlbildungen und Intelligenztestung.

Diskussion: Durch die Standardwerte lässt sich das Vorliegen von Hirnfehlbildungen objektivieren und das Wachstum im ersten Lebensjahr differenzierter beschreiben. Das Outcome von Kindern mit CC-Fehlbildung ist zu zwei Dritteln normal, die individuelle Vorhersage gestaltet sich weiterhin schwierig. Im Vergleich zu SBO ist SBA häufig mit Hirnfehlbildungen und schlechterem Abschneiden in der Intelligenztestung assoziiert, die Defizite korrelieren mit dem Vorliegen von Stenogyrien, Pons-, Mesencephalon- und CC-Fehlbildungen.

Abstract (English)

Introduction: Brain and spinal cord develop from ectodermal cells. To visualize the development and anomalies pre- and postnatal sonography and magnetic resonance imaging (MRI) are used. Standard values for the development of brain structures are rare. Corpus callosum (CC) malformations and spina bifida (SB) are frequent anomalies. CC malformations can be divided into complete and partial agenesis and hypoplasia, SB into open (SBA) and closed (SBO) subtype. The purpose of this work is to characterize measurement and reference values of brain structures in the first year of life, outcome of children with congenital CC malformations and neuroradiologic phenotype and outcome of SB.

Methods: To determine the size of different brain structures MRI studies during the first year of life of 131 children with exclusion of intracerebral pathological findings were retrospectively assessed. The outcome of CC malformations was defined by retrospective analysis of patient records of 23 children with congenital CC malformation (median age 3.8 years (0.7 to 9.7 years)) including pre- and postnatal radiological, clinical, genetic, and cognitive findings. Patient records of 265 patients with SB (median age 11.7 years (1 to 47 years), 206 with SBA and 59 with SBO) were retrospectively assessed to determine the correlation of outcome and neuroradiological phenotype of SB. The neuroradiological phenotype was determined via MRI (171 with SBA, 59 with SBO) and the outcome via cognitive testing (116 with SBA, 10 with SBO).

Results: Size and normalized size of the lateral ventricles, frontal subarachnoid space, mesencephalon, pons, medulla oblongata, cerebellar vermis, pituitary gland, optical nerve, CC, and tegmentovermal angle were obtained for four age groups during the first year of life. Most children with congenital CC malformation had isolated CC malformation (65%), and the prenatal diagnosis had to be changed in 39%. Outcome was normal in 65% children, while 22% had moderate developmental delay and 13% had severe developmental delay. Associated brain malformations are frequent in SBA, particularly of the CC (69%), the pons (50%), and the mesencephalon (20%). Cognitive testing of patients with SBA led in 44 to 49%, depending on the test, to lower-than-average results, of patients with SBO to at least average results. The presence of cerebral malformations was associated with poor cognitive outcome.

Discussion: The reference values can be used to determine brain malformations and provide useful information of the growing pattern of the brain in the first year of life. The outcome of children with congenital CC malformation is mostly normal, but the prediction of the individual outcome remains challenging. There is a significant difference between SBA and SBO. SBA is often associated with cerebral malformations, has poorer outcome in cognitive testing and the poor outcome is associated with presence of stenogyrias and malformations of pons, mesencephalon, and CC.

2. Einführung

Entwicklung des Zentralen Nervensystems

Die Entwicklung des Nervensystems erfolgt aus Zellen des Ektoderms, welches eines der drei Keimblätter des Embryos darstellt. In der dritten Embryonalwoche entsteht durch Neuralinduktion hieraus das Neuroektoderm, welches sich in Neuralplatte und Neuralleisten differenziert ¹. Unter Neurulation versteht man zunächst die Auffaltung der Neuralplatte in Neuralrinne und Neuralwülste und schließlich die Entstehung des Neuralrohrs ². Aus dem kranialen Abschnitt des Neuralrohrs entsteht das Gehirn, aus dem übrigen das Rückenmark und der eingeschlossene Liquorraum bildet den Ursprung für das Ventrikelsystem. Der kraniale Abschnitt mit dem neuroporus rostralis schließt sich am 25. Embryonaltag, der kaudale Abschnitt mit dem Neuroporus caudalis schließt sich zwei Tage später ³. Aus dem kranialen Anteil des Neuralrohrs differenzieren sich zunächst drei primäre und schließlich fünf sekundäre Hirnbläschen, welche die Vorläufer der späteren Hirnregionen darstellen. Aus dem Telencephalon entwickeln sich somit die Großhirnhemisphären und Seitenventrikel, aus dem Diencephalon das Zwischenhirn mit Hypophyse, Augenbläschen und drittem Ventrikel, aus dem Mesencephalon das Mittelhirn mit Aquädukt, aus dem Metencephalon Kleinhirn, Pons und vierter Ventrikel und aus dem Myelencephalon die Medulla oblongata und der vierte Ventrikel ³. Die Großhirnhemisphären überwachsen im Verlauf der weiteren Hirnentwicklung die übrigen Hirnregionen. Homologe Areale der gegenüberliegenden Hemisphären sind durch Kommissurenfasern verbunden. Das Corpus callosum (CC) verbindet als größte Kommissurenbahn des menschlichen Gehirns die Präfrontallappen, motorische und sensorische Areale sowie die Parietal-, Okzipital- und Temporallappen und man unterteilt es in vier Teile, das Rostrum, das Genu, den Truncus und das Splenium corporis callosi ^{4, 5}. Seine Entwicklung beginnt im Alter von 20 Schwangerschaftswochen (SSW) in der Fissura longitudinalis cerebri und intrauterin nimmt es kontinuierlich an Größe zu ^{6, 7}. Eine entscheidende Rolle in der Umwandlung der Fissura longitudinalis cerebri spielen Mittellinien-Gliazellen ^{8, 9}. Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung des CC erst mit circa 25 Jahren abgeschlossen ist ¹⁰. Nach der Geburt wächst das kindliche Gehirn stetig, allein im ersten Lebensjahr verdoppelt es sein Gesamtvolumen, wobei das Volumen einiger Hirnstrukturen sich sogar verdreifacht ¹¹.

Bildgebung des Zentralen Nervensystems

Vor der Entwicklung bildgebender Verfahren gelang die Visualisierung von Hirnstrukturen naturgemäß lediglich anhand von pathologischen Präparaten. Hierbei konnten retrospektiv unterschiedliche Entwicklungsstadien je nach Lebensalter differenziert werden. Mit Einführung bildgebender Verfahren wurde die *in vivo*-Diagnostik möglich. Während des Wachstums sind Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) von entscheidender Bedeutung. Sonographie ist als einfach verfügbare Untersuchungsmodalität ohne nennenswerte Nebenwirkungen heutzutage Routine während der Schwangerschaft. Abhängig vom Untersuchenden können damit verschiedene Hirn- und Rückenmarkstrukturen beurteilt und dezidierte Aussagen über das Vorliegen eventueller Anomalien getroffen werden¹². Zur weiteren Abklärung steht vorgeburtlich die fetale MRT zur Verfügung, welche eine noch dezidiere Beurteilung erlaubt^{13, 14}. Auch im frühen Kindesalter stehen Ultraschall- und MRT zur Verfügung, wobei zur Durchführung der MRT jedoch eine Sedierung erforderlich ist. Auch hier ist die MRT hinsichtlich der Detektion eventueller Anomalien überlegen^{15, 16}. Die technische Entwicklung ermöglicht heutzutage auch eine funktionelle Betrachtung, sodass mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung und funktioneller MRT zum Beispiel die Funktion des CC innerhalb des olfaktorischen, gustatorischen, motorischen, sensorischen, auditorischen und visuellen Systems sowie die somatotope Gliederung seiner Fasern nachvollziehbar wird^{17, 18}.

Die Beurteilung einer zeitgerechten Entwicklung des Gehirns ist häufig nur auf Grundlage von subjektiver Einschätzung und nicht durch den quantitativen Vergleich mit altersnormierten Messwerten aus großen Kollektiven von Patientinnen und Patienten möglich. Vorhandene Normwerte basieren meist auf kleinen Kollektiven, sodass eine genaue Aussage über Größenveränderungen erschwert ist^{19, 20}.

Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems

Durch die ZNS-Bildgebung lassen sich sowohl eine regelrechte Entwicklung als auch Anomalien nachweisen. Häufige Befunde stellen hierbei Fehlbildungen des CC sowie eine Spina bifida (SB) dar, welche miteinander oder mit anderen Fehlbildungen assoziiert auftreten können.

Anomalien des CC stellen einen häufigen Befund in neuropädiatrischen Kollektiven dar. Unterschieden werden komplette Agenesie (cACC), also das vollständige Fehlen des CC, partielle Agenesie (pACC), womit die Absenz eines oder mehrerer CC-Abschnitte gemeint ist, und Hypoplasie (HCC), das vollständig vorhandene, jedoch hypoplastisch ausgebildete CC. Diese Anomalien können entweder isoliert auftreten oder von zusätzlichen Fehlbildungen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder Fehlbildungen außerhalb des ZNS (extra ZNS) begleitet sein. Die Häufigkeit dieser Anomalien wird mit 1,5 bis 2,6 auf 10.000 Lebendgeburten angegeben ^{5, 21, 22}. Unter Patientinnen und Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung beträgt die Prävalenz sogar zwei bis drei Prozent ^{23, 24}. Meist ist das Auftreten sporadisch oder polygenetisch, in einem Drittel der Fälle lassen sich prädisponierende Faktoren eruieren ⁵. Mütterliche Eigenschaften sind zum Beispiel Hypothyreose, Diabetes mellitus, ein Alter über 40 Jahre, der Konsum von Alkohol, Bestrahlungen und Infektionen während der Schwangerschaft ^{7, 22, 25, 26}. Genetische Syndrome, die häufig mit Anomalien des CC einhergehen, sind das Aicardi-, das Andermann-, das Shapiro- und das akrocallosale Syndrom ²⁷. Viele der Fälle treten gleichzeitig mit Neuralrohrfehlbildungen, Chiari-Malformationen und dem Dandy-Walker-Syndrom auf ²⁷⁻²⁹. Trotz des vollständigen Fehlens des CC lässt sich in fast allen Fällen eine erhaltene Commissura anterior, Commissura hippocampalis oder Commissura posterior finden und nur ein kleiner Anteil der Betroffenen besitzt keine Kommissurenbahn und somit vollständig unverbundene Hemisphären ³⁰.

Die Prognose von CC-Anomalien ist variabel und reicht von vollständiger Symptombefreiheit bis hin zu schwerer Entwicklungsstörung. Betroffene Kinder können beispielsweise Koordinationsstörungen aufweisen, bestimmte Entwicklungsmeilensteine nicht oder nur verzögert erreichen, mental schwer beeinträchtigt sein oder unter Krampfanfällen leiden ³¹⁻³³. Im Gegensatz zu isolierten Anomalien des CC ist das Vorliegen von zusätzlichen Fehlbildungen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ^{16, 23, 34}. Neuere Studien, die das Outcome von isolierten Anomalien untersuchten, lieferten ein differenzierteres Bild. Es zeigten sich Aktivitätsunterschiede im funktionellen MRT während einer Gedächtnisaufgabe, eine verminderte Lateralisierung während der Stimulation des linken Ohres in der Elektroenzephalographie, ein höherer Anteil an Linkshändigkeit im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung, ein schlechteres Abschneiden in neuropsychologischen Tests und Sprach- sowie soziale Defizite ^{5, 35-39}. Da das Outcome dieser Anomalien nach wie vor nicht vorhersehbar ist, ist die Rate an

Schwangerschaftsabbrüchen hoch. In aktuellen Studien lag sie zwischen 41 und 78% und unter den betroffenen Fällen waren sowohl Anomalien des CC mit zusätzlichen Fehlbildungen als auch isolierte Fälle ^{21, 24, 40-42}.

SB stellt eine weitere angeborene Fehlbildung bei Neugeborenen dar, welche aus dem unvollständigen Verschluss des kaudalen Anteils des Neuralrohrs resultiert und bei circa einer von 1000 Geburten auftritt ⁴³. Bei der offenen Form, der SB aperta (SBA), werden diese Patientinnen und Patienten mit Sensibilitätsstörungen, motorischen Einschränkungen und Inkontinenz symptomatisch, häufig besteht auch ein Shuntpflichtiger Hydrozephalus, Patientinnen und Patienten mit der geschlossenen Form, der SB occulta (SBO) können sich auch asymptomatisch darstellen ⁴⁴. Diagnostiziert werden können Patientinnen und Patienten bereits mittels pränatalen Ultraschalles, zur Behandlung stehen neben Shunt-Anlage bei Hydrozephalus sowie orthopädischer und urologischer Behandlung operative Verfahren zur Verfügung ⁴⁵. Das Auftreten lässt sich durch perikonzeptionelle Folsäure-Supplementation reduzieren, weiterhin sind Neuralrohrdefekte im Rahmen verschiedener Syndrome, bei vorbestehendem maternalen Diabetes mellitus, bei Medikation zum Beispiel mit Valproinsäure und in Assoziation mit weiteren ZNS-Fehlbildungen beschrieben ⁴³. Patientinnen und Patienten mit SB können beispielsweise Veränderungen, insbesondere Hypoplasien, am CC aufweisen. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass das CC-Gesamtvolumen und das Volumen des posterioren und anterioren Anteils mit dem Intelligenzquotienten (IQ) korreliert waren ²⁸. In einer strukturierten Intelligenztestung zeigten Patientinnen und Patienten mit SB verglichen mit gesunden Kontrollen ein schlechteres Abschneiden ⁴⁶.

Ziele der vorliegenden Arbeit

Im Weiteren werden die Methoden und Ergebnisse der zur Dissertation zugehörigen Veröffentlichungen zusammengefasst, deren Ziele darin lagen, Normwerte und geeignete Messverfahren relevanter kindlicher Hirnstrukturen während des ersten Lebensjahres zu liefern, das Outcome eines Kollektivs von Kindern mit angeborener Fehlbildung des CC zu beschreiben sowie den Zusammenhang von neuroradiologischem Phänotyp und Outcome bei SB zu definieren.

3. Material und Methodik

Auswahl des Kollektivs zur Bestimmung der Normwerte von Hirnstrukturen

Retrospektiv wurden 131 kraniale MRT-Bildserien von Kindern ausgewertet, bei denen zuvor ein pathologischer intrazerebraler Befund ausgeschlossen worden war. Die Kinder waren zum Untersuchungszeitpunkt jünger als ein Jahr alt und zwischen 2007 und 2017 an der Charité Universitätsmedizin Berlin in Behandlung. Die MRT-Untersuchungen waren zur Abklärung neurologischer Symptome erfolgt. Als Ausschlusskriterium wurden pathologische intrazerebrale Befunde wie Hirnfehlbildungen, Mikro- oder Makrozephalie, Schädelasymmetrien, intrazerebrale Raumforderungen (z.B. Hirnblutungen) und Anomalien im Bereich der Ventrikel definiert. Ausgeschlossen wurden des Weiteren Bildserien ohne Verfügbarkeit sagittaler (inklusive der mittleren sagittalen Schicht) oder axialer Schichten oder mit Bewegungsartefakten. Des Weiteren wurden nur Kinder mit einem Mindestalter zum Untersuchungszeitpunkt von korrigiert 37 SSW eingeschlossen.

Die Kinder waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen null Tagen und 11,5 Monaten alt (Mittelwert 2,5 Monate), zu 47% weiblich (n=61) und zu 53% männlich (n=70). Die Gesamtkohorte wurde nach visuellen Aspekten in vier Alterscluster aufgeteilt: (1) drei Wochen vor bis zwei Wochen und sechs Tage nach dem errechneten Geburtstermin (n=62, Mittelwert 0); (2) drei Wochen bis zehn Wochen und 6 Tage (n=23, Mittelwert 6,6), (3) elf Wochen bis 30 Wochen und 6 Tage (n=25, Mittelwert 20,3); (4) 31 bis 50 Wochen (n=21, Mittelwert 37,5). Um den exakten Alter-Größen-Zusammenhang zu gewährleisten, entsprechen die beschriebenen Altersangaben dem nach Entwicklungsdauer korrigierten Alter.

Messmethoden zur Bestimmung der Normwerte von Hirnstrukturen

Die MRT-Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-Gerät (Siemens Magnetom Avanto/ Symphony/ Aera) bzw. 3-Tesla-Gerät (Siemens Magnetom Skyra) in Sedierung durchgeführt. Die Messungen der Hirnstrukturen erfolgten in T1- oder T2-gewichteten sagittalen und axialen Schichten mit einer Schichtdicke von ≤ 2 mm (92,7% der Fälle) oder >2 bis 4 mm (7,3% der Fälle) mit Hilfe des Visage 7 Client Software-Pakets (Visage Imaging GmbH, Berlin). Die Größen der Hirnstrukturen wurden mittels einfach durchzuführender linearer Messverfahren bestimmt (siehe Abbildung 1), da in der

Literatur gute Korrelationen linearer mit volumetrischen Messverfahren beschrieben wurden ⁴⁷.

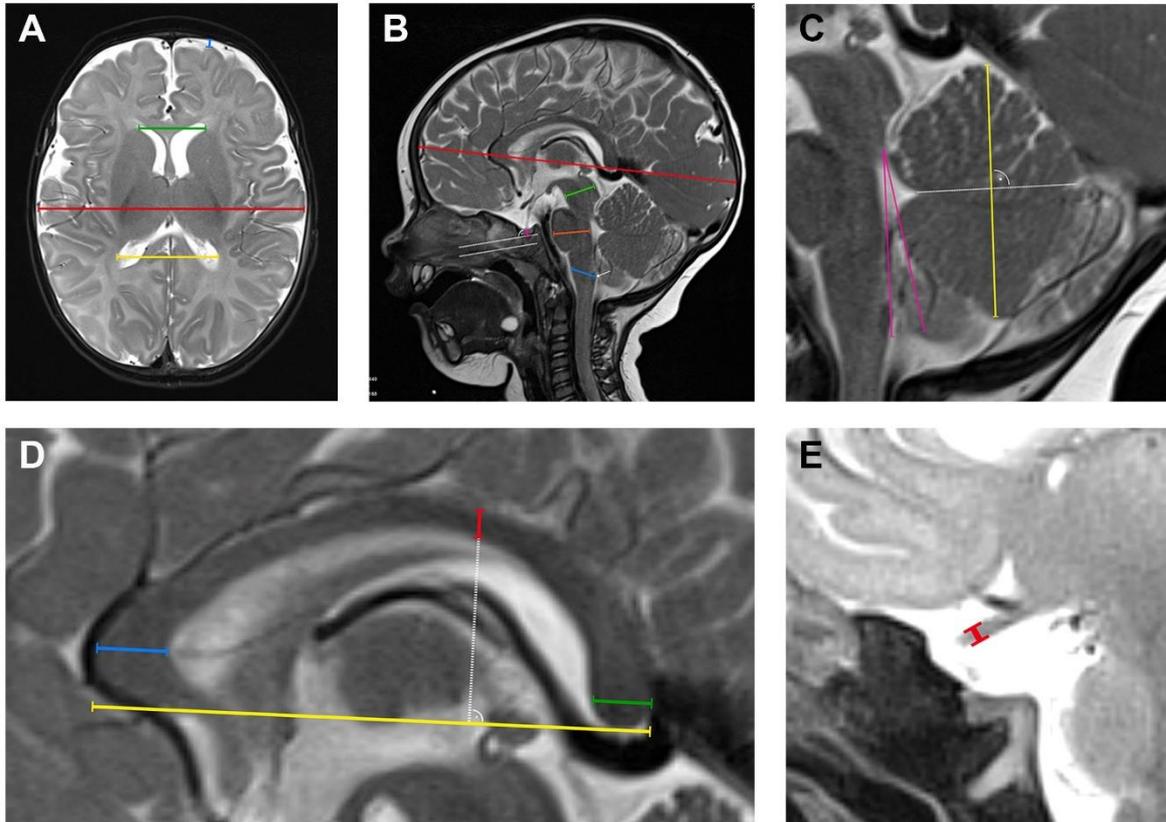


Abbildung 1: Lineare Messverfahren von Hirnstrukturen in der kraniellen Magnetresonanztomographie. A: T2-gewichtete axiale Schicht; farbige Linien: biparietaler Durchmesser (rot), Ausdehnung der Frontalhörner (grün), Ausdehnung der Okzipitalhörner (gelb), frontaler externer Liquorraum (blau). B: T2-gewichtete sagittale Schicht; farbige Linien: Frontookzipitaler Durchmesser (rot), Breite des Mesencephalons (grün), des Pons (orange), der Medulla oblongata (blau), Höhe der Hypophyse (rosa) im rechten Winkel zu einer Hilfslinie, welche parallel zu einer Linie durch den harten Gaumen verläuft (gepunktete weiße Linien); der Obex wurde durch den weißen Pfeil markiert. C: T2-gewichtete sagittale Schicht mit Abbildung von Hirnstamm und Kleinhirn; farbige Linien: Höhe des vermis cerebelli (gelb) im rechten Winkel zu einer Linie durch das Fastigium (gepunktete weiße Linie), tegmento-vermalen Winkel (rosa). D: T2-gewichtete sagittale Schicht mit Abbildung des Corpus callosum; farbige Linien: Länge des Corpus callosum (gelb), Genu corporis callosi (blau), Truncus corporis callosi (rot) im rechten Winkel zur Länge des Corpus callosum (gepunktete weiße Linie), Splenium corporis callosi (grün). E: T2-gewichtete sagittale Schicht mit Messpunkt des Nervus Opticus direkt aus dem Abgang aus dem Chiasma opticum (rot). Aus Promnitz et al ⁴⁸.

In der axialen Schichtung (Abbildung 1A) wurde der biparietale Durchmesser (BPD) bestimmt, welcher als der Abstand zwischen den am weitesten parietal gelegenen

Hirnbereichen definiert wurde. Ebenfalls axial wurde der frontale externe Liquorraum als maximale Distanz zwischen Schädelknochen und entweder dem ersten oder dem zweiten Gyrus frontalis sowie die maximale Breite zwischen Frontal- und Okzipitalhörnern gemessen, wobei jedoch die Schicht mit dem jeweils maximalen Wert ausgewählt wurde, sodass die drei Messungen zumeist in verschiedenen Schichten zu erfolgen hatten.

In sagittaler Schichtung (Abbildung 1B) wurden der frontookzipitale Durchmesser (FOD), der Pons, das Mesencephalon (inklusive Tectum), die Medulla oblongata, die Hypophyse, der Vermis cerebellaris, der tegmentovermale Winkel (Abbildung 1C), das CC inklusive Genu, Truncus und Splenium corporis callosi (Abbildung 1D) und der Nervus opticus (Abbildung 1E) gemessen. Der FOD wurde als Abstand zwischen dem am weitesten frontal und dem am weitesten okzipital gelegenen Hirnbereich in der mittleren sagittalen Schicht definiert. In derselben Schicht wurde die maximale Breite von Pons und Mesencephalon (inklusive Tectum) bestimmt. Die Breite der Medulla oblongata wurde zwischen dem posterior gelegenen Obex (siehe Pfeil in Abbildung 1B) sowie dem Punkt an der anterioren Seite der Medulla oblongata, welcher exakt mittig zwischen Foramen magnum und der kaudalen Begrenzung des Pons liegt, gemessen. Die Messung der Hypophyse erfolgte wie von Argyropoulou et al. vorbeschrieben (siehe Hilfslinien in Abbildung 1B), indem zunächst eine Linie durch den harten Gaumen konstruiert wurde, hierzu parallel eine Linie am kaudalen Pol der Hypophyse eingezeichnet und davon ausgehend im rechten Winkel die kraniokaudale Ausdehnung der Hypophyse bestimmt wurde ⁴⁹. Zur Bestimmung der Höhe des Vermis cerebellaris sowie des tegmentovermalen Winkels wurde die sagittale Schicht ausgewählt, in der sich das Fastigium als spitzer Winkel darstellt (siehe Abbildung 1C). Ausgehend von diesem Winkel wurde eine Verbindungslinie zum am weitesten posterior gelegenen Vermis-Anteil gezogen und hierzu im rechten Winkel die maximale kraniokaudale Ausdehnung des Vermis cerebellaris bestimmt. Der tegmentovermale Winkel wurde analog zu Robinson et al. als Winkel zwischen der posterioren Begrenzung des Hirnstamms und der ventralen Begrenzung des Vermis cerebellaris definiert und bestimmt ⁵⁰. Die Länge des CC wurde als die Länge der Verbindungslinie zwischen dem am weitesten anterior und dem am weitesten posterior gelegenen CC-Abschnitt definiert und in der mittleren sagittalen Schicht ausgemessen. In derselben Schicht wurde modifiziert nach Rakic et al. und Barkovich et al. die maximale Breite von Genu und Splenium parallel zu der anterior-posterioren Verbindungslinie und die Breite vom Truncus im rechten Winkel dazu anterior

dem Annäherungspunkt von Fornix und CC (siehe Abbildung 1D) bestimmt^{6, 19}. Die Dicke des Nervus opticus wurde im Sagittalschnitt beidseitig direkt nach dem Verlassen des Chiasma opticum (siehe Abbildung 1E) bestimmt und anschließend der Durchschnitt aus den Messwerten beider Nervi optici gebildet.

Auswahl der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung

Retrospektiv wurden 23 Kinder mit angeborener Fehlbildung des CC identifiziert, welche am Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen 2010 und 2019 in Behandlung waren. Bei 17 der 23 Kinder war eine pränatale neuropädiatrische Beratung auf Grund von auffälligen pränatalen Ultraschall- bzw. fetalen MRT-Untersuchungen erfolgt. Diese Kinder erfuhren standardisierte Follow-Up-Untersuchungen bei der gleichen Neuropädiaterin hinsichtlich ihrer Entwicklung, genetischer Testung und postnataler zerebraler Bildgebung. Sechs Kinder wurden nach Diagnosestellung einer Fehlbildung des CC sekundär zugewiesen und dem gleichen standardisierten Follow-Up zugeführt. 21 der 23 Kinder waren bereits pränatal diagnostiziert worden, bei zwei erfolgte die Diagnose postnatal.

Es wurden fünf Subgruppen in Abhängigkeit des postnatalen Bildgebungsbefundes gebildet: Isolierte partielle CC-Agenesie (pACC), isolierte komplette CC-Agenesie (cACC), CC-Agenesie mit assoziierten ZNS-Malformationen (ACC + MF), CC-Agenesie mit assoziierten ZNS-Malformationen sowie einer intrahemisphärischen Zyste (ACC + MF + Zyste) und CC-Hypoplasie (HCC).

Entwicklungsuntersuchungen der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung

Das Outcome wurde unter Zuhilfenahme der Behandlungsakte ermittelt und basierte auf Kognition, Sprachentwicklung und motorischen Fähigkeiten. Fünf Kinder waren noch jünger als zwei Jahre, wurden alle sechs Monate untersucht und mit 12 Monaten mittels Griffiths Entwicklungsskala evaluiert. Ein normales Outcome dieser Kinder war durch ein altersgerechtes Erreichen der Entwicklungsmeilensteine definiert. Ein normales Outcome der älteren Kinder wurde angenommen, wenn sie einen Entwicklungsindex von mindestens 85 (Bayley-Scales) bzw. einen IQ von mindestens 85 ohne Beeinträchtigung von Sprach- oder motorischen Fähigkeiten erreichten. Eine moderate Entwicklungsverzögerung wurde durch einen IQ zwischen 85 und 70 mit gegebenenfalls

leichter Sprach- oder motorischer Entwicklungsverzögerung definiert. Eine schwere Entwicklungsverzögerung umfasste einen IQ von weniger als 70 mit gegebenenfalls Sprach- oder motorischer Entwicklungsverzögerung.

Zur Anwendung kamen folgende Entwicklungs- bzw. Intelligenztestungen: Bayley Scales of Infant Development II für Kinder zwischen zwei und drei Jahren, Kaufman Assessment Battery for Children (KABC), Snijders-Oomen nonverbal Intelligence Test und Wechsler Preschool and Primary Scale I-III für Kinder zwischen fünf und sechs Jahren.

Eine zeitgerechte Entwicklung wurde bei Kindern angenommen, welche Zweiwortsätze mit zwei Jahren bilden konnten und keiner Sprachtherapie bedurften sowie bei Kindern, welche einen normalen Muskeltonus aufwiesen und mit fünf Jahren ohne Orthesen oder Bedarf an Physiotherapie frei laufen konnten. Eine Entwicklungsverzögerung wurde angenommen, wenn die entsprechenden Meilensteine nicht zeitgerecht erreicht wurden oder entsprechende Hilfen in Anspruch genommen werden mussten. Eine schwere Sprachentwicklungsverzögerung lag vor, wenn Kinder keine Zweiwortsätze bilden konnten.

Genetische Untersuchungen der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung

Es erfolgte die Auswertung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen wie Karyotypisierung und Array comparative genomic hybridization (Array CGH) sowie eine syndromale Zuordnung.

Auswahl der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida

Retrospektiv wurden 265 Patientinnen und Patienten mit SB identifiziert, welche zwischen 1990 und 2018 am Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin in Behandlung waren. 206 der Patientinnen und Patienten hatten eine SBA, 59 eine SBO. Das mediane Alter betrug 11 Jahre (1 bis 47 Jahre) zum Zeitpunkt der Bildgebung. Die Patientinnen und Patienten wurden seit der Kindheit an der Charité behandelt. Mittels der Krankenakte wurden Informationen über Krankengeschichte, klinische und radiologische Befunde in einer Datenbank zusammengetragen.

MRT-Untersuchungen der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida

Die MRT-Untersuchung wurde mit einem 1,5-Tesla-Gerät (Siemens Magnetom Avanto/Symphony/Aera) durchgeführt. Bei Vorliegen eines drainierten Hydrozephalus wurden Bilder mit stabiler Liquordrainage ausgewählt. Die Auswertung erfolgte in axialen, sagittalen und koronaren T1- und T2-gewichteten Sequenzen. In unklaren Fällen bezüglich des Vorhandenseins des CC wurden Diffusions-Tensor-Imaging-Sequenzen ergänzt. Die genaue Beurteilung erfolgte durch eine in Neuropädiatrie erfahrene Radiologin. Es wurden das Mesencephalon, der Pons, der Clivus-Basis- (CBA), der Tentorium-Basis- (TBA) und der Tentorium-Knick-Winkel (TKA) ausgemessen (Abbildung 2).

Um eine Altersabhängigkeit der Morphologie der Fossa posterior auszuschließen, wurde eine Kontrollgruppe aus 130 Patientinnen und Patienten rekrutiert, deren MRT-Untersuchungen als normal befundet worden waren, anhand derer Normwerte zum Vergleich ermittelt wurden.

Die MRT-Untersuchung der Wirbelsäule musste sowohl T1- als auch T2-Sequenzen enthalten, um das Vorhandensein eines spinalen Lipoms zu eruieren. SBA wurde als spinale Dysraphie definiert, die nicht von Haut, SBO als spinale Dysraphie, die von Haut bedeckt ist.

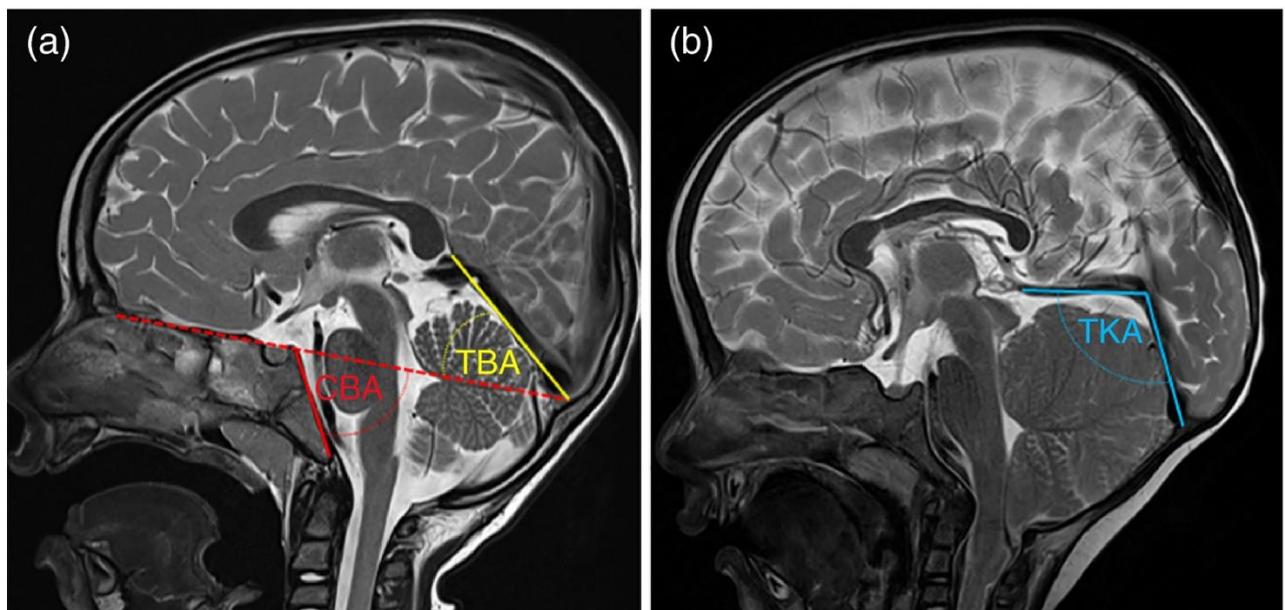


Abbildung 2: Bestimmung des Clivus-Basis- (CBA), Tentorium-Basis- (TBA) und Tentorium-Knick-Winkels (TKA) anhand von kraniellen Magnetresonanztomographie-Bildern. A: T2-gewichte sagittale Schicht; farbige Linien: Clivus-Hinterseite (durchgehende

rote Linie), obere Begrenzung der Schädelbasis (gepunktete rote Linie), Tentorium (gelb). B) T2-gewichtete sagittale Schicht bei einem Patienten mit Spina bifida aperta zeigt einen Knick im Tentorium (blau) mit daraus resultierendem Winkel; aus Schneider et al⁵¹.

Entwicklungsuntersuchung der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida

Allen Familien wurde vor Schuleintritt eine kognitive Untersuchung angeboten. 76 Kinder wurden im Alter von 6 Jahren (5 bis 11 Jahre) mittels KABC getestet, 50 Patientinnen und Patienten wurden mittels Wechsler Intelligence Scale for children, Fourth Edition (WISC-IV) bzw. Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth edition (WAIS-IV) im Alter von 11 Jahren (7 bis 16 Jahre bzw. 20 bis 20 Jahre) getestet. Sieben Patientinnen und Patienten wurden aus der Auswertung genommen, da eine kognitive Testung auf Grund schwerer Entwicklungsverzögerung nicht möglich war. Patientinnen und Patienten mit drainiertem Hydrozephalus, welche im ersten Jahr nach Testung eine Shuntrevision benötigten, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Statistische Methoden, Software und Datenbank

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des IBM-SPSS-Statistics-Version 24 bzw. 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Software-Pakets durchgeführt. Auf Gruppenunterschiede wurde mittels Student's bzw. Welch's t-Test für normal verteilte Variablen und Mann-Whitney U Test für nicht-normalverteilte Variablen getestet. Für die Korrelationsanalyse wurde der Korrelationstest nach Spearman verwendet. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. P-Werte gleich oder kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Graphiken wurden mittels GraphPad Prism Version 6.04 bzw. 8.1.2 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) erstellt. Die Textverarbeitung wurde mit Microsoft Word (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), die Tabellenverarbeitung und –kalkulation mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) durchgeführt.

Die Speicherung erhobener Daten erfolgte pseudonymisiert in einer auf klinikinternen Servern liegenden und unter anderem auf Structured query language basierenden Datenbank.

Ethik

Das vorliegende Studienvorhaben entsprach den Richtlinien der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin und erhielt durch diese eine Genehmigung (Vorgangsnummer des Ethikantrages: EA2/091/16 (Normwerte der Hirnstrukturen) bzw. EA2/165/16 (Outcome von CC-Fehlbildungen) bzw. EA2/070/15 (Hirnfehlbildungen und kognitives Outcome bei SB)).

4. Ergebnisse

Absolute Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Gemessen wurde die Größe von vierzehn Hirnstrukturen und dargestellt nach Entwicklungsalter korrigiert in vier Altersclustern (Tabelle 1 und Abbildung 3). Alle Hirnstrukturen mit Ausnahme der Hypophyse, des Nervus opticus und des tegmentovermalen Winkels zeigten eine Größenzunahme während des ersten Lebensjahres. Ein statistisch signifikanter Größenunterschied zwischen allen Altersgruppen fand sich bei den Werten für den FOD, den BPD, das CC, die Okzipitalhörner und den vermis cerebellaris.

Tabelle 1: Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Alter (Wochen)		0 – 3 (n=62)	3 – 11 (n=23)	11 – 31 (n=25)	31 – 50 (n=21)
Hirnmaße	FOD	105.80 ± 6.93	117.22 ± 5.95	127.77 ± 8.99	136.44 ± 7.36
	BPD	89.00 ± 6.79	97.53 ± 4.21	108.53 ± 6.19	116.75 ± 7.01
Liquorräume	Frontaler ELR	3.20 ± 1.72	5.17 ± 2.28	6.00 ± 2.64	5.91 ± 2.92
	Frontalhörner	22.92 ± 2.93	26.37 ± 3.54	29.97 ± 4.00	32.28 ± 5.00
	Okzipitalhörner	39.80 ± 4.12	43.04 ± 3.74	45.81 ± 4.52	49.31 ± 5.68
Corpus callosum	Genu	4.40 ± 1.07	4.43 ± 1.11	4.25 ± 1.45	5.66 ± 1.68
	Truncus	2.19 ± 0.46	2.16 ± 0.39	2.35 ± 0.46	3.05 ± 0.84
	Splenium	3.96 ± 0.88	3.78 ± 0.74	4.20 ± 0.95	5.93 ± 1.58
	Gesamtlänge	41.62 ± 2.96	44.97 ± 3.77	46.79 ± 3.93	51.43 ± 4.09
Kleinhirn und Hirnstamm	TVW	8.52 ± 3.96	7.36 ± 3.95	7.53 ± 4.56	7.15 ± 6.98
	Vermis cerebelli	24.50 ± 3.12	29.10 ± 2.63	37.29 ± 4.83	38.80 ± 3.73
	Pons	13.90 ± 1.07	14.56 ± 1.29	15.35 ± 1.23	16.36 ± 1.48
	Mesencephalon	12.96 ± 0.86	13.33 ± 0.68	13.54 ± 0.88	13.77 ± 1.09
	Medulla oblongata	10.71 ± 0.92	11.38 ± 0.90	11.73 ± 0.67	12.52 ± 0.93
	Hypophyse	4.49 ± 0.75	4.40 ± 0.76	4.29 ± 0.54	4.66 ± 0.67
	Nervus opticus	2.00 ± 0.17	2.09 ± 0.18	2.04 ± 0.21	1.95 ± 0.26

Tabelle 1. Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (± 1 SD); tegmentovermalen Winkel (TVW) in Grad angegeben, Größe der übrigen Hirnstrukturen in Millimeter (mm); FOD = Frontookzipitaler Durchmesser, BPD = Biparietaler Durchmesser, ELR = externer Liquorraum; modifiziert nach Promnitz et al.⁴⁸.

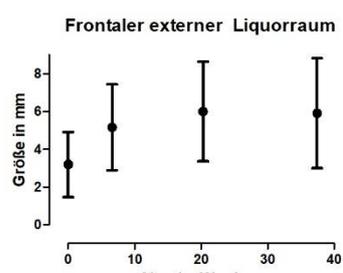
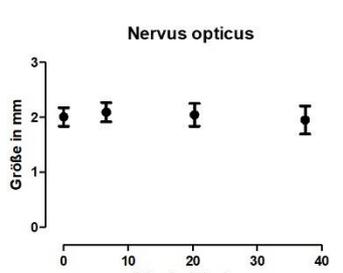
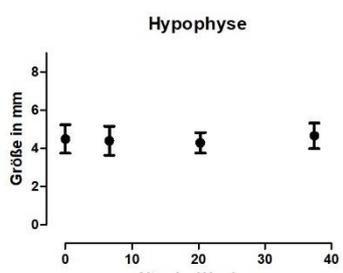
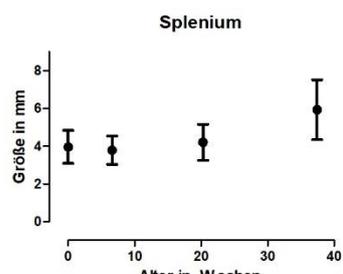
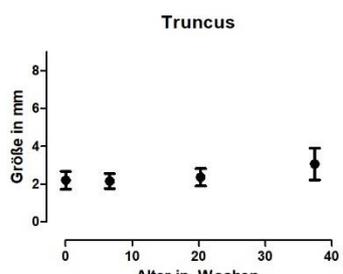
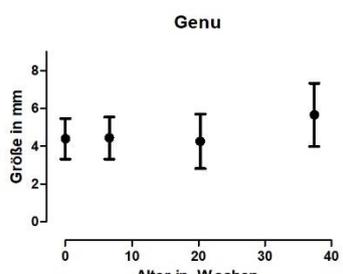
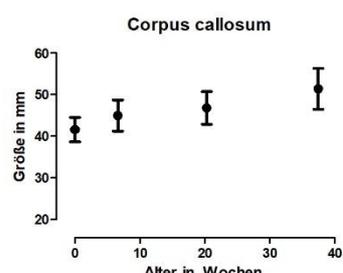
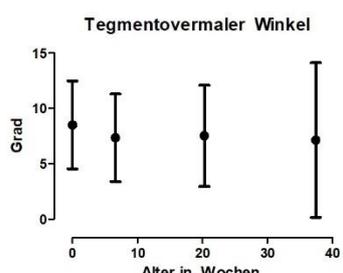
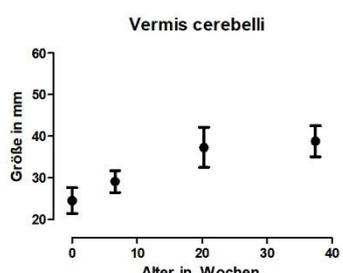
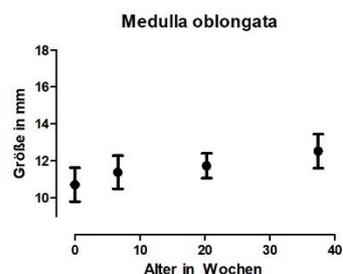
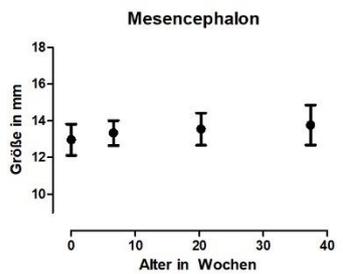
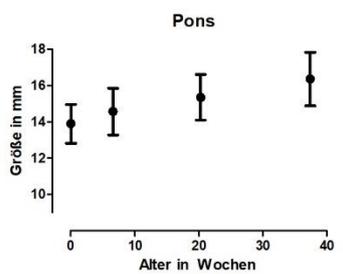
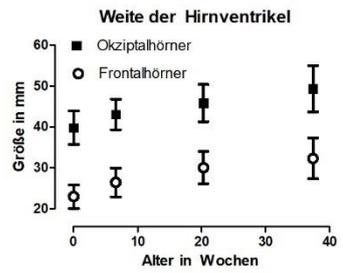
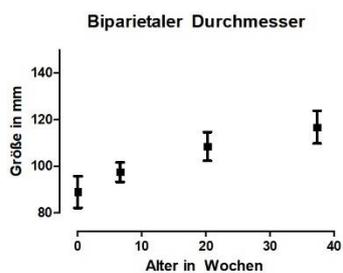
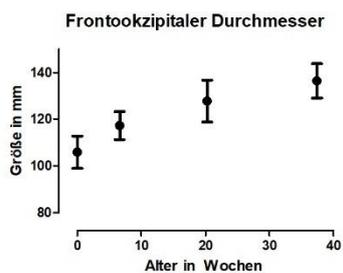


Abbildung 3: Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung ($\pm 1SD$); tegmentovermaler Winkel in Grad angegeben; Größe der übrigen Hirnstrukturen in Millimeter (mm), modifiziert nach Promnitz et al.⁴⁸.

Relative Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Um der Variabilität von Schädelform und -größe Rechnung zu tragen, wurden die gemessenen Größen nach dem FOD normiert (Tabelle 2 und Abbildung 4). Um die Größe der Seitenventrikel zu bestimmen, wurde die von O'Hayon et al. beschriebene Formel der Vorderhorn-Hinterhorn-Ratio angewandt⁵². Alle zum FOD normalisierten Hirnstrukturen zeigten eine relative Größenabnahme während des ersten Lebensjahres mit Ausnahme des Vermis cerebellaris und des frontalen externen Liquorraumes. Die Vorderhorn-Hinterhorn-Ratio blieb konstant. Anschließend wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um unter den Hirnstrukturen ähnliches Wachstumsverhalten zu identifizieren (Tabelle 3). Die höchste Korrelation zeigte sich zwischen dem Vermis cerebellaris und dem FOD und BPD und zwischen dem CC und dem FOD. Korrelationen zwischen der Hypophyse bzw. dem Nervus opticus und anderen Hirnstrukturen waren kleiner als 0,4 und sind nicht dargestellt.

Tabelle 2: Normalisierte Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

Alter (Wochen)	0 – 3 (n=62)	3 – 11 (n=23)	11 – 31 (n=25)	31 – 50 (n=21)
Vorderhorn-Hinterhorn-Ratio	0.3525 \pm 0.022 (0.29 – 0.41)	0.3564 \pm 0.022 (0.30 – 0.39)	0.3494 \pm 0.027 (0.30 – 0.41)	0.3498 \pm 0.035 (0.29 – 0.40)
Corpus callosum	0.3940 \pm 0.025 (0.35 – 0.47)	0.3835 \pm 0.023 (0.33 – 0.44)	0.3662 \pm 0.016 (0.34 – 0.40)	0.3772 \pm 0.027 (0.33 – 0.43)
Vermis cerebelli	0.2316 \pm 0.023 (0.19 – 0.31)	0.2482 \pm 0.018 (0.22 – 0.28)	0.2924 \pm 0.036 (0.22 – 0.37)	0.2849 \pm 0.029 (0.24 – 0.36)
Pons	0.1315 \pm 0.009 (0.11 – 0.15)	0.1242 \pm 0.009 (0.10 – 0.14)	0.1203 \pm 0.009 (0.10 – 0.15)	0.1200 \pm 0.010 (0.09 – 0.13)
Mesencephalon	0.1228 \pm 0.009 (0.10 – 0.15)	0.1139 \pm 0.006 (0.10 – 0.13)	0.1063 \pm 0.007 (0.09 – 0.12)	0.1009 \pm 0.006 (0.09 – 0.12)
Medulla oblongata	0.1014 \pm 0.008 (0.08 – 0.12)	0.0971 \pm 0.007 (0.08 – 0.11)	0.0921 \pm 0.007 (0.08 – 0.11)	0.0919 \pm 0.007 (0.08 – 0.11)
Hypophyse	0.0426 \pm 0.007 (0.03 – 0.06)	0.0375 \pm 0.007 (0.03 – 0.06)	0.0336 \pm 0.004 (0.02 – 0.04)	0.0343 \pm 0.006 (0.02 – 0.05)
Nervus opticus	0.0190 \pm 0.002 (0.01 – 0.02)	0.0179 \pm 0.001 (0.01 – 0.02)	0.0160 \pm 0.002 (0.01 – 0.02)	0.0143 \pm 0.002 (0.01 – 0.02)
Frontaler ELR	0.0303 \pm 0.016 (0.01 – 0.07)	0.0438 \pm 0.019 (0.02 – 0.08)	0.0471 \pm 0.021 (0.02 – 0.09)	0.0438 \pm 0.022 (0.01 – 0.09)

Tabelle 2: Normalisierte Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung ($\pm 1SD$);

ELR = externer Liquorraum; modifiziert nach Promnitz et al.⁴⁸.

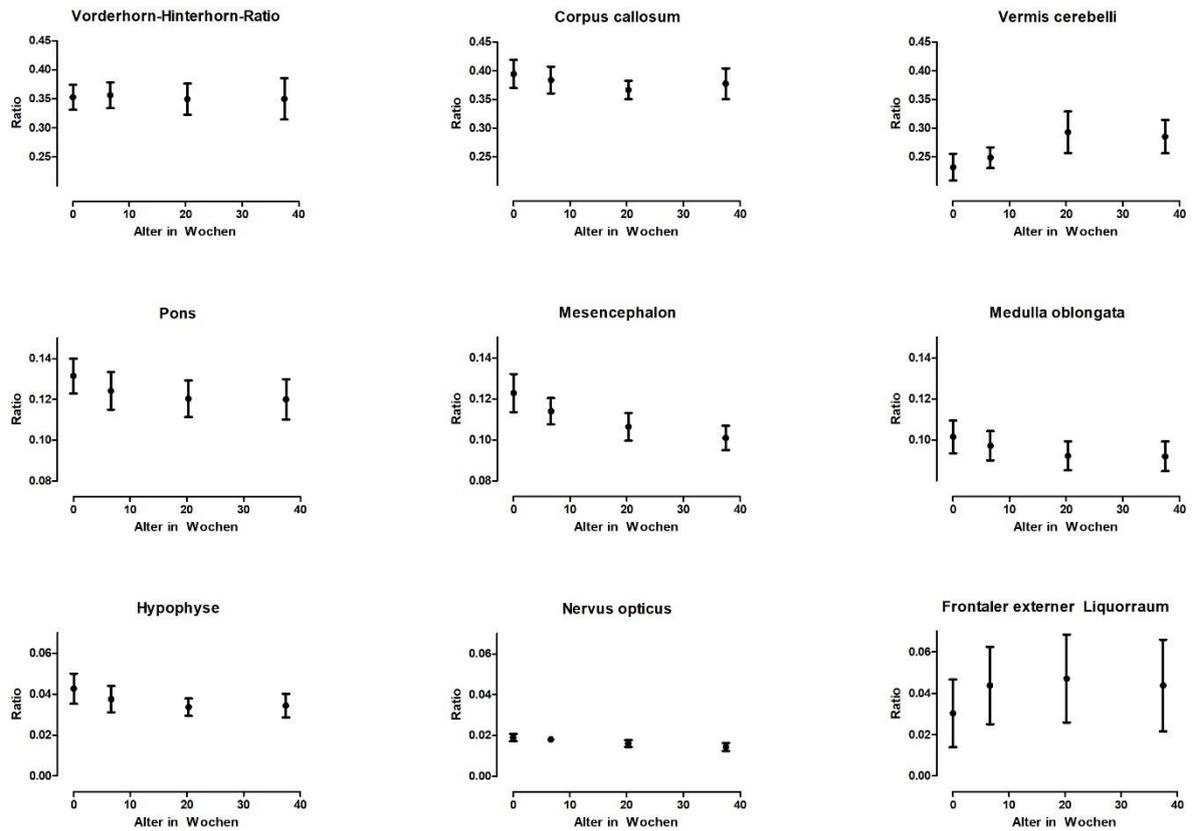


Abbildung 4: Normalisierte Größe der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung ($\pm 1SD$); modifiziert nach Promnitz et al.⁴⁸

Tabelle 3: Spearman-Korrelationen der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr

	Alter	FOD	BPD	Vermis	CC	Pons	Mes.	MO
Alter	1	0.889	0.905	0.881	0.738	0.652	0.345	0.663
FOD	0.889	1	0.840	0.857	0.832	0.737	0.490	0.678
BPD	0.905	0.840	1	0.872	0.693	0.661	0.287	0.670
Vermis	0.881	0.857	0.872	1	0.708	0.751	0.405	0.673
CC	0.738	0.832	0.693	0.708	1	0.641	0.496	0.601
Pons	0.652	0.737	0.661	0.751	0.641	1	0.510	0.647
Mes.	0.345	0.490	0.287	0.405	0.496	0.510	1	0.387
MO	0.663	0.678	0.670	0.673	0.601	0.647	0.387	1

Tabelle 3: Spearman-Korrelationen der Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr; FOD = Frontookzipitaler Durchmesser, BPD = Biparietaler Durchmesser, Vermis = Vermis cerebelli, CC = Corpus callosum, Mes = Mesencephalon, MO = Medulla oblongata; modifiziert nach Promnitz et al.⁴⁸

Verteilung der angeborenen Fehlbildungen des Corpus callosum

Eingeschlossen wurden 23 Kinder (52% weiblich, 48% männlich) mit einem Durchschnittsalter von 3,8 Jahren (0,7 bis 9,7 Jahre) zur letzten Untersuchung. Ein Kind mit normalem Outcome war „lost to follow-up“ ab einem Alter von 1,1 Jahren. 18 Kinder erhielten eine postnatale MRT-Untersuchung, die Eltern von fünf Kindern lehnten diese Bildgebung ab, sodass lediglich Ultraschalluntersuchungen erfolgten.

Bei zehn der Kinder lag eine cACC vor, je vier Kinder hatten eine pACC, ACC + MF oder ACC + MF + Zyste, ein Kind hatte eine HCC.

Assoziierte ZNS-Fehlbildungen wie Heterotopien der grauen Substanz, Polymikrogyrien oder Pachygyrien zeigten sich bei fünf der 23 Kinder, von denen vier zusätzlich eine interhemisphärische Zyste aufwiesen. Andere ZNS-Malformationen wie Hippocampus-Malrotation, Hypothalamusfusion oder Gyrus cinguli-Agenesie waren bei drei der 23 Kinder nachweisbar.

Während der Schwangerschaft war bei jedem Kind eine Ultraschalluntersuchung erfolgt, 12 Kinder waren zusätzlich mittels MRT untersucht worden. Die pränatale Diagnose konnte bei 14 von 23 Kindern bestätigt werden (61%) und musste bei neun (39%) korrigiert werden.

Outcome bei angeborener Fehlbildung des Corpus callosum

15 von 23 Kindern wiesen im Nachverfolgungszeitraum eine normale Entwicklung auf, fünf zeigten sich moderat entwicklungsverzögert und drei waren schwer entwicklungsverzögert. Alle Kinder mit pACC zeigten ein normales Outcome, des Weiteren ergab sich kein Zusammenhang zwischen Subgruppe und Outcome. Eine Entwicklungstestung mittels Bayley-Scales wurde bei 13 Kindern durchgeführt und erbrachte eine im Durchschnitt normale Entwicklung mit einem Durchschnittswert von 87 (55-120). Eine Intelligenztestung erfolgte bei acht Kindern und konnte bei sieben ausgewertet werden. Drei der Kinder wiesen einen normalen IQ auf, zwei zeigten sich moderat und zwei schwer entwicklungsverzögert. Die Sprachentwicklung konnte bei 17 Kindern beurteilt werden, wobei elf von 17 eine normale Entwicklung hatten und sechs sich moderat sprachentwicklungsverzögert zeigten. Bei keinem der Kinder lag eine schwere Sprachentwicklungsverzögerung vor. 16 der 23 Kinder entwickelten sich motorisch normal und sieben hatten eine moderate motorische

Entwicklungsverzögerung, zumeist wegen eines verminderten Muskeltonus oder des Bedarfs an Orthesen bzw. Physiotherapie. Bei keinem Kind lag eine schwere motorische Entwicklungsverzögerung vor. Die Entwicklung ist in Tabelle 4 abgebildet.

Tabelle 4: Outcome der Kinder mit Corpus callosum-Fehlbildung

Untergruppen	cACC	pACC	ACC + MF	ACC + MF + Zyste	HCC
Generelle Entwicklung					
Anzahl	10	4	4	4	1
Alter	6,0 (0,7-9,7)	2,3 (1,1-5,4)	2,5 (2,0-3,6)	3,0 (1,0-3,6)	4,7
Normal	5	4	3	3	0
Moderate Verzögerung	3	0	1	1	0
Schwere Verzögerung	2	0	0	0	1
Motorische Entwicklung					
Normal	7	4	2	3	0
Muskuläre Hypotonie	3	0	2	1	1
Anzahl (Alter > 10 Monate)	9	3	4	3	1
Alter freies Laufen	15 (11-30)	15 (13-18)	17 (13-19)	16 (14-20)	22
Sprachentwicklung					
Anzahl	8	2	3	3	1
Normal	4	2	2	3	0
Moderate Verzögerung	4	0	1	0	1
Keine Sprache	0	0	0	0	0
Intelligenz					
Anzahl	5	1	0	1	0
IQ	72 (50-102)	108		100	

Tabelle 4: Outcome der Kinder mit Corpus callosum (CC)-Fehlbildung; Alter in Monaten als Mittelwert und Altersspanne, Intelligenzquotient (IQ) als Mittelwert und Wertspanne; cACC = isolierte komplette CC-Agenesie, pACC = isolierte partielle CC-Agenesie, ACC + MF = CC-Agenesie mit assoziierten ZNS-Malformationen, ACC + MF + Zyste = CC-Agenesie mit assoziierten ZNS-Malformationen sowie einer intrahemisphärischen Zyste, HCC = CC-Hypoplasie; modifiziert nach Raile et al ⁵³.

Genetische Untersuchungen bei angeborener Fehlbildung des Corpus callosum

Eine Karyotypisierung war bei zwölf der 23 Kinder durchgeführt worden, hatte jedoch keine Auffälligkeiten erbracht. Bei dreizehn Kindern war eine Array CGH durchgeführt worden, welche Auffälligkeiten bei drei Kindern lieferte. Ein Kind mit schwerer Entwicklungsverzögerung wies eine de novo 3q13.31-Deletion auf. Ein Kind mit normalem IQ bei pACC zeigte eine paternal-vererbte 12q21.31-Deletion (CC-Status des Vaters unbekannt), ein Kind mit ebenfalls normalem IQ mit ACC + MF + Zyste zeigte eine

11q22.1-Deletion, eine 11q24.1-Duplikation und eine 19q13.31-Duplikation, wobei die Eltern eine Testung ihrerseits ablehnten.

Drei Kinder mit fazialer Dymorphie, eines davon mit 3q13.31-Deletion, ohne finale genetische Diagnose zeigten eine Entwicklungsverzögerung.

Verteilung der Patientinnen und Patienten mit Spina bifida

Von den 265 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit SB waren 117 weiblich (44%) und 148 männlich (56%). Bei 206 (78%) lag eine SBA vor, bei 59 (22%) eine SBO. 50% der Patientinnen und Patienten hatte eine lumbale anatomische Läsionshöhe, 39% eine sakrale und 11% eine thorakale. 188 kraniale MRT- (157 SBA und 31 SBO) und 184 spinale MRT-Untersuchungen (125 SBA und 59 SBO) wurden ausgewertet.

Spinale MRT-Untersuchungen bei Spina bifida

Es zeigte sich, dass die Läsionshöhe bei SBO signifikant niedriger lag (53% sakral) als bei SBA (52% lumbal). 96% der Patientinnen und Patienten mit SBA hatten eine Myelomeningozele und nur 1% eine Meningozele. Bei Patientinnen und Patienten mit SBO lagen verschiedene Formen vor und es traten Tethered cord, intraspinale Lipome beziehungsweise Kombinationen davon auf. Andere Anomalien wie Syringomyelie, Diastematomyelie, Diplomyelie, intraspinale Lipome, Epidermoid und Meningomyelozele traten in beiden Gruppen auf. Es ergab sich kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen Läsionshöhe und Art der Läsion.

Kraniale MRT-Untersuchungen bei Spina bifida

Patientinnen und Patienten mit SBO hatten nur selten kraniale Fehlbildungen, wohingegen alle Patientinnen und Patienten mit SBA-Fehlbildungen aufwiesen. 92% der Patientinnen und Patienten mit SBA, aber nur 6% mit SBO hatten einen Hydrocephalus, welcher in 99% der Fälle mittels eines Shunts drainiert wurde. Sowohl Chiari II-Malformationen als auch Pons- oder Mesencephalon-Hypoplasien zeigten sich deutlich häufiger bei Patientinnen und Patienten mit SBA. Ebenso war der Schweregrad der Chiari II-Malformation, der mittels Kleinhirntonsillen-Tiefstand gemessen wurde, bei Patientinnen und Patienten mit SBA größer. Medulläres Kinking bestand nur bei

Vorliegen einer Chiari II-Malformation. Ein signifikanter Zusammenhang konnte für die Läsionshöhe und Pons- bzw. Mesencephalon-Hypoplasie sowie für Pons-Hypoplasie und Ausmaß des Kleinhirntonsillen-Tiefstandes nachgewiesen werden.

Das Tectum zeigte sich in einigen Fällen weder normal noch klassisch schnabelförmig konfiguriert, sondern konnte ganz verschiedenartig ausgebildet sein. Es gab keine Fälle von cACC, jedoch häufig pACC und HCC. Am häufigsten betroffen waren das Splenium (54%) und der Truncus (45%), seltener Rostrum (28%) und Genu (23%).

Fossa posterior-Anomalien wurden mittels CBA, TBA und TKA im Vergleich mit einer Kontrollgruppe untersucht. Die Verteilung der Messwerte zeigte sich in der Spearman-Korrelationsanalyse altersunabhängig (CBA mit $r=0,110$, $p=0,21$; TBA mit $r=0,009$, $p=0,92$ und TKA mit $r=0,162$, $p=0,07$). Die Werte von TBA und TKA, nicht aber des CBA unterschieden sich zwischen Kontrollgruppe und SB signifikant.

Kognitives Outcome bei Spina bifida

Insgesamt bestand ein unterdurchschnittliches IQ-Niveau bei fast der Hälfte der Patientinnen und Patienten mit SBA (44% KABC, 49% WISC-IV/WAIS-IV). Bei den Patientinnen und Patienten mit SBO zeigte lediglich ein Patient einen reduzierten IQ (WISC-IV/WAIS-IV), welcher ebenso der einzige Patient mit SBO war, der verschiedene Hirnfehlbildungen (Shunt-pflichtiger Hydrozephalus, Chiari II-Malformation, Pons- und Mesencephalon-Hypoplasie) aufwies. Die Testergebnisse im WISC-IV bzw. WAIS-IV für Sprachverständnis ($p=0,037$), wahrnehmungsgebundenes logisches Denken ($p=0,024$), Verarbeitungsgeschwindigkeit ($p=0,003$) und Gesamt-IQ ($p=0,011$) unterschieden sich signifikant zwischen Patientinnen und Patienten mit SBA und SBO. Das Defizit in Verarbeitungsgeschwindigkeit korrelierte mit der Läsionshöhe ($p=0,04$). Weil lediglich ein SBO-Patient Hirnfehlbildungen mit kognitiver Einschränkung aufwies, wurde der Zusammenhang von kognitiver Beeinträchtigung und dem Vorliegen von Hirnfehlbildungen ausschließlich anhand von Patientinnen und Patienten mit SBA überprüft. Es ergaben sich signifikante Unterschiede für kognitive Fähigkeiten in Abhängigkeit des Vorliegens von Stenogyrien, Mittelhirnfehlbildungen, Hydrozephalus und CC-Fehlbildungen.

5. Diskussion

Normwerte von Hirnstrukturen

Es wurden Referenzwerte für Größe und relative Größe der biometrischen Hirnmaße und 14 Hirnstrukturen des kindlichen Gehirns im ersten Lebensjahr sowie Korrelationen dieser Strukturen beschrieben. Da diese Referenzwerte mittels linearer Messverfahren bestimmt wurden, lassen sie sich einfach reproduzieren und stellen somit eine effiziente Alternative zu den aufwändigeren volumetrischen Methoden dar. Durch den Vergleich mit diesen absoluten und relativen Größen lassen sich MRT-Befunde quantitativ einordnen, außerdem lässt sich hierdurch das Wachstumsverhalten von Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr besser nachvollziehen.

Bisher bestehen nur wenige Normwerte, gelegentlich stammen sie lediglich aus in utero- oder Ultraschall-Untersuchungen. Die ermittelten Größen des FOD und des BPD (37. und 38. SSW) sowie des Vermis cerebelli (40. SSW) stimmten mit Werten aus MRT-Untersuchungen gleichaltriger Föten überein, jedoch ermittelte die vorliegende Studie für die Länge des CC kleinere Werte^{50, 54}. Verglichen mit einer Studie, welche das Wachstum des CC im ersten Lebensjahr untersuchte, ließen sich für die Werte ‚Gesamtlänge‘, ‚Genu‘, ‚Truncus‘, Splenium und ‚CC-ratio‘ kleinere Werte beschreiben¹⁹. Lediglich zeigten sich für das Splenium in den ersten zwei Lebensmonaten größere Werte. Angesichts der größeren Anzahl an Messwerten ist jedoch von zuverlässigen Daten auszugehen. Dass die das CC betreffenden Maße aus einer Autopsie-Studie im Alter von 38 bis 42 SSW kleiner ausfielen, kann auf ein postmortales Schrumpfen der Präparate zurückgeführt werden⁶. Allenfalls ein kleiner Größenunterschied bestand zwischen der Länge des CC aus drei pränatal durchgeführten Ultraschall-Untersuchungen nahe des errechneten Geburtstermins und der hier ermittelten Länge⁵⁵⁻⁵⁷. Neuere Studienergebnisse mittels dreidimensionaler Ultraschall-Untersuchungen erbrachten übereinstimmende Werte für die Länge des CC, Genu und Truncus und lediglich bezüglich des Spleniums etwas kleinere, was sich durch die Messmethode in paralleler Linie zur CC-Länge erklären lässt⁵⁸.

Die ermittelten Werte bezüglich der Vorderhorn-Hinterhorn-Ratio lagen unterhalb vorbeschriebener Werte für Individuen mit leichtem Hydrozephalus, zeigten sich sonst allerdings ebenso etwas kleiner als zuvor für gesunde pädiatrische Populationen berichtete Werte^{52, 59}.

Die beschriebenen Werte bezüglich Pons und Hypophyse sowie Mesencephalon im ersten halben Lebensjahr waren im Vergleich zu MRT-Befunden größer, Werte bezüglich Mesencephalon im zweiten halben Lebensjahr waren kleiner^{20, 49}. Die beschriebene Größe des tegmentovermalen Winkels sollte weniger als 40 Grad betragen, welches für die hier ermittelten Werte zutrifft⁵⁰.

Es konnte gezeigt werden, dass nur der Vermis cerebelli und der frontale externe Liquorraum im Verhältnis zum FOD keine relative Größenabnahme aufwiesen. Der Vergleich der ermittelten Wachstumsmuster mit Ergebnissen aus volumetrischen MRT-Messungen erbrachte eine Übereinstimmung des fast linearen Wachstumsverhaltens der Medulla oblongata und des nicht signifikanten Wachstums des Mesencephalons, jedoch zeigte sich anstelle des logarithmischen ein fast lineares Wachstum des Pons und anstelle des linearen ein logarithmisches Wachstum des Vermis cerebelli während des ersten Lebensjahres⁶⁰.

Optimal wäre die Bestimmung der Referenzwerte anhand von asymptomatischen Probandinnen und Probanden gewesen, welche sich bei Kindern im ersten Lebensjahr unter anderem auf Grund des Bedarfes einer Sedierung zur Durchführung einer MRT jedoch verbietet. Nichtsdestotrotz handelt es sich um das größte bislang untersuchte Kollektiv für Referenzwerte während des ersten Lebensjahres.

Die beschriebene Studie ist die erste, die all die Messwerte anhand derselben Studienpopulation beschreibt. Die Daten eignen sich als Standardwerte für die quantitative MRT-Befundung für vier verschiedene Altersgruppen während des ersten Lebensjahres. Durch die Angabe der Standardabweichung ergibt sich auch ein oberer und ein unterer Grenzwert. Wegen der Unterschiede kindlicher Gehirne wird eine ausschließliche quantitative Vermessung sicher nicht die qualitative Begutachtung durch erfahrene Neuroradiologinnen und Neuroradiologen ersetzen können, aber die Kenntnis von Normwerten und damit die Objektivierung von Auffälligkeiten sollte eine neuroradiologische Befundung in vielen Fällen verbessern. Die ermittelten Messwerte sollten sowohl im klinischen als auch im Forschungssetting Anwendung finden.

Corpus callosum-Fehlbildungen

Es wurde das Outcome von Kindern mit angeborener Fehlbildung des CC anhand eines Kollektives beschrieben, welches standardisiert und größtenteils seit der Pränatalberatung in einem spezialisierten Zentrum von einer Neuropädiaterin untersucht

wurde. Das Follow-up umfasste, sofern die Erziehungsberechtigten allen Untersuchungen zugestimmt hatten, eine regelmäßige Entwicklungsdiagnostik, genetische Testung und Bildgebung. Bei älteren Studien mit teilweise größeren Zahlen an Patientinnen und Patienten rekrutierten sich die Kollektive aus unterschiedlichen Zentren mit unterschiedlichen Nachsorgestrategien ⁶¹. Die CC-Fehlbildung der hier beschriebenen Kinder bestand entweder isoliert oder war mit weiteren ZNS-Malformationen beziehungsweise interhemisphärischer Zystenbildung assoziiert. Die Diagnose war in der Mehrheit der Fälle (21 von 23) bereits in utero gestellt worden, musste jedoch trotz Durchführung einer fetalen MRT-Untersuchung bei 12 der 23 Kinder (in 39 Prozent der Fälle) postnatal korrigiert werden. Dass die Durchführung einer fetalen MRT-Untersuchung exaktere Ergebnisse liefern kann als die ausschließliche Ultraschalluntersuchung war bereits in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt worden, jedoch zeigte sich mit 61% in der hier vorliegenden Untersuchung eine geringere Konkordanz als zum Beispiel 91% bei Turkyilmaz et al ⁶².

Bei knapp zwei Drittel (65 Prozent) der Kinder, sechs davon mit zusätzlicher ZNS-Fehlbildung beziehungsweise interhemisphärischer Zystenbildung, bestand ein normales Outcome, womit ein vorbeschrieben mehrheitlich normales Outcome bestätigt werden konnte ⁶¹. Dass betroffene Kinder trotz assoziierter ZNS-Fehlbildungen ein überwiegend normales Outcome hatten, war in Anbetracht vorhandener Daten dennoch überraschend ³³. Zukünftige Studien sollten dies insbesondere im Hinblick auf das niedrige Durchschnittsalter und die kleine Fallzahl der hier beschriebenen Kinder weiter beleuchten.

Die zwei Kinder mit isolierter CC-Fehlbildung, die eine schwere Entwicklungsverzögerung aufwiesen, zeigten beide faziale Dymorphie-Stigmata ohne endgültige genetische Diagnose. Beide konnten jedoch laufen und kommunizieren.

Die genetische Untersuchung der Kinder erbrachte lediglich eine bereits bekannte Mikrodeletion (3q13.31), das betroffene Kind war, konsistent mit Vorbeobachtungen, in allen Bereichen entwicklungsverzögert ⁶³. Dass es sich bei diesem Kind um das einzige Kind mit CC-Hypoplasie handelt, bekräftigt die Hypothese von Bodensteiner et al., dass diese Fehlbildung ein Risikofaktor für ein schlechteres Outcome sein könnte ⁶⁴. Daten bezüglich des Outcomes der anderen Subgruppen zum Vergleich stehen bislang nicht zur Verfügung. Empfehlenswert erscheinen bei Kindern mit CC-Fehlbildungen die

konsequente genetische Testung inklusive Karyotypisierung und Array CGH-Analyse sowie gegebenenfalls im weiteren Verlauf gezielte genetische Untersuchungen beziehungsweise Next-generation-Sequenzierung.

Übereinstimmend mit einer Studie von Romaniello et al. zeigte sich, dass die kognitive stärker als die motorische Entwicklung durch eine CC-Fehlbildung beeinträchtigt ist ³³. Eine Testung des IQ erfolgte bei sieben der Kinder, wobei ein Durchschnittswert von 72 bei einer Spannweite von 50 bis 108 ermittelt werden konnte. Bemerkenswert war hierbei ein Kind mit Pachygyrie und interhemisphärischer Zyste, welches einen IQ von 100 aufwies.

Limitierend bezüglich der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse ist zum einen die geringe Fallzahl insgesamt, zum anderen zeigte sich eine Altersdifferenz, sodass Kinder mit normaler Entwicklung zum Zeitpunkt der letztmaligen Untersuchung jünger waren als entwicklungsverzögerte Kinder. Junge normal entwickelte Kinder könnten somit theoretisch zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Entwicklungsverzögerung entwickeln, was angesichts bekannter und nachverfolgter Patientinnen und Patienten jedoch nicht sehr wahrscheinlich erscheint.

Die Daten bestätigen das überwiegend normale Outcome der Patientinnen und Patienten mit pränatal diagnostizierter CC-Fehlbildung, weisen jedoch auch darauf hin, dass die Vorhersage des individuellen Outcomes Ärztinnen und Ärzte weiterhin vor eine Herausforderung stellt und der Bedarf an prospektiven Studien angesichts dieser Unsicherheit, die häufig zu Schwangerschaftsabbrüchen führt, hoch ist.

Hirnfehlbildungen und Outcome bei Spina bifida

Es wurde der radiologische Phänotyp sowie das Outcome eines Kollektivs von 265 Patientinnen und Patienten mit SB beschrieben. Bei allen Patientinnen und Patienten mit SBA bestanden zusätzliche Hirnfehlbildungen (mehrheitlich unter anderem eine Chiari-Malformation), wohingegen nur ein Patient mit SBO von mehreren Hirnfehlbildungen betroffen war. Daher sollte frühzeitig mittels pränatalem Ultraschallscreening nach einer Chiari-Malformation Ausschau gehalten werden, welche mehr als spinale Abnormalitäten Hinweise auf das Vorliegen einer SBA und somit ein potenziell schlechtes Outcome liefern kann ⁶⁵. Eine Multicenter-Studie ermittelte ohne Aufschlüsselung in SBA und SBO

eine pränatale Detektionsrate von durchschnittlich 68%, welche je nach Zentrum zwischen 33 und 100% betrug⁶⁶. Eine pränatale Ultraschallstudie umfasste zu 93% SBA und lediglich zu sieben Prozent SBO, was angesichts der mehrheitlich fehlenden Hirnfehlbildungen sowie der im vorliegenden Kollektiv beschriebenen niedrigeren Prävalenz von 22% plausibel erscheint⁶⁷. Somit kann vermutet werden, dass die Detektionsrate der SBO, gegebenenfalls auch auf Grund von asymptomatischen Verläufen, deutlich unterhalb der von SBA liegt.

Häufige mit SBA einhergehende Hirnfehlbildungen sind Hydrozephalus, Chiari-Malformation, Pons- und Mesencephalon-Hypoplasie, Stenogyrie, Heterotypien, Myelinisierungsstörung, Septum-Pellucidum-Agenesie sowie Fehlbildung des CC. Ein im Vergleich zu gesunden Kindern reduziertes kognitives Outcome konnte bei Kindern mit SB im Alter von vier bis 14 Jahren nachgewiesen werden⁶⁸. Insbesondere mit SB assoziierte CC-Fehlbildungen oder Hydrozephalus werden häufig als hierfür ursächlich angesehen⁶⁹. Die vorliegende Studie zeigt, dass Patientinnen und Patienten mit SBA verglichen mit SBO oder gesunden Probandinnen und Probanden sowohl einen niedrigeren Gesamt-IQ als auch niedrigere Testwerte in den meisten Untertests des WISC-IV/WAIS-IV und KABC aufweisen.

Bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten mit SBA bestand ein Hydrozephalus und dieser konnte mit einem schlechteren Abschneiden bei Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenem logischen Denken sowie einem reduzierten Gesamt-IQ assoziiert werden. Nur vier Prozent der Patientinnen und Patienten mit SBA hatten ein normal konfiguriertes CC. Es traten HCC und pACC auf, cACC kam im SB-Kollektiv entgegen vorbeschriebenen Daten nicht vor, was gegebenenfalls auf eine bessere Bildqualität oder die Ergänzung von Diffusions-Tensor-Imaging-Sequenzen zurückzuführen ist⁷⁰. Am häufigsten zeigte sich eine pACC, wobei meist das Splenium (54%), gefolgt von Truncus (45%), Rostrum (28%) und Genu (23%) betroffen war. Sowohl HCC als auch pACC waren mit einem reduzierten kognitiven Outcome assoziiert, unabhängig von der betroffenen CC-Region. HCC hatte eher einen Effekt auf Sprachverständnis und den Gesamt-IQ und pACC auf das Arbeitsgedächtnis. Das Vorliegen einer Stenogyrie war signifikant mit einem reduzierten Gesamt-IQ sowie mit einem schlechteren Abschneiden in allen kognitiven Untertests des WISC-IV/WAIS-IV korreliert. Auch Fehlbildungen im Bereich von Pons und Mesencephalon scheinen einen Zusammenhang mit dem kognitiven Outcome aufzuweisen. So ergaben sich

Zusammenhänge mit dem Gesamt-IQ, mit Defiziten im Sprachverständnis sowie bei intellektuellen Fähigkeiten. Der Zusammenhang des reduzierten Gesamt-IQ mit Hypoplasie des Hirnstamms, allerdings anhand von Individuen mit Autismus-Spektrum-Störung, wurde bereits von Hashimoto et al. beschrieben ⁷¹. Ob und inwiefern die einzelnen Fehlbildungen ursächlich am reduzierten kognitiven Outcome sind, ist jedoch weiterhin nicht vollständig geklärt und sollte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Um den Zusammenhang einzelner Fehlbildungen mit Outcome-Parametern zu eruieren, bedürfte es jedoch größerer Stichprobengrößen, auch sollten zukünftige Studien anhand eines prospektiven Studiendesigns auch sozioökonomische Einflussfaktoren bei SB nicht außen vorlassen.

Es konnte gezeigt werden, dass Hirnfehlbildungen mehrheitlich gemeinsam mit SBA und weniger mit SBO auftreten und häufig mit einem reduzierten kognitiven Outcome assoziiert sind. Diese Erkenntnis kann hilfreich für die Pränatalberatung betroffener Eltern sein, wobei die individuelle Prognose einzelner Befunde Stoff für zukünftige Forschungsvorhaben liefert.

Schlussfolgerung

Es wurden Messwerte ermittelt, welche als Referenzwerte für Hirnstrukturen im ersten Lebensjahr dienen sowie zu einem besseren Verständnis von deren Wachstumsverhalten beitragen. Des Weiteren wurde das Outcome der verschiedenen angeborenen Fehlbildungen des CC beschrieben, welches trotz Vorliegen assoziierter Hirnfehlbildungen normal sein kann. Außerdem wurde ein Kollektiv mit SB ausgewertet, bei dem das Vorliegen assoziierter Hirnfehlbildungen meist mit einem reduzierten Outcome assoziiert ist. Die individuelle Prognose bei beiden Kollektiven bleibt jedoch schwierig abzuschätzen, sodass weiterhin häufig Schwangerschaften abgebrochen werden dürften. Zukünftige Studienvorhaben sollten prospektiv und anhand größerer Kollektive die Rolle der einzelnen Fehlbildungen aufarbeiten und hierbei sollte der quantitative Vergleich mit Normwerten erfolgen. Ebenso sollten weitere Studienvorhaben ursächliche Faktoren adressieren, um noch mehr präventiv agieren zu können. Insbesondere bei Fehlbildungen des CC scheinen auch genetische Syndrome eine Rolle zu spielen, weshalb Betroffenen eine genetische Testung angeboten werden sollte. Ein Augenmerk sollte abschließend auf den Stellenwert von individueller Diagnostik,

Förderung, Hilfsmittelversorgung und Therapie gelegt werden, welche Betroffene zum Beispiel in sozialpädiatrischen Zentren erfahren. Eine adäquate Versorgung kostet nicht nur Geld, sondern benötigt auch Zeit, was im Zuge der Ökonomisierung des Gesundheitssystems unbedingt Berücksichtigung finden muss.

6. Literaturverzeichnis

1. Weinstein DC, Hemmati-Brivanlou A. Neural induction. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999;15:411-33. doi:10.1146/annurev.cellbio.15.1.411
2. Smith JL, Schoenwolf GC. Neurulation: coming to closure. *Trends Neurosci* 1997;20:510-7. doi:10.1016/s0166-2236(97)01121-1
3. Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5th ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012, p. 13.
4. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000;123 (Pt 7):1293-326.
5. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:287-99. doi:10.1038/nrn2107
6. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *The Journal of comparative neurology* 1968;132:45-72. doi:10.1002/cne.901320103
7. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR American journal of roentgenology* 1988;151:171-9. doi:10.2214/ajr.151.1.171
8. Richards LJ, Plachez C, Ren T. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clinical genetics* 2004;66:276-89. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00354.x
9. Gobius I, Morcom L, Suarez R, Bunt J, Bukshpun P, Reardon W, Dobyns WB, Rubenstein JL, Barkovich AJ, Sherr EH, Richards LJ. Astroglial-Mediated Remodeling of the Interhemispheric Midline Is Required for the Formation of the Corpus Callosum. *Cell reports* 2016;17:735-47. doi:10.1016/j.celrep.2016.09.033
10. Pujol J, Vendrell P, Junque C, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of neurology* 1993;34:71-5. doi:10.1002/ana.410340113
11. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, Hamer RM, Lin W, Gerig G, Gilmore JH. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 2008;28:12176-82. doi:10.1523/jneurosci.3479-08.2008
12. Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, Thilaganathan B, Papageorgiou AT. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:513-21. doi:10.1002/uog.12315
13. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:337.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.024
14. Manganaro L, Bernardo S, De Vito C, Antonelli A, Marchionni E, Vinci V, Saldari M, Di Meglio L, Giancotti A, Silvestri E, Catalano C, Pizzuti A. Role of fetal MRI in the evaluation of isolated and non-isolated corpus callosum dysgenesis: results of a cross-sectional study. *Prenat Diagn* 2017;37:244-52. doi:10.1002/pd.4990
15. Whitby EH, Paley MN, Smith MF, Sprigg A, Woodhouse N, Griffiths PD. Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2003;88:F203-8.
16. Yeh HR, Park HK, Kim HJ, Ko TS, Won HS, Lee MY, Shim JY, Yum MS. Neurodevelopmental outcomes in children with prenatally diagnosed corpus callosal abnormalities. *Brain & development* 2018;40:634-41. doi:10.1016/j.braindev.2018.04.012
17. Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World journal of radiology* 2014;6:895-906. doi:10.4329/wjr.v6.i12.895
18. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, Klein JC, Steinmetz H, Ziemann U. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci* 2007;27:12132-8. doi:10.1523/JNEUROSCI.2320-07.2007

19. Barkovich AJ, Kjos BO. Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:487-91.
20. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Kuroda Y. Development of the brainstem: assessment by MR imaging. *Neuropediatrics* 1991;22:139-46. doi:10.1055/s-2008-1071432
21. Ballardini E, Marino P, Maietti E, Astolfi G, Neville AJ. Prevalence and associated factors for agenesis of corpus callosum in Emilia Romagna (1981-2015). *European journal of medical genetics* 2018;61:524-30. doi:10.1016/j.ejmg.2018.06.004
22. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495-500. doi:10.1002/ajmg.a.32418
23. Chadie A, Radi S, Trestard L, Charollais A, Eurin D, Verspyck E, Marret S, Haute-Normandie Perinatal N. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatr* 2008;97:420-4. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00688.x
24. Fratelli N, Papageorghiou AT, Prefumo F, Bakalis S, Homfray T, Thilaganathan B. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2007;27:512-7. doi:10.1002/pd.1719
25. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Angulo A, Ramon Cerezo J. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. *Behavioural brain research* 1994;64:9-14.
26. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and foetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. Preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;doi:10.1002/uog.17404
27. Jeret JS, Serur D, Wisniewski KE, Lubin RA. Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. *Brain & development* 1987;9:255-64.
28. 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 connectivity* 2014;4:608-18. doi:10.1089/brain.2014.0237
29. Hannay HJ, Dennis M, Kramer L, Blaser S, Fletcher JM. Partial agenesis of the corpus callosum in spina bifida meningocele and potential compensatory mechanisms. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2009;31:180-94. doi:10.1080/13803390802209954
30. Cesaretti C, Nanni M, Ghi T, Parazzini C, Conte G, Contro E, Grisolia G, Righini A. Variability of Forebrain Commissures in Callosal Agenesis: A Prenatal MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:521-7. doi:10.3174/ajnr.A4570
31. Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. *Child: care, health and development* 2009;35:656-72. doi:10.1111/j.1365-2214.2009.00942.x
32. Siffredi V, Anderson V, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: a systematic review. *Developmental neuropsychology* 2013;38:36-57. doi:10.1080/87565641.2012.721421
33. Romaniello R, Marelli S, Giorda R, Bedeschi MF, Bonaglia MC, Arrigoni F, Triulzi F, Bassi MT, Borgatti R. Clinical Characterization, Genetics, and Long-Term Follow-up of a Large Cohort of Patients With Agenesis of the Corpus Callosum. *Journal of child neurology* 2017;32:60-71. doi:10.1177/0883073816664668
34. Ramelli G, Zanda N, Wyttenbach M, Bronz L, Schnider A. The prognosis of agenesis of the corpus callosum might mostly be favourable. *Swiss medical weekly* 2006;136:404-5. doi:2006/25/smw-11331
35. Siffredi V, Spencer-Smith MM, Barrouillet P, Vaessen MJ, Leventer RJ, Anderson V, Vuilleumier P. Neural correlates of working memory in children and adolescents with agenesis of the corpus callosum: An fMRI study. *Neuropsychologia* 2017;106:71-82. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.008
36. Adibpour P, Dubois J, Moutard ML, Dehaene-Lambertz G. Early asymmetric inter-hemispheric transfer in the auditory network: insights from infants with corpus callosum agenesis. *Brain structure & function* 2018;223:2893-905. doi:10.1007/s00429-018-1667-4
37. Siffredi V, Anderson V, McIlroy A, Wood AG, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. A Neuropsychological Profile for Agenesis of the Corpus Callosum? Cognitive, Academic, Executive, Social,

- and Behavioral Functioning in School-Age Children. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2018;24:445-55. doi:10.1017/s1355617717001357
38. Young CM, Folsom RC, Paul LK, Su J, Mangum RW, Brown WS. Awareness of consequences in agenesis of the corpus callosum: Semantic analysis of responses. *Neuropsychology* 2019;doi:10.1037/neu0000512
39. Paul LK, Schieffer B, Brown WS. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: narratives from the Thematic Appreciation Test. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 2004;19:215-25. doi:10.1016/s0887-6177(03)00024-6
40. Ruland AM, Berg C, Gembruch U, Geipel A. Prenatal Diagnosis of Anomalies of the Corpus Callosum over a 13-Year Period. *Ultraschall Med* 2016;37:598-603. doi:10.1055/s-0034-1399699
41. Papoulidis I, Sotiriadis A, Siomou E, Papageorgiou E, Eleftheriades M, Papadopoulos V, Oikonomidou E, Orru S, Manolakos E, Athanasiadis A. Routine use of array comparative genomic hybridization (aCGH) as standard approach for prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. Clinical experience of 1763 prenatal cases. *Prenat Diagn* 2015;35:1269-77. doi:10.1002/pd.4685
42. Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D, Duyme M. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:290-5. doi:10.1002/uog.8882
43. Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;135c:88-94. doi:10.1002/ajmg.c.30057
44. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:799-810. doi:10.1016/s1474-4422(13)70110-8
45. Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:221-42. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170354
46. Burro F, Cama A, Lertora V, Veneselli E, Rossetti S, Pezzuti L. Intellectual efficiency in children and adolescents with spina bifida myelomeningocele and shunted hydrocephalus. *Developmental neuropsychology* 2018;43:198-206. doi:10.1080/87565641.2018.1439035
47. Whalley HC, Wardlaw JM. Accuracy and reproducibility of simple cross-sectional linear and area measurements of brain structures and their comparison with volume measurements. *Neuroradiology* 2001;43:263-71. doi:10.1007/s002340000437
48. Promnitz G, Schneider J, Mohr N, Spors B, Kaindl AM. Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life. *Pediatr Neonatol* 2022;63:255-61. doi:10.1016/j.pedneo.2021.11.013
49. Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, Brauner R, Rappaport R. Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated by magnetic resonance imaging in children. *Pediatric radiology* 1991;21:247-9. doi:10.1007/BF02018614
50. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, Chitayat D, Halliday W, Pantazi S, Gundogan M, Laughlin S, Ryan G. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q* 2007;23:211-23. doi:10.1097/RUQ.0b013e31814b162c
51. 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;63:295-302. doi:10.1111/dmcn.14717
52. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatric neurosurgery* 1998;29:245-9. doi:10.1159/000028730
53. Raile V, Herz NA, Promnitz G, Schneider J, Tietze A, Kaindl AM. Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis. *Pediatr Neurol* 2020;112:47-52. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.013
54. Garel C, Delezoide V, Delezoide AL, Guibaud L, Sebag G, Gressens P, Elmaleh-Bergès M, Hassan M, Brisse H, Chantrel E. *MRI of the Fetal Brain: Normal Development and Cerebral Pathologies*. 1st ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012, p. 93. doi:10.1007/978-3-642-18747-6
55. Malingier G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR American journal of roentgenology* 1993;161:1041-3. doi:10.2214/ajr.161.5.8273605

56. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343-7. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00512.x
57. Cignini P, Padula F, Giorlandino M, Brutti P, Alfo M, Giannarelli D, Mastrandrea ML, D'Emidio L, Vacca L, Aloisi A, Giorlandino C. Reference charts for fetal corpus callosum length: a prospective cross-sectional study of 2950 fetuses. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014;33:1065-78. doi:10.7863/ultra.33.6.1065
58. Pashaj S, Merz E, Wellek S. Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:691-8. doi:10.1002/uog.12501
59. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Measurement of ventricular size: reliability of the frontal and occipital horn ratio compared to subjective assessment. *Pediatric neurosurgery* 1999;31:65-70. doi:10.1159/000028836
60. Choe MS, Ortiz-Mantilla S, Makris N, Gregas M, Bacic J, Haehn D, Kennedy D, Pienaar R, Caviness VS, Jr., Benasich AA, Grant PE. Regional infant brain development: an MRI-based morphometric analysis in 3 to 13 month olds. *Cereb Cortex* 2013;23:2100-17. doi:10.1093/cercor/bhs197
61. D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, Khalil A, Sagies TL, Malinger G, Leibovitz Z, Garel C, Moutard ML, Pilu G, Bhide A, Acharya G, Leombroni M, Manzoli L, Papageorghiou A, Prefumo F. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138:doi:10.1542/peds.2016-0445
62. Turkyilmaz G, Sarac Sivriköz T, Ertürk E, Özcan N, Tatlı B, Karaman B, Toksoy G, Kalelioglu İ H, Has R, Yuksel A. Utilization of neurosonography for evaluation of the corpus callosum malformations in the era of fetal magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:1472-8. doi:10.1111/jog.13995
63. Molin AM, Andrieux J, Koolen DA, Malan V, Carella M, Colleaux L, Cormier-Daire V, David A, de Leeuw N, Delobel B, Duban-Bedu B, Fischetto R, Flinter F, Kjaergaard S, Kok F, Krepischi AC, Le Caignec C, Ogilvie CM, Maia S, Mathieu-Dramard M, Munnich A, Palumbo O, Papadia F, Pfundt R, Reardon W, Receveur A, Rio M, Ronsbro Darling L, Rosenberg C, Sá J, Vallee L, Vincent-Delorme C, Zelante L, Bondeson ML, Annerén G. A novel microdeletion syndrome at 3q13.31 characterised by developmental delay, postnatal overgrowth, hypoplastic male genitals, and characteristic facial features. *J Med Genet* 2012;49:104-9. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100534
64. Bodensteiner J, Schaefer GB, Breeding L, Cowan L. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. *Journal of child neurology* 1994;9:47-9. doi:10.1177/088307389400900111
65. Chen FC, 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. doi:10.1055/s-0034-1399483
66. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, Tenconi R, Garcia-Minaur S, Zandwijken GR, Stoll C, Clementi M. 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. doi:10.1136/jms.7.4.169
67. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:899-903. doi:10.1002/uog.3865
68. Wills KE, Holmbeck GN, Dillon K, McLone DG. Intelligence and achievement in children with myelomeningocele. *J Pediatr Psychol* 1990;15:161-76. doi:10.1093/jpepsy/15.2.161
69. Hampton LE, Fletcher JM, Cirino PT, Blaser S, Kramer LA, Drake J, Dennis M. Hydrocephalus status in spina bifida: an evaluation of variations in neuropsychological outcomes. *J Neurosurg Pediatr* 2011;8:289-98. doi:10.3171/2011.6.Peds10584
70. 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 medical journal* 2014;35 Suppl 1:S57-63.
71. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kuroda Y. Brainstem and cerebellar vermis involvement in autistic children. *Journal of child neurology* 1993;8:149-53. doi:10.1177/088307389300800207

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gabriel Promnitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Entwicklung, Normwerte und Fehlbildungen von Strukturen des Zentralen Nervensystems am Beispiel von Corpus callosum-Fehlbildungen und Spina bifida / Development, standard values and malformations of central nervous system structures in the context of corpus callosum malformations and 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 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 der Betreuerin, 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 mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Gabriel Promnitz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Gabriel Promnitz, Joanna Schneider, Naomi Mohr, Birgit Spors, Angela M Kaindl; Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life, Pediatrics and Neonatology, 07. Februar 2022, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.11.013>

Beitrag im Einzelnen:

- Planung und Studiendesign zusammen mit Prof. A. Kaindl und Dr. J. Schneider, Literaturrecherche zur radiologischen Auswertung und zur Manuskripterstellung
- Planung der radiologischen Begutachtung zusammen mit Dr. B. Spors (Klinik für Radiologie, Kinderradiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin)
- Identifikation geeigneter MRT-Bildserien, Ein- beziehungsweise Ausschluss nach zusammen mit Prof. A. Kaindl und Dr. J. Schneider festgelegten Kriterien
- Datenerhebung: Selbständige Durchführung der Messungen unter Anleitung von Dr. B. Spors, Erfassung mittels Erhebungsbogen
- Datenauswertung: Auswertung nach Altersgruppen, Ermitteln der jeweiligen Werte für absolute und nach Normierung relative Größe, Korrelationsanalyse der relativen Größen
- Abbildung 1: Anteil 100%
- Abbildung 2: Anteil 100%
- Abbildung 3: Anteil 100%
- Tabelle 1: Anteil 100%
- Abbildung S1: Anteil 100%
- Manuskripterstellung und Evaluation der Korrekturen von Ko-Autoren
- Überarbeitung des Manuskripts im Verlauf des Review-Prozesses gemeinsam mit Dr. J. Schneider und Prof. A. Kaindl

Publikation 2: Vera Raile, Nina A Herz, Gabriel Promnitz, Joanna Schneider, Anna Tietze, Angela M Kaindl; Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis, Pediatric Neurology, 10. August 2020,

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.013>

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerhebung und -auswertung: Datenerfassung aus Krankenakten, Datenerfassung und Reevaluation von radiologischen Befunden zusammen mit Dr. Raile, Dateneingabe in Datenbank, Mitwirkung bei der Definition der Corpus callosum-Fehlbildungs-Subgruppen sowie der Datenauswertung
- Manuskripterstellung: Mitarbeit bei Erstellung des Manuskripts, kritische Überarbeitung und Korrektur des Manuskripts
- Abbildung 1B-G: Identifikation und Aufarbeitung von radiologischem Bildmaterial

Publikation 3: 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>.

Beitrag im Einzelnen:

- Datenerhebung und -auswertung: Datenerfassung aus Krankenakten, Dateneingabe in Datenbank, Erfassung der radiologischen Befunde mittels Erhebungsbogen, Auswertung der Daten
- Manuskripterstellung: Kritische Überarbeitung und Korrektur des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

9. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life

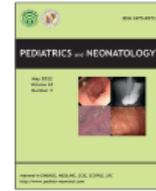
Gabriel Promnitz, Joanna Schneider, Naomi Mohr, Birgit Spors, Angela M Kaindl;
Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life, *Pediatrics and Neonatology*, 07. Februar 2022, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.11.013>



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: <http://www.pediatr-neonatol.com>



Original Article

Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life



Gabriel Promnitz^{a,b,1}, Joanna Schneider^{a,b,c,1}, Naomi Mohr^a, Birgit Spors^d, Angela M. Kaindl^{a,b,c,e,*}

^a Charité – Universitätsmedizin Berlin, Center for Chronically Sick Children, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany

^b Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Neurology, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany

^c Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

^d Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Radiology, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany

^e Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany

Received Nov 22, 2020; received in revised form Aug 4, 2021; accepted Nov 26, 2021

Available online 7 February 2022

Key Words

brain growth;
brain development;
corpus callosum;
imaging;
MRI

Background: Brain structures in the infant brain are investigated reliably using cranial magnetic resonance imaging. However, the lack of quantitative standard values for various brain regions results in data interpretation that is often subjective or based on small patient cohorts. The aim of this study was to create simple linear measurements to assess brain structures in infancy.

Methods: We assessed cranial magnetic resonance imaging sessions of 131 children without intracerebral pathology retrospectively for size of various brain structures throughout the first year of life.

Results: Standard values for the size and the growth rate of 14 brain structures including lateral ventricles, frontal subarachnoid space, pons, medulla oblongata, cerebellar vermis, pituitary gland, optical nerve, corpus callosum and the tegmento-vermian angle were defined.

Conclusion: Our study offers reference values for the biometric assessment of the infant brain.

Abbreviations: MRI, magnetic resonance imaging; CC, corpus callosum; BPD, biparietal diameter; SAS, subarachnoid space; FOD, fronto-occipital diameter; PG, pituitary gland; TVA, tegmento-vermian angle; ON, optical nerve; FOR, fronto-occipital horn ratio.

* Corresponding author. Pediatric Neurology and Center for Chronically Sick Children, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany.

E-mail address: angela.kaindl@charite.de (A.M. Kaindl).

¹ equally responsible for the work described in this paper.

<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.11.013>

1875-9572/ Copyright © 2022, Taiwan Pediatric Association. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Especially in children with multiple brain malformations, it is essential to know the normal absolute and relative size of brain structures.

Copyright © 2022, Taiwan Pediatric Association. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Cranial magnetic resonance imaging (MRI) is the most exact non-invasive technique to assess structures of the developing brain.¹ It not only allows for a qualitative assessment but also for precise measurements of various brain structures through a volumetric or a linear approach. Volumetric measurements via MRI provide exact data for absolute and relative volume changes of different brain structures during the entire lifespan.² However, brain growth is fastest in the first year of life, resulting in doubling in total brain volume and almost tripling of other brain region volumes such as that of the cerebellum.³ Some studies have defined the size of brain structures such as the corpus callosum or the brainstem, but they relied only on a limited number of cases.^{4,5} Standard values from larger cohorts during the first year of life are not available. This renders a quantitative assessment of brain structures during this period of development a challenge. Thus, most reports on developmental disturbances in the brain lack a quantitative comparison with age-matched healthy individuals. The aim of this study was to describe the size of various brain structures in healthy children at various time points during the first year of life based on cranial MRI as a basis for biometric assessments of the infant brain.

2. Methods

We performed a retrospective cross-sectional study based on cranial MRI scans of 131 children younger than one year that were scanned at the Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany, between 2007 and 2017, but did not reveal any intracerebral pathology. We defined pathological findings as brain malformation, micro- or macrocephaly (percentile of head circumference less than three or greater than 97), asymmetrical cranial shape, intracerebral space consuming processes (e.g., bleeding) and abnormalities of the ventricles described by a neuroradiologist. The scans did not meet the criteria of quality if the sagittal (including the midsagittal slice) or axial slices were not available or moving artefacts were present. At the time of the imaging, the infants had to be at the corrected age of at least 37 weeks of gestation. The study was approved by the local ethics committee (approval no. EA2/091/16).

All children were scanned on a 1.5-T (Siemens Magnetom Avanto/Symphony/Aera) or 3-T (Siemens Magnetom Skyra) unit in sedation. Measurements were obtained from either T1- or T2-weighted sagittal and axial images with a slice thickness ≤ 2 mm (92.7%) or > 2 –4 mm (7.3%) by caliper using the Visage 7 Client software package (Visage Imaging

GmbH, Berlin, Germany). It has been previously shown that linear and area measurement often correlate well with volume measurements and are easily reproducible.⁶ We chose to quantify brain regions for which qualitative differences are reported frequently in the clinical practice and in research studies (Fig. 1):

On axial slices (Fig. 1A) we assessed the biparietal diameter (BPD), defined as the distance between the furthest parietal points of the brain. In the same slice, the frontal subarachnoid space was measured as a maximal distance between the calvarium and either the first or the second gyrus of the frontal lobe. We also measured the maximal width between the frontal horns and between the occipital horns of the lateral ventricles.

On the midsagittal slice, the fronto-occipital diameter (FOD) was defined as the distance from the most frontal to the most occipital point of the brain (Fig. 1B). Furthermore, the maximum width of the pons and the mesencephalon (including tectum) were obtained and in the same slice the medulla oblongata was measured in a line connecting the obex to the central point on the anterior side of the medulla oblongata lying between the lower part of the pons and the foramen magnum (Fig. 1B). For measuring the height of the pituitary gland, we constructed a line through the hard palate. Another line, parallel to the latter, intersected the lower part of the pituitary gland from where we obtained the height in a perpendicular line as described by Argyropoulou et al. (Fig. 1B).⁷ On the sagittal slice where the fastigium shows a sharp angle, the maximal height of the cerebellar vermis was measured perpendicular to a line connecting the fastigium to the most posterior part of the vermis (Fig. 1C). In the same slice the tegmento-vermian angle was defined as the angle between the posterior part of the brainstem and the ventral part of the vermis as described by Robinson et al. (Fig. 1C).⁸ In the midsagittal slice the length of the corpus callosum was defined as the distance from its most anterior to its most posterior part (Fig. 1D). The maximal widths of the genu and the splenium were measured parallel to the line connecting the most anterior to the most posterior part of the corpus callosum. The width of the body was measured anterior to the columns of the fornix perpendicular to the other lines as previously described by Rakic et al. and Barkovich et al. (Fig. 1D).^{4,9} On the sagittal slice the height of the optical nerve was measured directly after leaving the optical chiasm (Fig. 1E). The average value of the two optical nerves was calculated.

Statistical analysis was performed using the SPSS Statistics version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package. Figures were designed using GraphPad Prism version 6.04 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Group

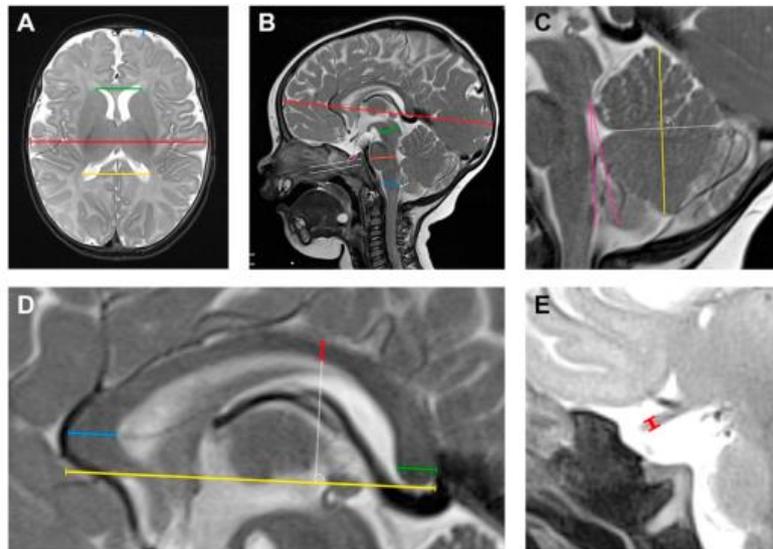


Figure 1 Linear measurements of brain structures on cMRI. **A:** T2-weighted axial slice. The colored lines represent: biparietal diameter (red), width of the frontal horns (green), width of the occipital horns (yellow), frontal subarachnoid space (blue). **B:** T2-weighted sagittal slice. The colored lines represent: frontooccipital diameter (red), width of the mesencephalon (green), the pons (orange), the medulla oblongata (blue), height of the pituitary gland (pink line) measured perpendicular to a parallel line to the line which passes through the hard palate (dashed white lines). The white arrow points to the obex. **C:** T2-weighted sagittal slice showing the brainstem and cerebellum. The colored lines represent: height of the cerebellar vermis (yellow) perpendicular to a line through the fastigium (dashed white line), tegmento-vermian angle (pink). **D:** T2-weighted mid-sagittal slice showing the corpus callosum (yellow), the genu (blue), the body (red) perpendicular to the length of the corpus callosum (dashed white line), the splenium (green). **E:** Enlargement of the T2-weighted sagittal slice showing the measurement of the optical nerve directly after leaving the optical chiasm (red).

differences were tested using Student's t-test for normally distributed samples and Mann–Whitney U test for parameters without normal distribution. Spearman correlation test was used to analyze the relationship between two variables. The data are displayed as mean \pm standard deviation (SD). A p-value equal to or below 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Our cohort consisted of 131 children without brain pathologies at the age of 0 days–11.5 months of age (mean 2.5 months) with a well-balanced sex distribution (female 46% ($n = 61$), male 53% ($n = 70$)). The cohort was divided into four age groups according to the age of the individuals in weeks, taking into account the availability of MRI data at various time points and reflecting the highly dynamic development in the first weeks of life: (1) three weeks before to three weeks after the estimated date of birth ($n = 62$, mean 0); (2) 3–11 weeks ($n = 23$, mean 6,6); (3) 11–31 weeks ($n = 25$, mean 20,3); and (4) 31–50 weeks ($n = 21$, mean 37,5). [Supplementary Figure 1](#) maps all the measured values at the different ages as scatter plot.

3.1. Absolute brain structure size

We measured the size of 14 brain structures as delineated in the methods ([Fig. 2](#)). All brain structures showed an increase in absolute size within the first year of life with the exceptions of the pituitary gland, the optical nerves and the tegmento-vermian angle. The values for the FOD, BPD, corpus callosum, occipital horns and the height of the vermis even showed statistically significant differences between all age groups.

3.2. Relative brain structure size

To account for the variability of the cranium we normalized the size of the brain structures to the FOD ([Fig. 3](#)). For example, the normalization of the length of the corpus callosum to the anteroposterior brain diameter is a common approach which takes into account the growth of the brain.⁴ For the normalization of the lateral ventricles, we used the fronto-occipital horn ratio which was described by O'Hayon et al. as the average of the frontal horns and the occipital horns divided by the BPD.¹⁰ All brain structures showed a decrease in size relatively to the FOD in the first

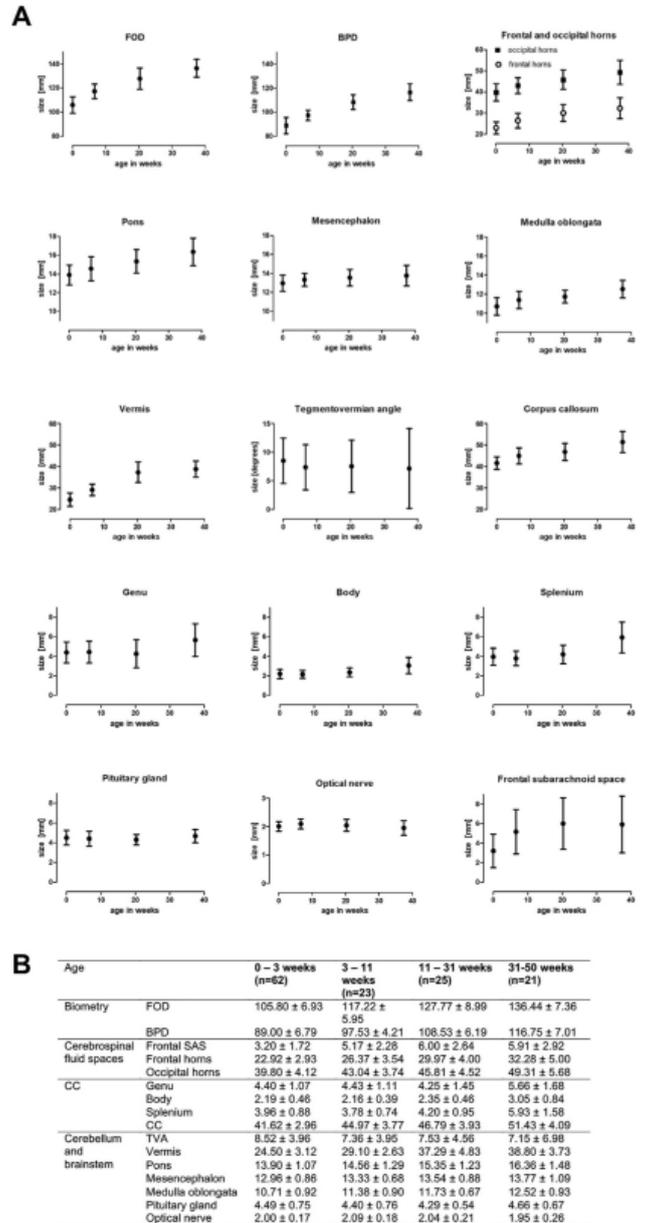


Figure 2 Size of brain structures in infancy. **A:** Graphs depict brain structure mean size ± 1SD (minimum value - maximal value) of four different age groups at the mean age of each group. **B:** Values for brain structures are given as mean ± 1SD. TVA was measured in degrees; size of the remaining brain structures in millimeters. Abbreviations: FOD, fronto-occipital diameter; BPD, biparietal diameter; SAS, subarachnoid space; CC, corpus callosum; TVA, tegmento-vermian angle.

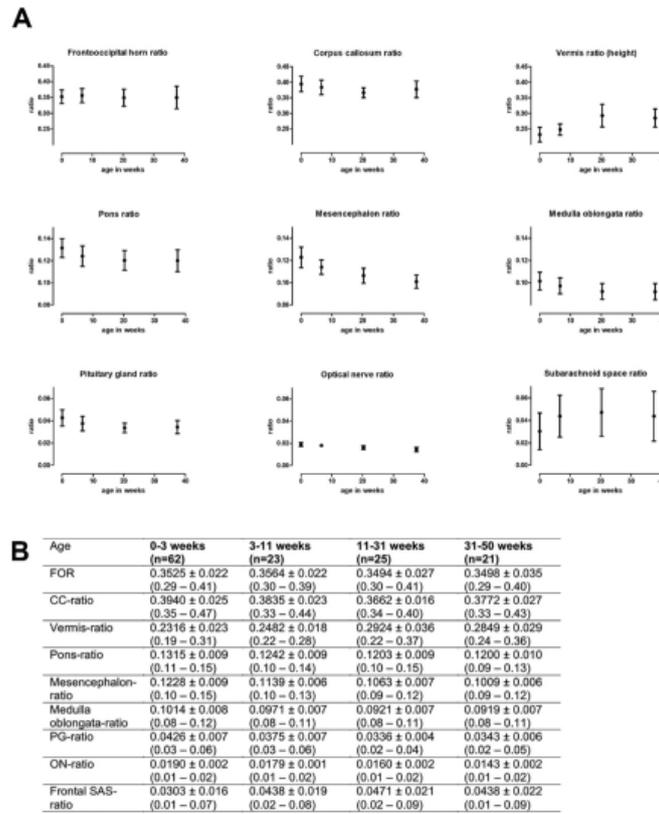


Figure 3 Brain structures normalized to the fronto-occipital diameter and the fronto-occipital horn ratio. **A:** Graphs depict the ratio of the size of the brain structures to the fronto-occipital diameter ± 1SD (minimum value - maximal value) of four different age groups at the mean age of each group. **B:** Values for normalized brain structures given as mean ± 1SD (minimum value - maximal value). Abbreviations: FOR, fronto-occipital horn ratio; CC, corpus callosum; PG, pituitary gland; ON, optical nerve; SAS, subarachnoid space.

year of life except for the height of the cerebellar vermis and the frontal subarachnoid space. The fronto-occipital horn ratio remained stable. To identify similar patterns of size change we conducted a correlation analysis of the brain structures including the age of the children (Table 1).

We observed the highest correlations between the cerebellar vermis and FOD and BPD and between the corpus callosum and FOD. Correlation for the height of the pituitary gland and the optical nerve did not exceed 0.4 (data not shown).

Table 1 Spearman correlation between brain structures.

	age	FOD	BPD	vermis	Corpus callosum	pons	Mesen-cephalon	Medulla oblongata
Age	1	0.889	0.905	0.881	0.738	0.652	0.345	0.663
FOD	0.889	1	0.840	0.857	0.832	0.737	0.490	0.678
BPD	0.905	0.840	1	0.872	0.693	0.661	0.287	0.670
Vermis	0.881	0.857	0.872	1	0.708	0.751	0.405	0.673
Corpus callosum	0.738	0.832	0.693	0.708	1	0.641	0.496	0.601
Pons	0.652	0.737	0.661	0.751	0.641	1	0.510	0.647
Mesen-cephalon	0.345	0.490	0.287	0.405	0.496	0.510	1	0.387
Medulla oblongata	0.663	0.678	0.670	0.673	0.601	0.647	0.387	1

Abbreviations: FOD, fronto-occipital diameter; BPD, biparietal diameter.

4. Discussion

We defined the size, the normalized size, and the correlation of FOD, BPD and of 14 brain structures during the first year of life in children without brain pathologies in cranial MRI. Instead of measuring the volume of the brain structures, we were looking for an easily reproducible linear approach. We presented a simple alternative to the more complex and time-consuming three-dimensional volume measurement. The coherence of both the obtained absolute and relative sizes make them a useful tool for the quantitative assessment of the infant brain which increases the knowledge about the growth of the different brain structures during the first year of life.

To verify the plausibility of our values and to identify possible differences, we compared them to existing data. We noted that for some of the measurements, the existing data are sparse, sometimes they were available only from in utero studies or sonographies. Our data on FOD, BPD (37–38 weeks of gestation) and the cerebellar vermis (40 weeks of gestation) are in line with MRI data obtained from fetuses at the same age, whereas the length of the corpus callosum was shorter in our study.^{8,11} Compared to MRI data concerning the first year development of the corpus callosum, the obtained length of the corpus callosum, the corpus callosum ratio, the genu, the body and the splenium were smaller.⁴ Only the splenium in the first two months was slightly larger, but especially in the first month of life we believe our data to be reliable because of the large number of included children. We also compared the corpus callosum data to autopsy findings from children at the age of 38–42 weeks that were smaller than ours, which may be explained by shrinking of the cadaver brains.⁹ The corpus callosum length obtained by three fetal sonography studies near term was only slightly longer than the length obtained in our study.^{12–14} Newer findings from a fetal three-dimensional sonography study yielded values for the length of the corpus callosum, the genu and the body at 40 weeks of gestation that fit very well with our results; only the splenium in our cohort was slightly larger, which may be due to the fact that we measured the splenium in a parallel line to the length of the corpus callosum.¹⁵ The fronto-occipital horn ratio of our cohort was smaller than the previously reported mean for a healthy pediatric population and the mean obtained in individuals with mild hydrocephalus.^{10,16} Compared to MRI data, the pons was smaller and the pituitary gland bigger in the first year of life while the mesencephalon was bigger in children younger than six months and smaller in children older than six months.^{5,7} The measured tegmento-vermian angle was less than 40° and thus normal.⁸ Similarly to the growing pattern obtained by volumetric MRI measurement, the medulla oblongata had an almost linear growth and the mesencephalon no significant growth with age. However, our data revealed, instead of a logarithmic, an almost linear growth of the pons and, instead of a linear, an exponential growth of the cerebellar vermis during the first year of life.¹⁷ To our knowledge this is the first time these measurements were reported in the same population.

The provided data serves as a reference for the assessment of cranial MRI in four different age groups during the

first year of life. Using the range of two standard deviations from the mean, the lower and upper limit values can be determined. It would be optimal to obtain standard MRI values from healthy infants in a prospective study. However, performing such a diagnostic step in children who often require anesthesia is ethically difficult. We therefore decided to evaluate retrospectively the existing MRI datasets of infants that were evaluated to be normal by our neuroradiologists.

Considering the great overall variability of the infant brain, quantitative assessment cannot fully replace qualitative analysis by experienced radiologists; but the comparison with the normal size and relations of the infant brain structures can be essential to objectify a malformation and thus improve neuroradiological phenotyping. The provided data should therefore be used in addition to the qualitative and the clinical assessment in clinical and research settings.

5. Conclusion

This study offers reference values on the absolute and relative size of FOD, BPD and 14 brain structures of the infant brain during the first year of life. These data help understanding the brain development and can be used in the assessment of children with brain malformations.

Funding

This work was supported by the Berlin Institute of Health, the German Research Foundation (DFG, SFB1315, FOR3004), and the Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Declaration of competing interest

None.

References

1. Choudhri AF. *Pediatric neuroradiology: clinical practice essentials*. 1st ed. New York: Thieme; 2016. p. 1–8. <https://doi.org/10.1055/b-0036-138074>.
2. Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: a MRI analysis. *Hum Brain Mapp* 2017;38:5501–18.
3. Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, Evans D, Wilber K, Smith JK, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci* 2008;28:12176–82.
4. Barkovich AJ, Kjos BO. Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:487–91.
5. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Kuroda Y. Development of the brainstem: assessment by MR imaging. *Neuropediatrics* 1991;22:139–46.
6. Whalley HC, Wardlaw JM. Accuracy and reproducibility of simple cross-sectional linear and area measurements of brain structures and their comparison with volume measurements. *Neuroradiology* 2001;43:263–71.
7. Argyropoulou M, Perignon F, Brunelle F, Brauner R, Rappaport R. Height of normal pituitary gland as a function of age evaluated

- by magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol* 1991; 21:247–9.
8. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, Chitayat D, Halliday W, Pantazi S, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q* 2007;23:211–23.
 9. Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 1968;132:45–72.
 10. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: a linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 1998;29:245–9.
 11. Garel C, Delezoide V, Delezoide AL, et al. *MRI of the fetal brain: normal development and cerebral pathologies*. 1st ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 93. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-18747-6>.
 12. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1041–3.
 13. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343–7.
 14. Cignini P, Padula F, Giorlandino M, Brutti P, Alfò M, Giannarelli D, et al. Reference charts for fetal corpus callosum length: a prospective cross-sectional study of 2950 fetuses. *J Ultrasound Med* 2014;33:1065–78.
 15. Pashaj S, Merz E, Wellek S. Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:691–8.
 16. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Measurement of ventricular size: reliability of the frontal and occipital horn ratio compared to subjective assessment. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:65–70.
 17. Choe MS, Ortiz-Mantilla S, Makris N, Gregas M, Bacic J, Haehn D, et al. Regional infant brain development: an MRI-based morphometric analysis in 3 to 13 month olds. *Cerebr Cortex* 2013;23:2100–17.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.11.013>.

Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis

Vera Raile, Nina A Herz, Gabriel Promnitz, Joanna Schneider, Anna Tietze, Angela M Kaindl; Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis, *Pediatric Neurology*, 10. August 2020, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.013> (aus urheberrechtlichen Gründen herausgenommen)

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; Brain malformations and cognitive performance in spina bifida, *Developmental Medicine and Child Neurology*, 02. November 2020, <https://doi.org/10.1111/dmcn.14717>

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. Stenogryria ($p=0.006$), 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 stenogryria 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

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 further 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, stenoglyria, 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.

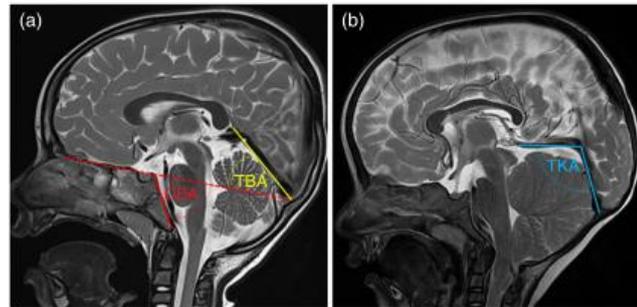


Figure 1: Cranial magnetic resonance imaging (MRI)-based measurement of the clivus-base, tentorium-base, and tentorium-knick angles (TKAs), illustrating the measurement method. (a) Sagittal T2-weighted cranial MRI from control patient showing how the clivus-base angle (CBA) and tentorium-base angle (TBA) 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

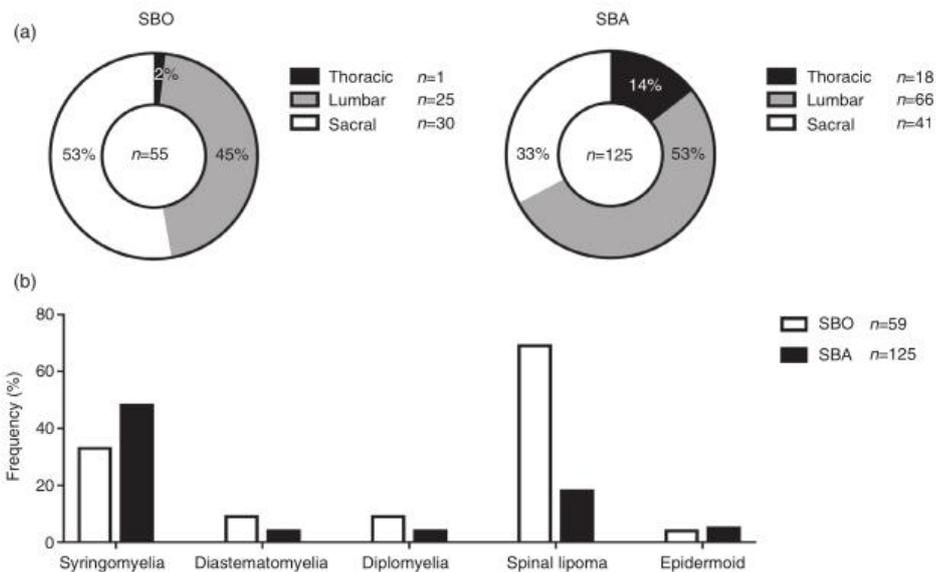


Figure 2: Spinal malformations in patients with spina bifida. (a) The anatomic lesion level is lower in patients with spina bifida occulta (SBO) than in spina bifida aperta (SBA). χ^2 test, $p=0.007$. (b) Frequency of various spinal malformation in patients with SBA and SBO.

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

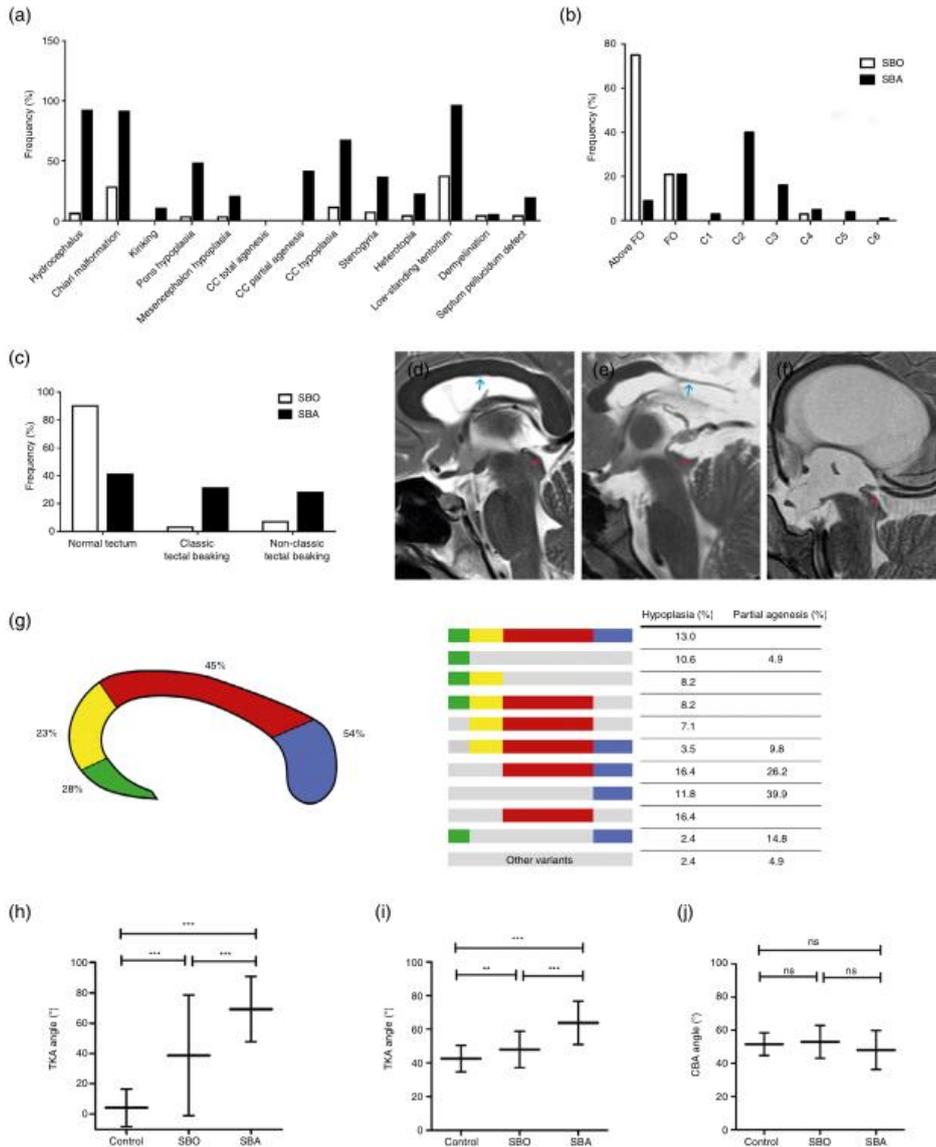
For a description of the posterior fossa we used the morphometric parameters CBA, TBA, and TKA, as delineated in the 'Method' section. The standard values were calculated based on the control group. The distribution of the values of posterior fossa metrics showed no correlation to the age (CBA: $r=0.110$, $p=0.21$; 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



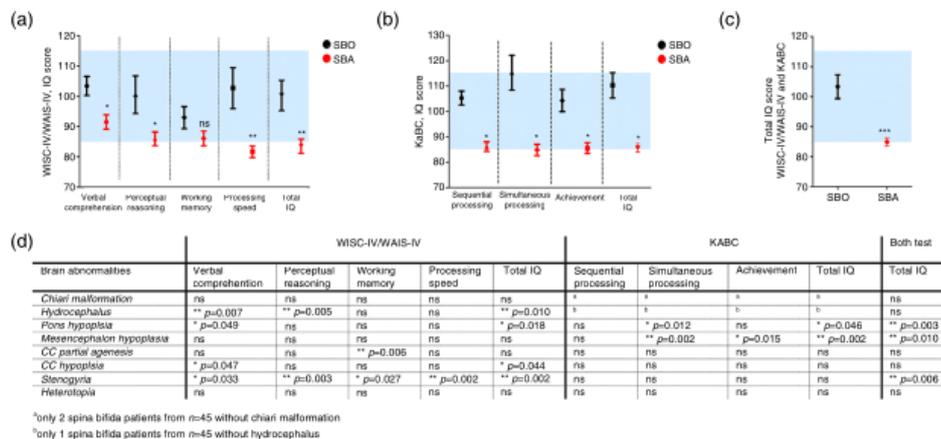


Figure 4: Cognitive profile of patients with spina bifida. Cognitive performance of patients with spina bifida aperta (SBA) and occulta (SBO) measured using the (a) Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV)/Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV) test (SBA $n=43$, 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 \pm 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 cognitive 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:

- 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, Rottevel J, Arnold-Chiari-II malformation and cognitive functioning in spina bifida. *J Neural 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. *Ultrasound Med* 2017; **38**: 151-7.
 13. Ghu T, Pihu G, Falco P, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 899-905.
 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, Kural SH. Comparison of cranial magnetic resonance imaging findings and clinical features in patients with corpus callosum abnormalities. *Neuropediatrics* 2014; **45**: 30-5.
 21. Elgarnal 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

MALFORMACIONES CEREBRALES Y RENDIMIENTO COGNITIVO EN ESPINA BÍFIDA**OBJETIVO**

Caracterizar sistemáticamente las características radiológicas de los pacientes con espina bífida, su relación con la función cognitiva y las diferencias entre la espina bífida abierta (SBA) y la espina bífida oculta (SBO).

MÉTODO

En un estudio retrospectivo de 265 pacientes (117 mujeres, 148 varones; mediana de edad en el momento de la obtención de imágenes 11 años, rango 1-47 años; SBA n = 206, SBO n = 59), el fenotipo radiológico se evaluó mediante resonancia magnética (IRM) (SBA n = 171, SBO n = 59). En 126 pacientes (SBA n = 116, SBO n = 10) Kaufman Assessment Battery for Children (KABC) o Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition (WISC-IV) y Wechsler Adult Intelligence Scale, Cuarta edición (WAIS-IV) fueron realizados.

RESULTADOS

Los pacientes con espina bífida mostraron muchas malformaciones cerebrales, siempre presentes en la SBA pero rara vez en la SBO. Las malformaciones cerebrales más frecuentes en la SBA incluyen cuerpo caloso anormal (69%), protuberancia hipoplásica (50%) y mesencéfalo hipoplásico (20%). Los puntajes de CI cognitivo total estaban por debajo del promedio en 44% (KABC), en 49% (WISC-IV) de los niños con SBA, mientras que casi todos los niños con SBO obtuvieron al menos un puntaje promedio. La estenogiria ($p = 0,006$), la hipoplasia de la protuberancia ($p = 0,003$) y la hipoplasia del mesencéfalo ($p = 0,01$) se correlacionan con una menor puntuación total de CI, incluida la comprensión verbal. Varias malformaciones cerebrales se correlacionan significativamente con varios dominios cognitivos, pero el nivel de la lesión individual se correlaciona con la velocidad del proceso cognitivo.

INTERPRETACIÓN

Las puntuaciones de CI fueron significativamente más bajas en pacientes con SBA que en pacientes con SBO. La competencia verbal, el razonamiento perceptivo y la memoria de trabajo serán dañados significativamente por la SBA y se correlacionarán con estenogiria y las anomalías del mesencéfalo y el cuerpo caloso.

MALFORMAÇÕES CEREBRAIS E DESEMPENHO COGNITIVO EM ESPINHA BÍFIDA**OBJETIVO**

Caracterizar sistemáticamente os aspectos radiológicos de pacientes com espinha bífida, sua relação com a função cognitiva, e diferenças entre espinha bífida aberta (EBA) e espinha bífida oculta (EBO).

MÉTODO

Em um estudo retrospectivo de 265 pacientes (117 do sexo feminino, 148 do sexo masculino; idade mediana no momento da imagem 11a, variação 1-47a; EBA n=206, EBO n=59), o fenótipo radiológico foi avaliado por meio de exame de ressonância magnética (ERM) (EBA n=171, EBO n=59). Em 126 pacientes (EBA n=116, EBO n=10) a Bateria Kaufman de Avaliação para Crianças (BKAC) ou Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, Quarta edição (WISC-IV) e Escala Wechsler de Inteligência para Adultos, Quarta edição (WAIS-IV) foram realizadas.

RESULTADOS

Pacientes com espinha bífida mostram numerosas malformações cerebrais, sempre presentes em EBA, mas raramente em EBO. As malformações mais frequentes em EBA incluem corpo caloso anormal (69%), ponte hipoplásica (50%), e mesencéfalo hipoplásico (20%). Escores cognitivos totais estavam abaixo da média em 44% (BKAC) a 49% (WISC-IV) de crianças com EBA, enquanto a maioria das crianças com EBO pontuou pelo menos na média. Estenogiria ($p=0,006$), hipoplasia da ponte ($p=0,003$), e do mesencéfalo ($p=0,01$) correlacionaram com menor escore total de QI e compreensão verbal. Várias malformações cerebrais correlacionam significativamente com vários domínios cognitivos, enquanto o nível da lesão apenas se correlaciona com a velocidade de processamento.

INTERPRETAÇÃO

Escores de QI foram significativamente menores em pacientes com EBA do que em pacientes com EBO. A competência verbal, raciocínio perceptual, e memória de trabalho foram significativamente afetadas em EBA e correlacionadas com estenogiria e anormalidades no cérebro médio e corpo caloso.

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

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

Promnitz, G, Mohr, N, Spors, B, Kaindl, AM, Schneider J. Poster (P 773) auf der Neurowoche in Berlin, Deutschland (44. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie). *Neuropediatrics* 2018; 49. 10.1055/s-0038-1675973.

Journal-Impact-Factor: 1,605

Clinical Outcome of Children With Corpus Callosum Agenesis

Raile V, Herz NA, Promnitz G, Schneider J, Tietze A, Kaindl AM. *Pediatric Neurology*. 2020;112:47-52. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.013

Journal-Impact-Factor: 2,326

Brain malformations and cognitive performance in spina bifida

Schneider J, Mohr N, Aliatakis N, Seidel U, John R, Promnitz G, Spors B, Kaindl AM. *Development Medicine & Child Neurology*. 2021;63:295-302. doi:10.1111/dmcn.14717

Journal-Impact-Factor: 3,532

Standard values for MRI brain biometry throughout the first year of life

Promnitz G, Schneider J, Mohr N, Spors B, Kaindl AM. *Pediatrics and Neonatology*. 2022;63:255-61. doi:10.1016/j.pedneo.2021.11.013

Journal-Impact-Factor: 1,773

13. Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Kaindl für die Möglichkeit, diese Arbeit über mein Wunschthema anzufertigen sowie die unglaublich engagierte Betreuung über die lange zeitliche und im Verlauf auch örtliche Distanz. Dass es auf jedes einzelne Anliegen, auf jede Version meiner Arbeit zeitnahes und konstruktives und motivierendes Feedback gab, weiß ich sehr zu schätzen. Ohne eine derartige Betreuung hätte diese Arbeit wahrscheinlich niemals ein Ende gefunden, Danke!

Weiterhin gilt mein uneingeschränkter Dank meinen Betreuerinnen Joanna Schneider und Vera Raile, welche ebenso jederzeit ansprechbar waren und mir in der Organisation und inhaltlich enorm viel geholfen haben. Auch ohne Euch hätte ich die vorliegende Arbeit nicht geschafft. Des Weiteren möchte ich die zahllosen Stunden hervorheben, die Frau Dr. Spors aus der Kinderradiologie für mich geopfert hat, auch ohne Sie wäre die Arbeit nicht möglich gewesen, vielen herzlichen Dank! Zuletzt bedanke ich mich bei Naomi und dem gesamten Team des SPZ, mit denen ich während der gemeinsamen Arbeit so viel Zeit verbringen durfte. Ich fühlte mich von Anfang an unterstützt und willkommen.