

Aus der Klinik für Radiologie, Bereich Kinderradiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**MRT-Erscheinungsbild der hypoxisch-ischämischen  
Enzephalopathie bei Neugeborenen nach Hypothermietherapie**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Sieber

aus Fürth

Datum der Promotion: 16.06.2018

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abstrakt (deutsch) .....</b>	<b>9</b>
<b>Abstract (English).....</b>	<b>11</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>13</b>
1.1 Definition „Asphyxie“ .....	13
1.2 Pathophysiologie der perinatalen Asphyxie.....	13
1.3 Diagnosekriterien der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE).....	15
1.4 Therapie der Asphyxie und HIE .....	16
1.5 Prognose bei HIE .....	18
1.6 Entwicklungneurologische Nachsorge bei HIE .....	19
1.7 Magnetresonanztomographie .....	19
1.7.1 Historische Entwicklung.....	20
1.7.2 Physikalische Grundlagen der MRT .....	20
1.7.3 Stellenwert der MRT als diagnostisches bildgebendes Verfahren bei Asphyxie .....	23
<b>2 Zielsetzung.....</b>	<b>27</b>
<b>3 Methodik .....</b>	<b>28</b>
3.1 Probanden .....	28
3.1.1 Patientengruppe.....	28
3.1.2 Kontrollgruppe .....	29
3.2 Analyse der MRT Bilder.....	29
3.2.1 MRT Aufnahmen .....	29
3.2.2 Qualitative Analyse.....	30
3.2.3 Quantitative Analyse.....	32
3.3 Neurologisches Outcome .....	33
3.3.1 Griffiths Entwicklungsskalen (GES) .....	34
3.3.2 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) .....	35
3.4 Statistische Methoden .....	37

<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
4.1	Probanden .....	38
4.1.1	Patientengruppe.....	38
4.1.2	Kontrollgruppe.....	40
4.2	Analyse der MRT Bilder.....	41
4.2.1	Qualitative Analyse.....	41
4.2.2	Quantitative Analyse.....	45
4.3	Neurologisches Outcome .....	50
4.3.1	Griffiths Entwicklungsskalen.....	50
4.3.2	Bayley Scales of Infant Development II.....	50
4.4	Korrelation der qualitativen Auswertung der MRT Bilder mit der neurologischen Entwicklung der Neugeborenen.....	53
4.4.1	Poteriorer Schenkel der Capsula interna (PLIC) .....	53
4.4.2	Basalganglien und Thalamus .....	54
4.4.3	Substantia alba .....	55
4.4.4	Hirnstamm.....	55
4.4.5	Kortex .....	56
4.5	Aussagekraft des Signalintensitätswerts im Gebiet „Thalamus“ der T2-gewichteten Sequenz als Prognosefaktor für das Outcome .....	57
4.5.1	Aussagekraft für das neurologische Outcome im Alter von zwölf Monaten.....	57
4.5.2	Festlegung eines Cut-off-Wertes für die Klassifikation anhand der Signalintensität.	58
4.5.3	Aussagekraft für das neurologische Outcome im Alter von zwei Jahren.....	61
4.6	Quantitative Analyse der übrigen Gebiete hinsichtlich einer Korrelation der Signalintensitätsquotienten mit dem Outcome .....	62
4.6.1	Korrelation im Alter von einem Jahr .....	62
4.6.2	Korrelation im Alter von zwei Jahren.....	63
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>82</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>83</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>85</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Klassifikation einer HIE nach perinataler Asphyxie nach Sarnat & Sarnat und Shankaran modifiziert.....	16
Tabelle 3.1: Klassifikationssystem für die Gebiete PLIC, BGT, WM, Hirnstamm und Kortex bei der MR-Aufnahmen-Befundung nach Martinez-Biarge.....	31
Tabelle 3.2: Standardisierte Anordnung der ROI nach Çoskun ergänzt durch die Gebiete Mesenzephalon und Pons. ....	33
Tabelle 4.1: Perinatale Daten der Patientengruppe.....	39
Tabelle 4.2: Perinatale Daten der Kontrollgruppe.....	40
Tabelle 4.3: Ergebnisse der qualitativen Analyse der Patientengruppe. ....	44
Tabelle 4.4: Ergebnisse der qualitativen Analyse der Kontrollgruppe.....	45
Tabelle 4.5: Signalintensitätswerte der T1-Wichtung der Patienten- und Kontrollgruppe. ....	46
Tabelle 4.6: Signalintensitätswerte der T2-Wichtung der Patienten- und Kontrollgruppe. ....	46
Tabelle 4.7: Ergebnisse der quantitativen Analyse der Patientengruppe. ....	47
Tabelle 4.8: Ergebnisse der quantitativen Analyse der Kontrollgruppe.....	48
Tabelle 4.9: Ergebnisse der Testung mit den Griffiths Entwicklung Skalen. ....	51
Tabelle 4.10: Ergebnisse der Bayley Scales of Infant Development II.....	52
Tabelle 4.11: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC mit den Ergebnissen der GES.....	53
Tabelle 4.12: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC mit den Ergebnissen des BSID-II. ....	53
Tabelle 4.13: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC in der Kontrollgruppe.....	53
Tabelle 4.14: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT mit den Ergebnissen der GES.....	54
Tabelle 4.15: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT mit den Ergebnissen des BSID-II. ....	54
Tabelle 4.16: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT in der Kontrollgruppe. ....	54
Tabelle 4.17: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba mit den Ergebnissen der GES.....	55
Tabelle 4.18: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba mit den Ergebnissen des BSID-II. ....	55
Tabelle 4.19: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba in der Kontrollgruppe. ....	55

Tabelle 4.20: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm mit den Ergebnissen der GES.....	56
Tabelle 4.21: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm mit den Ergebnissen des BSID-II. ....	56
Tabelle 4.22: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm in der Kontrollgruppe. ....	56
Tabelle 4.23: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex mit den Ergebnissen der GES.....	57
Tabelle 4.24: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex mit den Ergebnissen des BSID-II. ....	57
Tabelle 4.25: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex in der Kontrollgruppe. .	57
Tabelle 4.26: Mögliche Cut-off-Werte des Signalintensitätsquotienten (N = 25) mit dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten.....	60
Tabelle 4.27: Vierfeldertafel für den Cut-off-Wert 0,740 des Signalintensitätsquotienten des Gebietes Thalamus (T2). ....	60
Tabelle 4.28: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Kategorien der quantitativen Analyse bezüglich ihrer Verteilung über den Ergebnissen der GES.....	62
Tabelle 4.29: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Kategorien der quantitativen Analyse bezüglich ihrer Verteilung über den Ergebnissen des MDI. ....	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Platzierung der ROI für die quantitative Klassifikation. ....	32
Abbildung 4.1: Veränderungen in den Gebieten PLIC und BGT.....	42
Abbildung 4.2: Pons in der T2-gewichteten Sequenz.....	42
Abbildung 4.3: Mesenzephalon in der T2-gewichteten Sequenz. ....	43
Abbildung 4.4: ROC-Kurve der Signalintensität des Gebiet Thalamus (T2) für die Patientengruppe.....	59
Abbildung 4.5: Boxplot zur Verteilung der Werte der Signalintensitätsquotienten bezüglich des Ergebnisses der GES für das Gebiet Thalamus (T2).....	61

## Abkürzungsverzeichnis

AFWM	Anteriore frontale white matter
AUC	Area under curve = Fläche unterhalb der Kurve
AW	Anteriore watershed
BG	Basalganglien
BGT	Basalganglien und Thalamus
BSID-II	Bayley Scales of Infant Development II
GES	Griffiths Entwicklungsskalen
HIE	Hypoxisch ischämische Enzephalopathie
MES	Mesenzephalon
MRT	Magnetresonanztomographie
PLIC	Posteriorer Schenkel der Capsula Interna
PON	Pons
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
PW	Posteriore watershed
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SSW	Schwangerschaftswochen
TH	Thalamus
WM	White matter



## **Abstrakt (deutsch)**

**Einleitung:** Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt als geeignete Untersuchungsmethode zur Einschätzung von Lokalisation und Schweregrad einer Hirnschädigung sowie zur Vorhersage des Outcomes von Neugeborenen mit hypoxisch ischämischer Enzephalopathie (HIE). Frühere Studien zogen zur Analyse der MR-Aufnahmen sowohl qualitative als auch quantitative Klassifikationskriterien zur Beurteilung von Signalintensitätsveränderungen heran. Vorliegende Studie soll die Korrelation der qualitativen und quantitativen Analyse der Signalintensität einzelner Hirnareale bezüglich des neurologischen Outcomes klären. Außerdem sollte überprüft werden, ob der aus vorherigen Studien bekannte quantitative Signalintensitätsunterschied des Thalamusgebietes in der T2-Wichtung (TH(T2)) zwischen Patienten mit gutem und schlechtem Outcome im Alter von zwölf Monaten bestätigt werden kann und ob diese Ergebnisse auch noch beim Vergleich mit dem Outcome im Alter von 24 Monaten bestehen bleiben.

**Methodik:** Die MR-Aufnahmen von 26 Neugeborenen mit HIE nach Hypothermiebehandlung und 21 Neugeborenen ohne HIE wurden in fünf verschiedenen Hirnregionen anhand qualitativer Kriterien hinsichtlich Signalintensitätsveränderungen analysiert. Für die quantitative Analyse wurden Signalintensitätsquotienten von sieben Hirnarealen berechnet. Dabei wurde die Signalintensität des jeweiligen Gebietes durch die Signalintensität des corpus vitreum dividiert. Die Ergebnisse beider Analysen wurden bezüglich einer Korrelation mit dem entwicklungsneurologischen Outcome der Kinder im Alter von zwölf Monaten (Griffith Entwicklungsskalen) und 24 Monaten (Mentale Skala der Bayley Scales of Infant Development II) überprüft.

**Ergebnisse:** Die qualitative Analyse der Signalintensität im Thalamus in der T2 Sequenz ermöglicht eine Unterscheidung zwischen den mit zwölf Monaten neurologisch auffälligen und unauffälligen Kindern. Der Cut-off-Wert lag hierfür bei 0,740. Für das Outcome im Alter von 24 Monaten konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Bei der qualitativen Analyse bestätigte sich die Beobachtung des gleichzeitigen Auftretens der erhöhten Signalintensität im posterioren Schenkel der Capsula interna (PLIC) „Basalganglien und Thalamus (BGT)“. Auch die Korrelation von Veränderungen im Gebiet „BGT“ mit dem Auftreten späterer motorischer Beeinträchtigungen konnte nachgewiesen werden. Während in vorliegender

Untersuchung ein „normaler PLIC“ immer mit einem unauffälligen Outcome vergesellschaftet war, konnte die These, dass ein „abnormaler PLIC“ immer zu einem auffälligen Outcome führt, nicht bestätigt werden. Die Gebiete „White matter“ (WM), „Hirnstamm“ und „Kortex“ ermöglichten keine Vorhersage hinsichtlich des späteren Outcomes.

**Schlussfolgerung:** Bei der quantitativen Analyse bestätigte sich die Bedeutung der Signalintensität im Thalamus in den T2 Sequenzen als Instrument für die Prognose des zwölf-Monats-Outcomes. Der Cut-off-Wert von 0,740 sollte in weiteren Studien überprüft werden. Für die Vorhersage des Outcomes im Alter von 24 Monaten waren in dieser Studie T1-Sequenzen den T2-Sequenzen überlegen. Bei der qualitativen Analyse erscheinen lediglich die Gebiete „PLIC“ und „BGT“ hilfreich für die Prognose des entwicklungsneurologischen Outcomes.

## **Abstract (English)**

**Introduction:** Magnetic resonance imaging (MRI) is considered to be a suitable method for the evaluation of the location and severity of brain injury and the prediction of outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Earlier studies used qualitative as well as quantitative classification criteria for the evaluation of changes in the signal intensity of MR images. The object of this study was to clarify, whether the difference between signal intensity ratios of the “thalamus” (TH) region in T2-weighted (T2) images of patients with favourable and unfavourable twelve-month outcome, known from earlier studies, can be confirmed and if these results remain in comparison with the 24-month outcome. Furthermore, it investigated, if the qualitative analysis shows similar results compared to earlier studies.

**Methods:** MR images of 26 newborns with HIE and 21 newborns without HIE were analysed for five different brain regions using qualitative criteria. The quantitative analysis was made by calculating signal intensity ratios in seven brain regions by dividing each signal intensity by the signal intensity of the ocular vitreous. The results of both analyses were evaluated for a correlation with the twelve-month (Griffiths Mental Development Scales) as well as the 24-month (Mental Development Index of Bayley Scales of Infant Development II) neurodevelopmental outcome.

**Results:** The signal intensity ratio of the “thalamus (T2)” area enabled a distinction between infants with favourable and unfavourable twelve-month outcome. The cut-off value was 0.740. There was no significant correlation between signal intensity ratio and 24-month outcome. The qualitative analysis showed a coherence between an “abnormal posterior limb of the internal capsule” (PLIC) and changes in signal intensity in the “basalganglia and thalami” (BGT). There was also a correlation between changes in the signal intensity in the “BGT” and the presence of motor impairment. While in this study a “normal PLIC” was always accompanied by a favourable outcome, the hypothesis that an “abnormal PLIC” always leads to an unfavourable outcome could not be confirmed. The regions “white matter”, “brainstem” and “cortex” allowed no prediction regarding the outcome.

**Conclusion:** The “thalamus (T2)” signal intensity ratio was confirmed as an instrument for the prediction of the twelve-month outcome. The cut-off value of 0.740 should be investigated in

further studies. For prognosis of the 24-month outcome the T1-weighted images were more predictive than the T2-weighted images. Only the regions “PLIC“ and “BGT“ were useful for the prediction of neurodevelopmental outcome in qualitative analyses.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition „Asphyxie“**

Der Terminus „Asphyxie“, welcher sich vom altgriechischen Wort „Aphyxia“ ableitet, bedeutet wörtlich übersetzt: „Aufhören des Pulsschlags“. Er bezeichnet einen Atemstillstand (Apnoe) mit daraus resultierendem Herz-Kreislauf-Versagen bei Atemwegverlegung oder Atemlähmung. Dies führt zu Hypoxie, Hyperkapnie und Zyanose (Pschyrembel, 2014).

Bei der Asphyxie des Neugeborenen handelt es sich um eine im Rahmen der Geburt stattfindende Störung des Gasaustauschs des kindlichen Organismus, infolge dessen es zu einer schweren Azidose sowie einer Sauerstoffminderversorgung von Organen mit vorübergehender oder bleibender Schädigung kommt. In Abgrenzung zur fetalen Azidose erfordert die Diagnose einer Asphyxie zusätzlich zur nachgewiesenen Azidose eine nachweisbare Beeinträchtigung von Organfunktionen. Die aktuelle deutsche Neonatalerhebung definiert eine Asphyxie als Anzeichen von „fetalem Stress“ mit zusätzlich mindestens einem der folgenden Parameter: pH-Wert < 7, Basendefizit > 16 mmol/l und/oder 5-Minuten-Apgar-Score < 6 Punkte. Etwas abweichend davon wurde im Jahr 2003 die perinatale Asphyxie von der American Academy of Pediatrics und dem American College of Obstetrics and Gynecology als unmittelbares perinatales Ereignis mit nachgewiesener Azidose (pH von  $\leq 7,0$  und Basendefizit  $\geq 12$  mmol/l, bestimmt aus Nabelarterienblut oder einer unmittelbar nach der Geburt entnommenen Blutprobe) und nachgewiesener Organfunktionsstörungen definiert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

Laut Statistischem Bundesamt wurden in Deutschland im Jahr 2015 bei 737 575 Lebendgeburten (Statistisches Bundesamt, 2017a) 5235 Fälle (Statistisches Bundesamt, 2015) von Asphyxie unter der Geburt (ICD-10: P21) erfasst. Von den betroffenen Säuglingen verstarben insgesamt 74 (Statistisches Bundesamt, 2017b).

## **1.2 Pathophysiologie der perinatalen Asphyxie**

Eine perinatale Asphyxie entsteht durch eine Beeinträchtigung des plazentaren oder neonatalen pulmonalen Gasaustauschs (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013). Als mögliche Ursachen hierfür gelten unter anderem eine vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurkomplikationen, protrahierter Geburtsverlauf z. B. aufgrund einer Schulterdystokie oder eine Uterusruptur. Die Pathophysiologie der perinatalen Asphyxie und

dadurch bedingte Schädigungen werden in mehrere Phasen unterteilt. Die initiale Phase, auch akute Phase genannt, beschreibt den Zeitraum des verminderten zerebralen Blutflusses und der daraus resultierenden verminderten Sauerstoff- sowie Glukoseversorgung des Gehirns. Als Folge entsteht ein anaerober Metabolismus, in welchem die Produktion von ATP vermindert und vermehrt Laktat produziert wird (Douglas-Escobar und Weiss, 2015). Der Mangel an ATP infolge des Sauerstoff- und Glukosemangels führt insbesondere zu einer Störung der Wiederaufnahme von Glutamat aus dem synaptischen Spalt, sodass es dort zu einer erhöhten Konzentration an Glutamat kommt. Verschiedene postsynaptische Rezeptoren werden durch Glutamat aktiviert, darunter auch NMDA-Rezeptoren. Wird der NMDA-Rezeptor durch Glutamat aktiviert, erlaubt ein kationenselektiver Ionenkanal für Natrium, Kalium und Kalzium deren Eintritt. Daraus resultieren eine Zellschwellung und Nekrose.

Der ebenfalls pathologisch vermehrte Einstrom von Kalzium führt zu einer mitochondrialen Dysfunktion, Energieversagen und Apoptose. Infolge des Neuronenuntergangs werden zusätzlich degenerative Enzyme freigesetzt, welche zu weiterem Zelltod führen. Diese Kaskade biochemischer Reaktionen wird als Exzitotoxizität bezeichnet (McLean und Ferriero, 2004).

30 – 60 Minuten nach der akuten Schädigung bzw. der Primärphase der Schädigung kommt es zu einer Phase der partiellen Regeneration. Diese geht dann in die Phase der latenten Schädigung über, welche in etwa eine Stunde bis sechs Stunden nach der initialen, akuten Schädigung stattfindet. Sie ist charakterisiert durch Reperfusion und Wiedererlangen eines oxidativen Metabolismus sowie Inflammation und Fortführung der Apoptose (Douglas-Escobar und Weiss, 2015).

Bei Neugeborenen mit einer moderaten oder schwerwiegenden Schädigung folgt auf die Phase der latenten Schädigung die Phase der Sekundärschädigung. Sie ist gekennzeichnet durch ein zytotoxisches Ödem, Exzitotoxizität und sekundäres Energieversagen mit fast komplettem Versagen der mitochondrialen Funktionen, welche zu sekundärem Zellverlust und einer klinischen Zustandsverschlechterung der betroffenen Neugeborenen führen. Typischerweise sind in diesem Zeitraum gehäuft zerebrale Krampfanfälle zu beobachten. In einer weiteren Phase, welche Monate nach der akuten Verletzung stattfindet, kommt es zu spätem Zelltod, Umbau in geschädigten Hirnarealen sowie Astrogliose (Douglas-Escobar und Weiss, 2015).

### **1.3 Diagnosekriterien der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE)**

Durch eine Minderversorgung des Gehirns in Folge einer perinatalen Asphyxie kann es zur Entwicklung einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie kommen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013). Mit einer geschätzten Inzidenz von 0,5 ‰ bis 6 ‰ Lebendgeburten in industrialisierten Ländern ist diese eine relativ häufige Komplikation. Bei über der Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um mittlere bis schwere Fälle (Truttmann und Hagmann, 2012).

Die HIE wird nach Sarnat und Sarnat in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt. Beurteilungskriterien sind der Bewusstseinsgrad, die neuromuskuläre Kontrolle, komplexe Reflexe, autonome Funktionen, das Auftreten von Krampfanfällen sowie Veränderungen des EEG. Die Einteilung erfolgt in milde (Grad I), moderate (Grad II) und schwere (Grad III) Enzephalopathie. Nach dem Schweregrad richtet sich auch die Prognose. (Sarnat und Sarnat, 1976).

Für Therapieentscheidungen empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in ihrer S2k-Leitlinie prospektive Kriterien für das Vorliegen einer HIE zu berücksichtigen. Als anamnestische Risikofaktoren für das Auftreten einer HIE gelten pränatale Komplikationen wie z. B. Plazentalösung, Uterus- oder Nabelschnurruptur, massive fetomaternale Transfusion. Außerdem zählen eine fetale Bradykardie mit einer Abnahme der fetalen Herzfrequenz um mehr als 15 Schläge/Minute für über zwei Minuten, eine pathologische fetale Mikroblutuntersuchung mit Laktatwerten über 4,7 mmol/l sowie eine mindestens die ersten zehn Lebensminuten andauernde Reanimation im Sinne von Beatmung und/oder Herzdruckmassage als gefährdend. Laborchemische Zeichen der fetalen bzw. perinatalen Azidose stellen ein pH-Wert von unter 7,0 und/oder ein Basendefizit von  $\geq 12$  mmol/l dar. Wenn zusätzlich zu diesen Hinweisen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist, gilt eine schwere oder mittelschwere HIE als wahrscheinlich:

- Mindestens drei der in Tabelle 1.1 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013) aufgeführten sechs klinischen Zeichen der HIE weisen Schweregrad 2 oder 3 auf. Bei Kategorien mit mehreren Untergruppen genügt dabei ein auffälliges Subkriterium.
- Auftreten von moderat bzw. schwer abnormen Veränderungen im aEEG oder EEG bzw. ein Burst-Suppression Muster oder zerebrale Krampfanfälle (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

	<b>Leicht (Schweregrad 1)</b>	<b>Mittelgradig (Schweregrad 2)</b>	<b>Schwer (Schweregrad 3)</b>
<b>1) Bewusstsein</b>	wach	lethargisch	Stupor/Koma
<b>2) Aktivität</b>	normal	vermindert	keine
<b>3) Haltung/ Muskeleigenreflexe</b>	normal verstärkt	distale Flexion / komplette Extension verstärkt	schlaff reduziert/fehlend
<b>4) Tonus</b>	normal	hypoton	schlaff
<b>5) Primitive Reflexe</b>			
Saugen	aktiv	schwach	fehlend
Moro	verstärkt	inkomplett	fehlend
Greifen	normal/verstärkt	verstärkt	fehlend
Vestibulookulärer Reflex	normal	überschießend	reduziert/fehlend
<b>6) Autonome Reflexe</b>			
Pupillen	dilatiert, reagibel	eng, reagibel	entrundet/weit/lichtstarr
Herzfrequenz	normal/tachykard	bradykard	bradykard/variabel
Atmung	regelmäßig	periodisch, unregelmäßig	Apnoen
Krämpfe	nein	häufig	häufig
EEG	normal	Amplitudendepression ( $< 25 \text{ mv}$ ), periodisch oder paroxysmal	periodisch oder isoelektrisch
aEEG	normal Obergrenze $> 10 \mu\text{V}$ Untergrenze $> 5 \mu\text{V}$	moderat abnorm Obergrenze $> 10 \mu\text{V}$ Untergrenze $< 5 \mu\text{V}$	schwer abnorm Obergrenze $< 10 \mu\text{V}$ Untergrenze $< 5 \mu\text{V}$ $\pm$ Burst-Suppression

Tabelle 1.1: Klassifikation einer HIE nach perinataler Asphyxie nach Sarnat & Sarnat und Shankaran modifiziert.

## 1.4 Therapie der Asphyxie und HIE

Das Therapieziel bei Kindern mit perinataler Asphyxie liegt darin sowohl die Vitalfunktionen zu stabilisieren als auch die stattfindende Apoptose und Inflammation, besonders im Gehirn, möglichst gering zu halten, bestenfalls zu verhindern. Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören hier bereits im Kreißsaal die Versorgung mit Sauerstoff und die Kontrolle der Körpertemperatur. Nach Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation sollte auf eine korrekte Lagerung der Neugeborenen geachtet werden. Im Mittelpunkt der intensivmedizinischen Behandlung stehen die Stabilisierung der Atemfunktion, die Behandlung einer Kreislaufinsuffizienz, die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion unter Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes, die Therapie von Krampfanfällen und die Behandlung gastrointestinaler, metabolischer, hämatologischer Störungen sowie bakterieller oder viraler Infektionen.



Zur speziellen Therapie der HIE steht die Hypothermiebehandlung zur Verfügung, bei welcher für 48 - 72 Stunden die Körpertemperatur auf 33 - 34°C abgesenkt bzw. eine selektive Kopfkühlung bei rektal 34 - 35°C durchgeführt wird.

In acht randomisierten, kontrollierten Multicenterstudien zeigte sich ein neuroprotektiver Effekt der Hypothermiebehandlung bei asphyktischen Neugeborenen mit einer number needed to treat von sieben, um den Tod oder eine schwere neurologische Beeinträchtigung eines Kindes zu verhindern.

Aus gemeinsamen Empfehlungen europäischer und US-amerikanischer Experten und aus allen großen Studien lassen sich vier Kriterien ableiten, die alle Voraussetzung für eine Hypothermiebehandlung sind.

1. Im Nabelschnurblut oder einer Blutprobe aus der ersten Lebensstunde muss der Nachweis einer schweren Azidose mit einem  $\text{pH} \leq 7$  oder einem Basendefizit  $\geq 16$  nachgewiesen werden.
2. Es müssen gemäß Sarnat und Sarnat klinische Zeichen einer mittelgradigen oder schweren Enzephalopathie bestehen (siehe Tabelle 1.1).
3. Bei Therapiebeginn müssen die Kinder weniger als 6 Stunden alt sein.
4. Die Neugeborenen müssen ein Gestationsalter von  $\geq 36$  Schwangerschaftswochen erreicht haben (für Neugeborene unter 36 SSW liegen keine ausreichenden Studiendaten vor).

Falls das erste Kriterium aufgrund fehlender Blutgasanalyse nicht erfüllt werden kann, werden alternativ folgende zwei Kriterien gefordert:

- Vorhandensein von anamnestischen Hinweisen auf eine geburtsnahe kindliche Hypoxie. Darunter zählen späte oder variable Dezelerationen, Nabelschnurvorfal/-abriss, Uterusruptur sowie Trauma, Blutung oder Kreislaufstillstand der Mutter
- 10 Minuten APGAR-Score  $\leq 5$  oder mindestens 10 Minuten andauernde Beatmung bzw. Reanimation nach der Geburt.

Ein Teil der Studien forderten zusätzlich EEG-Kriterien. Das aEEG kann bei Unsicherheiten gemäß den Kriterien der kontrollierten Studien eine Entscheidungshilfe sein.

Als Ausschlusskriterien für eine Hypothermiebehandlung gelten eine schwere angeborene Fehlbildung, eine schwere intrakranielle Blutung und ein moribunder Zustand des Neugeborenen.

Vor Beginn der Behandlung werden umfangreiche Laboruntersuchungen durchgeführt. Im Vordergrund steht dabei die Kontrolle, gegebenenfalls Korrektur der Gerinnungsparameter. Außerdem Veränderungen des Blutbildes, des Elektrolythaushaltes, des Säure-Basen-Haushaltes sowie der Leber- und Nierenparameter. Intrakranielle Blutungen werden anhand einer Ultraschalluntersuchung vor Therapiebeginn ausgeschlossen und im Verlauf kontrolliert. Die Kühlung soll nach der Entscheidung zur Hypothermiebehandlung so schnell wie möglich begonnen werden. Dabei ist anzustreben, die Zieltemperatur von  $33,5 \pm 0,5$  °C innerhalb einer Stunde zu erreichen. Der Kühlung dienen dabei entweder eine Kühlmatte für die Ganzkörperkühlung oder eine Kühlkappe für die lokale Kopfkühlung. Bei Anwendung der Kühlkappe entspricht die rektale Zieltemperatur 34 – 35 °C. Die systemische Ganzkörperkühlung ist für 72 Stunden durchzuführen. Während dieses Zeitraumes wird eine Analgosedierung des Säuglings mit Opioiden empfohlen. Es erfolgt eine kontinuierliche Überwachung der kardiorespiratorischen Funktion und der Körpertemperatur. Zur Vermeidung einer zusätzlichen zerebralen Hypoxie sollte bei Zeichen einer respiratorischen Instabilität eine Atemunterstützung erfolgen. Erforderlich sind außerdem regelmäßige Kontrollen der Gerinnung und des Blutbildes. Blutgasanalysen sollten temperaturkontrolliert bestimmt werden. Nach Ablauf der 72 Stunden sollte mit einer Geschwindigkeit von höchstens 0,5 °C pro Stunde die Wiedererwärmung stattfinden. Eine Körpertemperatur von über 37,5 °C unmittelbar nach der Kühlphase sollte dabei vermieden werden, da dies in einer Fall-Kontroll-Studie mit einem erhöhten Risiko für Behinderung oder Tod assoziiert war (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

## **1.5 Prognose bei HIE**

Die HIE stellt eine bedeutende Ursache für Folgeerkrankungen und Tod nach Asphyxie dar und ist für etwa 20 % der kindlichen Zerebralpareesen verantwortlich (Rutherford et al., 2010a). Nach einer milden Enzephalopathie entwickelt sich die Mehrzahl der Neugeborenen normal, während Kinder mit einer moderaten Enzephalopathie mit einem Risiko von 20 – 35 % bleibende Spätfolgen aufweisen. Eine schwere Enzephalopathie führt zu einem Letalitätsrisiko von bis zu 75 %. Die Überlebenden sind in nahezu allen Fällen von einer erheblichen Morbidität betroffen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

In einer Studie an 365 Neugeborenen mit HIE wurden drei Risikofaktoren für Tod oder Behinderung identifiziert. Dabei handelt es sich um eine Herzdruckmassage mit der Dauer von

über einer Minute, das Einsetzen der Spontanatmung nach der 30. Lebensminute und ein Basendefizit von über 16 mmol/l. Beim Fehlen dieser Faktoren ergibt sich ein Risiko von 46 % für Behinderung oder Tod. Das Risiko erhöht sich beim Vorhandensein eines dieser Faktoren auf 64 % und steigt beim Vorliegen von zwei Faktoren auf 76 %. Treten alle drei Risikofaktoren ein, liegt das Risiko für Behinderung oder Tod bei 93 %. Der Thompson-Score und der Sarnat-Score haben eine prognostische Bedeutung, wobei die Aussagekraft der klinischen Scores durch Kühlung und Sedierung der Kinder eingeschränkt wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013). Eine Metaanalyse von S.E. Jacobs zeigte anhand von elf Studien, welche die therapeutische Hypothermie und die Standardtherapie bei reifen Neugeborenen bzw. späten Frühgeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie miteinander verglichen, dass die Hypothermiebehandlung die Sterblichkeit der betroffenen Kinder reduziert und sich das entwicklungsneurologische Outcome im Alter von achtzehn Monaten verbessert (Jacobs et al., 2013).

## **1.6 Entwicklungsneurologische Nachsorge bei HIE**

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften empfiehlt bei Kindern mit HIE die Durchführung einer entwicklungsneurologischen Nachsorge unabhängig von der Durchführung einer Hypothermiebehandlung. Sie sollte in regelmäßigen Abständen bis ins Schulalter fortgeführt werden, wobei im Alter von zwei Jahren eine strukturierte Nachuntersuchung, beispielsweise anhand einer Testung mit den Bayley Scales of Infant Development, angedacht ist (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

## **1.7 Magnetresonanztomographie**

Dieser Abschnitt behandelt die historische Entwicklung der MRT sowie deren physikalische Grundlagen. Des Weiteren werden die verwendeten Untersuchungstechniken beschrieben. Außerdem wird der Stellenwert der MRT als diagnostisches bildgebendes Verfahren bei Asphyxie erläutert.

### **1.7.1 Historische Entwicklung**

Die Magnetresonanztomographie wurde im September 1971 unter dem Namen „Zeugmatographie“ von dem US-amerikanischen Chemiker Paul C. Lauterbur als bildgebendes Verfahren erfunden.

Die Grundlagen für diese Entwicklung wurden bereits im Jahr 1946 von Edward M. Purcell und Felix Bloch geschaffen. Die beiden Wissenschaftler beschrieben unabhängig voneinander mit dem physikalischen Phänomen der Kern-Spin-Resonanz das technische Prinzip der MRT. Dafür erhielten beide im Jahr 1952 den Nobelpreis für Physik. Die MRT wurde ursprünglich im Bereich der Chemie genutzt (Rinck, 1990).

Als Pionier im Bereich der biomedizinischen Anwendung der MRT gilt der Schwede Erik Odeblad. Im Jahr 1955 veröffentlichte er zusammen mit Gunnar Lindström seine ersten MRT-Studien. Darin beschrieben sie die Unterschiede in den Relaxationszeiten von unterschiedlichen Geweben, welche am wahrscheinlichsten durch ihren Wassergehalt und die unterschiedlichen Lipidbindungseigenschaften verursacht werden. Mit diesem Phänomen erklärten sie die Entstehung des Bildkontrasts in der MR-Bildgebung (Rinck, 2012).

Mit seiner Idee, magnetische Feldgradienten in allen drei Dimensionen anzuwenden, um MR-Bilder zu generieren, setzte Paul C. Lauterbur 1971 den Grundstein für die heutige MR-Bildgebung. Mithilfe seiner Entdeckung konnte nun der Ursprung des MR-Signals innerhalb des Untersuchungsobjektes bestimmt werden. Durch diese Lokalisierung war nun die Möglichkeit der Schnittbildgebung gegeben (Rinck, 1990). Der britische Physiker Peter Mansfield entwickelte gemeinsam mit A. Maudsley und T. Baines eine beschleunigte Bildakquisitionstechnik, welche statt eines einzigen Bildpunktes nun eine ganze Bildzeile gleichzeitig auslas (Mansfield und Maudsley, 1977). Im Jahr 2003 erhielten Paul Lauterbur für die Erfindung der Magnetresonanztomographie und Peter Mansfield für die Weiterentwicklung dieser Technik gemeinsam den Nobelpreis in Physiologie oder Medizin (Rinck, 2012).

### **1.7.2 Physikalische Grundlagen der MRT**

Für die klinische MR-Bildgebung werden die Kerne von Wasserstoffatomen genutzt. Den Kern des Wasserstoffatoms bildet ein positiv geladenes Proton. Als Elementarteilchen besitzt dieses Proton die Grundeigenschaft des Spins, welcher die Drehung des Protons um seine eigene Achse beschreibt. Daraus resultiert zum einen ein Drehimpuls, zum anderen führt der Spin aufgrund der rotierenden elektrischen Ladung zu einem magnetischen Moment (Westbrook und Kaut, 1994).

## **Ausrichtung der Spins**

Werden die magnetischen Momente der einzelnen Wasserstoffatome einem starken, externen Magnetfeld ausgesetzt, richten sie sich sowohl parallel als auch antiparallel nach diesem aus. Bei gleichbleibender Temperatur, wie sie im menschlichen Körper vorherrscht, ist die Mehrzahl der Kerne parallel ausgerichtet. Daraus resultiert ein signifikanter magnetischer Vektor in Richtung der parallel ausgerichteten Wasserstoffatomkerne. Für die klinische MR-Bildgebung wird der Summenvektor der magnetischen Momente der Wasserstoffatomkerne benötigt (Westbrook und Kaut, 1994).

## **Präzession**

Jeder Wasserstoffatomkern, der am magnetischen Summenvektor beteiligt ist, rotiert um seine eigene Achse (Westbrook und Kaut, 1994). Werden die Spins einem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, führt dies zu einer Ausrichtung der Spins entlang des Magnetfeldes. Dabei wird die Lage der Rotationsachse des Spins verändert (Weishaupt et al., 2014). Dies führt zu einer zusätzlichen Rotation des magnetischen Moments um das Magnetfeld  $B_0$ , welche als Präzession bezeichnet wird (Westbrook und Kaut, 1994).

## **Larmorfrequenz**

Die Larmorfrequenz ist die Frequenz, mit der ein Spin diese Präzessionsbewegung ausführt, wenn er einem äußeren Magnetfeld  $B_0$  ausgesetzt wird. Die Larmorfrequenz ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ .

## **Resonanz**

Der sich mit einer Larmorfrequenz bewegende Spin kann zusätzlich Energie aufnehmen. Die Energieübertragung auf den Spin durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (Anregung) wird Resonanz genannt. Daraus resultiert eine Erhöhung der Anzahl von anti-parallel ausgerichteten Kernen und der Summenvektor bewegt sich weg von der longitudinalen Magnetisierung durch das Magnetfeld in Richtung transversaler Magnetisierung (Westbrook und Kaut, 1994).

## **MR-Signal**

Wenn der Summenvektor mit der Larmorfrequenz in der transversalen Ebene präzediert, wird eine Spannung in der Magnetspule erzeugt. Diese Spannung bildet das MR-Signal. Die Frequenz dieses Signals ist gleich der Larmorfrequenz (Westbrook und Kaut, 1994).

## **Relaxation**

Die Relaxation beschreibt den Prozess, in welchem der Atomkern nach seiner Anregung in seinen Ausgangszustand zurückkehrt. Bei den zwei unabhängigen Vorgängen handelt es sich um die T1-Relaxation oder Spin-Gitter-Wechselwirkung und die T2-Relaxation auch Spin-Spin-Wechselwirkung genannt (Weishaupt et al., 2014).

Die T1-Relaxation entsteht dadurch, dass die Atomkerne die vorher absorbierte Energie an die Umwelt bzw. das umgebende Gitter abgeben. Dies führt dazu, dass die Kerne ihre longitudinale Magnetisierung wiedererlangen.

Die T2-Relaxation entsteht durch den Energieaustausch zwischen benachbarten Atomkernen. Dies führt zu einer Verminderung der transversalen Magnetisierung (Westbrook und Kaut, 1994).

## **T1- und T2-gewichtete Sequenzen**

Bei der Durchführung einer MRT hängt der Kontrast in den daraus resultierenden Aufnahmen von den gewählten Aufnahmeparametern ab. In der vorliegenden Arbeit wurden T1- und T2-gewichtete Bilder untersucht. Die verschiedenen Wichtungen entstehen durch die Wahl von unterschiedlichen Repetitionszeiten (TR) und Echozeiten (TE). (Weishaupt et al., 2014).

## **T1 Wichtung**

Der Kontrast von T1-gewichteten Bildern wird vor allem von der T1-Zeit bestimmt. Diese gibt an, wie schnell Spins nach einer stattgefundenen Anregung erneut angeregt werden können. Gewebe mit kurzer T1-Zeit erscheint dabei hell, Gewebe mit langer T1-Zeit dunkel (Weishaupt et al., 2014). T1-gewichtete Bilder basieren in erster Linie auf der Differenz der T1-Zeit zwischen Fettgewebe, welches hell erscheint, und Wasser, welches dunkel erscheint (Westbrook und Kaut, 1994).

## **T2-Wichtung**

Der Kontrast von T2-gewichteten Bildern wird hauptsächlich durch die T2-Zeit bestimmt. Diese beschreibt die Zeitspanne, bis das MR-Signal nach einer Anregung abklingt. Gewebe mit kurzer T2-Zeit erscheinen dunkel, Gewebe mit langer T2-Zeit hell (Weishaupt et al., 2014). T2-gewichtete Bilder basieren überwiegend auf der Differenz der T2-Zeit zwischen Fettgewebe und Wasser und sind durch hell erscheinendes Wasser und dunkel erscheinendes Fettgewebe charakterisiert (Westbrook und Kaut, 1994).

### **1.7.3 Stellenwert der MRT als diagnostisches bildgebendes Verfahren bei Asphyxie**

Die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Verdacht auf eine Asphyxie eine MRT des Neurokraniums im Alter von einigen Tagen bis zwei Wochen.

Dabei bezieht sie sich auf die Ergebnisse der TOBY-Studie, bei welcher zur Prognoseabschätzung nach HIE eine Klassifikation von MRT-Auffälligkeiten definiert wurde. Grundlage hierfür bildeten die MRT-Daten der NICHD-Studie. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2013).

In ihrer MRT-Studie von 1991 postulierten Kenney et al., dass nach einer schweren HIE, in Abhängigkeit vom Gestationsalter, vier verschiedene Schädigungsmuster des Gehirns (periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Basalganglienblutung, multizystische Enzephalomalazie sowie fokale Parenchymlutungen) beobachtbar sind. Charakteristisch für die Schädigung von Frühgeborenen war eine PVL. Basalganglienblutungen sowie eine multizystische Enzephalomalazie traten hingegen überwiegend bei Reifgeborenen auf.

Darüber hinaus zeigen sich bei Neugeborenen mit moderater und schwerwiegender perinataler Asphyxie hämorrhagische Läsionen in den vaskulären Verbindungszonen am Übergang des Kortex in die subkortikale Substantia alba, der sogenannten „watershed area“, welche ausschließlich mittels MRT darstellbar waren (Keeney et al., 1991).

Demgegenüber steht die Theorie von Barkovich et al., die verschiedene Schädigungsmuster in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypoxie und unabhängig vom Gestationsalter des betroffenen Kindes zu unterscheiden (Barkovich et al., 1995; Sie et al., 2000). Es wird angenommen, dass bei einer milden Hypoxie mit noch erhaltenem aber reduziertem zerebralen Blutfluss, das Blut in die tieferen Areale des Gehirns umgeleitet wird und folglich eher Schäden des Kortex als eine

Verletzung der Basalganglien, des Hirnstamms oder des Kleinhirns resultieren. Dabei scheint die Verletzungsschwere innerhalb der Kortexregion proportional zu der Dauer des verminderten Blutflusses zu sein (Barkovich et al., 1995).

Bei einer hochgradigen Asphyxie zeigt sich hingegen das Muster einer Schädigung der tiefen grauen Substanz mit einer relativen Aussparung der Kortexregion. Dabei treten in erster Linie Veränderungen im posterioren lateralen Nucleus lentiformis, dem lateralen Corpus geniculatum, dem Hippocampus, dem perirolandischen Kortex und dem ventralen, lateralen Thalamus auf (Barkovich et al., 1992).

Nach einer hochgradigen Asphyxie zeigt, mit Ausnahme des Hippocampus, die zu dem Zeitpunkt bereits myelinisierte weiße Substanz am häufigsten pathologische Veränderungen. Vermutet wird, dass aufgrund der erhöhten metabolischen Aktivität der myelinisierenden Strukturen in diesen Gebieten eine erhöhte Anfälligkeit für eine Schädigung durch Hypoxie besteht (Barkovich et al., 1992).

Rutherford et al. beschäftigten sich mit den MR-Veränderungen bei von HIE betroffenen, reifen Neugeborenen und deren Verlauf innerhalb der ersten acht Lebenswochen (Rutherford et al., 1995). Hierbei wurden vier frühzeitige Veränderungen festgestellt, welche mit schwerwiegenden Schädigungen des Gehirns und daraus resultierenden entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen assoziiert sind. Dabei handelt es sich um den Verlust der Signalintensität im posterioren Schenkel der Capsula interna (PLIC), eine umschriebene Hirnschwellung, ein Verlust der Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz sowie eine erhöhte Signalintensität des Kortex, welche als kortikales Highlighting bezeichnet wird (Rutherford et al., 1995).

Bei einem Vergleich von MRT Befunden mit den Obduktionsergebnissen von verstorbenen Neugeborenen mit HIE zeigte sich, dass der posteriore Schenkel der Capsula interna die Region darstellte, welche die höchste Übereinstimmung zwischen den radiologischen Befunden und den pathologischen Befunden erreichte (Jouvet et al., 1999).

Okerefor et al. zeigten in ihrer Studie, dass Veränderungen in den Basalganglien und im Thalamus Kennzeichen einer HIE sind. Bei einer schweren HIE sind außerdem Veränderungen des PLIC, des Hirnstamms, der Hippocampusregion sowie des Kortex zu erwarten. Wie in der Studie von Rutherford konnte eine Abhängigkeit zwischen dem Signalintensitätsverlust des PLIC sowie BGT Läsionen und einer verzögerten motorischen Entwicklung beobachtet werden (Okerefor et al., 2008).



Nach Meinung von Martinez-Biarge et al., ermöglicht die Magnetresonanztomographie anhand der Läsionen der Basalganglien, des Thalamus und des posterioren Schenkels der Capsula interna (PLIC) die Vorhersage einer späteren Zerebralparese (Martinez-Biarge et al., 2011).

In weiteren Studien wurden die Signalveränderungen der betroffenen Hirnregionen nach HIE quantifiziert.

In der Arbeit von McArdle et al. wurden die pathologischen Signalintensitäten innerhalb einer Region (ROI) gemessen und zur besseren Vergleichbarkeit bei verschiedenen Sequenzparametern der unterschiedlichen Untersuchungen in das Verhältnis zur Signalintensität des Corpus vitreum gesetzt. Die Signalintensität des Glaskörpers wurde als Referenzwert gewählt, da dessen chemische Zusammensetzung und gelartige Konsistenz in den ersten vier bis fünf Lebensjahren konstant bleiben (McArdle et al., 1987).

Massaro et al. untersuchten 2010 die Signalintensitäten des Putamen und des ventrolateralen Thalamus und verglichen diese mit dem neurologischen Outcome. Als unvorteilhaftes neurologisches Outcome wurden Tod, schwere neurologische Defizite bei Entlassung (Bewusstseinsstörung, schwerer muskuläre Hyper- oder Hypotonie, sensorisches Defizit, Fütterstörungen) oder schwerwiegende motorische Beeinträchtigungen (Bayley Scales of Psychomotor Developmental Index  $< 50$ ) oder eine Zerebralparese bei der Follow-up-Untersuchung im Alter von neun Monaten definiert. Die Signalintensitäten zwischen der Gruppe mit unvorteilhaftem Outcome und der Gruppe mit gutem Outcome wurden verglichen. Die Signalintensität des Putamens und des ventrolateralen Thalamus in der T1-Wichtung zeigten keine Unterschiede in beiden Gruppen. In der T2-Wichtung zeigte sich bei der Gruppe der Kinder mit unvorteilhaftem Outcome eine signifikante Erhöhung der Signalintensitäten beider Gebiete (Massaro et al., 2010).

In einer weiteren MR-Studie untersuchten Çoskun et al. die Signalintensität sieben unterschiedlicher Hirnareale bei 53 Neugeborenen nach durchgemachter Asphyxie. Es wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen den Quotienten und den Ergebnissen der neurologischen Untersuchung bzw. den Ergebnissen der Bayley Scales of Infant Development, dem Mental Development Index (MDI) entsprechend, im Alter von zwölf Monaten besteht. Hierbei zeigte sich, keine signifikante Assoziation zwischen den Ergebnissen der Untersuchung im Alter von zwölf Monaten und der Signalintensität. Die Messwerte der Gebiete frontale weiße Substanz (T1) und Thalamus (T2) unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen mit normalen

Ergebnissen bei der entwicklungsneurologischen Untersuchung mittels Bayley Scales of Infant Development MDI einerseits und abnormalem MDI andererseits.

In einem multivariaten linearen Model blieben jedoch lediglich die Messergebnisse der anterioren Watershed, der vaskulären Grenzzonen zwischen den großen hirnersorgenden Gefäßen im Frontallappen, signifikant. Bei der qualitativen Auswertung der Bilder zeigte sich eine sehr starke Assoziation zwischen der Bewertung der Veränderungen und dem neurologischen Outcome. Zusammenfassend kam die Studie zu dem Schluss, dass sich eine qualitative Analyse der Aufnahmen besser für die Entwicklungsprognose eignet als die quantitative (Çoskun et al., 2011).

## 2 Zielsetzung

Wie oben genannte Studien zeigen, ist eine Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit und der weiteren körperlichen und geistigen Entwicklung von Säuglingen nach einer perinatalen Asphyxie nur schwer zu stellen. Dennoch offenbaren die Untersuchungen, dass die MRT ein geeignetes Untersuchungsinstrument darstellen könnte, um diese Prognose in Zukunft zu ermöglichen, wenngleich noch keine Einigkeit besteht, ob das qualitative oder quantitative Verfahren zu bevorzugen ist. Dabei wurden in den veröffentlichten Studien überwiegend qualitative Untersuchungen durchgeführt. Ziel der vorliegenden Studie ist es zu untersuchen, ob die Ergebnisse der bisherigen quantitativen Studien sich auch bei der vorliegenden Patientenpopulation bestätigen. Anhand des Vergleichs mit einem Normalkollektiv sollte gezeigt werden, ob sich die Signalintensitäten bei Säuglingen aus der Patientengruppe mit gutem neurologischen Outcome von denen gesunder Säuglinge unterscheiden. Außerdem soll festgestellt werden, inwieweit die bisherigen Klassifikationssysteme auch eine längerfristige Prognose, also über das erste Lebensjahr hinaus, ermöglichen. Hinsichtlich dieser Aspekte ergeben sich die folgenden Hauptfragestellungen:

1. Besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Signalintensitätswerten des Thalamusgebietes (T2) zwischen den Patienten mit gutem und schlechtem entwicklungsneurologischen Outcome im Alter von einem Jahr?
2. Gelten diese Ergebnisse auch noch beim Vergleich mit dem Outcome im Alter von zwei Jahren als Hinweis auf eine längerfristige Vorhersagekraft?
3. Werden bei der qualitativen Analyse ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersagefähigkeit erreicht wie in den Vergleichsstudien?

## **3 Methodik**

### **3.1 Probanden**

In der vorliegenden Studie wurde zum einen die MRT sowie die Ergebnisse der Griffiths Entwicklungsskalen und der Bayley Scales of Infant Development II der Fallgruppe, mit einer Kontrollgruppe verglichen.

#### **3.1.1 Patientengruppe**

Für die Fallgruppe wurden reife Neugeborene ausgewählt, welche im Zeitraum 01.01.2007 bis 31.07.2011 eine perinatale Asphyxie erlitten und anschließend mittels Hypothermie behandelt wurden. Die Säuglinge wurden entweder am Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité geboren oder nach der Geburt in einer peripheren Klinik dorthin verlegt.

Die Voraussetzungen für die Hypothermiebehandlung orientierten sich an den Einschlusskriterien der neo.nEURO.network Studie von Simbruner et al.. Diese Studie, die von 2001 bis 2006 reifgeborene Säuglinge nach Asphyxie einschloss, hatte zum Ziel, das Outcome der mit Hypothermie behandelten Säuglinge im Vergleich zu den nicht behandelten Säuglingen zu evaluieren. Sie wurde im Frühjahr 2006 abgebrochen, da die Säuglinge mit Hypothermiebehandlung ein signifikant besseres Outcome erzielten. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste mindestens eines der vier Kriterien für eine Asphyxie und eine Enzephalopathie erfüllt sein sowie ein pathologisches EEG oder aEEG vorliegen. Bei den Kriterien für eine Asphyxie handelt es sich dabei um einen Apgarwert in der zehnten Lebensminute von unter 5, einen andauernden Reanimationsbedarf in der zehnten Lebensminute (einschließlich endotrachealer Intubation oder Maskenbeatmung), einen Nabelschnur-pH oder einen anderen arteriellen pH unter 7,0 innerhalb der ersten Lebensstunde oder einen Basendefizit von  $< -16$  mmol/l innerhalb der ersten Lebensstunde. Um eine Enzephalopathie handelt es sich bei Lethargie, Stupor oder Koma, wenn zusätzlich eine Hypotonie vorliegt, der Saugreflex nicht oder nur schwach ausgeprägt ist, abnormale Reflexe einschließlich Veränderungen der Okulomotorik oder der Pupillen vorhanden sind oder neurologische Anfälle auftreten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Säuglinge, wenn sie nicht innerhalb der ersten fünfeneinhalb Lebensstunden in die Studie eingeschlossen werden konnten. Eine hoch dosierte antikonvulsive Therapie (Phenobarbital  $> 20$  mg/kg KG) führte ebenso zum Ausschluss wie ein Geburtsgewicht von  $< 1800$  g, ein Gestationsalter  $< 36$  Wochen und ein Kopfumfang unter der 3. Perzentile bezogen auf das Gestationsalter, sofern Geburtsgewicht und Geburtslänge über der 3. Perzentile

lagen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer schwerwiegenden angeborenen Fehlbildung mit schlechter Entwicklungsprognose, Anatalresie, ausgeprägte innere Blutungen und Kinder, bei welchen wiederbelebende Maßnahmen keine medizinische Empfehlung fanden (Simbruner et al., 2010).

In die Fallgruppe der vorliegenden Studie wurden diejenigen Säuglinge eingeschlossen, die im Anschluss an die Hypothermiebehandlung innerhalb der ersten 21 Lebenstage mindestens eine MRT des Schädels in T1- und T2-Wichtung erhielten und entwicklungsneurologische Untersuchungen im Alter von zwölf Monaten und zwei Jahren in Form von Griffiths Entwicklungsskalen und der Bayley Scales of Infant Development II durchgeführt wurden.

### **3.1.2 Kontrollgruppe**

Für die Kontrollgruppe wurden alle Kinder der Jahre 2000 bis 2013, welche eine MRT innerhalb der ersten 21 Lebenstagen erhielten, durch das radiologischen Informationssystem (RIS) mithilfe der Structured Query Language (SQL) Scripten erfasst.

Eine der häufigsten Indikationen für eine MRT zu einem so frühen Zeitpunkt waren vermutete Krampfanfälle. Diese Patienten wurden nur dann in die Kontrollgruppe aufgenommen, wenn der Verdacht auf eine Epilepsie oder eine infektiöse Genese des Krampfanfalles klinisch bzw. laborchemisch ausgeschlossen wurde. Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, geschah dies anhand der jeweiligen Patientenakte. Aufgrund der geringen Fallzahl der Kontrollgruppe wurde kein alters- und geschlechtsspezifisches Matching der Fall- und Kontrollgruppe vorgenommen.

## **3.2 Analyse der MRT Bilder**

### **3.2.1 MRT Aufnahmen**

Im Anschluss an die Kühlung sah das Studienprotokoll die Durchführung einer MRT möglichst zum Zeitpunkt des siebten Lebenstages vor. Die Untersuchungen fanden unter Sedierung der Säuglinge nach Gabe von 80 - 100 mg Chloralhydrat statt. Das Untersuchungsprotokoll umfasste neben T1- und T2-gewichteten Sequenzen in axialer Schichtführung je nach Fragestellung zusätzliche Sequenzen. In der folgenden Arbeit wurden ausschließlich die axialen T1- und T2-gewichteten Sequenzen betrachtet. Die Aufnahmen wurden je nach Kapazität an einem der vier 1,5-T-Magnetresonanztomographen mit einer 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Bei den vier

Geräten handelte es sich um Genesis Signa von GE Healthcare, Intera von Philips sowie Symphony Vision und Avanto, beide von Siemens. Bei den Aufnahmen der T1-Sequenz wurde eine Schichtdicke von 3 mm - 5 mm gewählt, der Schichtabstand betrug dabei 3,2 mm - 6,5 mm. Die Repetitionszeit lag bei 400 ms - 843 ms, die Echozeit bei 11 ms - 18 ms. Für die T2-Sequenz wurde eine Schichtdicke von 3 mm - 5 mm verwendet mit einem Schichtabstand von 3,3 mm - 6,5 mm. Die Repetitionszeit betrug 3440 ms - 7620 ms, die Echozeit 85,5 ms - 150 ms.

### **3.2.2 Qualitative Analyse**

Die qualitative Analyse erfolgte mithilfe der Software „Centricity™ Ris-i 4.2 Plus“ von GE Healthcare in der Version 4.2.26.8. Zur qualitativen Beurteilung der MR-Aufnahmen wurde das Klassifikationssystem einer früheren Studie herangezogen. Dabei werden fünf anatomische Bereiche hinsichtlich Veränderungen der Signalintensität betrachtet: der posteriore Schenkel der Capsula interna (PLIC), die Basalganglien und der Thalamus (BGT), die weiße Substanz (WM), der Hirnstamm (Pons und Mesenzephalon) und der Kortex. Die Einteilungskriterien sind in Tabelle 3.1 (Martinez-Biarge et al., 2011) erläutert.

Die Gebiete des PLIC, der BGT und der WM wurden in der T1- und der T2-Wichtung, der Hirnstamm ausschließlich in der T2-Wichtung begutachtet. Dabei weist das Gebiet des PLIC als einziges der sieben Gebiete die Kategorie „unklar“ auf. Diese Klassifikation bezeichnet Aufnahmen mit Veränderungen der Signalintensität, welche einerseits nicht als „normal“ klassifiziert werden können, andererseits jedoch auch nicht den Kriterien der Kategorie „abnormal“ entsprechen. Die verschiedenen Gebiete des Hirnstamms (Pons und Mesenzephalon) wurden zunächst getrennt voneinander beurteilt. Die Einteilung bezüglich der Signalintensität erfolgte jeweils in die schlechteste Kategorie.

Die Analyse wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine Person war dabei hinsichtlich des neurologischen Outcomes verblindet, während die zweite Person über das Outcome informiert war. Die Ergebnisse beider Beurteiler wurden miteinander verglichen und bei voneinander abweichenden Beurteilungen ein Konsens gefunden.

<b>Posteriorer Schenkel der Capsula interna (PLIC)</b>			
normal	keine Auffälligkeiten		
unklar	reduzierte oder asymmetrische Signalintensität		
abnormal	Verlust, Umkehr oder Abnormalität der Signalintensität in den T1- und/oder T2-gewichteten Sequenzen		
<b>Basalganglien und Thalamus (BGT)</b>			
normal	keine Auffälligkeiten		
mild	fokale und leichte Veränderungen, gewöhnlich im ventrolateralen Kern des Thalamus und/oder dem posterioren Putamen		
moderat	multifokal umschriebene Gebiete mit anormaler Signalintensität oder diffuse abnormale Signalintensität (gewöhnlich in der T2-Wichtung) verschiedene Teilgebiete der BGT betreffend		
schwerwiegend	ausgedehnte Abnormalitäten in allen Teilgebieten der BGT (der Nucleus caudatus kann dabei ausgespart bleiben).		
<b>Substantia alba/weiße Substanz (WM)</b>			
normal	keine Auffälligkeiten		
mild	erhöhte/erniedrigte Signalintensität in der T1-/T2-Wichtung ausschließlich in der periventrikulären weißen Substanz		
moderat	Ausdehnung der erhöhten/erniedrigten Signalintensität in der T1-/T2-Wichtung auf die subkortikale weiße Substanz oder punktuelle Veränderungen oder Infarktherde		
schwerwiegend	ausgedehnte Veränderungen, eindeutige Infarkte, Hämorrhagien und Verlust der Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz		
<b>Hirnstamm (= Mesenzephalon und Pons)</b>			
normal	keine Auffälligkeiten		
moderat	Verlust anatomischer Details, übermäßige Differenzierung zwischen anteriorem und posteriorem Teil der Pons, milde bzw. fokale Gebiete anormaler Signalintensität oder milde Asymmetrien		
schwerwiegend	ausgedehnte Veränderungen der Signalintensität, anormale Myelinisierung, deutliche Asymmetrien oder Atrophien		
<b>Kortex</b>			
normal	keine Auffälligkeiten		
abnormal	Verlust der kortikalen Markierung (innerhalb der ersten Lebenswoche) oder kortikales Highlighting (nach der ersten Lebenswoche)		
	mild: 1 - 2 Gebiete	moderat: 3 - 4 Gebiete	schwerwiegend: > 4 Gebiete

Tabelle 3.1: Klassifikationssystem für die Gebiete PLIC, BGT, WM, Hirnstamm und Kortex bei der MR-Aufnahmen-Befundung nach Martinez-Biarge.

### 3.2.3 Quantitative Analyse

Die quantitative Analyse erfolgte mit der Software Medical Image Processing, Analysis and Visualization (MIPAV) des Center for Information Technology (CIT) des National Institute of Health (NIH) in der Version: 7.0.1 (2013-04-05). Hierfür wurden ca. 50 mm<sup>2</sup> große ROI Quadrate (ROI = Region of Interest) in insgesamt sieben, standardisierten Gebieten platziert: den Basalganglien, dem Thalamus, der anterioren frontalen weißen Substanz, der anterioren und posterioren Watershed area, dem Mesenzephalon und der Pons. Aufgrund der unterschiedlichen Signalintensitäten der verschiedenen Sequenzen wurden alle Messergebnisse als Verhältnis zu der Signalintensität des Glaskörpers dargestellt (siehe Abbildung 3.1).

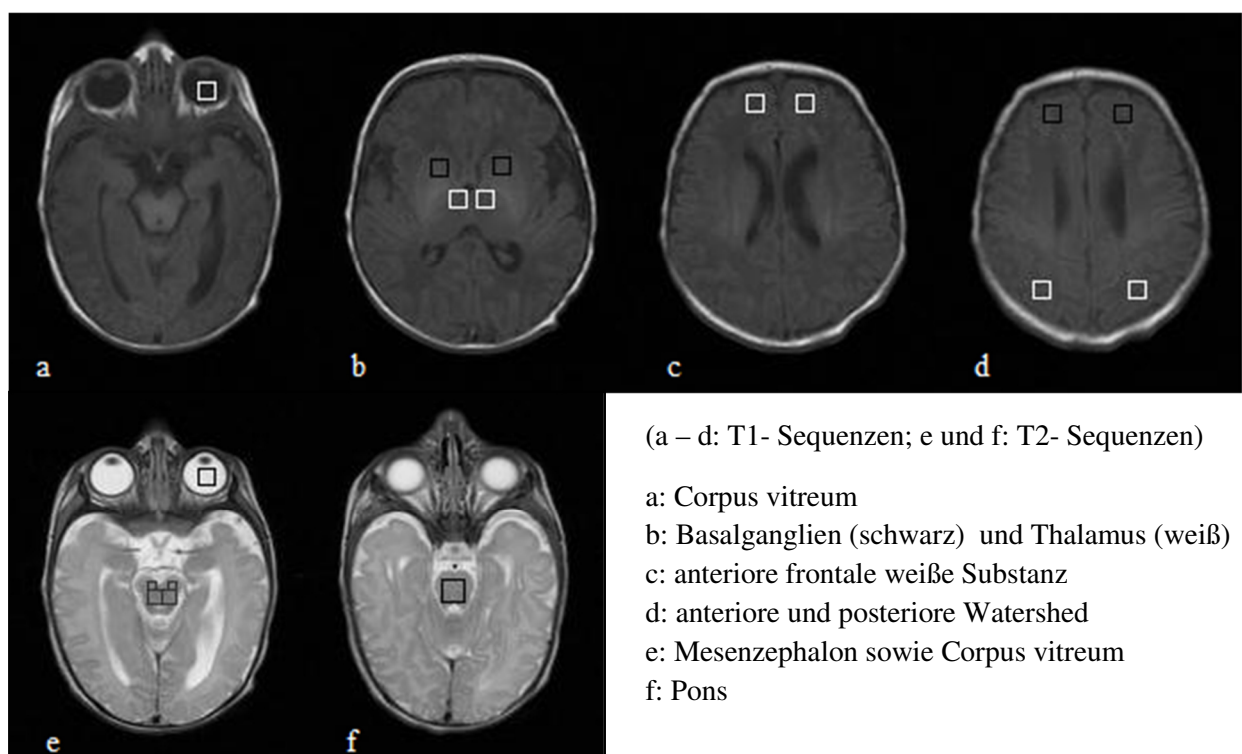


Abbildung 3.1: Platzierung der ROI für die quantitative Klassifikation.

Bei der anterioren und posterioren Watershed area handelt es sich um vaskuläre Grenzzonen zwischen den großen hirnersorgenden Gefäßen (Barkovich et al., 1995). Die fünf erst genannten Gebiete wurden entsprechend den Studien von Çoskun et al. bzw. Barkovich et al. gewählt und die ROI nach demselben System platziert. Im Vergleich zu oben genannten Studien wurde jedoch die Größe der ROI verändert. Anstelle von ROI Quadraten mit 40 mm<sup>2</sup>, wurden hier größere ROI Quadrate mit annähernd 50 mm<sup>2</sup> verwendet (Çoskun et al., 2011; Barkovich et al., 1998).

In Anlehnung an die qualitativen Analysen nach M. Rutherford erfolgte zusätzlich eine Signalintensitätsmessung in Mesenzephalon und Pons. Innerhalb der Basalganglien, des



Thalamus, der anterioren frontalen weißen Substanz und der anterioren und posterioren Watershed area wurden die ROI nach Kriterien der Studie von Çoskun et al. (2011), innerhalb des Mesenzephalons und der Pons nach selbst erstellten Vorgaben platziert. Die Vorgaben zur Platzierung aller ROI können der Tabelle 3.2 entnommen werden.

<b>Lokalisation der ROI</b>	<b>Beschreibung</b>
Corpus vitreum	Zentraler Part des Glaskörpers (auf Höhe der Linse)
Basalganglien	Mittelpunkt des ROI 1 cm dorsal des lateralen Randes des Vorderhorns
Thalamus	Mittelpunkt des ROI auf dem Mittelpunkt zwischen vorderer und hinterer Kommissur; 2 mm lateral der interhemisphärischen Fissur.
anteriore frontale Substantia alba	Mittelpunkt des ROI 1 cm dorsal und 1 cm lateral des Mittelpunktes des frontalen Pols in der Ebene des Körpers des lateralen Ventrikels
anteriore Watershed	Mittelpunkt des ROI 1,5 cm dorsal und 1,5 cm lateral des vordersten Punktes der interhemisphärischen Fissur in der Ebene des kranialen Parts des Körpers des lateralen Ventrikels
posteriore Watershed	Mittelpunkt des ROI 2 cm ventral und 2 cm lateral des hintersten Punktes der interhemisphärischen Fissur in der Ebene des kranialen Parts des Körpers des lateralen Ventrikels
Mesenzephalon	Ein ROI parallel zur Mittellinie ventral des Aquädukts. Ein zweiter ROI ventral an den ersten ROI angrenzend. Als mediale Begrenzung dient der mediale Rand der Crus cerebri in der Ebene des Aquaeduct mesencephali
Pons	Zentriert in der Pons (1 ROI mit der Fläche 1 cm <sup>2</sup> )

Tabelle 3.2: Standardisierte Anordnung der ROI nach Çoskun ergänzt durch die Gebiete Mesenzephalon und Pons.

### 3.3 Neurologisches Outcome

Im Rahmen des Nachsorgeprogramms des Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) am CVK erhielten die Kinder aus der Patientengruppe im Alter von zwölf Monaten und zwei Jahren eine entwicklungsneurologische Untersuchung. In diesem Rahmen wurden bei den Einjährigen die Griffiths Entwicklungsskalen angewandt. Bei den Zweijährigen fand die Testung anhand der motorischen Skala der Bayley Scales of Infant Development II statt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen repräsentieren in der vorliegenden Arbeit das neurologische Outcome der Patientengruppe. In der Kontrollgruppe fanden keine geplanten entwicklungsneurologischen Untersuchungen statt. Sofern Informationen aus der Patientenakte auf eine nicht altersgerechte Entwicklung hindeuteten, wurden die betreffenden Kinder nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen.

### 3.3.1 Griffiths Entwicklungsskalen (GES)

Zur Beurteilung der neurologischen Entwicklung der Patienten wurde bei jedem Kind im korrigierten Alter von einem Jahr eine Testung mit den Griffiths Entwicklungsskalen durchgeführt. Diese sind ein standardisiertes Untersuchungsinstrument für Kinder im Alter von einem bis 24 Monaten. Er beinhaltet fünf gleichgewichtete Untertests mit annähernd gleichem Schwierigkeitsgrad, welche die Funktionsbereiche „Motorik“, „persönlich-sozial“, „Hören und Sprechen“, „Auge und Hand“ sowie „Leistungen“ umfassen, die alle auch als eigenständige Tests angewandt werden können. Die Unterskala „Motorik“ dient der Einschätzung der motorischen Entwicklung des Kindes, während der Bereich „persönlich-sozial“ Fortschritte in der persönlich-sozialen Anpassung beurteilt. Letztere wird in den übrigen Unterskalen zwar indirekt miterfasst, jedoch bedient sich diese spezifische Unterskala besonders repräsentativer Aufgaben um diesen Bereich zu betrachten. Der Funktionsbereich „Hören und Sprechen“ dient der Einschätzung des Hörvermögens im Sinne von aktivem Lauschen und Reagieren auf verschiedene akustische Reize. Außerdem werden das vorsprachliche Vokalisieren und die eigentliche Sprachentwicklung beurteilt. Die Skala „Auge und Hand“ gibt Auskunft über die Ausprägung der Handfunktion, das Hantieren sowie die Auge-Hand-Koordination. Dabei wird die sich zunehmend verfeinernde Form des Greifens besonders berücksichtigt. Der Abschnitt „Leistungen“ repräsentiert die intellektuelle Entwicklung im engeren Sinne. Es wird gemessen, inwieweit das Kind in neuen Situationen bereits erworbene Fähigkeiten durch sinnvolles Hantieren und Auskundschaften der Umgebung anwendet.

Die deutsche Version des Griffiths-Tests umfasst insgesamt 208 Aufgaben. Für die meisten Aufgaben wird jeweils ein Punkt vergeben, für 32 besonders wichtige Aufgaben werden bei vollständiger Erfüllung zwei Punkte vergeben. Insgesamt sind somit 240 Punkte zu erreichen. Dies entspricht pro Lebensmonat somit zwei Punkte je Unterskala. Für die Auswertung werden das Entwicklungsalter (EA) in Monaten und der Gesamtentwicklungsquotient (EQ) errechnet. Um das Entwicklungsalter in Monaten zu berechnen, werden die bewältigten Aufgaben aller fünf Unterskalen addiert und das Ergebnis durch zehn dividiert. Alternativ kann auch die Gesamtpunktzahl jeder einzelnen Unterskala durch zwei dividiert werden. Die in der jeweiligen Unterskala erreichte Punktzahl spiegelt dabei das Entwicklungsalter im dazugehörigen Funktionsbereich wider. Durch Addition der Ergebnisse der fünf Unterskalen erhält man das Entwicklungsalter in Monaten. Für den Gesamtentwicklungsquotienten wird das Entwicklungsalter durch das chronologische ggf. korrigierte Alter des untersuchten Kindes geteilt und mit hundert multipliziert. Bei gleichem chronologischen wie Entwicklungsalter wird somit ein Wert

von hundert erwartet. In den Griffiths Entwicklungsskalen wird bei einem Gesamt-EQ oder einem EQ der fünf Unterskalen, welcher zwei Standardabweichungen oder mehr unter dem Mittelwert liegt, von einer schweren Entwicklungsverzögerung bzw. geistigen Retardierung gesprochen. Dies entspricht in allen Altersklassen einem EQ von  $< 80$  (Brandt und Sticker, 2001). In vorliegender Arbeit wurden Kinder, die aufgrund körperlicher und/oder geistiger Behinderung nicht in der Lage waren die GES zu bearbeiten, als „auffällig“ klassifiziert. In diesem Fall wurde von einem Entwicklungsquotienten  $< 50$  ausgegangen, welcher einer schweren globalen Entwicklungsverzögerung entspricht.

### **3.3.2 Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)**

Die Nachsorge bei Kindern mit perinataler Asphyxie sieht im korrigierten Alter von zwei Jahren eine Untersuchung mit den Bayley Scales of Infant Development II vor. Diese sind ein Individualtest zur Bestimmung des Entwicklungsniveaus von Kindern zwischen einem und 46 Monaten. Die erste Version wurde 1969 von Nancy Bayley veröffentlicht. Im Jahr 1993 erschien eine zweite Version, die Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II), bei welchen aktuelle Ergebnisse der Kleinkindforschung berücksichtigt wurden. Der BSID-II ist international und im deutschen Sprachraum weit verbreitet. Seit 2007 liegt eine autorisierte deutsche Übersetzung vor. Die Normierung des Tests erfolgte anhand einer amerikanischen Stichprobe von 1700 Kindern mit hundert Kindern je Altersgruppe. Daher ist die Repräsentativität ausschließlich für amerikanische Verhältnisse gegeben. Allerdings werden im Handbuch eine Reihe von Untersuchungen aufgelistet, die zeigen, dass keine bzw. keine relevante Normverschiebung stattgefunden hat. Dies scheint den Verzicht auf eine Normierung an Kindern aus Deutschland zu rechtfertigen.

Die Untersuchung dient in erster Linie der Diagnose von Entwicklungsverzögerungen und -störungen sowie der Planung und Evaluation von frühen Interventionen. Der Test ist dreigeteilt und gliedert sich in eine kognitive Skala, eine motorische Skala sowie eine Verhaltensbeurteilung. Die deutsche Bearbeitung von G. Reuner et al. (2008) umfasst lediglich die kognitive und motorische Skala. Anhand der kognitiven Skala werden frühe Gedächtnisleistungen, Habituation, Problemlösefähigkeiten, frühe Zahlkonzepte, Klassifikation und Kategorisierungsfähigkeit, Vokalisation und sprachliche Kompetenzen sowie frühe sozial-kommunikative Fähigkeiten erfasst. Die motorische Skala beurteilt die Bewegungskontrolle beim Rollen, Krabbeln und Kriechen, Sitzen, Stehen, Gehen, Rennen und Springen, die feinmotorische Manipulation beim Greifen, den altersgemäßen Gebrauch von Stiften und das Imitieren von

Handbewegungen. Im Rahmen der Verhaltensbeurteilung erfolgt eine qualitative Einschätzung des kindlichen Verhaltens während der Testung im Bezug auf die kindliche Aufmerksamkeit, die Aufgabenorientierung, die Orientierung am Untersucher und anderen Bezugspersonen und die kindliche Regulation.

Der Test orientiert sich in der Durchführung an altersbezogenen Aufgabengruppen (Item-Sets). Dabei sind von dem zu testenden Kind altersbezogene Aufgabenbereiche zu bearbeiten, welche im Handbuch des BSID-II festgehalten wurden. Wenn sowohl Einstiegs- als auch Ausstiegskriterium in der jeweiligen Aufgabengruppe erfüllt sind, ist eine Auswertung möglich. Bei entwicklungsverzögerten Kindern, bei welchen der Entwicklungsstand deutlich vom chronologischen Alter abweicht, kommt es bei der Auswahl des angepassten Item-Sets zu Problemen. Daher wurde von Nancy Bayley für diese Fälle der Vorschlag gemacht, aufgrund von Verhaltensbeobachtungen den am wahrscheinlichsten zutreffenden Aufgabenbereich auszuwählen (Straßburg et al., 2013). In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung ausschließlich mit der motorischen Skala des BSID-II. Deren Auswertung erfolgt anhand von Rohwerten, welche in den Mental Development Index (MDI) umgewandelt werden. Der Rohwert besteht aus der Anzahl aller gelösten Aufgaben eines Aufgabenbereiches (als Einstiegs-kriterium müssen mindestens fünf Aufgaben gelöst werden) plus die Anzahl aller Aufgaben unterhalb des Aufgabenbereichs, in welchem die Einstiegsregel erfüllt wurde. Dieser Rohwert wird mithilfe einer zu dem Test gehörenden Tabelle in den MDI umgewandelt. Die Zuordnung des MDI zu einem Rohwert erfolgt dabei anhand des chronologischen bzw. korrigierten Alters des untersuchten Kindes. Der MDI hat einen Mittelwert von hundert mit einer Standardabweichung von fünfzehn. Ein Indexwert von hundert entspricht einer durchschnittlichen Leistung innerhalb der dazugehörigen Altersgruppe. Bei Normalverteilung werden daher definitionsgemäß 2/3 der Ergebnisse im Bereich 85 - 115 und 95 % der Werte im Bereich 70 - 130 liegen. Die Klassifizierung der Indexwerte sieht für Werte  $\geq 115$  eine „überdurchschnittliche Leistung“, für Werte von 85 bis 114 eine Leistung „innerhalb des normalen Bereichs“, für Werte von 70 bis 84 eine „leicht unterdurchschnittliche Leistung“ und für Werte  $\leq 69$  eine „deutlich unterdurchschnittliche Leistung“ vor. In vorliegender Arbeit wurde davon abweichend zur Vereinfachung der Klassifizierung der Indexwertbereich  $\geq 85$  als „unauffällig“ und der Bereich  $< 85$  als „auffällig“ bezeichnet (Reuner et al., 2008). Bei Patienten, welche die Betreuung im SPZ vorzeitig abbrechen bzw. bei welchen aus anderen Gründen keine Testung mit dem BSID-II stattfand, wurde eine unauffällige Vorsorgeuntersuchung U7 (21. - 24. Lebensmonat) anstelle der BSID-II als „unauffälliges“ Outcome definiert. Kinder, bei

welchen aufgrund körperlicher und/oder geistiger Behinderung keine Testung möglich war, wurden als „auffällig“ klassifiziert.

### **3.4 Statistische Methoden**

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS) Version 21.0 für Windows. Fehlende Werte wurden als „Missing Data“ gekennzeichnet.

Die Hauptfragestellung der Studie lautete, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Signalintensitätswerten des Thalamusgebietes der Patienten mit gutem und schlechtem entwicklungsneurologischem Outcome im Alter von einem Jahr besteht.

Zur Beantwortung der Hauptfragestellung wurden unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests die Messergebnisse der Probandengruppe auf das Vorhandensein einer signifikanten Differenz hinsichtlich der Signalintensitätswerte im Thalamus in der T2-Wichtung im Bezug zum neurologischen Outcome mit zwölf Monaten überprüft. Dafür wurden in einem ersten Schritt die Messwerte im Thalamusgebiet der beiden Patientengruppen „GES-auffällig“ und „GES-unauffällig“ miteinander verglichen. In einer zweiten Berechnung wurden die Messwerte der als „unauffällig“ klassifizierten Patienten mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Aufgrund der durchgeführten Mehrfachtestung wurde dabei ein Signifikanzniveau von 0,025 statt der üblichen 0,05 gewählt.

Des Weiteren wurde ein Schwellenwert bestimmt, welcher die Diskriminierung zwischen Patienten, bei welchen keine neurologischen Folgeschäden auftreten und Patienten, bei welchen Folgeschäden auftreten, ermöglicht. Dies erfolgte mithilfe einer Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Probanden**

Insgesamt wurden 47 Neugeborene eingeschlossen. Dabei entfielen 26 auf die Patientengruppe. 21 Säuglinge wurden der Kontrollgruppe zugeteilt.

#### **4.1.1 Patientengruppe**

Im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.07.2011 erhielten 53 Neugeborene mit einem Gestationsalter von vollendeten 36 Schwangerschaftswochen oder älter, welche in der Neonatologie der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund einer perinatalen Asphyxie einer Hypothermiebehandlung unterzogen wurden, innerhalb der ersten 21 Lebenstage eine MRT. Von den 53 Kindern mit einer MR-Aufnahme konnten sechs Säuglinge aufgrund einer mangelhaften Bildqualität oder fehlender Sequenzen nicht in die Studie aufgenommen werden. Von den übrigen 47 Neugeborenen wurden 25 dauerhaft im SPZ der Charité Campus Virchow-Klinikum nachbetreut und erfüllten somit alle Einschlusskriterien für die vorliegende Studie.

Alle MRT-Untersuchungen der Probanden bestanden aus einer axialen T1- und T2-Sequenz, mit Ausnahme eines im Verlauf verstorbenen Neugeborenen, bei dem keine axiale T2-Sequenz durchgeführt wurde. Die perinatalen Daten der in die Fallgruppe eingeschlossenen Neugeborenen finden sich in Tabelle 4.1.

Die Patientengruppe bestand aus siebzehn männlichen (65,4 %) und neun weiblichen (34,6 %) Säuglingen. Das durchschnittliche Gestationsalter lag bei 39 + 3 Schwangerschaftswochen (SSW) (Median: 40 + 1 SSW, Spannweite: 36 + 1 SSW bis 41 + 6 SSW). Der APGAR-Score betrug in der ersten Minute im Mittel 1,9 Punkte (Median: 1 Punkt, Spannweite: 0 - 8 Punkte), in der fünften Minute 3,7 Punkte (Median: 3,5 Punkte, Spannweite: 0 - 9 Punkte) und in der zehnten Minute 5,4 Punkte (Median: 5 Punkte, Spannweite: 0 - 9 Punkte). Der mittlere pH-Wert lag bei 7,01 (Median: 7,01, Spannweite: 6,66 - 7,31). Der Mittelwert des Geburtsgewichts lag bei 3493 g (Median: 3335 g, Spannweite: 2320 g - 5175 g), der des Kopfumfanges bei 34,8 cm (Median: 35,0 cm, Spannweite: 32,0 cm - 38,0 cm) und der der Körperlänge bei 50,8 cm (Median: 51,0 cm, Spannweite: 45,0 cm - 56,0 cm).

	<b>Geschlecht</b>	<b>Geburtsmodus</b>	<b>Gestationsalter (in SSW)</b>	<b>APGAR (1. min)</b>	<b>APGAR (5. min)</b>	<b>APGAR (10. min)</b>	<b>pH</b>	<b>Geburtsgewicht (in g)</b>	<b>Kopfumfang bei Geburt (in cm)</b>	<b>Körperlänge bei Geburt (in cm)</b>
Patient 1	männlich	Vakuum	41 + 3	3	6	8	7,02	4355	34,0	52,0
Patient 2	männlich	Sectio	39 + 1	4	9	9	6,80	3300	33,5	51,0
Patient 3	männlich	Sectio	40 + 1	1	4	8	6,91	4060	37,0	53,0
Patient 4	weiblich	Sectio	40 + 3	0	4	8	6,74	3290	36,5	50,0
Patient 5	männlich	spontan	36 + 1	0	2	6	7,00	2415	32,0	48,0
Patient 6	weiblich	Sectio	41 + 0	2	3	5	7,02	3000	33,5	48,0
Patient 7	weiblich	Sectio	40 + 2	2	7	7	6,88	3820	34,0	52,0
Patient 8	weiblich	spontan	37 + 6	1	1	5	7,18	2950	32,0	47
Patient 9	männlich	Vakuum	41 + 6	0	1	4	6,66	3950	35,5	52,0
Patient 10	weiblich	spontan	40 + 1	8	6	6	7,31	4230	36,5	56,0
Patient 11	männlich	spontan	40 + 2	4	4	7	7,21	3050	35,0	50,0
Patient 12	männlich	Vakuum	40 + 3	6	7	7	7,14	3560	35,0	53,0
Patient 13	weiblich	Sectio	41 + 5	3	5	6	6,97	3440	36,0	50,0
Patient 14	männlich	spontan	40 + 5	0	0	0	7,22	5175	38,0	52,0
Patient 15	männlich	spontan	36 + 5	3	4	4	-	3360	34,0	51,0
Patient 16	männlich	Sectio	38 + 4	0	3	5	7,01	3310	35,5	51,0
Patient 17	männlich	Sectio	37 + 5	1	2	5	7,19	3260	36,5	50,0
Patient 18	männlich	Sectio	38 + 0	1	3	5	6,75	3050	34,0	51,0
Patient 19	männlich	Vakuum	39 + 4	1	4	7	7,3	4795	36,0	55,0
Patient 20	weiblich	Sectio	40 + 0	0	5	8	-	2680	33,0	47,0
Patient 21	weiblich	Sectio	38 + 2	2	3	5	7,24	3895	34,0	50,5
Patient 22	männlich	spontan	36 + 4	1	3	4	6,69	3030	35,5	50,0
Patient 23	männlich	spontan	38 + 1	3	4	5	6,92	2320	32,5	45,0
Patient 24	weiblich	Sectio	37 + 0	1	1	1	-	3000	35,5	51,0
Patient 25	männlich	spontan	41 + 6	1	1	1	-	3800	35,0	52,0
Patient 26	männlich	spontan	40 + 3	1	3	3	7,11	3730	35,5	53

Tabelle 4.1: Perinatale Daten der Patientengruppe.

#### 4.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 21 Säuglingen. Detaillierte Angaben zu den perinatalen Daten finden sich in Tabelle 4.2.

	Geschlecht	Geburtsmodus	Gestationsalter (in SSW)	APGAR (1. min)	APGAR (5. min)	APGAR (10. min)	pH	Geburtsgewicht (in g)	Kopfumfang bei Geburt (in cm)	Körperlänge bei Geburt (in cm)
Kontrolle 1	männlich	Sectio	40 + 3	9	10	10	7,31	3700	37,0	50,0
Kontrolle 2	männlich	spontan	39 + 4	7	8	9	7,32	3240	33,5	52,0
Kontrolle 3	männlich	spontan	37 + 4	8	9	9	7,32	3920	34,5	55,0
Kontrolle 4	männlich	spontan	40 + 1	10	10	10	7,25	3660	36,0	53,0
Kontrolle 5	weiblich	spontan	41 + 1	9	9	10	7,22	3150	34,5	48,0
Kontrolle 6	männlich	spontan	40 + 5	7	8	10	7,15	4500	38,0	55,0
Kontrolle 7	männlich	Sectio	38 + 5	-	10	10	7,22	3250	33,0	50,0
Kontrolle 8	weiblich	Vakuum	40 + 1	9	10	10	7,23	3380	34,5	52,0
Kontrolle 9	männlich	spontan	40 + 4	9	10	10	7,18	3550	36,0	52,0
Kontrolle 10	männlich	spontan	38 + 3	9	10	10	7,40	3390	36,0	50,0
Kontrolle 11	männlich	spontan	37 + 1	8	10	10	7,32	2930	34,5	47,5
Kontrolle 12	männlich	Sectio	37 + 0	9	9	10	7,30	2890	33,0	51,0
Kontrolle 13	weiblich	spontan	41 + 2	9	10	10	7,15	3080	35,0	50,0
Kontrolle 14	männlich	spontan	41 + 4	9	10	10	7,29	3670	35,5	52,0
Kontrolle 15	männlich	Sectio	40 + 5	9	9	10	7,34	3900	36,0	53,0
Kontrolle 16	männlich	Sectio	40 + 3	10	10	-	7,37	3150	35,0	50,0
Kontrolle 17	männlich	Sectio	39 + 2	8	10	10	-	3330	36,0	49,0
Kontrolle 18	männlich	Sectio	38 + 5	9	10	10	7,20	4510	37,0	55,0
Kontrolle 19	männlich	spontan	40 + 0	9	10	10	7,24	3630	35,0	43,0
Kontrolle 20	männlich	spontan	37 + 4	9	10	10	7,32	2860	33,0	49,0
Kontrolle 21	männlich	Sectio	37 + 6	10	10	10	7,37	3410	35,0	51,0

Tabelle 4.2: Perinatale Daten der Kontrollgruppe.

Achtzehn der Säuglinge waren männlich und drei weiblich. Zwölf der Kinder kamen spontan zur Welt, während acht per Sectio und ein Kind per Vakuumextraktion entbunden wurden. Das mittlere Gestationsalter lag bei 39 + 3 SSW (Median: 40 + 0 SSW, Spannweite: 37 + 0 SSW -



41 + 4 SSW). Der durchschnittliche APGAR-Score betrug in der ersten Minute 8,8 Punkte (Median: 9 Punkte, Spannweite: 7 – 10 Punkte, ein fehlender Wert), in der fünften Minute 9,6 Punkte (Median: 10 Punkte, Spannweite: 8 – 10 Punkte) und in der zehnten Minute 9,9 Punkte (Median: 10 Punkte, Spannweite: 9 – 10 Punkte, ein fehlender Wert). Der pH-Wert betrug im Mittel 7,28 (Median: 7,30, Spannweite: 7,15 - 7,40, ein fehlender Wert). Der Mittelwert des Geburtsgewichts lag bei 3481 g (Median: 3390 g, Spannweite: 2860 g - 4510 g), der des Kopfumfanges bei 35,1 cm (Median: 35,0 cm, Spannweite: 33,0 cm - 38,0 cm) und der der Körperlänge bei 50,8 cm (Median: 51,0 cm, Spannweite: 43,0 cm - 55,0 cm).

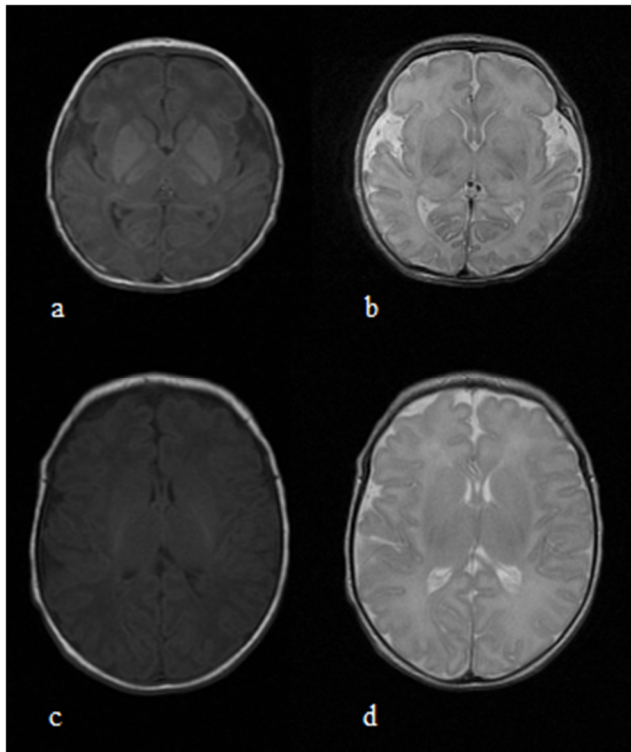
Die Durchführung einer MRT innerhalb dieser Kontrollgruppe diente bei acht Kindern der Abklärung eines Krampfgeschehens. Drei Kinder erhielten die Bildgebung aufgrund eines pränatal diagnostizierten Retinoblastoms und zwei Säuglinge aufgrund einer unbekanntes okulären Raumforderung bzw. Fehlbildung. Eines der Kinder erhielt wegen einer okzipitalen „aplasia cutis congenita“ eine MRT, ebenso wie ein Kind mit einer okzipitalen Hautläsion und ein weiteres mit einer unklaren parieto-okzipitalen Schwellung. Außerdem erfolgten noch jeweils eine MRT angesichts einer zerebralen venösen Malformation, eines Balkenlipoms, zum Ausschluss kranialer Hämangiome, zur Abklärung einer Mikrozephalie und bei persistierender respiratorischer Alkalose. Bei allen Kindern wurden die vorhandenen Patientenakten hinsichtlich einer dokumentierten Entwicklungsstörung in den Folgejahren überprüft und waren diesbezüglich unauffällig.

## **4.2 Analyse der MRT Bilder**

### **4.2.1 Qualitative Analyse**

Bei der qualitativen Beurteilung der MR-Bilder hinsichtlich des PLIC wurden in der Patientengruppe vier Kinder (15,4 %) der Kategorie „normal“, neun Kinder (34,6 %) der Kategorie „unklar“ und dreizehn Kinder (50,0 %) der Kategorie „abnormal“ zugeordnet (siehe Abbildung 4.1). In der Kontrollgruppe wurde der PLIC bei vierzehn Probanden (66,7 %) als „normal“ und bei sieben (33,3 %) als „unklar“ klassifiziert. Hinsichtlich der Region Basalganglien und Thalamus hatten 23 Kinder der Patientengruppe (88,5 %) „moderate“ Veränderungen und drei Kinder (11,5 %) „schwerwiegende“ Veränderungen. Von den Kindern der Kontrollgruppe zeigten vier (19 %) „normale“, drei (14,3 %) „milde“, dreizehn (61,9 %) „moderate“ und eines (4,8 %) „schwerwiegende“ Veränderungen.

Die Patientengruppe ergab in der Region Substantia alba drei (11,5 %) „normale“, sechs (23,1 %) „milde“ und siebzehn (65,4 %) „moderate“ Veränderungen. Die Kontrollgruppe enthielt acht (38,1 %) „normale“ MR-Bilder und dreizehn (61,9 %) mit „moderaten“ Auffälligkeiten.



(a und c in der T1-, b und d in der T2-Sequenz.)

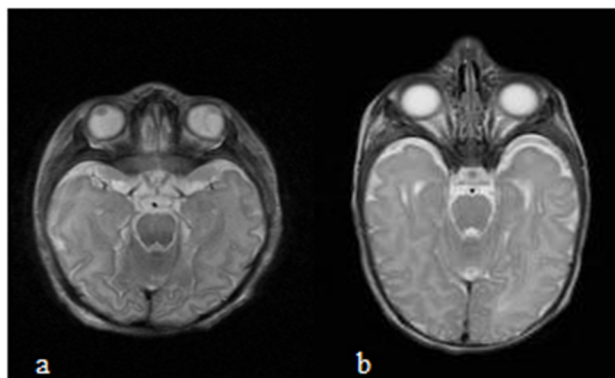
a: Fehlendes Signal des PLIC und erhöhte Signalintensität der BGT bei einem in beiden Gebieten als abnormal klassifizierten Säugling.

b: Abnormale Signalintensitäten in der T2-Wichtung bei dem Säugling aus a.

c und d: Signal des PLIC und der BGT bei einem als unauffällig klassifiziertem Säugling aus der Kontrollgruppe.

Abbildung 4.1: Veränderungen in den Gebieten PLIC und BGT.

In der „Pons“ fanden sich in der Patientengruppe neunzehn (76,0 %) Kinder mit altersentsprechendem Befund, drei Kinder (12,0 %) mit „moderaten“ und drei Kinder (12,0 %) mit „schwerwiegenden“ Veränderungen (siehe Abbildung 4.2).



a: abnormale Signalintensität der Pons bei einem Säugling aus der Patientengruppe

b: unauffällige Pons bei einem Säugling aus der Kontrollgruppe

Abbildung 4.2: Pons in der T2-gewichteten Sequenz.

Das Mesenzephalon zeigte bei drei MRT (12,0 %) ein altersentsprechendes Signal bei vierzehn MRT (56,0 %) „moderate“ und bei acht (32,0 %) „schwerwiegende“ Veränderungen (siehe Abbildung 4.3). In der Kontrollgruppe zeigte das Mesenzephalon bei zwei Kindern (9,5 %)

ein altersentsprechendes Signal, ein Kind (4,8 %) zeigte „moderate“ und achtzehn Kinder (85,7 %) „schwerwiegende“ Veränderungen.



a: abnormale Signalintensität des Mesenzephalons bei einem Säugling aus der Patientengruppe

b: unauffälliges Mesenzephalon bei einem Säugling aus der Kontrollgruppe.

Abbildung 4.3: Mesenzephalon in der T2-gewichteten Sequenz.

Der Kortex ließ sich bei der Patientengruppe wie folgt in die vier Kategorien einteilen: dreizehn Kinder (50,0 %) hatten einen altersentsprechenden Kortex, zehn Kinder (38,5 %) milde Veränderungen des Kortex und drei (11,5 %) „moderate“ Veränderungen des Kortex. Im Vergleich zeigte die Kontrollgruppe bei dreizehn Kindern (61,9 %) einen altersentsprechenden Kortex, bei sechs (28,6 %) „milde“ Veränderungen und bei zwei (9,5 %) „moderate“ Veränderungen des Kortex. „Schwerwiegende“ Veränderungen des Kortex traten in keiner der beiden Gruppen auf.

Die folgenden Tabellen 4.3 und 4.4 zeigen die Klassifizierung der MR-Aufnahmen der einzelnen Kinder aus der Patienten- bzw. Kontrollgruppe.

	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>PLIC</b>	<b>BGT</b>	<b>Substantia alba</b>	<b>Hirnstamm</b>	<b>Kortex</b>
Patient 1	6	unklar	moderat	moderat	moderat	mild
Patient 2	6	unklar	moderat	moderat	moderat	mild
Patient 3	5	unklar	moderat	normal	schwerwiegend	normal
Patient 4	7	normal	moderat	moderat	normal	normal
Patient 5	5	abnormal	moderat	mild	moderat	normal
Patient 6	3	unklar	moderat	moderat	normal	mild
Patient 7	4	abnormal	moderat	mild	moderat	normal
Patient 8	5	abnormal	moderat	moderat	moderat	mild
Patient 9	7	unklar	moderat	moderat	schwerwiegend	normal
Patient 10	10	unklar	moderat	mild	moderat	normal
Patient 11	6	unklar	moderat	moderat	moderat	moderat
Patient 12	15	abnormal	moderat	moderat	schwerwiegend	mild
Patient 13	7	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	normal
Patient 14	6	normal	moderat	mild	schwerwiegend	normal
Patient 15	6	abnormal	schwerwiegend	moderat	schwerwiegend	moderat
Patient 16	5	abnormal	moderat	mild	moderat	normal
Patient 17	11	normal	moderat	moderat	moderat	normal
Patient 18	5	abnormal	moderat	normal	schwerwiegend	moderat
Patient 19	6	unklar	moderat	mild	moderat	normal
Patient 20	5	unklar	moderat	normal	moderat	mild
Patient 21	6	abnormal	moderat	moderat	moderat	normal
Patient 22	5	abnormal	schwerwiegend	moderat	schwerwiegend	normal
Patient 23	4	abnormal	moderat	moderat	schwerwiegend	mild
Patient 24	4	abnormal	schwerwiegend	moderat	-	mild
Patient 25	6	abnormal	moderat	moderat	moderat	mild
Patient 26	19	abnormal	moderat	moderat	schwerwiegend	mild

Tabelle 4.3: Ergebnisse der qualitativen Analyse der Patientengruppe.

	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>PLIC</b>	<b>BGT</b>	<b>Substantia alba</b>	<b>Hirnstamm</b>	<b>Kortex</b>
Kontrolle 1	4	normal	mild	moderat	normal	normal
Kontrolle 2	3	normal	moderat	moderat	moderat	mild
Kontrolle 3	7	normal	moderat	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 4	6	unklar	moderat	moderat	schwerwiegend	mild
Kontrolle 5	6	normal	moderat	normal	schwerwiegend	mild
Kontrolle 6	8	normal	normal	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 7	14	normal	normal	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 8	15	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	normal
Kontrolle 9	3	normal	moderat	normal	schwerwiegend	mild
Kontrolle 10	7	normal	mild	moderat	normal	normal
Kontrolle 11	9	unklar	schwerwiegend	moderat	schwerwiegend	mild
Kontrolle 12	7	unklar	moderat	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 13	3	unklar	moderat	moderat	schwerwiegend	mild
Kontrolle 14	6	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	normal
Kontrolle 15	14	normal	moderat	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 16	15	unklar	mild	moderat	schwerwiegend	normal
Kontrolle 17	3	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	moderat
Kontrolle 18	20	unklar	normal	normal	schwerwiegend	normal
Kontrolle 19	14	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	normal
Kontrolle 20	18	unklar	normal	moderat	schwerwiegend	normal
Kontrolle 21	11	normal	moderat	moderat	schwerwiegend	moderat

Tabelle 4.4: Ergebnisse der qualitativen Analyse der Kontrollgruppe.

#### 4.2.2 Quantitative Analyse

Für die quantitative Auswertung der MR-Bilder wurden die Signalintensitäten von fünf „regions of interest“ in der T1-Wichtung und sieben „regions of interest“ in der T2-Wichtung gemessen. Die Tabellen 4.5 und 4.6 repräsentieren die Mittelwerte und Spannweite der Messergebnisse in den jeweiligen Gebieten in der T1- bzw. T2-Wichtung. Die Beurteilung der MR-Aufnahmen der einzelnen Säuglinge aus der Patienten- bzw. Kontrollgruppe kann den Tabellen 4.7 und 4.8 entnommen werden. In der Kontrollgruppe konnten bei einem Kind keine Messungen in den Gebieten Thalamus und Basalganglien durchgeführt werden.

	Patientengruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Spannweite	Mittelwert	Spannweite
<b>anteriore frontale Substantia alba</b>	1,81	1,42 – 2,84	1,79	0,78 – 2,59
<b>anteriore Watershed</b>	1,85	1,31 – 2,86	1,89	1,10 – 2,62
<b>Basalganglien</b>	2,15	1,77 – 3,18	2,10	0,78 – 2,79
<b>Thalamus</b>	2,16	1,85 – 3,22	2,11	0,69 – 2,87
<b>posteriore Watershed</b>	1,94	1,65 – 2,83	1,94	1,15 – 2,72

Tabelle 4.5: Signalintensitätswerte der T1-Wichtung der Patienten- und Kontrollgruppe.

Die Messungen in der T1-Wichtung zeigten im Gebiet der anterioren Watershed für die Patientengruppe einen niedrigeren Mittelwert, als in der Kontrollgruppe. Im Areal posteriore Watershed hatten beide Gruppen den gleichen Mittelwert. In den übrigen Gebieten lagen die Mittelwerte der Patientengruppe höher als die der Kontrollgruppe. Die höchsten Signalintensitätswerte wurden dabei in allen fünf Gebieten bei Säuglingen aus der Patientengruppe gemessen, während die niedrigsten Werte auf die Kontrollgruppe entfielen.

	Patientengruppe		Kontrollgruppe	
	Mittelwert	Spannweite	Mittelwert	Spannweite
<b>anteriore frontale Substantia alba</b>	0,78	0,65 – 1,07	0,75	0,56 – 0,91
<b>anteriore Watershed</b>	0,76	0,64 – 1,04	0,74	0,53 – 0,90
<b>Basalganglien</b>	0,71	0,59 – 1,01	0,70	0,46 – 0,88
<b>Thalamus</b>	0,69	0,56 – 0,97	0,66	0,43 – 0,84
<b>posteriore Watershed</b>	0,77	0,58 – 1,13	0,73	0,53 – 1,03
<b>Mesenzephalon</b>	0,58	0,43 – 0,81	0,58	0,35 – 0,80
<b>Pons</b>	0,62	0,45 – 0,87	0,62	0,40 – 0,73
<b>anteriore frontale Substantia alba</b>	0,78	0,65 – 1,07	0,75	0,56 – 0,91

Tabelle 4.6: Signalintensitätswerte der T2-Wichtung der Patienten- und Kontrollgruppe.

Die Messungen in der T2-Wichtung zeigten bei den Mittelwerten in den Gebieten Mesenzephalon und Pons keinen Unterschied zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe. In den übrigen fünf Regionen lagen die Mittelwerte der Patientengruppe höher als die der Kontrollgruppe. In allen sieben Arealen hatten Säuglinge der Patientengruppe die höchsten Signalintensitätswerte. Die niedrigsten Werte hatten Säuglinge aus der Kontrollgruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>AFWM (T1)</b>	<b>AW (T1)</b>	<b>BG (T1)</b>	<b>PW (T1)</b>	<b>TH (T1)</b>	<b>AFWM (T2)</b>	<b>AW (T2)</b>	<b>BG (T2)</b>	<b>MES (T2)</b>	<b>PON (T2)</b>	<b>PW (T2)</b>	<b>TH (T2)</b>
Patient 1	6	1,9709	2,0140	2,2772	2,0457	2,2216	0,7121	0,7007	0,6793	0,5890	0,6051	0,6736	0,6431
Patient 2	6	2,8436	2,8584	3,1780	2,8290	3,2153	1,0672	1,0370	1,0122	0,8146	0,8691	1,1264	0,9727
Patient 3	5	1,6107	1,7177	1,8887	1,8232	1,9455	0,9360	0,9439	0,8445	0,6812	0,7908	0,9317	0,8592
Patient 4	7	1,8521	2,0095	2,1260	1,9404	2,0710	0,7852	0,7739	0,6868	0,5496	0,5845	0,7731	0,6774
Patient 5	5	1,7536	1,8868	2,1034	1,9204	2,0446	1,0156	0,9437	0,7691	0,5560	0,5639	0,8351	0,6863
Patient 6	3	1,7297	1,5728	1,9334	1,6579	1,9245	0,6566	0,6416	0,5954	0,4921	0,5333	0,6703	0,5634
Patient 7	4	1,5006	1,5532	2,1606	1,8129	2,2559	0,6933	0,7000	0,6595	0,5290	0,6079	0,7650	0,6295
Patient 8	5	2,0775	1,9508	2,2920	1,8393	2,2317	0,8348	0,8265	0,7878	0,6221	0,6584	0,7305	0,7344
Patient 9	7	1,7452	1,7785	1,9685	1,7877	2,0545	0,7955	0,7620	0,7696	0,6408	0,6565	0,7732	0,7785
Patient 10	10	1,7663	1,9199	2,0836	2,0530	2,0827	0,7542	0,7455	0,6832	0,5551	0,5670	0,7373	0,6639
Patient 11	6	1,8349	1,9153	2,0778	2,0066	1,9898	0,7255	0,7180	0,6300	0,5213	0,5751	1,0121	0,6254
Patient 12	15	1,8297	1,8183	2,0971	1,7802	2,0844	0,7435	0,7231	0,7016	0,6081	0,6725	0,7537	0,6737
Patient 13	7	1,8310	1,9353	2,1296	2,0289	2,1017	0,6693	0,6485	0,5861	0,4282	0,4495	0,5812	0,5675
Patient 14	6	1,8284	1,9436	2,0590	1,9540	1,9818	0,7094	0,6954	0,6289	0,4960	0,4990	0,6569	0,6093
Patient 15	6	1,8622	2,1963	2,3682	2,1835	2,3648	0,8925	0,8502	0,8253	0,5276	0,6095	0,8540	0,7846
Patient 16	5	2,2763	2,3384	2,7289	2,5777	2,7637	0,8881	0,9135	0,8411	0,6752	0,7493	0,8981	0,8225
Patient 17	11	1,8897	1,9880	2,2638	1,9551	2,2816	0,8909	0,8411	0,7705	0,5878	0,5966	0,8077	0,7299
Patient 18	5	1,4453	1,5352	2,0788	1,6636	2,1839	0,6457	0,6819	0,6444	0,5481	0,6039	0,7520	0,6056
Patient 19	6	1,6987	1,6242	1,9703	1,7417	2,0924	0,6696	0,6958	0,6644	0,5745	0,6018	0,6856	0,6320
Patient 20	5	1,9516	2,0422	2,2887	2,0973	2,2313	0,7260	0,7117	0,6539	0,5599	0,5810	0,6806	0,6421
Patient 21	6	1,6801	1,6370	2,0460	1,7486	2,0061	0,7058	0,6717	0,6941	0,5781	0,6136	0,6749	0,6672

<b>Gruppe</b>	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>AFWM (T1)</b>	<b>AW (T1)</b>	<b>BG (T1)</b>	<b>PW (T1)</b>	<b>TH (T1)</b>	<b>AFWM (T2)</b>	<b>AW (T2)</b>	<b>BG (T2)</b>	<b>MES (T2)</b>	<b>PON (T2)</b>	<b>PW (T2)</b>	<b>TH (T2)</b>
Patient 22	5	1,4196	1,5828	1,7657	1,6511	1,8547	0,8372	0,7361	0,7430	0,6264	0,6800	0,7415	0,7459
Patient 23	4	1,8193	1,8409	2,2401	1,8473	2,1503	0,7548	0,6885	0,6708	0,6061	0,6826	0,8111	0,65
Patient 24	4	1,5132	1,6488	1,9511	1,9168	1,9687	-	-	-	-	-	-	-
Patient 25	6	1,6574	1,5971	1,9483	1,7065	1,9414	0,7139	0,7001	0,6859	0,5771	0,6411	0,7171	0,7115
Patient 26	19	1,5623	1,3104	2,0047	1,7610	2,0254	0,6579	0,7123	0,6461	0,5747	0,6010	0,6700	0,6132
Abkürzungen: AFWM = anteriore frontale Substantia alba, AW = anteriore Watershed, BG = Basalganglien, PW = posteriore Watershed, TH = Thalamus, (T1) = T1-gewichtete Sequenzen, (T2) = T2-gewichtete Sequenzen													

Tabelle 4.7: Ergebnisse der quantitativen Analyse der Patientengruppe.

<b>Gruppe</b>	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>AFWM (T1)</b>	<b>AW (T1)</b>	<b>BG (T1)</b>	<b>PW (T1)</b>	<b>TH (T1)</b>	<b>AFWM (T2)</b>	<b>AW (T2)</b>	<b>BG (T2)</b>	<b>MES (T2)</b>	<b>PON (T2)</b>	<b>PW (T2)</b>	<b>TH (T2)</b>
Kontrolle 1	4	1,6408	1,8150	1,9451	1,9025	1,9448	-	0,6855	0,6571	0,5567	0,5750	0,6595	0,6343
Kontrolle 2	3	1,7414	1,7561	1,9790	1,9708	2,0997	0,7590	0,8199	0,7162	0,5205	0,5547	0,7765	0,6784
Kontrolle 3	7	0,7843	1,1028	0,7799	1,1477	0,6870	0,7675	0,7487	0,6742	0,5397	0,5883	0,6848	0,6374
Kontrolle 4	6	1,9028	2,0325	2,4614	2,0817	2,4226	0,5636	0,5316	0,4649	0,3467	0,4023	0,5272	0,4331
Kontrolle 5	6	1,8891	1,8301	2,2394	1,9022	2,2576	0,6375	0,6329	0,5760	0,4364	0,5032	0,6325	0,5516
Kontrolle 6	8	1,7854	2,0475	-	2,2574	-	0,7002	0,7013	-	0,5621	0,5843	0,7241	-
Kontrolle 7	14	1,8434	1,9196	2,2110	1,9273	2,2693	0,7160	0,7171	0,6932	0,5908	0,6310	0,6879	0,6567
Kontrolle 8	15	1,7122	1,7540	2,0253	1,7236	2,0986	0,7099	0,6981	0,6828	0,7969	0,6244	0,7226	0,6675
Kontrolle 9	3	1,7360	1,7928	2,0240	1,7738	1,9576	0,7614	0,6856	0,7059	0,5751	0,5902	0,7281	0,6596



<b>Gruppe</b>	<b>Alter bei MRT in Tagen</b>	<b>AFWM (T1)</b>	<b>AW (T1)</b>	<b>BG (T1)</b>	<b>PW (T1)</b>	<b>TH (T1)</b>	<b>AFWM (T2)</b>	<b>AW (T2)</b>	<b>BG (T2)</b>	<b>MES (T2)</b>	<b>PON (T2)</b>	<b>PW (T2)</b>	<b>TH (T2)</b>
Kontrolle 10	7	1,9446	1,9840	2,2105	2,1511	2,3108	0,8085	0,8133	0,7724	0,6813	0,7087	0,7884	0,7471
Kontrolle 11	9	2,3638	2,4199	2,7908	2,7154	2,8726	0,9144	0,8965	0,8845	0,7176	0,7343	1,0274	0,8373
Kontrolle 12	7	1,6462	1,7390	2,0337	1,8262	1,9726	0,7424	0,7448	0,7167	0,6148	0,6527	0,7215	0,6984
Kontrolle 13	3	1,7502	1,8295	2,0526	1,7780	1,9882	0,6892	0,6440	0,6158	0,4942	0,5579	0,6170	0,5700
Kontrolle 14	6	1,7488	1,8754	2,1367	1,9000	2,0490	0,7941	0,7395	0,7272	0,6008	0,6416	0,7483	0,6922
Kontrolle 15	14	1,8626	1,9661	2,1354	2,0748	2,2141	0,8045	0,8006	0,7165	0,5607	0,5463	0,8197	0,6901
Kontrolle 16	15	1,7743	1,8297	2,0416	1,8942	2,1297	0,7462	0,7310	0,7195	0,6300	0,6905	0,7231	0,6713
Kontrolle 17	3	1,6288	1,6398	1,9515	1,5835	1,8868	0,7141	0,7408	0,6820	0,5722	0,6189	0,7260	0,6313
Kontrolle 18	20	1,6751	1,7114	1,8537	1,6637	1,8706	0,6812	0,6652	0,6510	0,5525	0,5950	0,6789	0,6285
Kontrolle 19	14	2,5872	2,6200	2,7149	2,6365	2,8239	0,8585	0,8875	0,8021	0,6375	0,6801	0,9116	0,7602
Kontrolle 20	18	1,8543	1,9628	2,1596	1,7810	2,1598	0,8758	0,8052	0,7053	0,5140	0,5541	0,6854	0,6645
Kontrolle 21	11	1,7878	1,9862	2,2592	1,9822	2,2221	0,7985	0,8105	0,7504	0,6022	0,5832	0,8017	0,6850
Abkürzungen: AFWM = anteriore frontale Substantia alba, AW = anteriore Watershed, BG = Basalganglien, PW = posteriore Watershed, TH = Thalamus, (T1) = T1-gewichtete Sequenzen, (T2) = T2-gewichtete Sequenzen													

Tabelle 4.8: Ergebnisse der quantitativen Analyse der Kontrollgruppe.

## **4.3 Neurologisches Outcome**

### **4.3.1 Griffiths Entwicklungsskalen**

Von den 26 Kindern aus der Fallgruppe erhielten 25 eine neurologische Untersuchung auf Grundlage der Griffiths Entwicklungsskalen. Diese Untersuchung war im Alter von zwölf Monaten geplant. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 12,3 Monaten (Median: 12,5 Monate, Spannweite: 6,7 - 14,9 Monate). Kinder, welche aufgrund ihrer verzögerten Entwicklung nicht getestet werden konnten, wurde ein Entwicklungsquotient von < 50 zugewiesen. Der Entwicklungsquotient wies innerhalb der Patientengruppe eine Spannweite von < 50 - 115 Punkte auf. Der Median lag bei hundert Punkten. 21 der Kinder erreichten bei der Testung unauffällige Testwerte. Die Ergebnisse der übrigen vier Kinder waren „auffällig“. Bei dem einzigen Kind aus der Patientengruppe ohne Testung handelt es sich um ein verstorbenes Kind, welches somit ebenfalls als „auffällig“ klassifiziert wurde. Folglich wurden 21 Kinder der Gruppe „GES-unauffällig“ und fünf Kinder der Gruppe „GES-auffällig“ zugeteilt. Die individuellen Ergebnisse der GES zeigt Tabelle 4.9.

### **4.3.2 Bayley Scales of Infant Development II**

Im Alter von 24 Monaten war zudem eine neurologische Untersuchung mit Hilfe der Bayley Scales of Infant Development II vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt nahmen nicht mehr alle Kinder der Patientengruppe die Nachsorgeuntersuchungen in Anspruch. Lediglich achtzehn der ursprünglich 26 Kinder erhielten eine Testung. Von den übrigen acht Kindern war eines im Alter von neun Lebenstagen verstorben und wurde folglich als „auffällig“ klassifiziert. Weitere drei Kinder erhielten keine spezielle Testung, wurden aber als „unauffällig“ klassifiziert, da eine altersgerechte Entwicklung bekannt war. Die übrigen vier Kinder erschienen nicht zu den vereinbarten Nachsorgeterminen, sodass keine Informationen zu deren Entwicklung vorhanden sind, weshalb diese Kinder in der Statistik bezüglich der BSID-II nicht weiter berücksichtigt werden konnten. Von den beurteilten 22 Patienten zeigten sieben Auffälligkeiten in der Testung, während bei fünfzehn Kindern eine unauffällige Entwicklung dokumentiert wurde. Die Einzelergebnisse der Testung finden sich in Tabelle 4.10.

<b>Gruppe</b>	<b>Alter bei GES in Monaten</b>	<b>Entwicklungsalter in Monaten</b>	<b>Entwicklungsquotient</b>	<b>Beurteilung GES</b>
Patient 1	12,4	12,3	99	unauffällig
Patient 2	10,9	11,6	98	unauffällig
Patient 3	6,7	4,3	64	auffällig
Patient 4	13,1	15,0	115	unauffällig
Patient 5	12,6	11,7	93	unauffällig
Patient 6	12,5	12,7	102	unauffällig
Patient 7	12,3	14,1	115	unauffällig
Patient 8	12,8	12,7	99	unauffällig
Patient 9	-	-	< 50	auffällig
Patient 10	12,5	13,6	109	unauffällig
Patient 11	12,0	13,1	109	unauffällig
Patient 12	10,7	11,1	106	unauffällig
Patient 13	12,3	12,3	100	unauffällig
Patient 14	13,7	14,3	104	unauffällig
Patient 15	-	-	< 50	auffällig
Patient 16	12,6	11,8	100	unauffällig
Patient 17	12,7	11,0	87	unauffällig
Patient 18	12,8	11,8	93	unauffällig
Patient 19	11,6	11,9	103	unauffällig
Patient 20	12,3	11,0	90	unauffällig
Patient 21	13,2	13,2	100	unauffällig
Patient 22	14,9	-	< 50	auffällig
Patient 23	11,6	13,3	115	unauffällig
Patient 24	-	-	-	auffällig <sup>*1</sup>
Patient 25	12,5	11,8	94	unauffällig
Patient 26	14,2	14,9	105	unauffällig
*1 Patient verstarb am 9. Lebenstag.				

Tabelle 4.9: Ergebnisse der Testung mit den Griffiths Entwicklung Skalen.

Gruppe	Alter bei BSID-II in Monaten	MDI	Beurteilung BSID-II
Patient 1	29,1	91	unauffällig
Patient 2	30,7	92	unauffällig
Patient 3	25,2	< 50	auffällig
Patient 4	23,9	112	unauffällig
Patient 5	24,0	88	unauffällig
Patient 6	26,9	72	auffällig
Patient 7	25,0	118	unauffällig
Patient 8	-	-	unauffällig <sup>*3</sup>
Patient 9	-	< 50	auffällig
Patient 10	26,3	128	unauffällig
Patient 11	24,2	110	unauffällig
Patient 12	24,1	104	unauffällig
Patient 13	-	-	-
Patient 14	-	-	-
Patient 15	-	< 50	auffällig
Patient 16	23,7	104	unauffällig
Patient 17	-	-	-
Patient 18	29,8	-	-
Patient 19	25,0	94	unauffällig
Patient 20	24,2	120	unauffällig
Patient 21	33,0	133	unauffällig
Patient 22	26,7	< 50	auffällig
Patient 23	22,0	-	unauffällig <sup>*4</sup>
Patient 24	-	-	auffällig <sup>*2</sup>
Patient 25	24,6	-	unauffällig <sup>*1</sup>
Patient 26	29,2	81	auffällig
<sup>*1</sup>	Patient erhielt keine Testung war jedoch bei Vorstellung altersgerecht entwickelt.		
<sup>*2</sup>	Patient verstarb am 9. Lebenstag.		
<sup>*3</sup>	Patient erhielt keine Testung, da keine weitere Nachsorge bei altersgerechter Entwicklung durchgeführt wurde.		
<sup>*4</sup>	Patient erhielt keine Testung, jedoch ist eine unauffällige U7 bekannt.		

Tabelle 4.10: Ergebnisse der Bayley Scales of Infant Development II.

## 4.4 Korrelation der qualitativen Auswertung der MRT Bilder mit der neurologischen Entwicklung der Neugeborenen

### 4.4.1 Posteriorer Schenkel der Capsula interna (PLIC)

Die Verteilung der Veränderungen im Gebiet PLIC getrennt nach T1- und T2-Wichtung hinsichtlich des neurologischen Outcomes innerhalb der Patientengruppe zeigen die Tabellen 4.11. und 4.12. Die Ergebnisse der Auswertung der MR-Aufnahmen im Gebiet PLIC der Kontrollgruppe sind in Tabelle 4.13 abgebildet.

Ergebnis GES	Qualitative Analyse des Gebietes PLIC			Gesamt
	normal	unklar	abnormal	
unauffällig	4	7	10	21
auffällig	0	2	3	5
<b>Gesamt</b>	4	9	13	26

Tabelle 4.11: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC mit den Ergebnissen der GES.

Ergebnis BSID-II	Qualitative Analyse des Gebietes PLIC			Gesamt
	normal	unklar	abnormal	
unauffällig	1	6	8	15
auffällig	0	3	4	7
<b>Gesamt</b>	1	9	12	22

Tabelle 4.12: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC mit den Ergebnissen des BSID-II.

	Qualitative Analyse des Gebietes PLIC			Gesamt
	normal	unklar	normal	
<b>Kontrollgruppe</b>	14	7	0	21

Tabelle 4.13: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes PLIC in der Kontrollgruppe.

Bei der qualitativen Auswertung der Region PLIC fielen zehn der in den „GES-unauffälligen“ Kinder in die Kategorie „abnormal“, während keines der später in den „GES-auffälligen“ Kinder als „normal“ beurteilt wurde. Innerhalb der Kontrollgruppe wurde kein Säugling in die Kategorie „abnormal“ eingeteilt.

Die Korrelation der MR-Klassifikation der Region PLIC zu den Ergebnissen der BSID-II verhält sich ähnlich wie diejenige bezüglich der Ergebnisse der GES. Hier wurden acht unauffällige Patienten der Kategorie „abnormal“ zugeteilt, während keines der auffälligen Kinder als „normal“ beurteilt wurde. Innerhalb der Kontrollgruppe wurde ebenfalls kein Säugling der Kategorie „abnormal“ zugeteilt.

#### 4.4.2 Basalganglien und Thalamus

Die Verteilung der Veränderungen im Gebiet BGT hinsichtlich des Outcomes innerhalb der Patientengruppe zeigen die Tabellen 4.14 und 4.15 Die Ergebnisse der Auswertung der MR-Aufnahmen im Gebiet BGT der Kontrollgruppe sind in Tabelle 4.16 abgebildet.

Ergebnis GES	Qualitative Analyse des Gebietes BGT				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	0	0	21	0	21
auffällig	0	0	2	3	5
<b>Gesamt</b>	0	0	23	3	26

Tabelle 4.14: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT mit den Ergebnissen der GES.

Ergebnis BSID-II	Qualitative Analyse des Gebietes BGT				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	0	0	15	0	15
auffällig	0	0	4	3	7
<b>Gesamt</b>	0	0	19	3	22

Tabelle 4.15: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT mit den Ergebnissen des BSID-II.

	Qualitative Analyse des Gebietes BGT				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
<b>Kontrollgruppe</b>	4	3	13	1	21

Tabelle 4.16: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes BGT in der Kontrollgruppe.

Die Verteilung zeigt, dass alle Patienten, welche eine „schwerwiegende“ Veränderung im Gebiet BGT aufwiesen, auch auffällige neurologische Untersuchungen hatten.

Die Mehrzahl der Kinder mit einer „moderaten“ Veränderung der BGT, nämlich 91,3 % bei den GES und 78,9 % bei den BSID-II zeigten sich neurologisch unauffällig. Allerdings befanden sich in dieser Gruppe auch zwei (8,6 %) bei den GES und vier (21 %) bei den BSID-II auffällige Kinder.

„Normale“ und „milde“ Veränderungen der BGT traten ausschließlich in der Kontrollgruppe auf. In der Kontrollgruppe wurden die Veränderungen der BGT eines Kindes als „schwerwiegend“ klassifiziert.

### 4.4.3 Substantia alba

Die Ergebnisse der qualitativen Analyse der MR-Aufnahmen im Gebiet Substantia alba für die Patientengruppe in Korrelation mit dem neurologischen Outcome und die Kontrollgruppe zeigen die Tabellen 4.17 - 4.19.

Ergebnis GES	Qualitative Analyse des Gebietes Substantia alba				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	2	6	13	0	21
auffällig	1	0	4	0	5
<b>Gesamt</b>	3	6	17	0	26

Tabelle 4.17: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba mit den Ergebnissen der GES.

Ergebnis BSID-II	Qualitative Analyse des Gebietes Substantia alba				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	1	5	9	0	15
auffällig	1	0	6	0	7
<b>Gesamt</b>	2	5	15	0	22

Tabelle 4.18: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba mit den Ergebnissen des BSID-II.

	Qualitative Analyse des Gebietes Substantia alba				Gesamt
	normal	mild	moderat	schwerwiegend	
<b>Kontrollgruppe</b>	8	0	13	0	21

Tabelle 4.19: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Substantia alba in der Kontrollgruppe.

Im Gebiet Substantia alba wurde die Mehrzahl der Säuglinge der Kategorie „moderate“ Veränderungen zugeordnet. „Schwerwiegende“ Veränderungen kamen in keiner der Gruppen vor. Es wurde nur ein sowohl in den GES als auch in den BSID-II auffälliges Neugeborenes aus der Patientengruppe in die Kategorie „normal“ eingeteilt.

### 4.4.4 Hirnstamm

Die Analyse der Veränderungen im Bereich des Hirnstamms hinsichtlich des Outcomes innerhalb der Patientengruppe zeigen die Tabellen 4.20 und 4.21. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe repräsentiert die Tabelle 4.22. Die Beurteilung des Gebietes erfolgte ausschließlich anhand der T2-gewichteten Sequenzen.

Ergebnis GES	Qualitative Analyse des Gebietes Hirnstamm			Gesamt
	normal	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	2	13	6	21
auffällig	0	0	4	4
<b>Gesamt</b>	2	13	10	25

Tabelle 4.20: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm mit den Ergebnissen der GES.

Ergebnis BSID-II	Qualitative Analyse des Gebietes Hirnstamm			Gesamt
	normal	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	1	12	2	15
auffällig	1	0	5	6
<b>Gesamt</b>	2	12	7	21

Tabelle 4.21: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm mit den Ergebnissen des BSID-II.

	Qualitative Analyse des Gebietes Hirnstamm			Gesamt
	normal	moderat	schwerwiegend	
<b>Kontrollgruppe</b>	2	1	18	21

Tabelle 4.22: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Hirnstamm in der Kontrollgruppe.

Bei der Analyse hinsichtlich der Ergebnisse der GES hatten alle auffälligen Kinder „schwerwiegende“ Veränderungen in der MRT. Von sechs der in den GES unauffälligen Kindern mit „schwerwiegenden“ Veränderungen in der MRT zeigte ein Kind bei der späteren Untersuchung mit den BSID-II Auffälligkeiten. Die meisten Säuglinge ohne neurologische Auffälligkeiten im GES und BSID-II hatten in der MRT im Hirnstamm „moderate“ Veränderungen.

Innerhalb der Patientengruppe gab es bei der Analyse bezüglich des Outcomes bei den BSID-II sowohl zwei neurologisch unauffällige Kinder mit „schwerwiegenden“ Veränderungen als auch ein neurologisch auffälliges Kind, welches als „normal“ klassifiziert wurde. Bei achtzehn von 21 Säuglingen der Kontrollgruppe wurden „schwerwiegende“ Veränderungen gefunden.

#### 4.4.5 Kortex

Die Veränderungen im Bereich des Kortex in Relation zur neurologischen Entwicklung der Patientenkinder repräsentieren die Tabellen 4.23 und 4.24. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe zeigt Tabelle 4.25.



Ergebnis GES	Qualitative Analyse des Gebietes Kortex				Gesamt
	normal	abnormal			
		mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	10	9	2	0	21
auffällig	3	1	1	0	5
<b>Gesamt</b>	13	10	3	0	26

Tabelle 4.23: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex mit den Ergebnissen der GES.

Ergebnis BSID-II	Qualitative Analyse des Gebietes Kortex				Gesamt
	normal	abnormal			
		mild	moderat	schwerwiegend	
unauffällig	7	7	1	0	15
auffällig	3	3	1	0	7
<b>Gesamt</b>	10	10	2	0	22

Tabelle 4.24: Vergleich der Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex mit den Ergebnissen des BSID-II.

	Qualitative Analyse des Gebietes Kortex				Gesamt
	normal	abnormal			
		mild	moderat	schwerwiegend	
<b>Kontrollgruppe</b>	13	6	2	0	21

Tabelle 4.25: Ergebnisse der qualitativen Analyse des Gebietes Kortex in der Kontrollgruppe.

In der Kortexregion gab es in keiner der beiden Gruppen „schwerwiegenden“ Veränderungen. Die Mehrheit der Säuglinge wurde als „normal“ oder mit „milden“ Veränderungen klassifiziert.

## 4.5 Aussagekraft des Signalintensitätswerts im Gebiet „Thalamus“ der T2-gewichteten Sequenz als Prognosefaktor für das Outcome

Überprüft wurde die Korrelation zwischen der Signalveränderung des Thalamus in der T2-gewichteten Sequenz und dem entwicklungsneurologischen Outcome.

### 4.5.1 Aussagekraft für das neurologische Outcome im Alter von zwölf Monaten

Die quantitativen Messergebnisse der drei vorliegenden Probandengruppen, also den beiden Patientengruppen „GES-auffällig“ und „GES-unauffällig“ sowie der Kontrollgruppe, wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf eine signifikante Differenz der Signalintensitäts-

quotienten im Thalamus in der T2-Wichtung in Relation zum neurologischen Outcome mit zwölf Monaten überprüft.

Dafür wurden in einem ersten Schritt die Messwerte im Thalamusgebiet der beiden Patientengruppen „GES-auffällig“ und „GES-unauffällig“ miteinander verglichen. Wobei davon ausgegangen wurde, dass die beiden Gruppen sich hinsichtlich ihrer Signalintensitätsquotienten unterscheiden.

In einer zweiten Berechnung wurden die Messwerte der als „unauffällig“ klassifizierten Patientenkinder mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Hier wurde die Hypothese überprüft, dass diese beiden Gruppen sich in ihren Signalintensitätsquotienten nicht unterscheiden.

Im Rahmen des Vergleichs der beiden Patientengruppen wurde die Nullhypothese „Die Verteilung der Messwerte ‚TH (T2)‘ ist über den beiden Gruppen ‚GES-auffällig‘ und ‚GES-unauffällig‘ gleich“ mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests überprüft.

Dabei wurde aufgrund der Mehrfachtestung ein Signifikanzniveau von 0,025 statt der üblichen 0,05 gewählt. Das Ergebnis zeigte, dass die Nullhypothese mit einer Signifikanz von 0,006 abgelehnt werden muss.

Bei der Gegenüberstellung der Kontrollgruppe mit den unauffälligen Patienten zeigte sich, dass die Nullhypothese „Die Verteilung der Messwerte ‚TH (T2)‘ ist über den beiden Gruppen ‚GES-unauffällig‘ und ‚Kontrollgruppe‘ gleich“ mit einer Signifikanz von 0,348 nicht verworfen werden kann.

#### **4.5.2 Festlegung eines Cut-off-Wertes für die Klassifikation anhand der Signalintensität**

Um die Signalintensitätswerte für die Einteilung in die Kategorien „auffällig“ und „unauffällig“ hinsichtlich des neurologischen Outcomes mit zwölf Monaten verwenden zu können, muss ein Cut-off-Wert für die Signalintensitätswerte festgelegt werden, welcher mit einer möglichst hohen Treffsicherheit beide Gruppen voneinander unterscheidet.

Um die Differenzierungsfähigkeit der Signalintensitätswerte hinsichtlich des neurologischen Outcomes zu beurteilen, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Der gemessene Signalintensitätswert des ROI im Gebiet des Thalamus, der abhängigen Variable entsprechend, und die Zustandsvariable, das neurologische Outcome, wurden definiert. Die zugehörige ROC-Kurve ist in Abbildung 4.4 veranschaulicht.

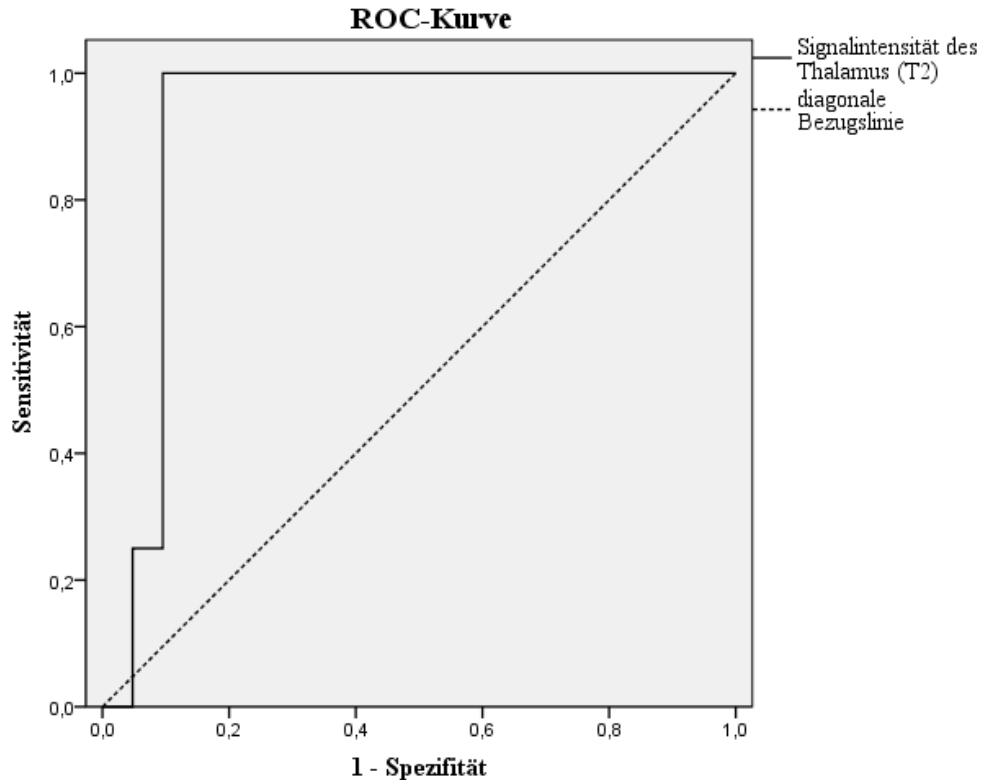


Abbildung 4.4: ROC-Kurve der Signalintensität des Gebiet Thalamus (T2) für die Patientengruppe.

Für die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) als Maßzahl für die Abweichung der Kurve von der Winkelhalbierenden ( $AUC = 0,5$ ) konnte ein Wert von  $AUC = 0,92$  ( $SE = 0,058$ ,  $N = 25$ ) ermittelt werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Abweichung von der Fläche unter der Diagonalen ( $p < 0,009$ ) mit einem asymptotischen 95%-Konfidenzintervall von 0,802 bis 1,0.

Die Klassifikationsgenauigkeit der Signalintensität des Gebietes TH (T2) kann nach Janssen und Laatz als „ausgezeichnet“ bewertet werden, da die Fläche unter der Kurve über dem Wert 0,9 liegt (Janssen und Laatz, 2007). Neugeborene werden somit anhand der Signalintensitätswerte signifikant besser als die Zufallsklassifikation den Kategorien „auffällig“ oder „unauffällig“ zugewiesen.

Um einen geeigneten Cut-off-Wert für die Unterscheidung zwischen der Klassifikation „auffällig“ und „unauffällig“ festzulegen, musste zunächst entschieden werden, ob bei der Diskriminierung die Sensitivität oder die Spezifität als wichtigere Eigenschaft angesehen wird. Um die Gefahr einer mangelnden neurologischen Entwicklung möglichst sicher zu erkennen, wurde der Schwellenwert so gewählt, dass möglichst wenige falsch negative Ergebnisse entstehen, falsch-positive Ergebnisse dafür jedoch in Kauf genommen werden (siehe Tabelle 4.26). Infolge dessen wurde

derjenige Schwellenwert gewählt, bei welchem 100 % Sensitivität und 90,5 % Spezifität erreicht wurden. Dieser lag bei einem Signalintensitätswert von 0,740.

Cut-off-Wert*	Sensitivität	Spezifität	Cut-off-Wert*	Sensitivität	Spezifität
0,000	1,000	0,000	0,670	1,000	0,619
0,565	1,000	0,048	0,676	1,000	0,667
0,587	1,000	0,095	0,682	1,000	0,714
0,607	1,000	0,143	0,699	1,000	0,762
0,611	1,000	0,190	0,721	1,000	0,810
0,619	1,000	0,238	0,732	1,000	0,857
0,627	1,000	0,286	<b>0,740</b>	<b>1,000</b>	<b>0,905</b>
0,631	1,000	0,333	0,762	0,750	0,905
0,637	1,000	0,381	0,782	0,500	0,905
0,643	1,000	0,429	0,804	0,250	0,905
0,647	1,000	0,476	0,841	0,250	0,952
0,657	1,000	0,524	0,920	0,000	0,952
0,666	1,000	0,581			

\*Das Ergebnis ist positiv, wenn der Signalintensitätsquotient im Gebiet Thalamus (T2) größer oder gleich ist.

Tabelle 4.26: Mögliche Cut-off-Werte des Signalintensitätsquotienten (N = 25) mit dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten.

Tabelle 4.27 zeigt die Vierfeldertafel für den Cut-off-Wert 0,740 des Signalintensitätsquotienten des Gebietes Thalamus (T2). Hierbei wurden zwei Säuglinge als „testpositiv“ klassifiziert, obwohl deren Ergebnisse der GES im Alter von einem Jahr unauffällig waren.

Testergebnis (Signalintensitätswert in TH (T2))	Status bezüglich Folgeschäden: GES- auffällig (N+)	Status bezüglich Folgeschäden: GES- unauffällig (N-)	Gesamt
<b>Test positiv (T+)</b>	4	2	6
<b>Test negativ (T-)</b>	0	19	19
<b>Gesamt</b>	4	21	25

Tabelle 4.27: Vierfeldertafel für den Cut-off-Wert 0,740 des Signalintensitätsquotienten des Gebietes Thalamus (T2).

Die Abbildung 4.2 veranschaulicht die Verteilung der Werte der Signalintensitätsquotienten im Gebiet Thalamus (T2) innerhalb der zwei Gruppen „GES-auffällig“ und „GES-unauffällig“. Hierbei zeigt sich, dass sich bei den Werten der beiden Säuglinge, welche als „falsch-positiv“

klassifiziert wurden, um Ausreißer handelt, während alle übrigen Werte innerhalb der Gruppe „GES-unauffällig“ niedriger ausfallen, als die Werte der Gruppe „GES-auffällig“.

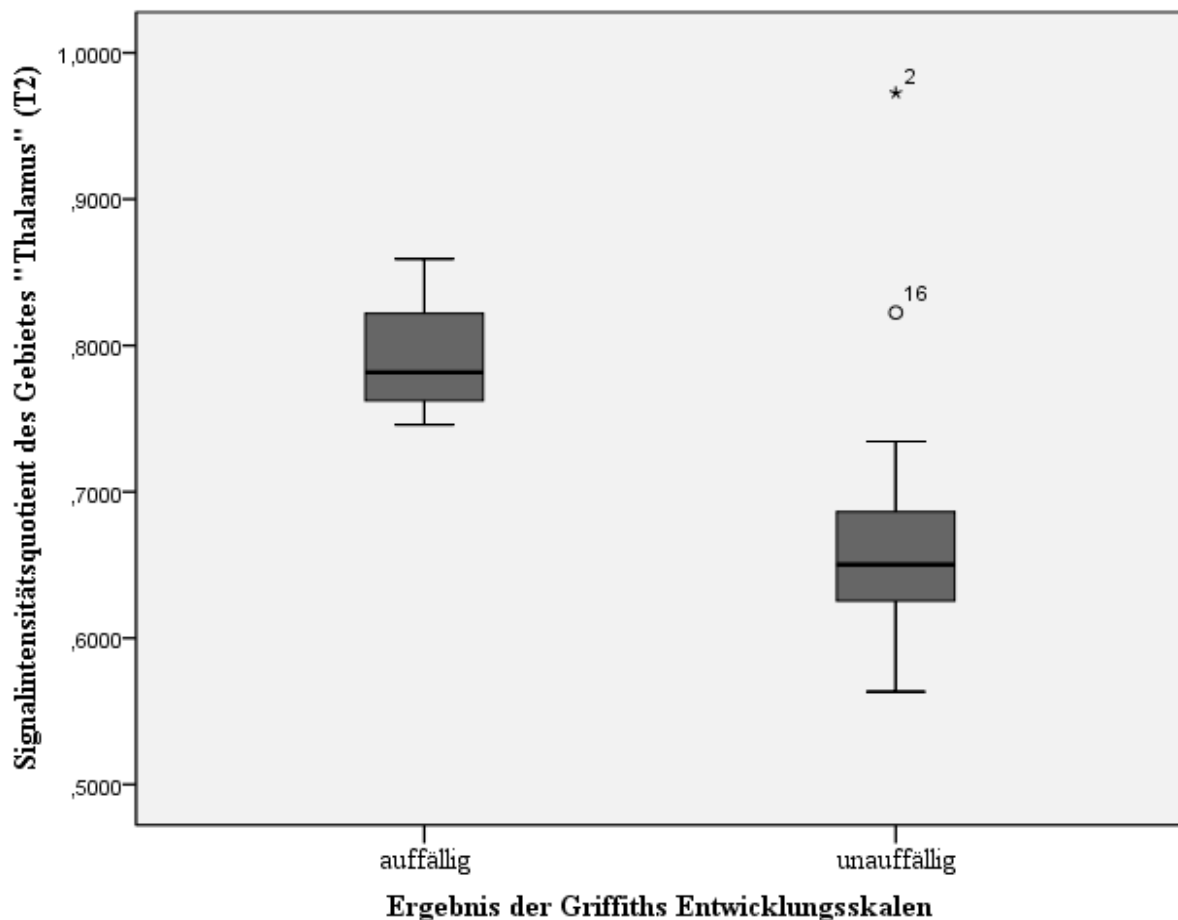


Abbildung 4.5: Boxplot zur Verteilung der Werte der Signalintensitätsquotienten bezüglich des Ergebnisses der GES für das Gebiet Thalamus (T2).

### 4.5.3 Aussagekraft für das neurologische Outcome im Alter von zwei Jahren

Die Prognosefähigkeit der quantitativen Analyse bezüglich des Entwicklungsstandes im Alter von zwei Jahren wurde anhand der Nullhypothese „Die Verteilung der Messwerte ‚TH (T2)‘ ist über den beiden Gruppen ‚MDI auffällig‘ und ‚MDI unauffällig‘ gleich“ überprüft. Der Mann-Whitney-U-Test führte zu dem Ergebnis, dass die Nullhypothese mit einer Signifikanz von 0,569 beibehalten werden sollte.

Auch die Überprüfung der Nullhypothese „Die Verteilung der Messwerte ‚TH (T2)‘ ist über den beiden Gruppen ‚MDI unauffällig‘ und ‚Kontrollgruppe‘ gleich“ ergab mit einer Signifikanz von 0,681, dass diese nicht abgelehnt werden darf.

Dies bedeutet, dass die Signalintensitätswerte im Bereich des Thalamus (T2) für das neurologische Outcome mit 24 Monaten keine signifikante Korrelation aufweist.

## 4.6 Quantitative Analyse der übrigen Gebiete hinsichtlich einer Korrelation der Signalintensitätsquotienten mit dem Outcome

Ergänzend zur Hauptfragestellung bezüglich der Korrelation des entwicklungsneurologischen Outcomes mit der quantitativen Analyse des Thalamusgebietes in der T2-Wichtung erfolgte auch die Analyse der übrigen von Çoskun et al. untersuchten Gebiete. Da es sich dabei lediglich um eine Nebenfragestellung handelt, wurde im Gegensatz zur Hauptfragestellung auf die Anpassung des Signifikanzniveaus verzichtet und somit ein Signifikanzniveau von 0,05 beibehalten.

### 4.6.1 Korrelation im Alter von einem Jahr

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Korrelation zwischen quantitativer Vermessung und dem Outcome im Alter von einem Jahr zeigt Tabelle 4.28.

Nullhypothese	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der Messwerte „AFWM (T1)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,105	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „AW (T1)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,613	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „BG (T1)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,057	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „PW (T1)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,613	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „TH (T1)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,157	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „AFWM (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,031	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Messwerte „AW (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,068	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „BG (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,025	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Messwerte „MES (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,154	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „PON (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,057	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „PW (T2)“ ist über den beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „GES-auffällig“ gleich.	,132	Nullhypothese behalten

Tabelle 4.28: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Kategorien der quantitativen Analyse bezüglich ihrer Verteilung über den Ergebnissen der GES. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.

Es fällt auf, dass ausschließlich Messwerte der T2-gewichteten Sequenz signifikante Unterschiede zeigen. Neben dem in der Hauptfrage behandelten Gebiet des Thalamus weisen auch die Gebiete

der anterioren frontalen weißen Substanz und der Basalganglien eine Korrelation mit dem neurologischen Outcome auf.

#### 4.6.2 Korrelation im Alter von zwei Jahren

Tabelle 4.29 zeigt eine Übersicht des Zusammenhangs zwischen quantitativer Vermessung und dem Outcome im Alter von zwei Jahren.

Nullhypothese	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung der Messwerte „AFWM (T1)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,026	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Messwerte „AW (T1)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,078	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „BG (T1)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,011	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Messwerte „PW (T1)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,162	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „TH (T1)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,032	Nullhypothese ablehnen
Die Verteilung der Messwerte „AFWM (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,791	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „AW (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,622	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „BG (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,677	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „MES (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,850	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „PON (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,791	Nullhypothese behalten
Die Verteilung der Messwerte „PW (T2)“ ist über den beiden Gruppen „MDI unauffällig“ und „MDI auffällig“ gleich.	,850	Nullhypothese behalten

Tabelle 4.29: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Kategorien der quantitativen Analyse bezüglich ihrer Verteilung über den Ergebnissen des MDI. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.

Hier ist zu erkennen, dass lediglich die T1-gewichtete Sequenz signifikante Werte aufweist. Dabei handelt es sich um die Gebiete anteriore frontale weiße Substanz, Basalganglien und Thalamus. Für die T2-gewichtete Sequenz liegen keine signifikanten Werte vor.

## 5 Diskussion

Die Signalintensität unterschiedlicher Hirnareale in der MRT Neugeborener mit HIE nach der Hypothermiebehandlung wurde mit neurologischen Tests im Alter von zwölf und 24 Monaten korreliert, um mögliche Prognosefaktoren für das neurologische Outcome zu ermitteln.

Die Signalintensität des Thalamus in der T2-gewichteten Sequenz zeigt, wie bereits in vorausgehenden Studien beschrieben, einen statistisch signifikanten Unterschied bei neurologisch auffälligen und unauffälligen Kindern. Dabei ermöglicht die Betrachtung des Signals im Thalamus eine Prognoseabschätzung über die Entwicklung von neurologischen Defiziten im Alter von zwölf Monaten. Die Signalintensitätswerte der neurologisch auffälligen Kinder lagen höher als bei den neurologisch unauffälligen Kindern. Für neurologisch auffällige Kinder wurde ein optimaler Cut-off-Wert der Signalintensität im Thalamus von 0,740 ermittelt. Die Sensitivität betrug 100 % und die Spezifität nahm einen Wert von 90,9 % an. Alle Säuglinge mit einem Signalintensitätswert  $\geq 0,740$  wurden als Testpositive klassifiziert. Vier von sechs testpositiven Probanden zeigten neurologische Defizite. Alle Säuglinge mit einem Signalintensitätswert  $< 0,740$  wurden als Testnegative bezeichnet. Die testnegativen Probanden zeigten keine neurologischen Defizite. Bei diesem Cut-off-Wert betrug die Falsch-positiv-Rate 9,5 %. In der Studie von Massaro (Massaro et al., 2010) mit 47 reifen Neugeborenen nach Hypothermietherapie bei HIE wurde ein Cut-off-Wert von 0,62 festgelegt. Die Sensitivität lag dabei ebenfalls bei 100 %, die Spezifität jedoch nur bei 63 %. Die Cut-off-Werte der beiden Studien unterscheiden sich deutlich voneinander. Ein Grund dafür ist möglicherweise der unterschiedliche Zeitpunkt der neurologischen Untersuchung. Wird ein früherer Zeitpunkt der Untersuchung, wie in der Studie von Massaro et al., zum Zeitpunkt der Entlassung, zugrunde gelegt, sind die neurologischen Defizite des Kindes wahrscheinlich noch nicht vollständig erkennbar. Der niedrigere Cut-off-Wert könnte auch durch einen niedrigen Ausreißerwert bedingt sein. Dies könnte gleichzeitig der Grund für die schlechtere Spezifität in Massaros Studie sein. Die Ergebnisse der Cut-off-Werte dieser Studie sind nicht mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar, da die neurologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt von zwölf Monaten durchgeführt wurden. Der spätere Follow-up Zeitpunkt in der vorliegenden Studie führte außerdem dazu, dass sich die Fallzahl von ebenfalls 47 Neugeborenen auf 26 verminderte.

In einer anderen Studie, von Çoskun et al., wurden retrospektiv die MRT von 53 reifen Neugeborenen mit Asphyxie, jedoch vor Einführung der Hypothermietherapie, hinsichtlich der



Signalintensitätswerte in sieben Regionen untersucht. Dabei wurde kein Cut-off-Wert für einen Signalintensitätsquotienten bestimmt, sodass ein diesbezüglicher Vergleich mit der vorliegenden Studie nicht möglich ist. Für die untersuchte Patientenpopulation ermöglicht der ermittelte Cut-off-Wert die Identifizierung aller Patienten mit späteren entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen. Das Ziel weiterer Studien sollte jedoch sein, die Falsch-positiv-Rate zu vermindern, ohne dabei die Sensitivität zu verschlechtern. Die Festlegung eines Cut-off-Wertes der quantitativen Messungen der Signalintensitäten sollte auf der Grundlage einer neurologischen Untersuchung nach zwölf Monaten als Prognosefaktor für das neurologische Outcome erfolgen. Dies ermöglicht einerseits eine bessere Vergleichbarkeit dieser Studien und könnte einen Beitrag zur Verbesserung der Spezifität leisten.

In den beiden Studien von Çoskun und Massaro (Çoskun et al., 2011, Massaro et al., 2010) zeigte sich in der univariaten Analyse, übereinstimmend mit dieser Arbeit, eine signifikante Differenz zwischen den Signalintensitätswerten des Thalamus (T2) der Patienten mit auffälligem und unauffälligem Ergebnis der Bayley Scales of Infant Development. Die beiden Studien kamen jedoch zu unterschiedlichen Endergebnissen. In der Studie von Çoskun et al. blieb diese Signifikanz im multivariaten, linearen Model nicht erhalten. Bei Massaro hingegen zeigte die logistische Regressionsanalyse hinsichtlich des Effektes von Gestationsalter und dem Auftreten von Krampfanfällen eine Assoziation zwischen T2-Signalintensität des Thalamus und der erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein schweres neurologisches Defizit bei der Follow-up Untersuchung. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Massaro et al. im Alter von neun Monaten den Psychomotor Developmental Index erhoben haben, welcher der Motorik-Skala der BSID-II entspricht. Bei Çoskun et al. wurde im Alter von zwölf Monaten der Mental Developmental Index erfasst, welcher der kognitiven Skala der BSID-II entspricht. Letztere wurde auch in der vorliegenden Untersuchung, allerdings erst im Alter von zwei Jahren verwendet. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass anhand der Signalintensitätswerte des Thalamus in der T2-Wichtung das neurologische Outcome vorhergesagt werden kann. Die Qualität dieser Vorhersagefähigkeit scheint jedoch zu variieren, je nachdem welches Verfahren angewandt wird, um das neurologische Outcome zu bestimmen und in welchem Alter die Untersuchungen stattfinden. In allen Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen den Thalamus T2-Signalintensitätswerten und dem neurologischen Outcome im Alter von zwölf bzw. neun Monaten. Dabei wurden mit der Motorik-Skala der BSID-II, der kognitiven Skala der BSID-II und den Griffiths Entwicklungsskalen drei verschiedene Werkzeuge zur Feststellung des entwicklungsneurologischen Outcomes angewandt.

Bei den Nachsorgeuntersuchungen im Alter von 24 Monaten fand sich hingegen keine signifikante Korrelation zwischen den Thalamus T2-Signalintensitätswerten und der kognitiven Skala der BSID-II. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Thalamus T2-Signalintensitätswerte keine Vorhersage des längerfristigen Outcomes über das erste Lebensjahr hinaus möglich machen. Dies sollte im Rahmen weiterer Studien mit längerem Nachsorgezeitraum und möglichst geringem Verlust an Teilnehmern weiter erforscht werden.

In der vorliegenden Studie wurde neben den MRT der Patientengruppe auch MRT einer Kontrollgruppe ohne anamnestische bzw. klinische Hinweise auf ein durchgemachtes hypoxisches Ereignis untersucht. Anhand dieser Untersuchung sollte nachgewiesen werden, dass die Signalintensitätswerte der Gruppe der neurologisch unauffälligen Patienten den Signalintensitätswerten der Kontrollgruppe entsprechen. Hinsichtlich der Gleichheit der beiden Gruppen „GES-unauffällig“ und „Kontrollgruppe“ kann das Ergebnis, dass die Nullhypothese nicht verworfen werden kann, darauf hinweisen, dass zwischen den Gruppen tatsächlich kein Unterschied besteht. Bei der Feststellung der Gleichheit der beiden Gruppen muss die Möglichkeit eines Fehlers 2. Art (Betafehler) in Betracht gezogen werden. Die Gleichheit der beiden Gruppen im Sinne einer „unauffälligen“ Gruppe kann nur im Rahmen der statistischen Grenzen dieser Anwendung und Deutung des Mann-Whitney-U-Tests angenommen werden. Damit übereinstimmend wurde auch in den vorangegangenen Studien grundsätzlich davon ausgegangen, dass „unauffällige“ Kinder aus der Patientengruppe mit den gesunden Säuglingen gleichzusetzen sind. Sowohl bei den „unauffälligen“ Patienten als auch in der Kontrollgruppe entstanden bei der Erhebung der Signalintensitätsquotienten Ausreißerwerte. In der Gruppe der in den „GES-unauffälligen“ Kindern fanden sich zwei im Vergleich zur übrigen Gruppe deutlich erhöhte Werte. Die betroffenen Kleinkinder erreichten auch bei der zweiten Testung im Alter von zwei Jahren ein unauffälliges Ergebnis. Bei der Suche nach einer möglichen Ursache konnte den Patientenakten entnommen werden, dass ein Patient zwar einen unauffälligen EQ zeigte, jedoch im Aufgabenbereich „Motorik“ deutlich weniger Punkte erzielte, als in den übrigen vier Gebieten, sodass eine motorische Entwicklungsverzögerung dokumentiert wurde. Bei einem anderen Patienten wurde laut Patientenakte eine beidseitige Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert, welche mittels eines Hörgerätes versorgt wurde. Ein einziger Säugling aus der Kontrollgruppe zeigte bei der qualitativen Beurteilung im Gebiet Basalganglien und Thalamus „schwerwiegende“ Veränderungen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden auch dessen Signalintensitätswerte der Gebiete Thalamus und Basalganglien betrachtet und mit den Werten der Patientengruppe verglichen. Der Säugling wies innerhalb der Kontrollgruppe die höchsten Werte in den beiden

Gebieten, sowohl in der T1- als auch in der T2-Wichtung auf. Dabei lag der Signalintensitätswert im Gebiet Thalamus (T2) mit 0,837 auch oberhalb des Cut-off-Wertes von 0,740. Dieser Wert sowie auch die drei anderen Werte aus den Gebieten Thalamus und Basalganglien befanden sich dabei zwischen den beiden Werten der zwei oben genannten Ausreißer aus der Patientengruppe. Da bei den Kindern der Kontrollgruppe keine neurologische Testung durchgeführt wurde, ist nicht bekannt, ob der Patient im weiteren Verlauf eine neurologische Beeinträchtigung zeigte. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, in welchem Rahmen spätere Einschränkungen in der Entwicklung durch die Signalintensitätsveränderungen im Thalamus erfasst werden können und ob tatsächlich eine spezifische Korrelation vorliegt.

Neben dem Gebiet des Thalamus wurden weitere Hirnregionen quantitativ beurteilt. Es besteht eine Korrelation zwischen den Signalintensitätswerten bestimmter Hirngebiete in den T2-gewichteten Sequenzen und dem neurologischen Outcome im Alter von zwölf Monaten und den Signalintensitätswerten bestimmter Areale in den T1-gewichteten Sequenzen und den neurologischen Outcomes im Alter von 24 Monaten. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen den Signalintensitätswerten der anterioren frontalen weißen Substanz und des Mesenzephalons in den T2-gewichteten Sequenzen und den Ergebnissen der GES im Alter von zwölf Monaten. Für den BSID-II im Alter von 24 Monaten zeigte sich eine Korrelation zwischen den Signalintensitätswerten der anterioren frontalen weißen Substanz und der Basalganglien in den T1-gewichteten Sequenzen. Die anteriore, frontale weiße Substanz in der T1-Wichtung war in der Studie von Çoskun et al. das einzige Gebiet, welches auch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Unterschied der Signalintensitätswerte zwischen den beiden Gruppen mit normalem MDI einerseits und abnormalem MDI andererseits aufwies. Allerdings fand die Untersuchung mithilfe des BSID-II hier im Alter von zwölf Monaten statt. Da Massaro et al. neben der Region des Thalamus lediglich das Putamen untersuchte, welches nicht mit der Region der Basalganglien der vorliegenden Studie übereinstimmt, können bezüglich der in dieser Studie zusätzlich zum Thalamus betrachteten Gebiete keine Vergleiche mit Massaros Studie gezogen werden. Da sowohl bei Çoskun als auch in der vorliegenden Studie der BSID-II als Instrument zur Erfassung des Outcomes gewählt wurde und ähnliche Ergebnisse gefunden wurden, lässt sich vermuten, dass zur Prognoseabschätzung des neurologischen Outcomes bei der Betrachtung der Signalintensitätswerte in der T1-Sequenz in der anterioren, frontalen weißen Substanz das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des BSID-II keinen Einfluss hat. Daher wäre es interessant in neuen Studien zu überprüfen, ob eine Korrelation sowohl im Alter von zwölf Monaten als auch 24 Monaten

nachgewiesen werden kann, wenn die Untersuchungen jeweils mittels des BSID-II erfolgen. Zu erwähnen ist, dass durch die geringere Patientenzahl bei der BSID-II-Untersuchung im Vergleich zur GES-Untersuchung eine Verzerrung bei der statistischen Auswertung aufgetreten sein kann. Die Anzahl der Patienten innerhalb der Patientengruppe reduzierte sich von ursprünglich 47 auf 26, da die Nachbetreuungstermine im SPZ nicht wahrgenommen wurden. Im weiteren Verlauf, bis zu der Testung im Alter von 24 Monaten, nahmen acht Kinder die weitere Nachbetreuung nicht wahr. Davon war eines verstorben. Bei drei anderen ist eine weitere unauffällige Entwicklung dokumentiert. Da die Gründe der Nichtinanspruchnahme der Nachbetreuung nicht bekannt sind, kann nicht erörtert werden, ob durch die verringerte Anzahl eine ungewollte Selektion innerhalb der möglichen Patientengruppe im Sinne eines Selektionsbias entstanden ist. Da die Fallzahlen aufgrund der Seltenheit einer perinatalen Asphyxie mit HIE bereits limitiert sind, empfiehlt es sich, die Anbindung an das SPZ zu verbessern, um Studien mit höheren Fallzahlen durchführen zu können.

Die qualitative Auswertung der Signalintensitätswerte des posterioren Schenkels der Capsula interna in der T1- und T2-Sequenz korrelierten nicht mit dem neurologischen Outcome beider Tests. Alle Kinder mit einem schlechten neurologischen Outcome hatten zwar ein nicht normales Signal im posterioren Schenkel der Capsula interna (PLIC), jedoch wies die Mehrzahl der neurologisch unauffälligen Kinder ebenfalls eine veränderte Signalintensität auf. Siebzehn von 21 unauffälligen Säuglingen in den GES und vierzehn von fünfzehn unauffälligen Säuglingen in den BSID-II wurden den Kategorien „unklar“ und „abnormal“ zugeordnet. Auch in der Kontrollgruppe waren die Signalintensitäten auffällig. Sieben von 21 Säuglingen hatten eine „unklare“ Signalintensitätsveränderung. Alle Säuglinge der Patientengruppe mit einem normalen Signal im PLIC zeigten eine unauffällige Entwicklung. Entgegen der Studie von Rutherford et al. ist damit ein normales Erscheinungsbild des PLIC gleichzusetzen mit einer unauffälligen Entwicklung. In Rutherfords Studie zeigten 28 von 32 Kindern (88 %) sowohl eine normale Signalintensität im PLIC als auch eine unauffällige neurologische Entwicklung. Drei Kinder (9 %) wiesen trotz unauffälligem Signal im PLIC milde neurologische Auffälligkeiten auf. Ein Kind (1 %) verstarb, obwohl keine Signalintensitätsveränderungen im PLIC vorlagen. Die unauffällige Signalintensität im PLIC zeigte in dieser Untersuchung folglich keine Korrelation mit dem Outcome. In ihrer Studie mit 73 Neugeborenen mit Asphyxie stellten Rutherford et al. zudem fest, dass alle Kinder mit abnormalem PLIC auch abnormale Outcomes hatten (Rutherford et al., 1998). Auch Vermeulen et al. kamen in ihrer Studie mit 47 Neugeborenen zu dem Ergebnis, dass anhand von Signalintensitätsveränderungen im Gebiet PLIC (T1) schlechte Outcomes signifikant vorhergesagt

werden können (Vermeulen et al., 2008). Dies konnte in der vorliegenden Studie dagegen nicht bestätigt werden. Die Falsch-positiv-Rate im Gebiet PLIC lag mit 38,5 % beim Outcome der GES etwas höher als beim Outcome der BSID-II mit 36,4 %. In der Studie von Rutherford war bei allen Patienten eine abnormale Signalintensität des PLIC mit einer Veränderung der Signalintensität im Gebiet Basalganglien und Thalamus vergesellschaftet (Rutherford et al., 1998). Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Studie. Bei der Analyse des Gebietes Basalganglien und Thalamus fällt auf, dass eine Einteilung innerhalb der Patientengruppen in eine Kategorie „normal“ oder „mild“ nach der Studie von Rutherford nicht möglich war. Sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe wurde die Mehrheit der Patienten der Kategorie „moderat“ zugeordnet. Diese gehäufte Einteilung insbesondere auch innerhalb der Kontrollgruppe lässt vermuten, dass eine leichte Erhöhung der Signalintensität im Gebiet der Basalganglien und des Thalamus auch einem Normalbefund entsprechen kann. Eine weitere Möglichkeit wäre das zufällige Auftreten bei den vorliegenden Krankheitsbildern der Kontrollgruppe. In beiden Fällen spräche dies dafür, dass die Signalveränderungen in den Basalganglien und dem Thalamus nicht HIE-spezifisch sind. Eine Problematik der Kontrollgruppe stellt die retrospektive Rekrutierung dar. Da bei den in der Kinderklinik der Charité des Campus Virchow-Klinikum innerhalb ihrer ersten 21 Lebensstage untersuchten Kindern eine medizinische Indikation zur Durchführung der MRT vorgelegen haben muss, handelt es sich bei der Kontrollgruppe zunächst nicht um völlig gesunde Kinder. Allerdings wurde bei der Auswahl auf Krankheitsbilder zurückgegriffen, welche nicht erwarten lassen, dass das Kind während der Perinatalperiode eine hypoxisch ischämische Schädigung erlitten hat. Durch die Überprüfung des APGAR-Scores sowie des pH-Wertes wurde eine perinatale Asphyxie ausgeschlossen. Die Patientenakten wurden zusätzlich hinsichtlich Auffälligkeiten in der Perinatalperiode überprüft. Eine komplett gesunde Kontrollgruppe kann unter der Voraussetzung generiert werden, dass bei Neugeborenen ohne Vorliegen einer medizinischen Indikation, sondern ausschließlich für Studienzwecke eine MRT durchgeführt wird. Hierfür wäre die Durchführung einer weiteren Studie mit Zustimmung der Ethikkommission nötig. Dabei sind, sofern die Untersuchung nicht während des natürlichen Schlafes der Säuglinge durchgeführt werden kann, die Gefahr durch die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen einer Sedierung gegenüber dem Nutzen der Untersuchung einer komplett gesunden Kontrollgruppe abzuwägen. Zusätzlich wäre eine entwicklungsneurologische Untersuchung der Kinder aus der Kontrollgruppe parallel zu den Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Patientengruppe zu planen, um eine abweichende Entwicklung der Kinder aus der Kontrollgruppe dokumentieren zu können. Die Rekrutierung gesunder Neugeborener als Kontrollgruppe wäre eine Möglichkeit, die Hypothese, dass eine Signalerhöhung in den Basalganglien und im Thalamus nicht als pathologisch zu werten ist, zu

untermauern. Sowohl Cheong et al. als auch Mercuri et al. stellten in ihren Studien an 127 bzw. 157 Neugeborenen mit HIE fest, dass „moderate“ und „schwerwiegende“ Veränderungen im Gebiet BGT mit einem abnormalen Outcome im Alter von zwei Jahren assoziiert sind (Cheong et al., 2012, Mercuri et al., 2002). Alle Patienten mit „schwerwiegenden“ Veränderungen in den BGT hatten in der vorliegenden Studie schlechte neurologische Outcomes. Diese Ergebnisse stimmen mit der Erkenntnis von Martinez-Biarge et al. überein, dass Veränderungen in den Basalganglien und dem Thalamus mit dem Auftreten und Ausmaß späterer motorischer Beeinträchtigungen korrelieren. Dabei sind schwerwiegende Beeinträchtigungen leichter vorherzusagen, als die Beeinträchtigung bei „moderaten“ Veränderungen (Martinez-Biarge et al., 2011). Auch Haataja et al. stellten in ihrer Studie mit 53 Neugeborenen fest, dass der Schweregrad der funktionalen Beeinträchtigung, insbesondere bei Kindern mit verhältnismäßig geringeren Läsionen, nicht immer vorhergesagt werden kann (Haataja et al., 2001). In der vorliegenden Studie zeigte sich diesbezüglich, dass von den drei als „schwerwiegend“ kategorisierten Säuglingen aus der Patientengruppe einer verstarb, somit also das schlecht möglichste Outcome erfüllte. Die zwei anderen Säuglinge zeigten sich mit einem EQ bzw. MDI von < 50 als schwer entwicklungsverzögert. Allerdings erfolgte auch innerhalb der Kontrollgruppe eine einzelne Klassifikation in die Kategorie „schwerwiegend“. Dabei könnte eine Fehlklassifikation vorliegen, die die Unterscheidungsfähigkeit dieser Klassifikation schmälert. Da bei der Kontrollgruppe keine Untersuchungen hinsichtlich der späteren neurologischen Entwicklung stattfanden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich bei diesem Säugling im Verlauf eine neurologische Auffälligkeit entwickelte. Bei den Patienten, die der Kategorie „unklar“ zugeordnet wurden, zeigte sich eine große Bandbreite an möglichen Outcomes. Auf diese Gruppe entfielen einerseits Kinder mit unauffälliger Entwicklung innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Bei den entwicklungsneurologisch auffälligen Kindern wurden die Beeinträchtigungen bei zwei von vier Kindern erst bei der Testung mit den BSID-II erfasst und waren mit einem MDI von 72 und 81 milder ausgeprägt als bei den beiden anderen Patienten, welche sowohl beim EQ als auch beim MDI einen Wert < 50 erreichten. In vorangegangenen Studien wurde festgestellt, dass Läsionen im Gebiet BGT oft mit Veränderungen des Kortex und der subkortikalen weißen Substanz vergesellschaftet sind, typischerweise in der Umgebung des Sulcus centralis (Rutherford et al., 2005a). Dies wurde in vorliegender Studie bestätigt, denn alle „schwerwiegenden“ Veränderungen im Gebiet BGT waren mit „moderaten“ Veränderungen in der Substantia alba verbunden. Außerdem zeigten bis auf ein einziges Kind, welches keine Veränderungen aufwies, alle Säuglinge, welche eine spätere Entwicklungsverzögerung hatten, „moderate“ Veränderungen im Bereich der Substantia alba. Dass auch bei dem Patienten mit dem schlechtesten Outcome, dem

verstorbenen Neugeborenen, „moderate“ Veränderungen nachgewiesen wurden, widerspricht der Studie von Li et al. mit 48 Neugeborenen, in welcher postuliert wird, dass Verletzungen der Substantia alba mit einer weniger schwerwiegenden Enzephalopathie vergesellschaftet sind (Li et al., 2009). Hirnstammschädigungen sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit dem Tod des betroffenen Kindes verbunden. In der Studie von Martinez-Biarge et al. an 175 Neugeborenen mit HIE starben 61 % der Kinder mit Schädigungen der Pons oder des Mesenzephalons innerhalb der ersten drei Lebensjahre (Martinez-Biarge et al., 2011). Es verstarb nur ein einziges Kind in der Patientengruppe, sodass diese Korrelation nicht untersucht werden konnte. Zusätzlich erhielt dieses Kind keine T2-Sequenz, daher kann nicht nachvollzogen werden, ob dieser Säugling Veränderungen im Bereich des Hirnstamms aufwies. Es fällt jedoch auf, dass die überwiegende Zahl der Säuglinge aus der Kontrollgruppe kleine, punktförmige Areale mit erhöhter Signalintensität aufwiesen und damit die Kriterien eines pathologischen Befundes erfüllten. Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Analyse die Prognosefähigkeit des Gebietes Hirnstamm bezüglich des Todes eines betroffenen Kindes nicht ausreichend beurteilt werden.

Für die vorliegende Studie wurden bei der Rekrutierung der Patientengruppe ausschließlich Säuglinge ausgewählt, welche eine Hypothermiebehandlung erhalten hatten. Der überwiegende Anteil der Studien über Signalintensitätsveränderungen des Gehirns nach einer HIE wurde allerdings vor Einführung der milden Hypothermie als Therapie für die HIE durchgeführt. Da die aktuellen Leitlinien in Deutschland vorsehen, dass alle Neugeborenen, welche die Kriterien einer HIE erfüllen, eine Hypothermietherapie erhalten, erschien es sinnvoll und notwendig, die Untersuchung an Kindern durchzuführen, welche eine Hypothermietherapie erhalten hatten. Daher stellte sich die Frage, ob die bisher angewandten Klassifikationskriterien der MRT-Analyse weiterhin verwendet werden können. Eine Studie von Rutherford et al. zeigte, dass sich die Muster in der MRT-Analyse zwischen der Gruppe der Probanden nach Hypothermiebehandlung und den Säuglingen ohne diese Behandlung nicht grundlegend unterschieden. Lediglich die Ausprägung und Auftretenswahrscheinlichkeit waren verändert. Deshalb kam die Studie zu dem Ergebnis, dass die erarbeiteten Beurteilungsklassifikationen weiterhin, auch bei Säuglingen mit Hypothermiebehandlung, angewandt werden können (Rutherford et al., 2005b). Da alle Einschlusskriterien der Simbruner Studie (Simbruner et al., 2010) für die Hypothermiebehandlung auch für die vorliegende Studie übernommen wurden, wurden alle Neugeborenen ab einem Gestationsalter von 36 + 0 SSW eingeschlossen. Dabei wurden drei Kinder in die Patientengruppe aufgenommen, welche mit einem Gestationsalter von 36 + 1 SSW, 36 + 4 SSW und 36 + 5 SSW noch als

Frühgeborene klassifiziert werden. Die Kontrollgruppe besteht ausschließlich aus reifgeborenen Kindern. Die Vergleichsstudien weisen eine Variabilität hinsichtlich des Gestationsalters der untersuchten Säuglinge auf. In diesen wurden Säuglinge  $\geq 35$  SSW bis hin zur 43. SSW eingeschlossen. Dies entspricht somit sowohl frühgeborenen als auch übertragenen Kindern (Rutherford et al., 1995; Rutherford et al., 1996; Rutherford et al., 1998; Rutherford et al., 2005b; Okerefor et al., 2008; Massaro et al., 2010; Çoskun et al., 2011; Martinez-Biarge et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurden lediglich Frühgeborene nach der 36. Schwangerschaftswoche, jedoch keine übertragenen Neugeborenen untersucht. Somit wurden in den Vergleichsstudien Neugeborene untersucht, die bis zu einer Woche jünger bzw. älter waren als in der vorliegenden Studie. Da bei der Suche nach Schädigungen des Gehirns insbesondere auf eine Abweichung von der normalen Myelinisierung des kindlichen Gehirns geachtet wird, stellt sich die Frage, ob die Streubreite hinsichtlich des Gestationsalters auch zu unterschiedlichen Beurteilungen führt, da sich jedes der Gehirne in einem anderen Entwicklungsstadium befindet. Diese Frage ist schwer zu beurteilen, insbesondere, weil bei der Betrachtung der Myelinisierung bei Neugeborenen das Geburtsalter bei reifgeborenen Säuglingen nicht korrigiert wird. Somit gibt es bereits innerhalb der Gruppe der „Reifgeborenen“ einen maximal möglichen Altersunterschied von fünf Wochen, da die Definition „reifgeboren“ wie oben genannt ein Gestationsalter von 37 + 0 bis 42 + 0 einschließt. Laut Staudt et al. erscheint daher eine Angabe von Altersgrenzen hinsichtlich der Myelinisierung, welche genauer sind als in monatlichen Abschnitten, nicht sinnvoll (Staudt et al., 2000). Folglich würden sowohl reifgeborene Kinder als auch übertragene Kinder in die gleiche Kategorie fallen. Frühgeborene unterliegen einer anderen Beurteilung, wobei auch innerhalb dieser Gruppe aufgrund der auf Monate (im Allgemeinen vier Wochen entsprechend) genauen Angabe keine Unterscheidung zwischen Frühgeborenen der 33. Schwangerschaftswoche bis zur abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche ermöglicht wird. Demnach sollte der Altersunterschied von plus/minus einer Woche zwischen den Vergleichsstudien und der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Beurteilung haben.

Bei der quantitativen Analyse der MRT bildete die standardisierte Anordnung der ROI die Grundlage der objektiven Erhebung von Signalintensitätswerten in vorgegebenen Arealen des Gehirns. Da die Signalintensität von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, ist es allerdings problematisch, dass bei der Untersuchung von Signalintensitätswerten keine einheitlichen Standards hinsichtlich deren Messung und Darstellung gelten. Dies betrifft unter anderem auch die Standardisierung der Skalierung, der Protonendichte und der Relaxationszeit für die T1- und



T2-Wichtung (Çoskun et al., 2011). Durch die Bildung von Quotienten aus dem Signalintensitätswert des jeweiligen ROI und der Signalintensität des Corpus vitreum wird die Möglichkeit gegeben die ROI auch bei unterschiedlichen Aufnahmebedingungen miteinander zu vergleichen. Dabei wird allerdings grundsätzlich davon ausgegangen, dass innerhalb des Corpus vitreum keine, die Signalintensität betreffenden Veränderungen vorliegen. Eine weitere Fehlerquelle besteht darin, dass möglicherweise offensichtliche Veränderungen, welche außerhalb der festgelegten Areale liegen, nicht erfasst werden. Daraus können folglich falsch-negative Ergebnisse resultieren. Somit führt der Vorteil, dass die Erhebung unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers ist, zu dem Nachteil, dass Veränderungen ignoriert werden, die eventuell bereits bei einer geringen Erfahrung des Untersuchers im Rahmen einer qualitativen Einschätzung erkannt und beurteilt worden wären (Çoskun et al., 2011). Ebenso besteht die Gefahr, dass sich aufgrund der Summation der Signalintensitätswerte der jeweiligen ROI beider Hemisphären Signalintensitätsunterschiede, welche im Seitenvergleich bestehen, relativieren. Dieses gilt besonders für den Fall, dass größere ROI gewählt werden, um das oben genannte Risiko zu vermeiden, Veränderungen zu verfehlen (Çoskun et al., 2011). Bei der quantitativen Analyse wurde die Genauigkeit der Messung durch die vorhandene Bildauflösung der Aufnahmen eingeschränkt. Durch die unterschiedlichen Pixelgrößen entstanden leichte Abweichungen bei der Größe der gemessenen ROI. Da auch die Platzierung der ROI in jeweils vorgegebenen Abständen von Strukturen erfolgte, weisen auch die Abstände je nach Auflösungsgrad und Pixelgröße geringe Abweichungen von den Vorgaben auf.

Der sicherlich größte Kritikpunkt an der qualitativen Analyse der MR-Bilder ist die Tatsache, dass es sich dabei um eine subjektive Befundung handelt. Diese ist stark abhängig von der Erfahrung des Befundenden. Da bei der vorliegenden Analyse einer der beiden Beurteiler über die neurologischen Outcomes der Probanden informiert war, kann eine Beeinflussung durch dieses Wissen nicht sicher ausgeschlossen werden. Erschwerend kommt hinzu, dass sich nach Einführung der Hypothermietherapie das MRT-Erscheinungsbild dahin gehend verändert, dass die aus den bisherigen Studien bekannten, sehr ausgeprägten Veränderungen deutlich seltener auftreten. Die Verminderung des Ausmaßes und der Auftretenshäufigkeit von Veränderungen im Gebiet der Basalganglien und des Thalamus führt zu einem gehäuftem Auftreten von minimalen Läsionen bei Kindern unter Hypothermiebehandlung (Rutherford et al., 2005b). Folglich besteht die Gefahr, Veränderungen aufgrund der minimalen Ausprägung zu übersehen. Auch die Differenzierung zwischen pathologischen Veränderungen aufgrund einer Schädigung im Rahmen der HIE und Veränderungen im Rahmen eines Normalbefundes bzw. unspezifische

Veränderungen, wie sie auch in dieser Studie innerhalb der Kontrollgruppe aufgetreten sind, könnten dadurch erschwert werden, dass deren Ausmaß durch die Hypothermie abgemildert wird. Auch Martinez-Biarge et al. stellten in ihrer Studie fest, dass eine Prognose anhand des Gebietes der Basalganglien und des Thalamus bei nur „moderaten“ Veränderungen eine schlechte Vorhersagekraft aufweist. Schwerwiegende Veränderungen in der Bildgebung weisen eine Korrelation mit schwerwiegenden motorischen Beeinträchtigungen auf. Währenddessen zeigen Säuglinge mit „moderaten“ Veränderungen sehr variable Outcomes (Martinez-Biarge et al., 2011). Eine Schwäche der qualitativen Analyse besteht in vorliegender Studie außerdem darin, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine einheitlichen Parameter bei der Durchführung der MR-Aufnahmen gewählt wurden. Rutherford et al. empfehlen in ihrer Veröffentlichung zur Magnetresonanz-Bildgebung bei HIE einheitliche Parameter u. a. für die Repetitionszeit, Relaxationszeit und Schichtdicke (Rutherford et al., 2010b). Bei der qualitativen Analyse kann im Gegensatz zur quantitativen Analyse keine nachträgliche Objektivierung der Signalintensitäten erfolgen. Daher ist die Verwendung von einheitlichen Parametern bei der Durchführung der Bildgebung die einzige Möglichkeit, die bestmögliche Vergleichbarkeit der Signalintensitäten zu erreichen.

Ein weiterer Diskussionspunkt, welcher bereits in den vorherigen Studien behandelt wurde, ist die Frage nach dem geeigneten Zeitpunkt für die Durchführung der MRT. Rutherford et al., führten in ihrer Studie die MRT innerhalb kürzest möglicher Zeit nach Geburt der Kinder durch. Weitere MR-Untersuchungen fanden innerhalb der ersten acht Lebenswochen statt. Dabei zeigte sich, dass der Verlust der Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz, kortikales Highlighting, und eine abnormale Signalintensität im PLIC innerhalb der ersten 48 Lebensstunden zu sehen sind. Das Ausmaß und das genaue Muster der Verletzungen ist am Ende der ersten Lebenswoche dabei allerdings deutlicher erkennbar (Rutherford et al., 1995). In ihrer Studie postulieren Rutherford et al., dass die Ausprägung der neurologischen Defizite der betroffenen Kinder mit dem Ausmaß der Veränderungen der Basalganglien und des Thalamus korreliert, welche allerdings erst in der zweiten Lebenswoche sichtbar werden. Die Veränderungen des PLIC sind bereits nach vier Tagen erkennbar. Daraus wurde geschlossen, dass MR-Aufnahmen der zweiten Lebenswoche am besten für die Prognose des neurologischen Outcomes geeignet sind (Rutherford et al., 1998). Die Ergebnisse der Studien von Rutherford sprechen für eine Bildgebung mittels T2- und T1-gewichteter Sequenzen erst gegen Ende der ersten Lebenswoche, da erst dann das Vollbild der Signalveränderungen zu erkennen und in Korrelation mit sich in der Zukunft entwickelnden

neurologischen Defiziten zu bringen ist. Bei einem derart spät gewählten MRT-Termin entfällt jedoch die Option einer frühzeitig veränderten Therapiestrategie bei ausgeprägten HIE Veränderungen. Hierfür sind diffusionsgewichtete Sequenzen zu erwägen, da diese innerhalb der ersten sechs Lebensstage Veränderungen sichtbar machen, welche auf den T1- und T2-gewichteten Sequenzen noch nicht zu erkennen sind, wobei die Lokalisation und das Ausmaß der Schädigung mit den Ergebnissen der konventionellen Aufnahmen zu einem späteren Zeitpunkt übereinstimmen (Cowan et al., 1994). Somit wäre es gegebenenfalls sinnvoll, bei der Entscheidung über den Zeitpunkt der MRT in erster Linie den Zweck der MRT als Entscheidungsgrundlage zu wählen. Einerseits wird für die Neonatologen eine frühe Bildgebung benötigt, die als Hilfestellung für medizinische Entscheidungen bezüglich der Lokalisation und des Ausmaßes der weiteren Behandlung dient. Um das spätere Outcome möglichst genau vorherzusagen, erscheinen jedoch spätere Aufnahmen geeigneter. Dabei könnte die erschwerte Beurteilung des noch unreifen, in seiner Myelinisierung deutlich variableren Gehirns Frühgeborener durch die Wahl eines geeigneten Untersuchungszeitpunktes vereinfacht werden. Denn McArdle et al. stellten fest, dass die zunehmende Differenzierung zwischen weißer und grauer Substanz sowie die Myelinisierung festen Abläufen folgen, wobei die Entwicklung eines Reifgeborenen der 38. Schwangerschaftswoche, der Entwicklung eines sechs Wochen alten ehemaligen Frühgeborenen der 32. Schwangerschaftswoche entspricht (McArdle et al., 1987). Diese späteren Aufnahmen dienen dann in erster Linie der Abschätzung möglicher neurologischer Defizite und der damit verbundenen Planung der weiteren Betreuung und Förderung der Patienten sowie der Beratung der Eltern.

Bezüglich der Wahl der GES und der BSID-II als Kriterien für das neurologische Outcome ist festzuhalten, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lediglich Faktoren in die Entwicklungseinschätzung aufgenommen werden konnten, welche bei allen Kindern im Rahmen der Nachsorge dokumentiert wurden. Die Erstellung eines eigenen Beurteilungssystems mit möglicherweise geeigneteren Kriterien war daher nur sehr eingeschränkt möglich, weshalb die Variante mit zwei verschiedenen Entwicklungstests im Abstand von jeweils einem Jahr gewählt wurde. Eine Schwäche der Einschätzung der neurologischen Entwicklung anhand von standardisierten Tests ist, dass diese Untersuchungen immer von der Kooperation der getesteten Kinder abhängig sind. Insofern besteht die Gefahr, dass Kinder, welche beispielsweise sehr schüchtern sind, sich durch unbekannte Situationen verunsichern lassen oder sich einfach in einer Trotzphase befinden, ein schlechteres Ergebnis erzielen, als es ihrem tatsächlichen Entwicklungsstand entspricht. Angesichts der Tatsache, dass alle Testungen von erfahrenen Untersuchern meist im Beisein eines Elternteils durchgeführt wurden, wurde davon ausgegangen, dass oben genannte

Ursachen für schlechte Testergebnisse erkannt und behoben wurden oder gegebenenfalls ein erneuter Testtermin vereinbart wurde, um ein dem Entwicklungsstand entsprechendes Testergebnis zu erhalten. Eine Einschränkung des Griffiths-Tests liegt darin, dass dessen Schwerpunkt in der Beurteilung der seelisch-geistigen Entwicklung liegt. Die Aufgaben zur Handfunktion sowie die Unterskala für Motorik sind zwar dafür geeignet, neurologische Abweichungen zu erkennen, ersetzen allerdings keine neurologische Untersuchung. Bei einer neurologischen Einschätzung von Kindern anhand standardisierter Tests, im vorliegenden Fall die GES, besteht die Problematik, dass aufgrund einer hohen Entwicklungsgeschwindigkeit in den ersten Lebensmonaten sowie einer geringeren interindividuellen Variabilität im Vergleich zu Kindern höheren Alters, eine sehr viel größere Schwankungsbreite der Testergebnisse besteht. Tatsächlich schwanken auch die Testergebnisse eines normalen Kindes innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, allerdings stellen Brandt und Sticker fest, dass diese Schwankungen stets innerhalb eines umschriebenen Bereiches stattfinden und dabei nicht auf unterdurchschnittliche Werte abfallen (Brandt und Sticker, 2001). Somit wurde davon ausgegangen, dass ein abnormales Ergebnis in der Griffiths-Testung wirklich einer von der Norm abweichenden Leistung entspricht und nicht nur im Rahmen der normalen Schwankungsbreite auftritt. Ab einem Untersuchungsalter von ca. zwölf bis achtzehn Monaten kann die standardisierte Durchführung der BSID-II durch eine andere Muttersprache als Deutsch eingeschränkt sein (Reuner et al., 2008). Bei der retrospektiven Auswertung der Patientendaten wurde die Muttersprache der Patienten nicht erfasst, sodass eine Beeinflussung der Testergebnisse durch eine andere Muttersprache nicht ausgeschlossen werden kann. Es stellt sich die Frage, ob die Korrelation der MR-Einschätzung mit den Ergebnissen der GES und BSID-II die Möglichkeit eröffnet, eine Einschätzung zu treffen, die über die motorische Entwicklung des zweiten Lebensjahres hinausgeht. Dafür muss zunächst hinterfragt werden, inwieweit Entwicklungstests wie die GES und die BSID-II geeignete Instrumente darstellen, um Aussagen über die künftige Entwicklung der untersuchten Kinder zu treffen. Eine für Eltern wichtige Thematik stellt hierbei sicherlich auch die zu erwartende Intelligenzentwicklung ihres Kindes dar. Sowohl Entwicklungstests als auch Intelligenztests untersuchen das aktuelle Funktionsniveau eines Kindes. Die zugrunde liegenden Konstrukte sind jedoch deutlich verschieden. Während Entwicklungstests dokumentieren sollen, ob grundlegende Fertigkeiten innerhalb eines bestimmten Zeitfensters erworben werden, entwickelte sich das Konzept der Intelligenz größtenteils aus dem pädagogischen Bedürfnis heraus, die Lernfähigkeit von Kindern oder eventuelle geistige Beeinträchtigungen vorherzusagen. Entwicklungstests beziehen den Variantenreichtum der kindlichen Entwicklung mit ein und haben nicht den Anspruch durch gemessene Fähigkeiten, Fähigkeiten zu einem späteren Zeitpunkt vorherzusagen. Im Gegensatz

dazu erfassen Intelligenztests normal verteilte Fähigkeiten, bei welchen ein kurvilinearere Zusammenhang zwischen Kindesalter und Funktionsniveau unterstellt wird. Die Vorstellung, dass einem gewissen Alterszeitpunkt eine untersuchte Fähigkeit auch eine bestimmte Ausprägung zeigt, ermöglicht die Vorhersagbarkeit späterer Leistungen auf Basis einer aktuellen Untersuchung (Reuner et al., 2008). Die spätere Intelligenz eines Kindes im Schul- oder Erwachsenenalter kann laut Brandt und Sticker anhand von Babytests nicht vorhergesagt werden. Dies gilt besonders für die Ergebnisse aus dem ersten Lebensjahr, während sich laut Honzik (1976) die Voraussagekraft zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr allmählich verbessert. Trotz dieser Verbesserung kommt Nancy Bayley zu dem Schluss, dass Tests vor dem vierten Lebensjahr nur eine geringe Korrelation zu späteren Resultaten aufweisen. Testergebnisse vor dem achtzehnten Lebensmonat sollen sogar „völlig unbrauchbar für die Vorhersage der Fähigkeiten im Grundschulalter“ sein. Auch Hindley (1965) kommt zu der Einschätzung, dass die Griffiths Entwicklungsskalen nicht für die Vorhersage der künftigen Intelligenz von normalen Kindern geeignet sind, allerdings zeigt sich eine bessere Vorhersagekraft bei abnormen Befunden. Knobloch und Pasamanick (1967) fanden z. B. heraus, dass bei einem Quotienten unter 80 im Babytest die Korrelation mit dem späteren IQ mit  $r = 0,71$ , hoch ist. Außerdem lässt die Beobachtung von durchgehend signifikanten positiven Korrelationen zwischen Griffiths-Test und Intelligenzquotienten in der Literatur im Gegensatz zu anderen Studien die Vermutung zu, dass mit dem Griffiths-Test etwas gemessen wird, das mit dem späteren IQ korreliert (Brandt und Sticker, 2001). Diese Beobachtungen lassen die Einschätzung zu, dass zumindest Kinder, die einer individuellen Förderung bedürfen, schon früh durch unterdurchschnittliche Testergebnisse identifiziert werden können und somit möglicherweise durch eine noch frühzeitigere Diagnose anhand der MR-Bildgebung profitieren könnten. Denn dadurch könnten Fördermaßnahmen noch früher eingeleitet werden. Eine Korrelation zwischen den GES mit dem späteren Intelligenzquotienten, sollte durch diese frühzeitigen Fördermaßnahmen dann ohnehin nichtig sein, weil eine Besserung des IQ im Vergleich zum GES angestrebt wird.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Auflage. Berlin - Boston: De Gruyter, 2014.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. 30.06.2013. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-023l\\_S2k\\_Behandlung\\_der\\_neonatalen\\_Aphyxie\\_unter\\_besonderer\\_Ber%C3%BCcksichtigung\\_der\\_therapeutischen\\_Hypothermie\\_2013-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023l_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Ber%C3%BCcksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06.pdf)
3. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales 2017. Wiesbaden 2017a, S. 33, Tab. 2.2.1.
4. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Gesundheit. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2015. Wiesbaden 2016, S. 36, Tab. 2.2.
5. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales 2017. Wiesbaden 2017b, S. 134, Tab. 4.1.11.
6. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015; 169 (4): 397 - 403.
7. McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol* 2004; 28 (6): 425 - 432.
8. Truttmann A, Hagmann C. Betreuung der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie des Termingeborenen. Therapeutische Hypothermie und Schaffung eines nationalen Registers für neonatale Asphyxie. *Paediatrica* 2012; 23(1): 25 - 28.
9. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33(10): 696 - 705.
10. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010a; 9 (1): 39 - 45.
11. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1: CD003311.

12. Rinck PA. Magnetic Resonance Imaging – How it all began. *Rinckside* 1990; 1 (1): 1 - 3.
13. Rinck PA. Europe celebrates the forgotten pioneer of MRI – Dr. Erik Odeblad. *Rinckside* 2012; 23 (6): 11 - 12.
14. Mansfield P, Maudsley AA. Medical Imaging by NMR. *Br J Radiol.* 1977; 50: 188 - 194.
15. Westbrook C, Kaut C. MRI in Practice. Second Edition. Oxford, London, Cambridge: Blackwell Scientific Publications, 1994.
16. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7. Auflage. Berlin – Heidelberg: Springer, 2014.
17. Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1991; 87 (4): 431 - 438.
18. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16 (3): 427 - 438.
19. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J: MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics* 2000; 31 (3): 128 - 136.
20. Barkovich AJ. MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13 (3): 959 - 972.
21. Rutherford MA, Pennock JM, Schwieso JE, Cowan FM, Dubowitz LM. Hypoxic ischaemic encephalopathy: early magnetic resonance imaging findings and their evolution. *Neuropediatrics* 1995; 26 (4): 183 - 191.
22. Jouvett P, Cowan FM, Cox P, Lazda E, Rutherford MA, Wigglesworth J, Mehmet H, Edwards AD. Reproducibility and accuracy of MR imaging of the brain after severe birth asphyxia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20 (7): 1343 - 1348.
23. Okerefor A, Allsop J, Counsell SJ, Fitzpatrick J, Azzopardi D, Rutherford MA, Cowan FM. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. *Pediatrics* 2008; 121 (5): 906 - 914.
24. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, Cowan FM. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2011; 76 (24): 2055 - 2061.

25. McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Developmental features of the neonatal brain: MR imaging. Part I. Gray-white matter differentiation and myelination. *Radiology* 1987, 162: 223 - 229.
26. Massaro AN, Kadom N, Chang T, Glass P, Nelson K, Baumgart S. Quantitative analysis of magnetic resonance images and neurological outcome in encephalopathic neonates treated with whole-body hypothermia. *J Perinatol* 2010; 30 (9): 596 - 603.
27. Çoskun A, Lequin M, Segal M, Vigneron DB, Ferriero DM, Barkovich AJ. Quantitative analysis of MR images in asphyxiated neonates: correlation with neurodevelopmental outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (2): 400 - 405.
28. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R, neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126 (4): 771 - 778.
29. Barkovich, AJ, Latal Hajnal B, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero DM. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998, 19(1): 143-149.
30. Brandt I, Sticker EJ. GES Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. 2. Auflage. Göttingen: Beltz Test GmbH, 2001.
31. Straßburg HM, Dacheneder W, Kreß W. Entwicklungsstörungen bei Kindern. 5. Auflage. München: Elsevier GmbH, 2013.
32. Reuner G, Rosenkranz J, Pietz J, Horn. Bayley II Bayley Scales of Infant Development Second Edition - Deutsche Fassung. 2., korrigierte Auflage. Frankfurt: Pearson Assessment & Information GmbH, 2008.
33. Janssen J, Laatz, W. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 6. Auflage. Berlin - Heidelberg: Springer, 2007.
34. Rutherford MA, Pennock JM, Counsell SJ, Mercuri E, Cowan FM, Dubowitz LM, Edwards AD. Abnormal magnetic resonance signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998; 102: 323 - 328.
35. Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendriks L, Barkhof F, van Weissenbruch M, Knol DL, Pouwels PJ. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology* 2008; 249 (2): 631 - 639



36. Cheong JL, Coleman, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, Jacobs SE. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166 (7): 634 - 640.
37. Mercuri E, Rutherford M, Barnett A, Foglia C, Haataja L, Counsell S, Cowan F, Dubowitz L. MRI lesions and infants with neonatal encephalopathy. Is the Apgar score predictive? *Neuropediatrics* 2002; 33(3): 150 - 156.
38. Haataja L, Mercuri E, Guzzetta A, Rutherford M, Counsell S, Frisone MF, Cioni G, Cowan F, Dubowitz L. Neurologic examination in infants with hypoxic- ischemic encephalopathy at age 9 to 14 months: use of optimality scores and correlation with magnetic resonance imaging findings. *J Pediatr* 2001; 138 (3): 332 - 337.
39. Rutherford M, Ward P, Allsop J, Malamateniou C, Counsell S. Magnetic resonance imaging in neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev* 2005a; 81; 13 – 25.
40. Li AM, Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, Roland E, Miller SP. White Matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy, *Pediatr Res.* 2009; 65 (1): 85 - 89.
41. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F, Renowden S, Edwards AD, Thoresen M. Mild hypothermia and the distribution of cerebral lesions in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2005b; 116 (4): 1001 - 1006.
42. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75 (3): 145 - 151.
43. Staudt M, Krägeloh-Mann L, Grodd W. Die normale Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der MRT - eine Metaanalyse. *RoFo* 2000; 172 (10): 802 - 811
44. Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, Allsop J, Biarge MM, Counsell S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010b; 86(6): 351 - 360.
45. Cowan FM, Pennock JM, Hanrahan JD, Manji KP, Edwards AD. Early detection of cerebral infarction and hypoxic ischemic encephalopathy in neonates using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 1994; 25 (4): 172 - 175.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Carolin Sieber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „MRT-Erscheinungsbild der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie bei Neugeborenen nach Hypothermietherapie“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## **Danksagung**

Als Erstes möchte ich mich bei meinen Eltern Hedwig und Gerhard Sieber bedanken. Ich danke ihnen für die stetige Unterstützung während meines Studiums und vor allem für ihre unermessliche Liebe und ihr unerschütterliches Vertrauen in meine Entscheidungen, welches mir ermöglicht hat, meinen eigenen Weg zu gehen. Meinem Bruder, Christian Sieber, möchte ich dafür danken, dass er mich während der Erstellung dieser Arbeit stets motiviert hat und mich immer wieder daran erinnert, dass es neben der Medizin andere wichtige Bereiche des Lebens gibt.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. med. Brigitte Stöver für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med. Birgit Spors für die langjährige Betreuung meiner Arbeit und die Möglichkeit, diese Studie in der Abteilung für Kinderradiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchzuführen. In meinem ersten Jahr als Assistenzärztin in dieser Abteilung wurde mir in familiärer Atmosphäre sehr viel beigebracht und ich habe die Sonographie als wichtiges Diagnostikinstrument der Kinderheilkunde schätzen und lieben gelernt.

Dr. med. Elisabeth Walch danke ich ganz herzlich für die stetige Hilfsbereitschaft und Unterstützung, die produktive Zusammenarbeit und die interessanten Ideen. Die Zeit, die ich während meiner Arbeit im SPZ verbringen durfte, insbesondere diejenige außerhalb des Archivs, war sehr interessant und lehrreich und hat mich in meinem Vorhaben, Kinderärztin zu werden weiter bestärkt.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Mathematiker Klaus Lenz für die statistische Beratung, seine Hilfsbereitschaft und die unendliche Geduld, mit der er all meine Fragen beantwortet hat.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Sozialpädiatrischen Zentrums sowie der Abteilung für Kinderradiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit. Dr. med. Birgit Lala gilt dabei ein ganz besonderer Dank für die liebenswürdige Unterstützung und unermüdliche Motivationsarbeit, die sie während der Anfertigung dieser Arbeit geleistet hat.

Zuletzt gilt mein Dank auch meinen Freunden für die hilfreichen Ratschläge und die liebevolle Unterstützung, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.