

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

NICHT-INVASIVE MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS
MIT MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE –
EIN NEUER OUTCOMEPARAMETER FÜR EXTREM FRÜHGEBORENE?

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Petra Anna Ilona Rapp
aus Rosenheim

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Plesnila
Priv. Doz. Dr. Harald J. Schneider

Mitbetreuung durch den Dr. med. Inga Koerte
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2012

FÜR LORENZ

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung..... | 7 |
| 1.1. Geburt an der Grenze zur Lebensfähigkeit..... | 7 |
| 1.2. Entwicklungsprognosen nach extremer Frühgeburt | 9 |
| 1.3. Zerebrale Schädigungsmechanismen | 10 |
| 1.4. Rolle der Magnetresonanztomographie in dieser Arbeit..... | 12 |
| 1.5. Grundlagen der Magnetresonanztomographie..... | 12 |
| 1.6. Morphologische Sequenzen | 18 |
| 1.6.1. FLAIR-Sequenz | 18 |
| 1.6.2. MPRAGE-Sequenz..... | 19 |
| 1.7. Phasenkontrastangiographie..... | 19 |
| 1.8. Nicht-Invasive Messung des intrakraniellen Drucks..... | 25 |
| 1.8.1. Modell der Methode | 25 |
| 1.8.2. Bestimmung von kraniellen Blut- und Liquorflussparametern..... | 26 |
| 1.8.3. Compliance und intrakranieller Druck..... | 28 |
| 1.9. Entwicklungsneurologische Untersuchung..... | 30 |
| 1.9.1. HAWIK IV..... | 30 |
| 1.9.2. LOS-KF 18..... | 31 |
| 1.9.3. GMFCS | 31 |
| 1.10. Ziele der Arbeit..... | 32 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2. | Probanden und Methodik | 34 |
| 2.1. | Probandenpopulation | 34 |
| 2.2. | Datenakquisition | 36 |
| 2.2.1. | Untersuchungsprotokoll und Analyse der Bildgebung..... | 36 |
| 2.2.2. | Entwicklungsneurologische Daten | 46 |
| 2.2.3. | Statistische Auswertung | 47 |
| 3. | Ergebnisse..... | 49 |
| 3.1. | FLAIR-Sequenz..... | 49 |
| 3.1.1. | Gesunde Kinder | 49 |
| 3.1.2. | Frühgeborene | 51 |
| 3.2. | Volumetrie | 54 |
| 3.2.1. | Gesunde Kinder | 54 |
| 3.2.2. | Frühgeborene | 55 |
| 3.3. | Intrakranielle Blut- und Liquorflussparameter | 57 |
| 3.3.1. | Gesunde Kinder | 57 |
| 3.3.2. | Frühgeborene | 61 |
| 3.3.3. | Interobserver-Variabilität..... | 68 |
| 3.4. | Entwicklungsneurologie..... | 68 |
| 4. | Diskussion..... | 71 |
| 4.1. | Entwicklungsneurologie..... | 71 |
| 4.1.1. | Vergleichbarkeit entwicklungsneurologischer Studien..... | 71 |
| 4.1.2. | Ergebnisse entwicklungsneurologischer Studien | 74 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.2. | FLAIR-Sequenz..... | 77 |
| 4.3. | Volumetrie | 78 |
| 4.4. | Nicht-invasive Blut- und Liquorflussparameter | 81 |
| 4.4.1. | Methoden zur Messung des intrakraniellen Drucks | 81 |
| 4.4.2. | Interobserver-Variabilität | 84 |
| 4.4.3. | Ergebnisse der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks | 84 |
| 4.5. | Limitationen der Studie | 88 |
| 4.6. | Ausblick | 91 |
| 5. | Zusammenfassung | 92 |
| 6. | Abkürzungsverzeichnis | 94 |
| 7. | Abbildungsverzeichnis..... | 96 |
| 8. | Tabellenverzeichnis | 100 |
| 9. | Literaturverzeichnis..... | 102 |
| 10. | Danksagung | 109 |

1. EINLEITUNG

1.1. GEBURT AN DER GRENZE ZUR LEBENSFÄHIGKEIT

Die Perinatalogie muss sich seit jeher mit der Frage "Wie klein ist zu klein?" [40] auseinandersetzen. Durch Fortschritte in der pränatalen Medizin und der neonatologischen Intensivmedizin seit den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts können in Industrieländern immer mehr frühgeborene Kinder unter dem Einsatz modernster medizinischer Technik überleben. Bahnbrechende Entwicklungen wie die Einführung der pränatalen Gabe von Steroiden und der Surfactant-Therapie haben die Mortalitätsraten insbesondere jener extrem frühgeborenen Kinder enorm reduziert, welche nach nur 22 bis 25 Schwangerschaftswochen und/oder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 500 Gramm an der sogenannten Grenze zur Lebensfähigkeit zu Welt kommen. [13, 93, 100] In der Literatur finden sich heutzutage Einzelfallberichte von Kindern, die sogar mit einem Alter von weniger als 22 vollendeten Schwangerschaftswochen oder einem Geburtsgewicht unter 300 Gramm überleben konnten. [13, 67] Die Ursachen einer Frühgeburt, welche definitionsgemäß bei einer Schwangerschaftsdauer von weniger als 37 vollendeten Schwangerschaftswochen post menstruationem vorliegt, sind vielfältig. In etwa zwei Drittel der Fälle sind vorzeitige Wehentätigkeit oder ein vorzeitiger Blasensprung die Ursache, welche in den meisten Fällen (79%) durch Infektionen ausgelöst werden. Weitere mögliche Faktoren sind eine positive gynäkologisch-geburtshilfliche Anamnese für einen Spätabort oder eine Frühgeburt, psychosoziale Belastung oder ein niedriger sozioökonomischer Status der Mutter. Das restliche Drittel der Frühgeburten umfasst Fehlbildungen sowohl beim Kind als auch bei der Mutter, maternale Erkrankungen wie Gestosen oder HELLP-Syndrom, fetale Ursachen wie Mehrlingsschwangerschaften, und schließt damit auch die therapeutisch indizierten Frühgeburten ein. [33]

Die Literatur bietet eine Fülle von Mortalitätsstatistiken für Frühgeborene an der Grenze zur Lebensfähigkeit. Genannt sei hier die Studie von Herber-Jonat et al. zum Überleben von Kindern, welche in den Jahren 1999 bis 2003 zwischen 22 + 0/7 und 24 + 6/7 Schwangerschaftswochen geboren wurden. In diese Studie waren auch die frühgeborenen Kinder, welche in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, eingeschlossen. Die Überlebensrate beträgt in einem universitären Level-1-Perinatalzentrum [37] wie dem des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München 67% für Kinder unter 24 + 0/7 und 82% für Kinder von 24 + 0/7 bis 24 + 6/7 Schwangerschaftswochen. [44]

In Deutschland werden unter ungefähr 680.000 Lebendgeburten (Quelle: statistisches Bundesamt Deutschland, 2009) jährlich etwa 1300 Kinder in einem Alter unterhalb von 26 Schwangerschaftswochen geboren [43], entsprechend einem Anteil von 0,19%. Die steigende Chance zu überleben, jedoch mit einer ungewissen Prognose zur Langzeitmorbidity und späteren Lebensqualität, führt international zu kontroversen Diskussionen über den Einsatz lebenserhaltender intensivmedizinischer Maßnahmen und mögliche ethische Grenzen im Fall extremer Frühgeburten. [43] Auch finanzielle Erwägungen tragen zu dieser Diskussion bei, denn obwohl extreme Frühgeburten absolut gesehen nur einen geringen Anteil der Lebendgeburten ausmachen, stellen diese mit den verbundenen Kosten für medizinische Behandlungen durch den Bedarf an Intensivmedizin und das hohe Risiko für Langzeitmorbidity ein substantielles Thema für das öffentliche Gesundheitswesen dar. [31, 51]

Wenn gleich die Wahrscheinlichkeit frühgeborener Kinder zu überleben anhand von Gestationsaltersgrenzen immer genauer angegeben werden kann, gibt es dennoch keine Einigung darüber, wie der Begriff Lebensfähigkeit zu definieren und wo die zugehörige absolute Grenze festzulegen ist. [56, 76] Zwischen 22 und 23 bis 25 Schwangerschaftswochen kommen Kinder in einer "Grauzone" zur Welt. [42, 81, 85] Dies führt dazu, dass die Einschätzung zur Überlebensfähigkeit und Ergreifung von lebenserhaltenden Maßnahmen bei extrem frühgeborenen Kindern von Land zu Land unterschiedlich gehandhabt werden. In den deutschen Leitlinien gründen sich die Abstufungen zum Einsatz intensivmedizinischer Behandlung bei sehr unreifen Frühgeborenen vorwiegend auf das postmenstruelle Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt. Grundsätzlich sollen aber immer lebenserhaltende Maßnahmen ergriffen werden, wenn für das Kind eine Chance zum Leben besteht. Da davon auszugehen ist, dass vor der vollendeten 22. Schwangerschaftswoche geborene Kinder kaum Überlebenschancen haben, wird in diesen Fällen im Allgemeinen auf lebenserhaltende Maßnahmen verzichtet. Bei einer Geburt zwischen 22 + 0/7 und 23 + 6/7 Schwangerschaftswochen stellt die Entscheidung über eine lebenserhaltende oder palliative Therapie eine Einzelfallentscheidung dar, die gemäß dem gesundheitlichen Zustand des Kindes in Zusammenschau mit ethischen Grundsätzen und rechtlichen Aspekten gemeinsam von Ärzten und Eltern getroffen wird. Das Interesse des Kindes steht dabei im Vordergrund. Ab 24 + 0/7 Schwangerschaftswochen soll in Deutschland ein geborenes Kind grundsätzlich durch intensivmedizinische Behandlung am Leben erhalten werden, wobei – wie in allen anderen Fällen – zusätzliche angeborene oder erworbene Erkrankungen ein alternatives Vorgehen zulassen. [38, 43, 49]

Mit der immer weiter sinkenden Altersgrenze der (Über-)Lebensfähigkeit und den sich stetig verbessernden Überlebensraten extremer Frühgeborener stellt sich unweigerlich die Frage nach der langfristigen Entwicklung dieser Kinder. Trotz der beträchtlichen Reduktion der Mortalität von extrem Frühgeborenen gibt es immer noch eine signifikante neonatale Morbidität, die mit Ungewissheit bezüglich des Langzeitoutcomes einhergeht. [98] Der Aspekt der Langzeitmorbidität spielt eine entscheidende Rolle für die Risiko-/Nutzenabwägung im Einsatz intensivmedizinischer Behandlung sowie für die ärztliche Beratung der Eltern, welche mit der viel zu frühen Geburt ihres Kindes konfrontiert sind. Die mit extremer Frühgeburt einhergehenden langfristigen Erkrankungen und die psychosoziale Belastung lassen die Entscheidung über Lebenserhalt zum Zeitpunkt der Geburt zu einer Entscheidung mit Tragweite für das ganze restliche Leben des Kindes und der Familie werden. [47]

1.2. ENTWICKLUNGSPROGNOSEN NACH EXTREMER FRÜHGEBURT

Wissenschaftlich begründete Prognosen auf die Frage vieler „Frühchen-Eltern“, wie sich ihr Kind genau im weiteren Leben entwickeln wird, können bisher nur vage und unzureichend getroffen werden. Kinder, die nach einer Schwangerschaftsdauer von nur 22 bis 25 Wochen geboren werden, kommen mit sehr unreifen Organsystemen zur Welt. [100] Zahlreiche Erkrankungen – bronchopulmonale Dysplasie, Kurzdarmsyndrom nach nekrotisierender Enterokolitis, Retinopathia praematurorum, um nur einige wenige der häufigen, klassischen Spätfolgeerkrankungen nach Frühgeburt zu nennen – beeinflussen langfristig die Entwicklung des Kindes. [12, 31, 66] Nach überstandenen akuten Erkrankungen in der Peri- und Neonatalzeit haben diese Kinder zudem ein sehr hohes Risiko für umfassende entwicklungsneurologische Störungen im späteren Leben. Studien, die das Follow-Up von extrem Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 23 bis 25 Wochen und/oder einem Geburtsgewicht von weniger als 500 bis 1000 Gramm (nach WHO-Definition Kinder mit sogenanntem "extremely low birth weight" = ELBW) über Zeiträume von einigen Jahren verfolgt haben, berichten über erhöhte Inzidenzen und Prävalenzen von Behinderungen. Die neurologische Entwicklung kann im Sinne der somatischen, z. B. motorischen Entwicklung beeinträchtigt sein, aber auch psychische Entwicklungsstörungen sind nicht selten und können sich z. B. in Form einer geringeren kognitiven Leistungsfähigkeit oder in Form von Verhaltensstörungen zeigen. Studien [15] berichten über signifikante Korrelationen zwischen niedrigerem Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht und niedrigeren kognitiven Scores in Intelligenztestungen. Verminderte Intelligenzquotienten bedingen Lernschwierigkeiten und damit schlechtere Bildungschancen.

All diese geschilderten Problematiken sind im Kindes- und Schulalter weit verbreitet und können über die Adoleszenz bis ins Erwachsenenalter reichen. [59, 61, 70, 92, 102, 105] Die langfristigen neurologischen Beeinträchtigungen umfassen einen sehr weiten Bereich unterschiedlicher Ausprägung, abhängig von Art, Zeitpunkt, Dauer und Ausmaß der aufgetretenen Schädigung. [51] Sie beeinträchtigen die Lebensqualität extrem frühgeborener Kinder mitunter erheblich.

Es wurden viele Studien veröffentlicht, die Daten zum Outcome von sehr frühgeborenen Kindern bis zu einem korrigierten Alter von 1 bis 2 Jahren beschreiben, aber es sind deutlich weniger Studien verfügbar, die die neurologischen Beeinträchtigungen von Kindern mit "extremely low birth weight" zum Schulalter oder später untersucht haben. Für die meisten extrem frühgeborenen Kinder nach proaktiver Behandlung zu Lebensbeginn gibt es keine Daten zum Langzeitoutcome. Es ist jedoch zu bezweifeln, dass mittelfristige Ergebnisse aus Untersuchungen vor dem Schulalter zuverlässige Vorhersagen für das endgültige entwicklungsneurologische Outcome geben können. Der Grad der Langzeitbeeinträchtigung kann im Schulalter detaillierter definiert werden als im Kleinkindalter und kann die Probleme, welche sich bis ins Erwachsenenalter erstrecken, besser erfassen. [46, 61, 70, 92, 102]

Aktuelle Informationen und verlässliche Prognosen zur neurologischen Entwicklung von extrem frühgeborenen Kindern sind von immensem Interesse, um die Behandlung dieser Kinder kontinuierlich zu verbessern. Das Wissen um das Spektrum entwicklungsneurologischer Folgeerkrankungen ist grundlegend für Entscheidungen an der Grenze zur Lebensfähigkeit, um Eltern angemessen zu beraten, wenn eine extreme Frühgeburt droht und um die betroffenen Kinder akut sowie langfristig den adäquaten Therapien und gezielter Förderung zu zuführen. [51, 70, 92, 100]

1.3. ZEREBRALE SCHÄDIGUNGSMECHANISMEN

Hypoxien, Ischämien und zerebrale Blutungen sind häufige Komplikationen bei sehr unreifen Frühgeborenen und sind für die Entstehung von neurologischen Langzeitschäden die bedeutendsten Schädigungsmechanismen.

Hirnblutungen bei Frühgeborenen manifestieren sich zu etwa 90% innerhalb der ersten drei Lebenstage – 50% der Blutungen treten in den ersten 24 Stunden, 25% im Zeitraum von 24 bis 48 Stunden und 15% im Zeitraum von 48 bis 72 Stunden nach der Geburt auf. Inzidenz und Schweregrad der Blutung korrelieren direkt mit der Unreife der Kinder und dem Ausmaß der Asphyxie. [12, 66] Basierend auf der Klassifikation nach Papile erfolgt

die Einteilung der Hirnblutung je nach Ausdehnung in vier Schweregrade. Grad 1 beschreibt auf die periventrikuläre Region begrenzte subependymale Blutungen. Bei Grad 2 kommt es bereits zu einer leichten bis mäßigen intraventrikulären Beteiligung, jedoch füllt die Blutung weniger als 50% des Ventrikelvolumens aus und verursacht noch keine Erweiterung der Ventrikel. Grad 3 ist definiert als eine schwere Ventrikeleinbruchsblutung mit Ventrikeldilatation; die Blutung nimmt mehr als 50% des Ventrikelvolumens ein. Grad 4 umfasst die hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms. [28]

Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) ist unter Frühgeborenen eine der häufigsten durch Sauerstoffminderversorgung verursachten Schädigungen im Gehirn. Die periventrikulär gelegene weiße Substanz ist bei Geburt gegen Ende des 2. / Beginn des 3. Trimenons durch eine besondere Konstellation ein Prädilektionsort für ischämische Läsionen. Zwischen der 22. und 28. Schwangerschaftswoche ist die germinale Matrixzone metabolisch besonders aktiv, jedoch ist diese reich vaskularisierte Region von einem sehr unreifen Gefäßsystem durchzogen. Zugleich liegt sie in einem hämodynamischen Grenzversorgungsgebiet. Das macht das Endothel in dieser Zeit besonders vulnerabel. Durch die unzulängliche Autoregulation des zerebralen Blutdruckes bei Frühgeborenen kann es bei Hyperperfusion zur mechanischen Ruptur und bei Hypoperfusion zur Hypoxie-induzierten Läsion der Matrixgefäße kommen. Eine Ischämie schädigt die Kapillaren so, dass es bei Reperfusion zu peri- und intraventrikulären Blutungen kommen kann. Durch die beschriebene Konstellation treten deshalb Hirnblutungen bei Frühgeborenen typischerweise am häufigsten angrenzend an die Seitenventrikel auf. [12, 32, 66, 100]

Neben einer gestörten Autoregulation des Blutdruckes werden weitere Auslöser für Ischämien diskutiert, dazu zählt eine durch pränatale Zytokinexposition induzierte Endothelläsion bei Chorioamnionitis – ein häufiges Ereignis. Die Mechanismen der zerebralen Schädigung sind jedoch für keine Hypothese gänzlich verstanden. [12, 41]

Periventrikuläre Läsionen der weißen Substanz bei PVL sind in der Spätfolge klassischerweise u. a. mit einer gestörten motorischen Entwicklung assoziiert. Bedingt durch die Lokalisation der Läsionen im periventrikulären Marklager ist vorwiegend die untere Extremität betroffen, da die beinversorgenden motorischen Nervenfasern in der Pyramidenbahn durch diese Region ziehen. Es zeigt sich das Bild einer spastischen Diplegie und infantilen Zerebralparese. Je nach Ausmaß der Schädigung kann es zu einer Beteiligung der oberen Extremität, der Sehbahn oder auch des Intellekts kommen. [12, 32, 63, 66]

Ein initialer Schaden, der sekundär die Entwicklung des Gehirngewebes behindert, kann sich auch im Gesamtvolumen-Wachstum des Gehirns zeigen. Bei der periventrikulären

Leukomalazie findet sich oft ein vermindertes Volumen der weißen Substanz. Volumetrie-Studien haben gezeigt, dass frühgeborene Kinder aber auch geringere Volumina an grauer Substanz als Reifgeborene haben können. Als Spätfolge zerebraler Atrophie vergrößert sich das Ventrikelsystem im Sinne einer e-vacuo-Erweiterung. [12, 32, 41, 66]

1.4. ROLLE DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DIESER ARBEIT

Erste Wahl in der bildgebenden Diagnostik peri- und intraventrikulärer Blutungen sowie der PVL in der Akutphase ist zumeist die Sonographie. [32] Die Magnetresonanztomographie ist hingegen das führende bildgebende Verfahren, um chronische Schäden im Gehirn, die als Folge extremer Frühgeburtlichkeit auftreten, zu identifizieren. Sie eignet sich sehr gut, makroskopische Läsionen, wie z. B. Gliosen der weißen Substanz, und auch subtile strukturelle Veränderungen zu detektieren und ihr Ausmaß zu beschreiben. Drei-dimensionale Sequenzen ermöglichen volumetrische Studien. [41, 51]

Auf der Basis der Magnetresonanztomographie ist eine innovative Methode entwickelt worden, um nicht-invasiv den intrakraniellen Druck zu bestimmen. Bisher war eine genaue Bestimmung des intrakraniellen Drucks nur invasiv möglich. Der intrakranielle Druck ist ein Parameter, der die mechanischen Eigenschaften des Gehirns auf Druck- und Volumenänderungen zu reagieren, maßgeblich beeinflusst. [9, 21] In diesem Sinne enthält der magnetresonanztomographisch bestimmte intrakranielle Druck zusätzlich Informationen über die Flusseigenschaften des Blutes und Liquors im Kopf.

Die Magnetresonanztomographie hat zudem den Vorteil, dass sie nach heutigen Erkenntnissen bei den in der klinischen Routine verwendeten Feldstärken unter Beachtung der allgemeinen Kontraindikationen keine Nebenwirkungen für den Menschen hat.

1.5. GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem Phänomen der Kernmagnetresonanz von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Da Wasser (H_2O) das häufigste Molekül im menschlichen Körper ist, eignen sich insbesondere die Kerne des Wasserstoffs, bestehend aus nur einem Proton (H^+), zur Nutzung dieses physikalischen Prinzips. Das Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin, welcher mit der Drehung eines Kreisel um seine eigene Längsachse vergleichbar ist (Abbildung 2, aus [108]). Durch die dabei rotierende elektrische Ladung wird ein magnetisches Dipolmoment m induziert, welches die Wasserstoffatomkerne mit einem kleinen Stabmagneten vergleichbar macht. Im menschlichen Gewebe liegen diese magnetischen Momente nach dem Chaos-Prinzip

ungeordnet vor und kompensieren sich daher gegenseitig. Wird jedoch ein starkes äußeres Magnetfeld B_0 angelegt, richten sich die Protonen entlang der Hauptmagnetfeldachse aus. Gemäß quantenphysikalischen Gesetzen können die Protonen dabei den parallelen oder antiparallelen Zustand einnehmen. Da die Mehrzahl der Protonen die energetisch günstigere parallele Position einnimmt, resultiert daraus in der Summe der magnetischen Vektoren der Spins eine messbare Längsmagnetisierung M_z (Abbildung 1, modifiziert nach [34]).

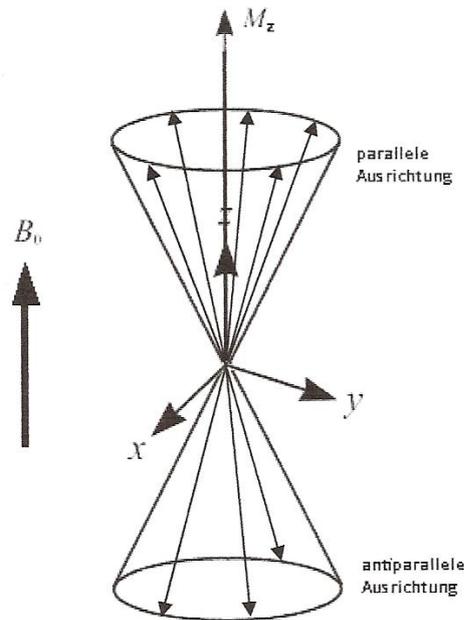


Abbildung 1: Ausrichtung des magnetischen Summenvektors M_z entlang dem äußeren Magnetfeld B_0 (modifiziert nach [34])

Zusätzlich zu ihrer Rotation um die eigene Achse, dem Spin, weisen die Protonen eine kreisförmige Rotation um die Längsachse des Hauptmagnetfeldes B_0 auf, die Präzession (Abbildung 2, aus [108]). Diese Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz ω , welche direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 ist. Der Zusammenhang wird durch die Larmorgleichung $\omega = \gamma \cdot B_0$ beschrieben, wobei das gyromagnetische Verhältnis γ für Protonen 42,58 MHz/Tesla Hauptmagnetfeldstärke beträgt.

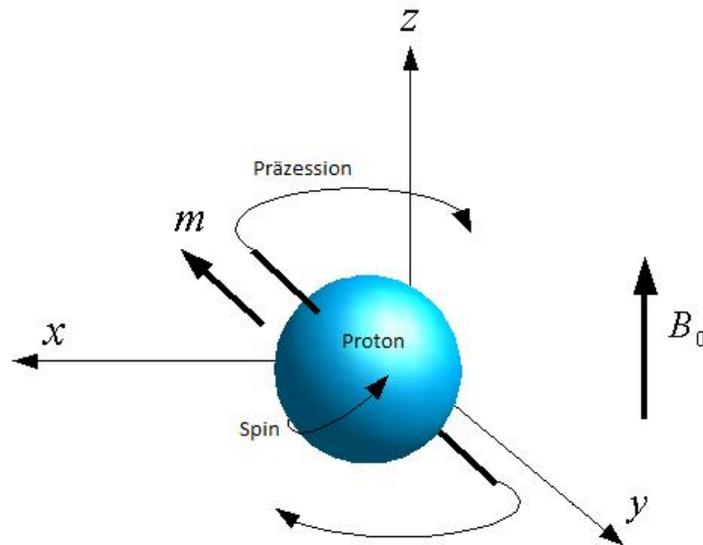


Abbildung 2: Spin und Präzession eines Protons im Magnetfeld B_0 (aus [108])

Von einer Sendespule ausgesandte, der Präzessionsfrequenz der Protonen entsprechende Hochfrequenz-(HF)-Impulse lösen das Phänomen der Kernresonanz aus. Die Energiezufuhr führt zur sogenannten Anregung des Spin-Systems und zur Überführung einiger der parallel ausgerichteten Protonen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand. Zusätzlich zur Anregung bewirkt der HF-Impuls eine Synchronisierung aller Protonen, welche nun in gemeinsamer Phase (=Ausrichtung) auf der Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse präzedieren. Diese beiden Vorgänge bewirken, dass z. B. ein 90° HF-Impuls (betrachtet man ein dreidimensionales Koordinatensystem also senkrecht zur Hauptmagnetachse Z) die Spins und damit den anfänglichen Gesamtvektor der Längsmagnetisierung M_z in die XY-Ebene umklappt – resultierend in der Transversalmagnetisierung M_{xy} (Abbildung 3, aus [58]).

Nach dem Abschalten des HF-Impulses strahlen die Protonen ein hochfrequentes Kernresonanzsignal ab, welches der Larmorfrequenz entspricht und in einer Empfangsspule als Spannung U messbar ist (Abbildung 4, aus [107]). Dieses "Antwortsignal" ist das eigentliche MR-Signal und Rohsubstanz für die MR-Bildgebung vor der Weiterverarbeitung durch Verstärker und das Rechnersystem zur Bildrekonstruktion.

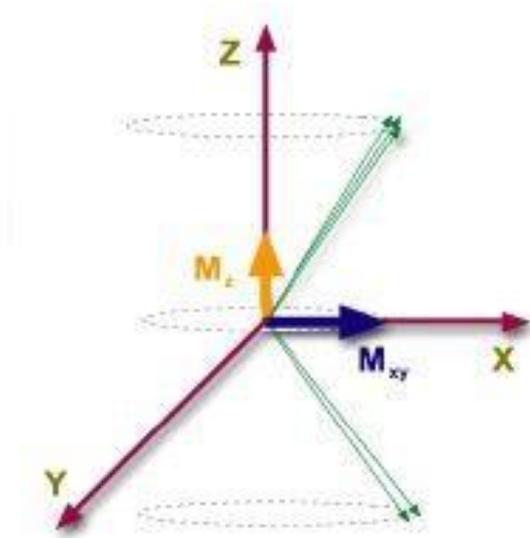


Abbildung 3: Transversalmagnetisierung M_{xy} und Längsmagnetisierung M_z (aus [58])

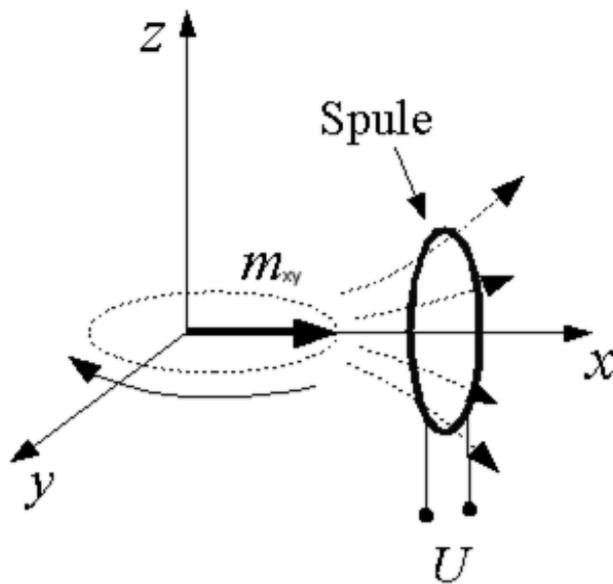


Abbildung 4: Kernresonanzsignal, resultierend in der Spannung U (aus [107])

Zwei gleichzeitig ablaufende, jedoch voneinander unabhängige Relaxationsprozesse bewirken, dass das MR-Signal nach Abschalten eines HF-Impulses wieder zerfällt: Die Spingitter-Relaxation (T_1 -Relaxation) und die Spin-Spin-Relaxation (T_2 -Relaxation). Die angeregten Protonen fallen unter Energieabgabe an die Umgebung auf ihr energieärmeres Ausgangsniveau zurück, wodurch sich der Gesamtmagnetisierungsvektor wieder in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 aufbaut. Dieser Vorgang wird daher auch als longitudinale Relaxation bezeichnet. T_1 definiert dabei die Zeitkonstante, bis beim Aufbau der Längsmagnetisierung M_z 63% der Protonen wieder ihren Ausgangszustand erreicht haben, und ist damit letztlich das Maß für die Geschwindigkeit, wie schnell die Spins nach einer Anregung erneut anregbar sind. Die Spin-Spin-Relaxation, auch als transversale Relaxation bezeichnet, beschreibt den Zerfall der transversalen Magnetisierung durch Verlust der Phasenkohärenz. Aufgrund von Inhomogenitäten des externen Hauptmagnetfeldes sowie lokalen Magnetfeldänderungen durch benachbarte Spins kommt es durch unterschiedliche Feldstärken zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen und damit zur Dephasierung. Die T_2 -Zeit beschreibt dabei die Zeit, bis die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Durch sie ist im Wesentlichen festgelegt, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung wieder abklingt. Je mehr Protonen in Phase um die Hauptmagnetfeldachse kreiseln, umso größer ist der Quermagnetisierungsvektor.

Das in der Empfangsspule empfangene Signal stammt immer aus einem gesamten angeregten Volumen. Für die Bildberechnung bedarf es jedoch einer eindeutigen Ortskodierung des Signals eines Volumenelements (= Voxels). Hierfür bedient man sich der Larmorbeziehung (die Präzessionsfrequenz ist proportional zur Magnetfeldstärke) und außerdem der Resonanzbedingung, also der Tatsache, dass Protonen nur durch eine mit der Präzessionsfrequenz übereinstimmende Frequenz anregbar sind. In Zusammenhang mit der Ein-sendung des HF-Anregungsimpulses werden in den drei Raumebenen durch zusätzliche Magnetspulen (sogenannte Gradientenspulen) weitere Magnetfelder erzeugt, welche als Schichtselektionsgradient, Phasenkodiergradient und Frequenzkodiergradient das Hauptmagnetfeld überlagern. Daraus ergeben sich entsprechend unterschiedlicher Magnetfeldstärken jeweils eine bestimmte Larmorfrequenz in einer eng begrenzten Region (Schicht) und damit eine selektive Anregbarkeit in Bezug auf angrenzende Areale. Mithilfe des Schichtselektionsgradienten wird durch die gewählte Frequenzbandbreite des RF-Impulses eine freie Wählbarkeit der gewünschten Schichtposition und Schichtdicke ermöglicht. Wurde die Schicht beispielsweise entlang der Z-Achse gewählt, erfolgt nach der Anregung eine Phasenkodierung entlang der Y-Richtung durch den Phasenkodiergradienten, welcher durch Erzeugung unterschiedlicher Larmorfrequenzen zu einer ortsabhängigen Phasenverschiebung der Spins führt. Dieser Vorgang muss mit leicht

verändertem Phasenkodiergradienten mehrfach wiederholt werden, um die Phasenaufteilung für die einzelnen Spins exakt ermitteln zu können. Die Aufschlüsselung der Lokalisation der Spins in X-Richtung erfolgt durch den Frequenzkodiergradienten, welcher während der Signalauslese eine unterschiedliche Präzessionsfrequenz der Spins erzeugt. Mit einer zusätzlichen Phasenkodierung in Richtung der Z-Achse kann die zweidimensionale Information um die dritte Dimension erweitert werden. Durch Frequenz und Phase der Spins ist jedes Voxel eindeutig in seiner Lokalisation definiert. Mittels Fourier-Transformation durch den im MR-System integrierten Array-Prozessor kann durch Analyse des Frequenzspektrums und der Phasenkodierung die exakte Lokalisation und Amplitude des empfangenen MR-Signals ermittelt und aus diesem zwei- bzw. dreidimensionalen Frequenzdatensatz ein MR-Bild berechnet werden.

Die MR-Bildgebung ist ein Schnittbildverfahren. Im digital berechneten, zweidimensionalen Bild liegen Volumeninformationen (Voxel) als Pixel vor. Das dargestellte zweidimensionale Schnittbild besteht aus einer Matrix von Pixeln. Die Matrix ist ein zweidimensionales Raster, bestehend aus Reihen und Spalten, wobei jedes Quadrat des Rasters ein Pixel darstellt, dem entsprechend eine Signalintensität zugeordnet wird.

Der Bildkontrast wird neben der Protonendichte (also der verfügbaren Anzahl der anregbaren Spins pro Volumeneinheit) wesentlich von den spezifischen T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten eines Gewebes bestimmt. Die sogenannte Wichtung dieser Gewebeparameter ergibt sich durch die apparativen Bildparameter TR, TE und Flip-Winkel. TR (Repetitionszeit, englisch: time of repetition) beschreibt den Zeitabstand zwischen den im Zuge der Ortskodierung mehrfach wiederholten Anregungsimpulsen. Die TR beeinflusst entscheidend den T_1 -Kontrast. Die Echozeit TE (englisch: time to echo) ist die Zeitspanne, die zwischen Anregung und Messung des MR-Signals vergeht und bestimmt den Einfluss von T_2 auf den Bildkontrast. Der Flipwinkel gibt den Auslenkungsgrad des Magnetisierungsvektors in die Transversalebene an.

Der Einfluss der genannten Parameter kann, um für die Bearbeitung einer Fragestellung den optimalen Bildkontrast zu erhalten, nahezu beliebig variiert werden. Je nachdem, welcher Parameter in einer Sequenz betont wird, ergeben sich durch verschieden starke Signalintensitäten unterschiedliche Graustufen. Aufgrund der Tatsache, dass allein aufgrund ihrer spezifischen Merkmale verschiedene Gewebe voneinander abgrenzbar sind, ergibt sich ein enormes diagnostisches Potential. [16, 45, 48, 90, 103]

1.6. MORPHOLOGISCHE SEQUENZEN

"Als Sequenz bezeichnet man (...) das zeitlich definierte Zusammenwirken einer HF-Impuls- und einer Gradientenfolge (...), durch die das MRT-Signal entsprechend den Relaxationseigenschaften des Gewebes gewichtet (...) wird." [48]

1.6.1. FLAIR-SEQUENZ

Inversion-Recovery-Sequenzen (IR-Sequenzen) ermöglichen eine selektive Unterdrückung von Signalen verschiedener Gewebearten. So kann in der FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated Inversion-Recovery-Sequenz) gezielt das Signal freier Flüssigkeiten, z. B. Liquor, unterdrückt werden. Hierfür wird zunächst durch einen 180°-Präparationspuls der Längsmagnetisierungsvektor in die entgegengesetzte Richtung invertiert. Im Zuge der Relaxation kehrt die negative Längsmagnetisierung anschließend durch die transversale Ebene wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Längsmagnetisierung des Liquors durch den Nullpunkt geht, wird ein 90°-RF-Puls gesendet; so kann im Liquor kein Signalecho entstehen. Das Intervall zwischen dem Einstrahlen des 180°-Impulses und dem 90°-Impuls wird als Inversionszeit T_I (Inversion Time) bezeichnet. Entsprechend der langen Relaxationszeit des Liquors wird eine lange Inversionszeit (ca. 2000 ms) gewählt, wodurch das Liquorsignal praktisch vollständig unterdrückt wird. Das eigentliche Signal wird mit einer Spin-Echo-Sequenz (SE-Sequenz) gewonnen, das heißt auf den 90°-Impuls folgt ein 180°-Impuls, welcher die Dephasierung des Spins durch äußere Feldinhomogenitäten (Zeitkonstante T_2^*) abfängt. Das Signal, das nach der erneuten Phasierung durch den 180°-Impuls empfangen wird, heißt Echo.

FLAIR-Sequenzen eignen sich besonders zur Detektion hyperintenser Läsionen im Gehirngewebe, welche bei konventionellem T_2 -Kontrast vom hellen Liquorsignal überlagert werden. [16, 48, 69, 87, 88, 90, 103] In der vorliegenden Studie wurde die FLAIR-Sequenz angewandt, um die Detektion und Beurteilung von Gliosen, insbesondere periventrikulär, bei ehemals frühgeborenen Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern zu ermöglichen.

Klassische Veränderungen, die im Rahmen der periventrikulären Leukomalazie neben hyperintensiven Gliosen in FLAIR-Sequenzen zu finden sind, sind eckig-kantige Ausziehungen der Seitenventrikel, eventuell auch eine visuelle Erweiterung der Seitenventrikel und eine periisthmische Ausdünnung des Balkens als Zeichen eines Verlusts an weißer Gehirnschubstanz. [32, 69] Die Erweiterung der Seitenventrikel zeigt sich insbesondere durch etwas plump konfigurierte Vorder- und Hinterhörner. Eine Ausdünnung des Balkens ist im sagittalen Schnitt gut zu erkennen.

1.6.2. MPRAGE-SEQUENZ

Die Aufnahmetechnik der MPRAGE-Sequenz (MPRAGE steht für Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging) beruht auf dem Prinzip der ultraschnellen Gradientenecho-technik TurboFLASH (englisch: Fast Low Angle Shot). Sie zeichnet sich aus mehreren Gründen durch eine besonders schnelle Akquisitionszeit aus. Gradientenecho-Sequenzen (GRE-Sequenzen) erzeugen das Echo durch dephasierende und rephasierende Gradientenpulspaare. Bei gespoilten GRE-Sequenzen der FLASH-Technik wird die im Zuge kurzer Repetitionszeiten nach einer Anregung residuale Transversalmagnetisierung vor dem nächsten HF-Impuls durch einen zusätzlichen Magnetfeldgradienten (Spoiler) zerstört. TurboFlash-Sequenzen kommen so mit sehr kurzen Repetitionszeiten, Echozeiten und kleinen Flipwinkeln (unter 90°) aus. Kleine Anregungswinkel gehen jedoch zu Lasten des Bildkontrastes, da sich die Signalamplituden unterschiedlicher Gewebe trotz spezifischer T_1 -Relaxationszeiten aufgrund der kurzen Repetitionszeiten kaum voneinander unterscheiden. Um unter diesen Bedingungen einen T_1 -gewichteten Kontrast aufrecht zu erhalten, wird bei der TurboFLASH-Technik der Datenakquisition ein präparierender Inversionspuls von 180° vorgeschaltet. Damit können zum Zeitpunkt der Signalaufnahme nach der Inversionszeit T_I die Spins in verschiedenen Geweben in unterschiedlichen Relaxationsstadien erfasst werden.

Die MPRAGE-Sequenz ermöglicht eine sehr hochaufgelöste T_1 -gewichtete Aufnahme eines dreidimensionalen Datensatzes des Kopfes in ca. 6 Minuten. [16, 71, 87, 88, 90, 103] Sie eignet sich, um im Rahmen volumetrischer Studien aus der Anzahl und Größe der Voxel im MR-Datensatz das zerebrale Volumen zu quantifizieren. Das Gesamtvolumen lässt sich nach Region oder Gewebeart, z. B. nach grauer und weißer Substanz, differenzieren. [69]

1.7. PHASENKONTRASTANGIOGRAPHIE

Die Phasenkontrastangiographie ist ein magnetresonanztomographisches Verfahren, das neben der reinen Gefäßdarstellung auch die Bestimmung von Flussrichtungen, Flussgeschwindigkeiten und die quantitative Bestimmung von Flussvolumina ermöglicht. Die Technik der Phasenkontrastmessung beruht auf der Änderung der Transversalmagnetisierung, welche gemäß der Larmorbeziehung durch die Bewegung der Spins entlang eines Magnetfeldgradienten entsteht. Eine Kontrastmittelgabe ist nicht notwendig. [30, 52]

Phasenkontrast-Sequenzen basieren auf schnellen Gradientenecho-Sequenzen, denen zwischen HF-Anregungsimpuls und Signalakquisition zusätzliche bipolare Gradientenpulse

in Richtung der drei Gradienten im Raum (Schichtselektions-, Phasenkodier- und Auslesegradient) zugeschaltet werden können. Die kurzfristig zugeschalteten Gradienten dienen dazu, die Phase von sich bewegenden Protonen gezielt zu beeinflussen und damit die Sequenz auf Flüsse zu sensitivieren. [103]

Bipolare Gradientenimpulse erzeugen dem Betrag nach identische Feldänderungen, jedoch in entgegengesetzter Gradientenrichtung. Durch den ersten Gradientenpuls kommt es zur Dephasierung der Spins einer gewählten Schicht. Der darauf folgende Impuls rephasiert die Phasenlage von Spins stationärer Protonen zurück in ihre Ausgangsposition – es entsteht also keine Netto-Phasenänderung. Für die Spins von Protonen, die sich in der Zeit zwischen den Gradientenpulsen fortbewegt haben, kann die Phasenänderung jedoch nicht kompensiert werden, da sich der transversale Magnetisierungsvektor um einen Betrag abhängig von der Flussgeschwindigkeit, mit der die Spins sich entlang der fluss-sensitiven Gradientenrichtung bewegen, ändert.

Der flussinduzierte Phasenshift Φ berechnet sich aus der Formel $\Phi = \gamma \cdot \delta \cdot G \cdot v$, wobei γ die gyromagnetische Konstante, δ den zeitlichen Abstand der Gradientenpulse, G das Integral des Gradienten und v die Geschwindigkeit beschreibt. Hieraus folgt, dass zwischen Geschwindigkeit und der resultierenden Phasenverschiebung ein linearer Zusammenhang besteht. Somit kann die gemessene Phasenverschiebung direkt zur Flusskodierung im Bild sowie zur Berechnung von Flussgeschwindigkeiten und zur Flussquantifizierung genutzt werden.

Zusätzlich zu dieser flusssensitiven Messung wird ein zweiter, sogenannter flusskompensierter Referenzdatensatz erstellt, bei dem durch passende Kombination von Dauer und Polarität mehrerer Gradientenpulspaare die Phasenverschiebung der Spins unabhängig von ihrer Geschwindigkeit kompensiert werden kann, so dass sowohl fließende als auch stationäre Spins bei der Signalaufnahme keinen Unterschied in der Signalintensität zeigen.

Aus den Signal-Datensätzen S_1 (flusssensitiv) und S_2 (flusskompensiert) ergibt sich nach umfangreicher Subtraktion für jeden abgebildeten Punkt eines Voxels ein komplexes Differenzsignal ΔS . [74] Das bedeutet, dass durch die Vektorsubtraktion nur bewegte Spins einen Beitrag zur Flussdarstellung leisten, das Signal stationärer Spins wird unterdrückt.

ΔS hängt von der Phasenverschiebung Φ der Spins in jedem Pixel und damit von der Geschwindigkeit ab. Entsprechend seiner Länge stellt sich der Subtraktionsvektor als Intensität des Pixels dar. Die Signalintensität eines Pixels im Phasenkontrastbild enthält damit

die Information über die mittlere Flussgeschwindigkeit der Protonen am jeweiligen Ort. [10, 17, 30, 52, 68, 73, 91]

Der Grauwert eines Pixels repräsentiert die jeweilige Phasenlage zwischen $\pm 180^\circ$. Das Vorzeichen der Phasenänderung ergibt sich aus der Flussrichtung des Blutes in Bezug auf die flusskodierende Gradientenrichtung. Abbildung 5 zeigt eine Phasenkontrastmessung von arteriellem und venösem Blutfluss mit Kodierung des Flusses entlang der Z-Achse. Abgebildet sind beidseits die Arteria carotis interna, Vena jugularis interna und Arteria vertebralis. Die Schnittebene ist axial, senkrecht zur Flussrichtung in den abgebildeten Gefäßen auf Höhe der Vertebrallisschleife. Fluss in Arterien mit positiven Phasenänderungen von 0° bis $+180^\circ$ ist weiß dargestellt, venöser Fluss entsprechend der entgegengesetzten Flussrichtung mit einer negativen Phasendifferenz zwischen 0° und -180° schwarz. [103] Prinzipiell ist die farbliche Kodierung der Flussrichtung vom Gerätehersteller abhängig. Die hier gezeigten Abbildungen entsprechen der Darstellung eines MR-Tomographen der Firma Siemens.

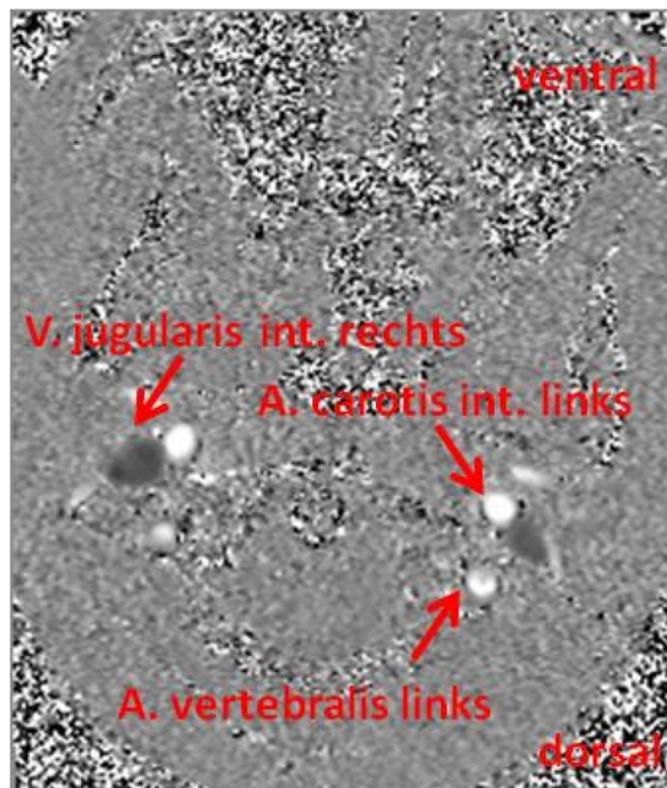


Abbildung 5: Phasenkontrastdarstellung des Blutflusses

Die folgenden vier Abbildungen zeigen Phasenkontrastmessungen des Liquorflusses: Abbildung 6 und Abbildung 7 auf Höhe des 2. Zervikalwirbels, Abbildung 8 und Abbildung 9 auf Höhe des Aquädukts. Da der Liquor bedingt durch die Pulsatilität des Blutes oszilliert, bildet er sich bei Aufnahme eines Herzschlages in der Systole schwarz und in der Diastole weiß ab. Die Schnittführung ist jeweils senkrecht zur Flussrichtung des Liquors.

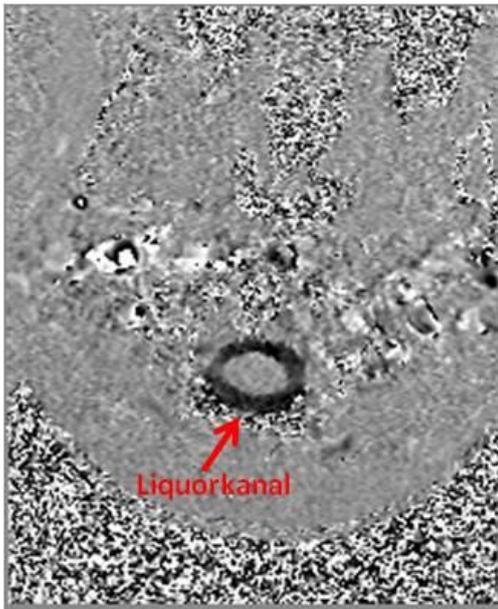


Abbildung 6: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses auf Höhe C2 in der Systole

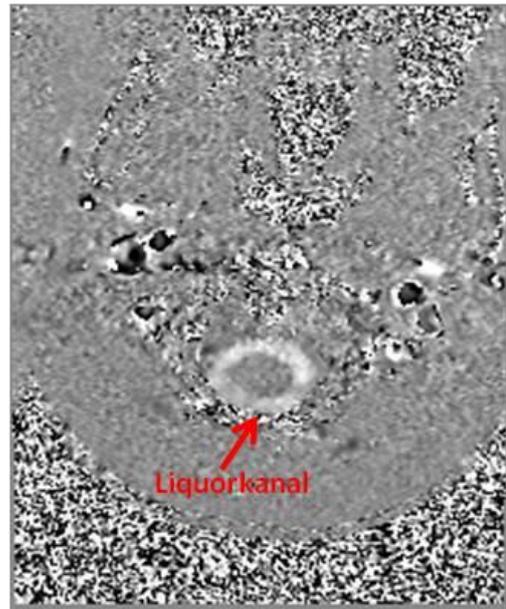


Abbildung 7: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses auf Höhe C2 in der Diastole

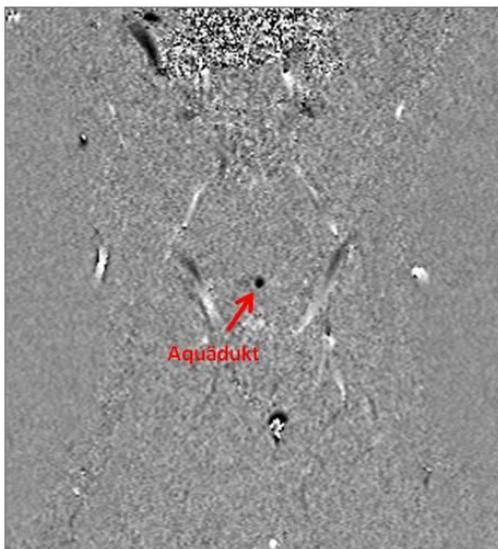


Abbildung 8: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses durch den Aquädukt in der Systole

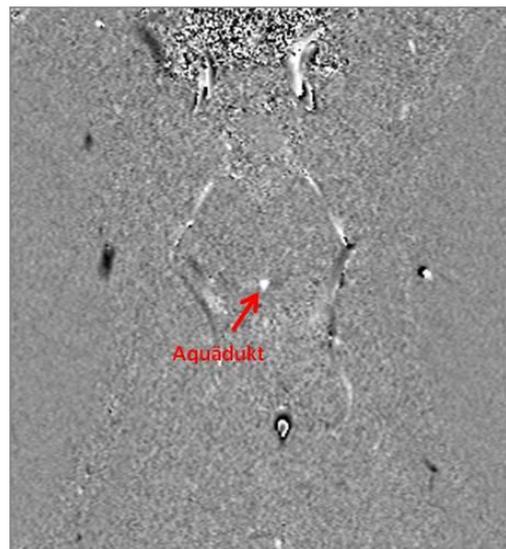


Abbildung 9: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses durch den Aquädukt in der Diastole

Durch geeignete Schaltschemata, z. B. die gezielte Einstellung von Richtung und Stärke des bipolaren Gradientenmagnetfeldes, können die Flusskodierung entlang einer gewünschten Richtung sowie der Bereich der Flussgeschwindigkeit, für die die Sequenz sensitiv sein soll, gewählt werden. Der Subtraktionsvektor erreicht seine maximale Länge bei einem Phasenshift Φ von 180° , dann sind die Richtungen der Magnetisierungsvektoren S_1 und S_2 genau entgegengesetzt. Die Geschwindigkeit, welche einen Phasenshift Φ von 180° produziert, gibt die maximal auflösbare Geschwindigkeit und damit die Flussempfindlichkeit einer Phasenkontrastsequenz vor. Sie wird daher auch als V_{enc} (encoding velocity) bezeichnet. Der VENC-Parameter wird empirisch entsprechend der höchsten zu erwartenden Flussgeschwindigkeit im darzustellenden Volumen eingestellt. Kommt es bei höheren Flussgeschwindigkeiten mit entsprechend zu niedrig eingestelltem VENC zu Phasenänderungen über 180° , werden diese fälschlicherweise als Fluss in die entgegengesetzte Richtung interpretiert – es erscheinen Artefakte, sogenannte Alias. [73, 88, 103] Abbildung 10 zeigt schwarze Alias in weiß dargestelltem arteriellem Fluss, Abbildung 11 zeigt weiße Alias im schwarz dargestellten Liquorfluss.

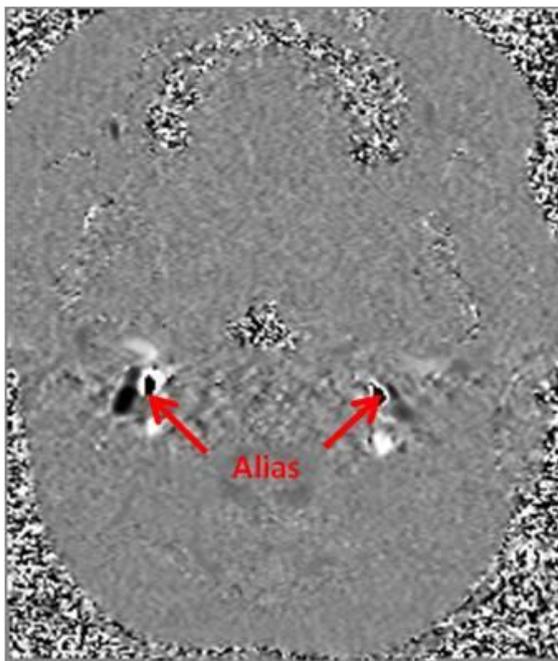


Abbildung 10: Alias in arteriellem Fluss

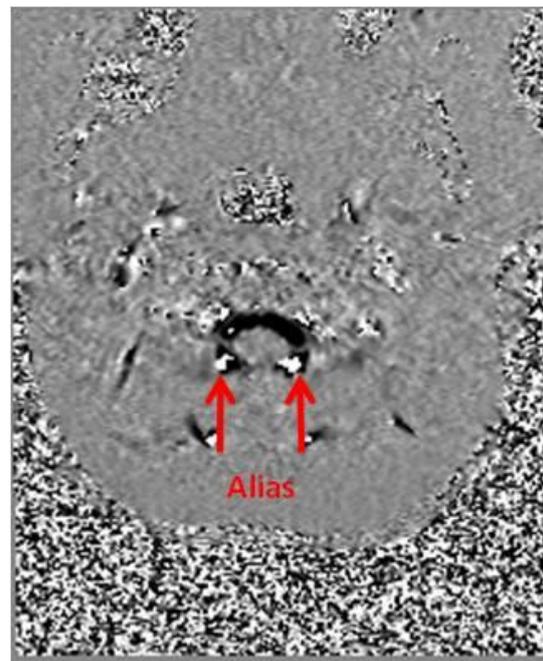


Abbildung 11: Alias im systolischen Liquorfluss

Für die quantitative Flussbestimmung kann mit einer geeigneten Software die sogenannte Region of Interest (ROI) im Phasenkontrastbild definiert werden (siehe Abbildung 25 und

Abbildung 26 unten). Die Flussrate errechnet sich durch Multiplikation der Durchschnittsgeschwindigkeit innerhalb der markierten ROIs mit der Fläche, welche durch die Anzahl der Pixel bestimmt ist. [1, 73]

Ein weiterer Vorteil der Phasenkontrasttechnik insbesondere für pulsatilen Fluss liegt in der Möglichkeit, Messungen mit einem Elektrokardiogramm (EKG) prospektiv oder retrospektiv zu synchronisieren. Durch die sogenannte CINE-Phasenkontrastangiographie können die erfassten Flussgeschwindigkeiten den unterschiedlichen Herzphasen zugeordnet werden. Als Trigger fungiert zumeist die R-Zacke. In der vorliegenden Studie wurde – trotz längerer Akquisitionszeit – das retrospektive Gating gewählt, weil hiermit im Gegensatz zum prospektiven Gating ein vollständiges Profil der Geschwindigkeiten und Flussraten über den gesamten Herzzyklus dargestellt werden kann. Dabei wird parallel zur Phasenkontrastmessung kontinuierlich das EKG-Signal des Patienten aufgezeichnet und im Nachhinein dem MR-Signal zugeordnet. Voraussetzung ist ein konstanter, reproduzierbarer Herzrhythmus. [35, 82, 84] Wenn das MRT-Gerät den EKG-Trigger während der Datenaufnahme nicht korrekt erfassen kann, entsteht im MR-Bild ein Pulsationsartefakt (Abbildung 12) in Phasenkodierrichtung (im abgebildeten Beispiel von rechts nach links verlaufend), wodurch eine verlässliche Auswertung nicht mehr möglich ist.

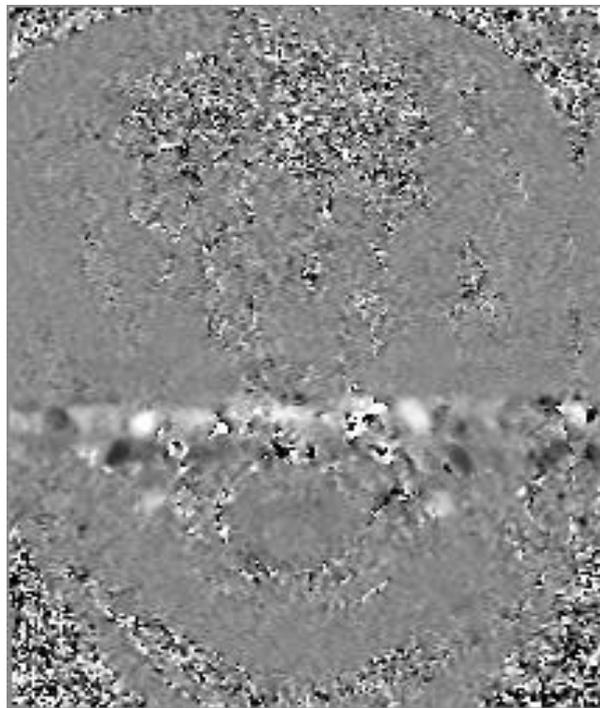


Abbildung 12: Pulsationsartefakt

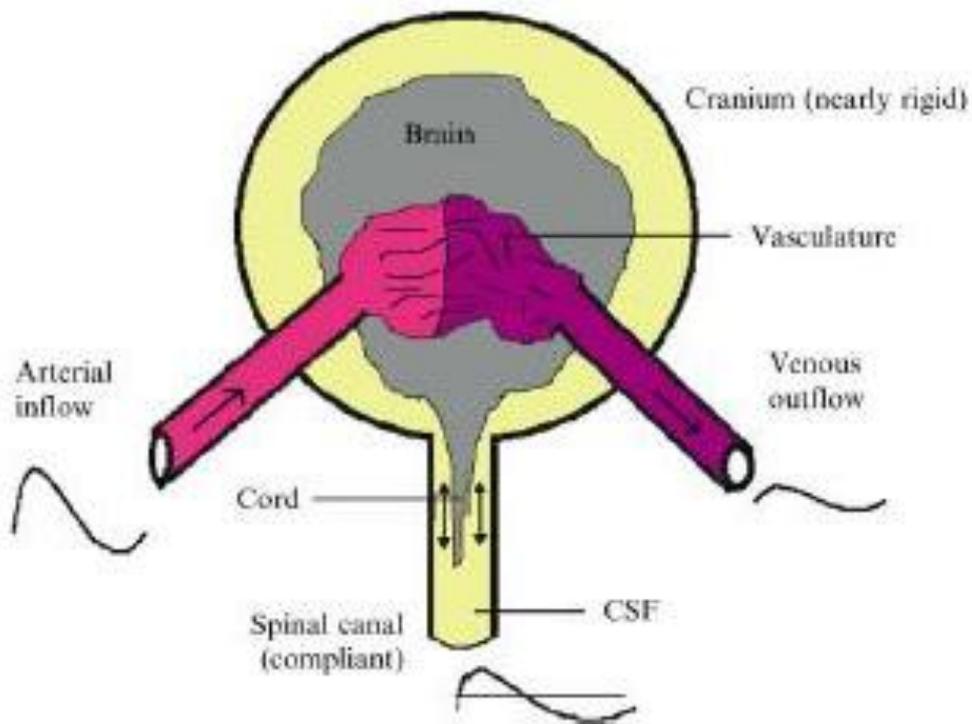
Die EKG-getriggerte Phasenkontrastmessung kann als eine der genauesten und verlässlichsten Methoden zur nicht-invasiven Bestimmung von Flussprofilen in vivo angesehen werden. [1] Insbesondere im Spektrum der magnetresonanztomographischen Verfahren vermag außer der synchronisierten Phasenkontrastangiographie keine andere Methode eine örtlich *und* zeitlich aufgelöste Messung von Geschwindigkeiten und Flüssen darzustellen. [103] Die Genauigkeit der Volumen- und Geschwindigkeitsmessung in pulsatilem Fluss durch die retrospektiv synchronisierte Phasenkontrast-Technik wird nach experimentellen Flussphantommessungen zwischen 2,8% und 7,5%, vergleichbar mit der Genauigkeit von Messungen in konstantem Fluss, angegeben. [1, 36]

1.8. NICHT-INVASIVE MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS

1.8.1. MODELL DER METHODE

Aufgrund der pulsatilen Eigenschaft des Blutes kommt es während jedem Herzschlag zu zyklischen, geringen, jedoch messbaren Veränderungen im intrakraniellen Volumen und intrakraniellen Druck. Das kraniospinale System, als Modell von Alperin dargestellt in Abbildung 13 (aus [1]), besteht aus einem arteriellem Einstrom in die Schädelhöhle, einem venösem Ausstrom und einem oszillatorischem Fluss des Liquors (in Abbildung 13 als CSF, englisch: cerebrospinal fluid, bezeichnet) zwischen Kranium und Spinalkanal. Während der Systole ist der arterielle Einstrom in die Schädelhöhle größer als der venöse Ausstrom, so dass es zu einem Anstieg des intrakraniellen Volumens kommt. Das erhöhte Volumen verursacht einen Anstieg des intrakraniellen Drucks. Um den Volumen- und Druckanstieg im intrakraniellen Raum auszugleichen, strömt Liquor durch das Foramen magnum nach caudal in den Spinalkanal. Während der Diastole, in welcher der venöse Ausstrom den arteriellen Einstrom überwiegt, nimmt das Blutvolumen in der Schädelhöhle wieder ab, so dass Liquor in umgekehrter Richtung – aus dem Spinalkanal wieder zurück in die Schädelhöhle – strömt. Gemittelt über einen Herzzyklus ist das intrakranielle Gesamtvolumen im Flussgleichgewicht konstant.

Die Erklärung für dieses Modell, und damit die Basis für die Methodik der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie, ist die Monro-Kellie-Doktrin. Sie besagt, dass das intrakranielle Volumen in der Summe stets gleich sein muss, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten. Da der Schädel nach Schluss von Fontanellen und Suturen einen starren Hohlraum bildet und der Inhalt – Gehirngewebe, Blut und Liquor – im physiologischen Bereich nicht kompressibel sind, kommt es zu den eben beschriebenen Fluktuationen von Volumen und Druck im intrakraniellen Raum während eines Herzschlages. [1, 5, 8, 9, 14, 77, 111]



**Abbildung 13: Kraniospinales Modell nach Alperin (aus [1]).
Arterieller Einstrom und venöser Ausstrom bewirken eine Oszillation des Liquorflusses**

1.8.2. BESTIMMUNG VON KRANIELLEN BLUT- UND LIQUORFLUSSPARAMETERN

Die Flussdynamik des transkraniellen arteriellen und venösen Blutflusses und des Liquorflusses in die Schädelhöhle hinein bzw. heraus kann mit einer EKG-korrelierten Phasenkontrastangiographie dargestellt (siehe Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9) und mit einer geeigneten Software quantifiziert werden. Die Schnittebene zur Erfassung des kranialen Blutflusses wird auf Höhe der Atlasschleife positioniert (siehe grüne Linie in Abbildung 21 und Abbildung 22 als Beispiel), da sie möglichst nahe am Kranium und zugleich senkrecht zur Flussrichtung in den arteriellen Gefäßen, die das Blut zum Gehirn führen, liegen muss. [95] Die Ebene zur Messung des Liquorflusses liegt ebenfalls nahe dem Kranium, auf Höhe des 2. Zervikalwirbels. Durch den anatomisch parallelen Verlauf der Wände des Spinalkanals in dieser Schicht ist es möglich, den oszillierenden Liquorfluss in einer Schnittebene senkrecht zur Strömungsrichtung komplett zu erfassen (siehe grüne Linie in Abbildung 23 als Beispiel).

Die gesamt-arterielle intrakranielle Durchblutung über einen Herzschlag setzt sich aus der Summe der Volumenflüsse in den Arteriae carotides internae und Arteriae vertebrales zusammen. Der venöse Ausstrom erfolgt im Wesentlichen beidseits über die Vena jugularis interna. Ein sogenannter sekundärer venöser Ausstrom in epiduralen,

vertebralen oder anderen tiefen zervikalen Venen geht in die Berechnung des gesamtvenösen Ausstroms mit ein, sofern der Fluss in diesen Gefäßen auf den Phasenkontrastbildern miterfasst ist. Die Volumenflussrate des kraniellen Blutflusses sowie des Liquorflusses in einem definierten Zeitraum errechnet sich, indem die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit innerhalb der Querschnittsfläche der jeweiligen Blutgefäße bzw. des Liquorraumes über die Zeit integriert wird. Abbildung 14 zeigt als Beispiel die Flusskurven des kraniellen Summenflusses in den genannten vier Arterien (rote Kurve) und den venösen Ausstrom über die Venae jugulares internae (blaue Kurve) über zwei Herzschläge bei einem neun Jahre alten gesunden Kind, wie sie im Rahmen dieser Studie erhoben wurden. Die arterielle Durchblutung (tCBF, englisch: total cerebral blood flow) ist während der Systole deutlich größer als der venöse Ausstrom. Abbildung 15 zeigt die zugehörige oszillierende Liquorflussrate im Vergleich zur arteriell-venösen Flussdifferenz. Der Kurvenverlauf veranschaulicht, wie der Netto-Blutfluss als treibende Kraft auf den Liquorfluss wirkt: Zeitversetzt zum initialen Volumeneinstrom durch die Arterien kommt es während der Systole zu einem hohen Ausstrom von Liquor, welcher sich in der Diastole wieder umkehrt.

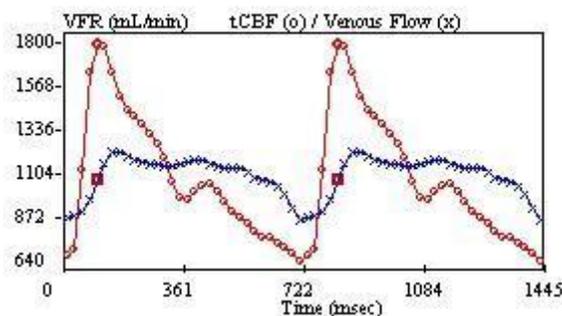


Abbildung 14: arterielle (rote) und venöse (blaue) Flusskurven bei einem 9jährigen gesunden Kind

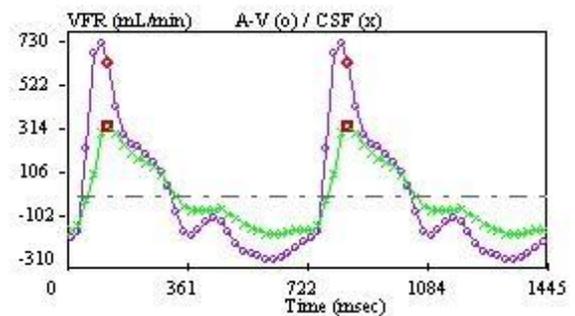


Abbildung 15: Liquorflusskurve (grün) im Vergleich zur arteriell-venösen Flussdifferenz (lila) bei einem 9jährigen gesunden Kind

Auf der Basis der Monro-Kellie-Doktrin lassen sich zeitabhängige intrakranielle Volumenänderungen zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Herzzyklus direkt aus der momentanen Differenz zwischen Einstrom- und Ausstromraten von Blut und Liquor berechnen. Durch Integration der transkraniellen Netto-Volumenflussrate über ein Intervall zwischen zwei Zeitpunkten innerhalb der Dauer eines Herzzyklus ergibt sich die intrakranielle Volumenänderung in diesem Zeitraum. [1, 5, 7, 8, 77]

Die intrakraniellen Druckänderungen während einem Herzzyklus stehen in linearem Zusammenhang zum Druckgradienten in der Strömung des Liquors. Die Druckgradienten-

kurve des oszillierenden Liquorflusses lässt sich aus dessen Geschwindigkeitsprofil, das in den Phasenkontrastsequenzen kodiert ist, ableiten.

Der Liquor entspricht in seinen Eigenschaften einer inkompressiblen, viskösen Flüssigkeit, und sein Fluss ist im Bereich der oberen Halswirbelsäule vergleichbar mit einer laminaren Strömung in einem starren Rohr. Unter dieser Voraussetzung eignen sich die Navier-Stokes-Gleichungen, um strömungsmechanische Vorgänge im Liquorfluss zu berechnen. Das Verhalten von Strömungen ist insofern komplex, als eine Strömung als physikalischer Prozess sowohl von Zeit und Ort, jeweils mit Vektoren in alle drei Richtungen im Raum, abhängt. Die Navier-Stokes-Gleichung kann sowohl den Druck P als auch die Geschwindigkeit V von Strömungen in Flüssigkeiten als Funktion von Ort und Zeit angeben.

Die Navier-Stokes-Gleichung in der Form

$$\nabla P = -\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + V \cdot \nabla V \right) + \mu \nabla^2 V$$

erlaubt die Berechnung des Druckgradientenfeldes ∇P im Liquorfluss aus der Flussgeschwindigkeit, wobei P der Druck, ρ die Dichte, V die Geschwindigkeit, μ die Viskosität und t die Zeit ist. Der Nabla-Operator ∇ gibt jeweils an, dass es sich bei Druck und Geschwindigkeit um einen Gradienten in einem dreidimensionalen Vektorfeld handelt. [1, 5, 8, 77, 89, 97]

1.8.3. COMPLIANCE UND INTRAKRANIELLER DRUCK

Für die Entstehung und Regulation des intrakraniellen Drucks sind die in Kapitel 1.8. bereits beschriebenen neurophysiologischen und strömungsdynamischen Prinzipien und anatomischen Gegebenheiten von Bedeutung. Da der knöchernen Schädel einen starren Hohlraum um seinen inkompressiblen Inhalt darstellt, stehen Druck P und Volumen V darin entsprechend der Monro-Kellie-Doktrin in Beziehung. Beim Menschen korrelieren der intrakranielle Druck und das Volumen im physiologischen Bereich auf der Basis einer monoexponentiellen Funktion. Abbildung 16 (aus [1]) stellt die Abhängigkeit des intrakraniellen Drucks vom Volumen graphisch dar. Diese Beziehung wird auch als intrakranielle Elastance-Kurve bezeichnet.

Die Druck-Volumen-Kurve lässt sich mit der Gleichung

$$P = P_1 e^{E_1 V}$$

beschreiben, wobei sich der mittlere intrakranielle Druck P aus dem intrakraniellen Gesamtvolumen V sowie einem Druckkoeffizienten P_1 und einem konstanten Elastance-Koeffizienten E_1 ergibt.

Die Ableitung der eben genannten Gleichung

$$\frac{dP}{dV} = E_1 P_1 e^{E_1 V} = E_1 P$$

als Steigung der Tangente der Kurve stellt die Druckänderung aufgrund einer Volumenänderung dar. Sie ist definiert als Elastance und ist eine lineare Funktion des intrakraniellen Drucks. Die Elastance ($\Delta P/\Delta V$), ein Wert für die Steifheit eines Gewebes, stellt den reziproken Wert der Compliance ($\Delta V/\Delta P$), der Dehnbarkeit, dar. Basierend auf dieser Funktion kann bei Messung von ΔV und ΔP aus dem linearen Zusammenhang zwischen intrakranieller Elastance und intrakraniellem Druck ein mittlerer Wert für den intrakraniellen Druck bestimmt werden. Intrakranielle Volumenänderungen ΔV und Druckänderungen ΔP treten mit jedem Herzschlag auf (siehe Kapitel 1.8.1.) und können, wie in Kapitel 1.7. und Kapitel 1.8.2. erklärt, gemessen und quantifiziert werden. Die Druck- und Volumenänderungen werden aus dem "peak-to-peak", also aus der maximalen Amplitude zwischen dem höchsten und niedrigsten Wert in einem Herzzyklus berechnet. [1, 5, 6, 8, 77, 111]

Bei Messung des Liquorflusses senkrecht zur Flussrichtung durch den Aquädukt lässt sich ein Wert für die Compliance berechnen, welcher potentiell Rückschlüsse auf die Verformbarkeit der weißen Substanz in der periventriculären Region zulässt. Die Volumenänderung ΔV ergibt sich aus dem Schlagvolumen pro Herzzyklus, welches sich wiederum aus der Volumenflussrate des Liquors durch den Aquädukt errechnet. Die Druckänderung ΔP kann wie zuvor beschrieben mit der Navier-Stokes-Gleichung aus dem Druckgradienten im Liquorfluss auf Höhe des Aquädukts berechnet werden.

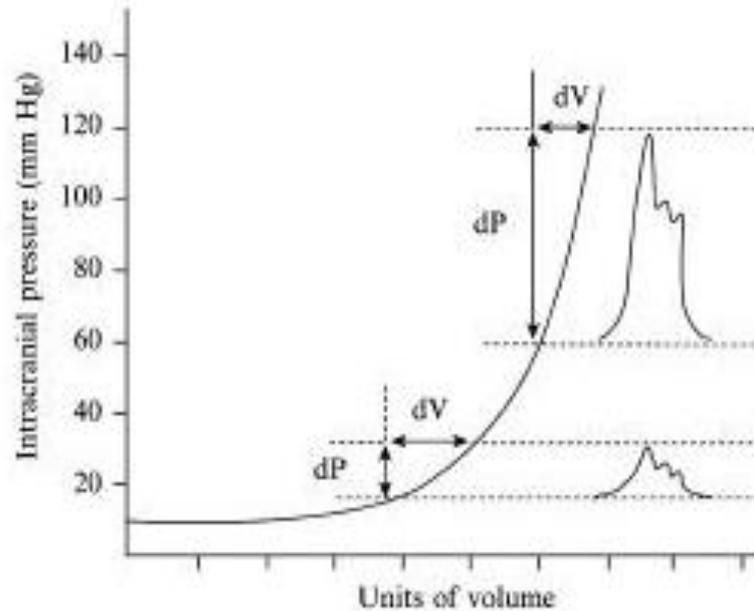


Abbildung 16: Intrakranielle Druck(P)-Volumen(V)-Beziehung (aus [1])

1.9. ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG

1.9.1. HAWIK IV

In der entwicklungsneurologischen Diagnostik nimmt die Testung der Intelligenz einen hohen Stellenwert ein. Unter den zahlreichen hierfür zur Verfügung stehenden Methoden zählt der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest zu den weltweit am häufigsten angewandten Verfahren zur Intelligenztestung und gilt als zuverlässiges Instrument zur standardisierten Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines Menschen. Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK IV) dient zur Beurteilung der Intelligenz von Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren.

Zur Ermittlung eines Gesamt-Intelligenzquotienten (Gesamt-IQ) ist die Bearbeitung von 10 Untertests notwendig, welche unterschiedliche kognitive Bereiche umfassen: Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der Gesamt-IQ repräsentiert das allgemeine kognitive Niveau des Kindes.

Die erreichten Testwerte werden mit Normwerten einer repräsentativen Vergleichsgruppe von 1650 deutschsprachigen Kindern verglichen. Die Intelligenzskala folgt einer

Normalverteilung um ein arithmetisches Mittel mit dem Zahlenwert 100 und einer Standardabweichung (SD) von 15 IQ-Punkten. [25, 26, 75]

1.9.2. LOS-KF 18

Zur Diagnostik von möglichen Entwicklungsstörungen gehört desweiteren die Untersuchung motorischer Funktionen. Die Lincoln Oseretzky Skala Kurzform 18 (LOS-KF 18) ist ein standardisiertes Verfahren zur Erfassung des motorischen Entwicklungsstandes von Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren.

Dieser Test besteht aus 18 Aufgaben, welche 6 Komponenten der motorischen Entwicklung erfassen: statische Koordination, dynamische Koordination der oberen Extremitäten, dynamische Koordination des ganzen Körpers, Bewegungsgeschwindigkeit, gleichzeitige Bewegungen und Präzision der Ausführung isolierter Bewegungen. Jede Aufgabe wird als gelöst oder nicht gelöst bewertet. Der sich daraus ergebende Gesamtestwert wird in einen T-Wert umgerechnet und mit den durchschnittlichen Testergebnissen der entsprechenden Alters- und Bezugsgruppe in Normtabellen verglichen. Die Klassifikation der motorischen Entwicklung erfolgt anhand des T-Wertes mit einer Standardabweichung von 10 Punkten um einen Mittelwert von 50 in

"hoch entwickelt" für T = 70-80,

"gut entwickelt" für T = 60-69,

"normal entwickelt" für T = 40-59,

"unter normal entwickelt" für T = 30-39 und

"behindert" für T = 20-29.

Das Ergebnis stellt die gesamt-motorische Leistungsfähigkeit eines Kindes dar. Die Beurteilung der motorischen Entwicklung kann nur in Abhängigkeit von der Gesamtentwicklung bzw. Intelligenzentwicklung erfolgen, da sich insbesondere bei geistig Behinderten ein Zusammenhang zwischen motorischer Entwicklung und Intelligenzentwicklung gezeigt hat. Bei gesund entwickelten Kindern verschwindet dieser Zusammenhang mit steigendem Alter. Der Test bietet daher drei unterschiedliche Normen für drei Begabungsstufen: Normalbegabte, Lernbehinderte und geistig Behinderte. [94]

1.9.3. GMFCS

Das Gross Motor Function Classification System (GMFCS) ist ein standardisiertes System zur objektiven Beschreibung von grobmotorischen Funktionen, insbesondere für Bewegungsstörungen bei Kindern mit Cerebralpareesen. Da die Klassifikation der motorischen Funktionen vor allem in der Kindheit altersabhängig ist, wird für jede Stufe eine eigene

Beschreibung der zu erreichenden motorischen Fähigkeiten je nach Altersgruppe angegeben. Für Kinder von 6 bis 12 Jahren gilt die Einteilung in die folgenden fünf Stufen, resultierend aus dem Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung und der Notwendigkeit von Hilfsmitteln:

1 = Gehen ohne Einschränkungen, Einschränkungen der höheren motorischen Fähigkeiten,

2 = Freies Gehen ohne Gehhilfen; Einschränkungen beim Gehen außerhalb der Wohnung und auf der Straße,

3 = Gehen mit Gehhilfen, Einschränkungen beim Gehen außerhalb der Wohnung und auf der Straße,

4 = Selbstständige Fortbewegung eingeschränkt; Kinder werden geschoben oder benutzen E-Rollstuhl außerhalb der Wohnung und auf der Straße,

5 = selbstständige Fortbewegung selbst mit elektrischen Hilfsmitteln stark eingeschränkt.
[72, 94]

1.10. ZIELE DER ARBEIT

Die Folgen extremer Frühgeburtlichkeit auf die Entwicklung des kindlichen Gehirns stehen im Fokus dieser Arbeit. Ausgangspunkt für die Durchführung der vorliegenden Arbeit ist die bisher unzureichende Datenlage zum neurologischen Outcome ehemals extrem frühgeborener Kinder im Schulalter. Insbesondere gibt es gemäß der aktuellen Literatur weltweit noch keine Studien, die entwicklungsneurologische Daten mit Blut- und Liquorflussparametern im Gehirn korreliert haben.

Ziel der Arbeit ist, einen radiologisch bestimmbar, neurophysiologischen Parameter zu finden, der mit dem entwicklungsneurologischen Langzeitoutcome ehemals extrem frühgeborener Kinder korreliert. Vor dem Hintergrund bereits vorhandener Forschungsergebnisse wird daher der Arbeit die folgende Argumentation zugrunde gelegt:

Ehemals extrem frühgeborene Kinder unterscheiden sich im Grundschulalter in ihrer neurologischen Entwicklung von gleichaltrigen, reifgeborenen, gesunden Kindern. Eine Beeinträchtigung der frühgeborenen Kinder soll durch Untersuchung der motorischen und kognitiven Funktionen erfasst werden.

Periventrikuläre Gliosen nach zerebralen Ischämien und Blutungen in der Perinatalzeit sind ein wesentlicher Aspekt in der Diagnostik von entwicklungsneurologischen Defiziten. In der vorliegenden Arbeit soll die Hypothese überprüft werden, ob Gliosen die

Compliance des umgebenden Gehirngewebes verändern. Im Rahmen von PVL-typischen Veränderungen können sich auch geringere Volumina der Gehirnschubstanz und vergrößerte Ventrikelvolumina zeigen. Auch diese strukturellen Veränderungen sollen mit der Magnetresonanztomographie untersucht werden. Bei den ehemals extrem frühgeborenen Kindern dieser Studie ist eine Schädigung der periventrikulären Substanz allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit schon zu einem Zeitpunkt aufgetreten, zu dem das unreife Gehirn noch nicht mit Gliosen reagieren konnte. Es wird aber angenommen, dass es durch Hypoxien im Sinne mikrostruktureller Veränderungen auch ohne Narbenbildung zu einer generalisierten Verhärtung der weißen Substanz kommt. Eine verringerte Compliance des Gehirngewebes zeigt sich mutmaßlich besonders in der periventrikulären Substanz, da diese Region besonders vulnerabel für hypoxische Schädigungen ist. Es soll untersucht werden, ob sich Veränderungen in der periventrikulären Compliance auch ohne ein manifestes Ereignis wie eine Hirnblutung nachweisen lassen.

Auf der hypothetischen Grundlage, dass strukturelle Veränderungen im Gehirn als Spätfolgen extremer Frühgeburt sowohl mit entwicklungsneurologischen Beeinträchtigungen einhergehen als auch die mechanischen Eigenschaften (Compliance und Elastance) des Gehirns beeinflussen, werden zerebrale Blut- und Liquorflussparameter und der intrakranielle Druck als Wert für die Elastance des Gehirngewebes mit dem Grad der Beeinträchtigung frühgeborener Kinder korreliert. Damit soll untersucht werden, ob der intrakranielle Druck oder die Compliance als Parameter für das entwicklungsneurologische Langzeitoutcome ehemals extrem Frühgeborener fungieren kann.

Im Rahmen des Studiendesigns ist Ziel der Arbeit auch die Erhebung von Vergleichswerten gesunder Kinder für zerebrale Blut- und Liquorflussparameter und für den intrakraniellen Druck mit der Methodik der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks. Bisher wurden weder mit diesem noch mit einem anderen Untersuchungsverfahren Normwerttabellen für die genannten hämo- und hydrodynamischen Parameter erstellt. Ebenso existieren noch keine altersabhängigen Referenzwerte für die Volumina an grauer und weißer Hirnschubstanz im Kindesalter.

Um neben dem Vergleich zwischen ehemals Frühgeborenen und Reifgeborenen auch die tendenzielle Entwicklung zerebraler Blut- und Liquorflussparameter sowie das volumetrische Wachstum des Gehirns gesunder Kinder im Altersverlauf zu untersuchen, wird das gesunde Kollektiv um jüngere und ältere Kinder bis maximal 12 Jahre erweitert.

2. PROBANDEN UND METHODIK

2.1. PROBANDENPOPULATION

Im Rahmen einer klinisch-experimentellen Fall-Kontroll-Studie wurden im Zeitraum von Juni 2008 bis September 2009 insgesamt 40 Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren magnetresonanztomographisch untersucht. Die Bildgebung erfolgte ohne Kontrastmittel und ohne Sedierung.

Untersucht wurden 13 ehemals extrem Frühgeborene (darunter 10 Mädchen und 3 Buben) im chronologischen Alter von 6 bis 9 Jahren (Durchschnittsalter 8 Jahre 5 Monate), die zwischen dem 04.01.1999 und 06.12.2001 mit einem Gestationsalter von $23 + 5/7$ bis $24 + 6/7$ Schwangerschaftswochen im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Welt gekommen waren. Diese Kinder wurden zudem entwicklungsneurologisch getestet. Die Verteilung über die Schwangerschaftsdauer von 166 bis 174 Tagen ist annähernd gleichmäßig mit einem Median von 170 Tagen, entsprechend $24 + 2/7$ Schwangerschaftswochen. Das Geburtsgewicht ist annähernd gleichmäßig verteilt zwischen 540 und 795 Gramm (Median 610 Gramm). Der in der Krankenakte dokumentierte Entbindungsgrund war bei 2 Kindern (15,4%) ein pathologisches Kardiotokogramm (CTG) und bei 11 Kindern (84,6%) Verdacht auf ein Amnioninfektionssyndrom, davon bei 10 Kindern (77%) in unterschiedlicher Kombination mit vorzeitigem Wehen, prolabierender Fruchtblase, vorzeitigem Blasensprung und maternalen Blutungen.

Zu jedem frühgeborenen Kind wurde mindestens ein gleichaltriges gesundes Kontrollkind untersucht. Die Altersdifferenz zwischen Patient und Kontrollkind beträgt maximal 7 Monate. Das gesunde Vergleichskollektiv besteht aus 16 altersgematchten Kontrollen (darunter 9 Mädchen und 7 Buben) zwischen 6 und 10 Jahren (Durchschnittsalter 8 Jahre 6 Monate).

Zusätzlich wurden 5 weitere gesunde Kinder zwischen 3 und 5 Jahren (darunter 4 Mädchen und 1 Bub, Durchschnittsalter 4 Jahre 11 Monate) sowie 6 gesunde Kinder zwischen 10 und 12 Jahren (darunter 2 Mädchen und 4 Buben, Durchschnittsalter 11 Jahre 10 Monate) untersucht.

Die prozentuale Geschlechterverteilung im Kollektiv der Frühgeborenen, der altersgematchten Kontrollen sowie in den Zusatzkollektiven und dem gesunden Kollektiv insgesamt ist in Abbildung 17 dargestellt.

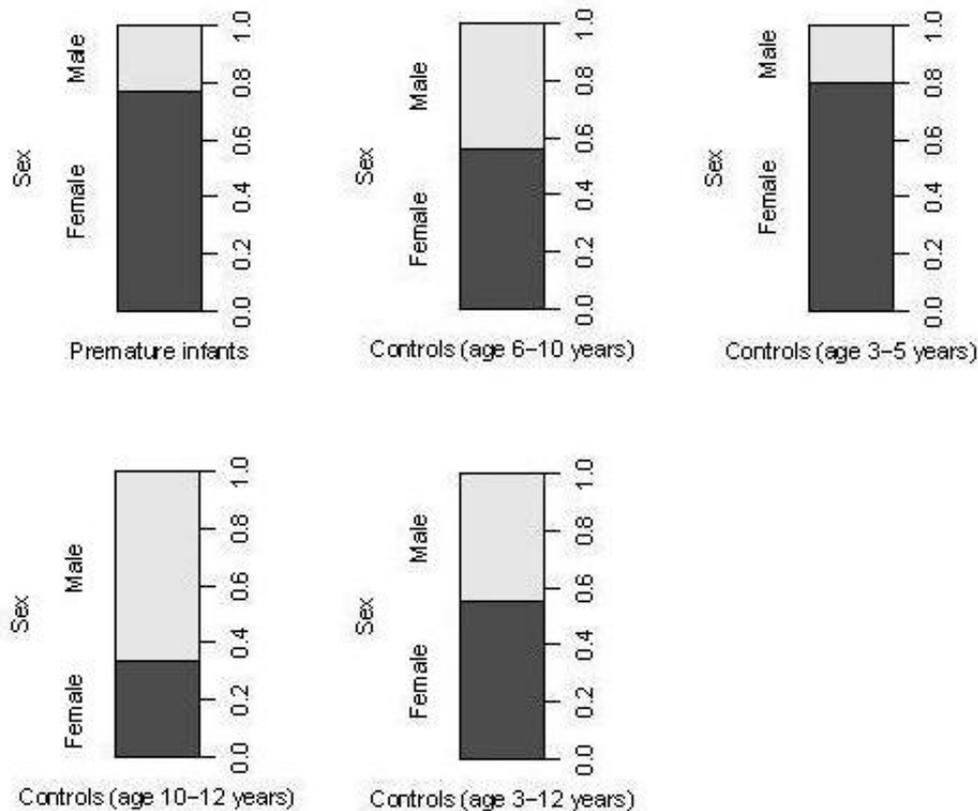


Abbildung 17: Prozentuale Geschlechterverteilung in den Altersgruppen

Die gesunden Kinder konnten aus dem Bekannten- und Kollegenumfeld sowie durch Auskünfte im Klinikum Großhadern und im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden. Die obere Altersgrenze wurde auf 12 Jahre festgesetzt. Eine untere Altersgrenze wurde nicht festgelegt, jedoch dadurch limitiert, dass die Probanden sich für die Dauer der Untersuchung von etwa 25 Minuten im MRT-Gerät ohne Sedierung nicht bewegen sollten. Das jüngste teilnehmende Kind war 3 Jahre alt. Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung gesunder Kontrollkinder waren leitfähige metallische Implantate aller Art als generelle Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, Platzangst, Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche, neurologische Erkrankungen, stattgehabte Commotio cerebri und Schädelhirntraumata jeden Grades, wobei für die drei zuletzt genannten Ausschlusskriterien jeweils das Vorliegen einer ärztlichen Diagnose ausschlaggebend war. Erkrankungen unter den gesunden Kindern bestanden lediglich in diversen Allergien auf Pollen, Nahrungsmittel, Tierhaare und Hausstaubmilben; zwei Kinder hatten Asthma (davon hatte eines eine medikamentöse Dauertherapie mit Montelukast), ein Kind eine Hypothyreose mit L-Thyroxin als Dauersubstitution und ein Kind einen kongenitalen T-Zelldefekt. Außer in den eben erwähnten zwei Fällen nahm keines der Kontrollkinder regelmäßig Medikamente ein.

Alle Probanden und deren Erziehungsberechtigte wurden über Ablauf und Ziel der Untersuchung sowie Kontraindikationen aufgeklärt. Die Erziehungsberechtigten der Probanden erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Untersuchung sowie zur wissenschaftlichen Verarbeitung der erhobenen Daten. Während der Untersuchung bestand zu jeder Zeit die Möglichkeit, durch eine Klingel Kontakt zu den Untersuchern aufzunehmen und die Untersuchung ohne Angabe von Gründen abzubrechen.

Die Durchführung der Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt-Nummer 077-08, 073-08) genehmigt.

2.2. DATENAKQUISITION

2.2.1. UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL UND ANALYSE DER BILDGEBUNG

Die Bildgebung wurde an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen der Feldstärke 3 Tesla, Magnetom Verio der Firma Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland (Abbildung 18, mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG), am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser) durchgeführt.



Abbildung 18: Magnetom Verio (mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG)

Vor Beginn der Untersuchung bekamen die Probanden einen Gehörschutz sowie eine Kopf- und Halsspule zur sensitiveren Akquisition der Bilder in der Kopf- und Halsregion angelegt (Abbildung 19 und Abbildung 20, mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG).



Abbildung 19: Kopfspule

(mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG)



Abbildung 20: Halsspule

(mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG)

Um die Phasenkontrastmessungen mit dem Herzschlag zu korrelieren, wurde ein MR-kompatibles EKG-Gerät angebracht. Dazu wurden drei Elektroden an der Brustwand der Probanden befestigt: über dem zweiten und vierten Interkostalraum links parasternal und über dem fünften Interkostalraum links in der vorderen Axillarlinie. Das EKG wurde parallel zur Bildakquisition mit Relation zur R-Zacke aufgezeichnet und retrospektiv den Bilddaten zugeordnet. Bei allen EKG-getriggerten Phasenkontrastmessungen wurde dem Scanner der R-Zacken-Abstand auf plus/minus 50ms genau vorgegeben, damit den Bildern die Herzphasen korrekt zugeordnet werden konnten. Bei der Untersuchung befanden sich alle Probanden in liegender Position. Für eine angenehme Haltung wurden die Beine leicht erhöht gelagert.

Initiale Lokalisersequenzen dienten als Vorlage zur Positionierung für eine T₂-gewichtete FLAIR-Sequenz, eine T₁-gewichtete MPRAGE-Sequenz und zur Erstellung von Gefäßscouts zur Ebenenwahl der Phasenkontrastmessungen.

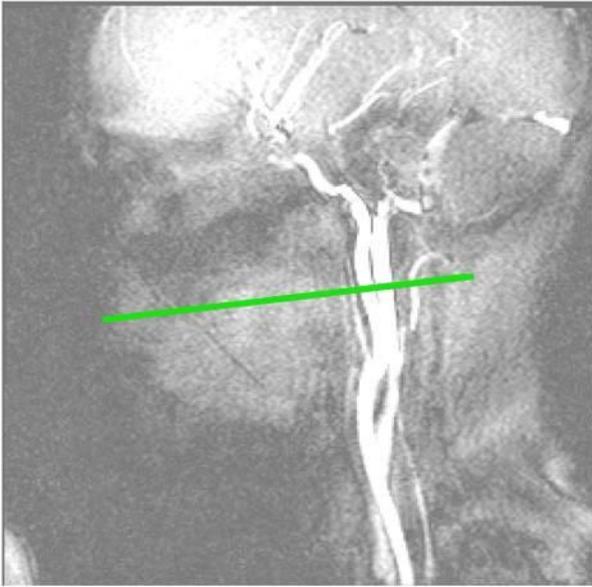
Die axiale FLAIR-Sequenz fungierte als Suchsequenz für Gliosen. Das Ausmaß der Gliosen wurde anhand eines Schemas in 5 Abstufungen unterteilt: hochgradige Ausprägung, mittelgradige Ausprägung, geringgradige Ausprägung, minimale Ausprägung bzw. keine Gliosen vorhanden. Falls Gliosen gesehen wurden, wurde die genaue Lokalisation festgehalten. Entsprechend derselben 5-stufigen Einteilung wurden eckig-kantige Ausziehun-

gen sowie eine visuelle Erweiterung der Seitenventrikel beschrieben. Es wurde auch auf Zeichen eines Hydrozephalus sowie das Vorhandensein residueller Blutabbauprodukte geachtet. Im Rahmen der Suche nach weiteren Substanzdefekten bei PVL-typischen Veränderungen wurde das Corpus callosum anhand der sagittalen MPRAGE-Sequenz beurteilt und eine mögliche Ausdünnung nach dem genannten 5er-Schema sowie die Lokalisation beschrieben. Die Befundung der FLAIR- und MPRAGE-Sequenzen erfolgte durch eine neuropädiatrisch erfahrene Oberärztin des Instituts für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern (PD Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, Fachärztin für Radiologie und Neuro-radiologie).

Anhand der T₁-gewichteten, dreidimensionalen MPRAGE-Sequenz wurden die Volumina der Gehirnschubstanz bestimmt. Die Auswertung erfolgte an der University of Miami, USA. Verwendet wurden hierfür die Software-Tools BET Version 2.1 des FMRIB Centre, Oxford, UK (um als vorbereitenden Schritt alle Anteile des MR-Bildes, welche nicht zum Gehirn gehören, zu entfernen) und FAST Version 4.1 des FMRIB Centre, Oxford, UK (um die Gehirnschubstanz automatisch zu segmentieren und dabei nach grauer und weißer Substanz zu differenzieren). Bei bekanntem Volumen des Gehirns wurde anhand der absoluten arteriellen zerebralen Durchblutung die relative arterielle Durchblutung des Gehirns pro 100 Gramm Gehirngewebe berechnet (normalisierte zerebrale Durchblutung = nCBF). Dieser Berechnung wurde zugrundegelegt, dass die graue Substanz im Verhältnis zur weißen Substanz 2,5-fach stärker durchblutet ist. [50, 80] Durch manuelle Segmentierung mit der Software Slicer (Version 3.4, SPL, Boston, USA) erfolgte die Bestimmung der Ventrikelvolumina getrennt in das Volumen der lateralen Ventrikel, des dritten Ventrikels, des Aquädukts und des vierten Ventrikels.

Zur Messung der kraniellen Blutflüsse durch EKG-getriggerte Phasenkontrastsequenzen wurde anhand der anatomischen Darstellung der Kopf-/Halsgefäße durch einen zweidimensionalen Phasenkontrast-Gefäßsscout eine Akquisitionsebene gewählt, die beidseits innerhalb der Atlasschleife liegt und möglichst senkrecht zur Flussrichtung in den Arteriae carotides internae und Arteriae vertebrales links und rechts steht (siehe grüne Linie in Abbildung 21 und Abbildung 22; das zugehörige Phasenkontrast-Schnittbild ist in Abbildung 25 "BF Image" gezeigt).

Für die Ebenenwahl zur Messung des Liquorflusses diente die sagittale MPRAGE-Sequenz. Die Schnittebene wurde auf oberer bis mittlerer Höhe des zweiten Zervikalwirbels senkrecht zur Richtung des Liquorflusses gewählt, in einem Bereich in dem die Wände des Spinalkanals möglichst parallel verlaufen (siehe grüne Linie in Abbildung 23; das zugehörige Phasenkontrast-Schnittbild ist in Abbildung 25 "CSF Image" gezeigt).



**Abbildung 21: Phasenkontrastscout links
(Schnittebene grün eingezeichnet)**



**Abbildung 22: Phasenkontrastscout rechts
(Schnittebene grün eingezeichnet)**

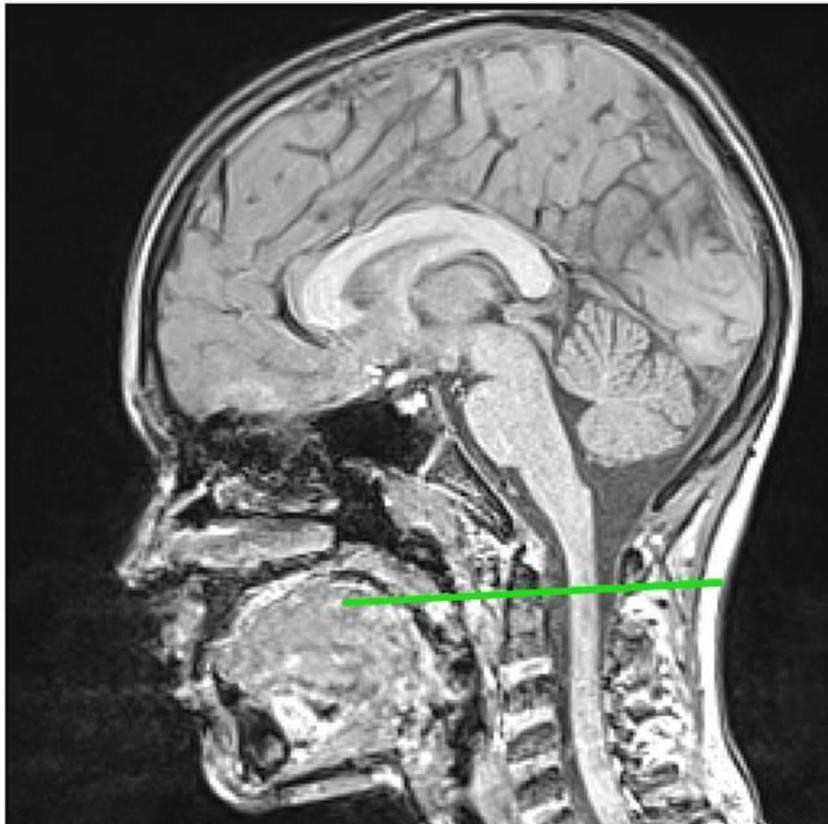


Abbildung 23: Schnittebene des Liquorflusses auf Höhe des 2. Zervikalwirbels (grüne Linie)

Aus technischen Gründen kann man am Magnetom Verio der Firma Siemens bei den Phasenkontrastmessungen der Blut- und Liquorflüsse auf zwei Aufnahmetechniken zurückgreifen, die Single- und die Dual-Messung. Die Dual-Sequenz kann simultan Flüsse mit hohem VENC (also schnellen Fluss in den arteriellen und – je nach Flussgeschwindigkeit – auch venösen Kopf-/Halsgefäßen) und niedrigem VENC (also Liquorfluss) aufnehmen; allerdings muss dann *eine* Bildebene für beide Messungen gefunden werden, die zugleich senkrecht zur Flussrichtung in den vier zuvor genannten Arterien und dem Liquorkanal ist. Sofern die anatomischen Gegebenheiten für eine optimale Schichtpositionierung von Gefäß- und CSF-Ebene des Probanden dies zuließen, wurde in dieser Studie die Dual- Aufnahmetechnik benützt. Wenn es nicht möglich war, eine gemeinsame senkrechte Schnittebene für arteriellen Fluss und Liquorfluss einzustellen, wurden Blut- und Liquorflüsse als sogenannte Single-Sequenzen nacheinander aufgenommen und jeweils getrennt eine senkrechte Ebene für die Blutflussmessung und die Liquorflussmessung gewählt.

Single- und Dual-Sequenzen sind technisch, qualitativ und im Ergebnis gleichwertig. Der Vorteil der Dual-Messung ist allerdings, dass die Blut- und Liquorflüsse durch die simultane Akquisition ungeachtet einer möglichen Veränderung der Herzfrequenz des Probanden während der Untersuchung immer synchronisiert und damit weniger fehleranfällig sind. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Methodik kann eingeschränkt sein, wenn sich zwischen den zwei getrennten Phasenkontrastmessungen mit hoher und niedriger Kodierung für die Flussgeschwindigkeiten die Herzfrequenz ändert, weil dann die zeitliche Übereinstimmung zwischen den Blut- und Liquorflüssen nicht mehr gegeben ist. [29]

Um den Liquorfluss im Aquädukt zu messen, wurde anhand der anatomischen MPRAGE-Sequenz midsagittal eine Schnittebene senkrecht zur Flussrichtung des Liquors in der mittleren Region des Aquädukts gewählt (siehe grüne Linie in Abbildung 24; das zugehörige Schnittbild ist in Abbildung 26 gezeigt).

Die Geschwindigkeitskodierung (VENC) entsprach mit 70 bis 110 cm/s einer Sensitivierung auf die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Arteria carotis interna, der Arteria vertebralis und der Vena jugularis interna, und mit 8 bis 12 cm/s der Geschwindigkeit des Liquorflusses auf Höhe des 2. Halswirbels. Zur Erfassung des Liquorflusses durch den Aquädukt musste eine höhere VENC-Einstellung von 12 bis 16 cm/s gewählt werden. Die angegebenen Werte gelten für alle untersuchten Kinder.

Alle weiteren Sequenzparameter sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgelistet.



Abbildung 24: Schnittebene des Aquädukts (grüne Linie)

| Sequenz | Slices | Distancefaktor (%) | Matrix | Field of view (mm) | Voxelgröße (mm) |
|------------|--------|--------------------|---------|--------------------|-----------------|
| FLAIR | 45 | 10 | 256x256 | 220x175 | 0.9x0.9x3.0 |
| MPRAGE | 144 | 20 | 256x256 | 210x210 | 0.8x0.8x0.9 |
| Dual | 1 | 20 | 256x169 | 130x110 | 0.8x0.5x6.0 |
| BF Single | 1 | 20 | 256x169 | 130x110 | 0.8x0.5x5.0 |
| CSF Single | 1 | 20 | 256x166 | 130x106 | 0.8x0.5x5.0 |
| AQ | 1 | 20 | 320x224 | 110x100 | 0.5x0.3x4.0 |

Tabelle 1: Sequenzparameter (Slices, Distancefaktor, Matrix, Field of view, Voxelgröße)

| Sequenz | Schichtdicke (mm) | TR (ms) | TE (ms) | Averages | Flipwinkel (°) | PAT-Faktor |
|------------|-------------------|---------|---------|----------|----------------|------------|
| FLAIR | 3.0 | 7000 | 94.00 | 1 | 150 | -- |
| MPRAGE | 0.9 | 11.00 | 4.76 | 1 | 15 | 2 |
| Dual | 6.0 | 38.10 | 7.03 | 1 | 20 | -- |
| BF Single | 5.0 | 41.95 | 4.21 | 1 | 20 | -- |
| CSF Single | 5.0 | 51.10 | 7.05 | 1 | 20 | -- |
| AQ | 4.0 | 49.10 | 6.54 | 2 | 20 | -- |

Tabelle 2: Sequenzparameter (Schichtdicke, TR, TE, Averages, Flipwinkel, PAT-Faktor)

Die Auswertung der Blut- und Liquorflussparameter wurde im Rahmen der Methodenimplementierung am Institut für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern zunächst anhand von 10 Test-Datensätzen (jeweils Single-, Dual-, und Aquädukt-Sequenzen) erlernt und geübt.

Die endgültige Auswertung der Phasenkontrast-Datensätze dieser Studie erfolgte mit der Software MRlcp Version 1.4.27 und 1.4.35 (Alperin Non-invasive Diagnostics (AND), Miami, USA). Es wurde jeweils eine Kontur um die Arteria carotis interna, Arteria vertebralis und Vena jugularis links und rechts, den Liquorkanal und das Rückenmark sowie den Aquädukt erstellt. Sekundäre Venen – tiefe zervikale Venen, epidurale Venen und Vertebralvenen – wurden in die Auswertung mit eingeschlossen, sofern sie auf der Bildebene und vom eingestellten VENC erfasst waren. Alias wurden, soweit möglich, automatisch oder manuell korrigiert. Um bei der Aquädukt-Auswertung eine Verfälschung der gemessenen Liquorflusswerte durch die pulsatile Eigenbewegung des Hirnstamms zu korrigieren, wurde die Bewegung des mesencephalen Gewebes durch eine Eingrenzung der Region um den Aquädukt erfasst und diese von der Aquäduktauswertung subtrahiert (sogenannte "background correction"). Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen als Beispiel die Auswertung eines Datensatzes und den Report der zugehörigen Ergebnisse.

Alle 40 Datensätze dieser Studie wurden getrennt von zwei Readern ausgewertet, um eine mögliche Variabilität der Analyse zu berücksichtigen. Dabei handelte es sich um zwei Medizinstudenten höheren klinischen Semesters (darunter die Autorin der vorliegenden Arbeit, bezeichnet als Reader 1, und Andreas Pomschar als Reader 2), die die Analyse der MRICP-Datensätze mit Beginn der Methodenimplementierung erlernt hatten. Aufgrund von Artefakten nicht auswertbare, unreliable Datensätze wurden nach Absprache zwischen beiden Readern von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Bestimmt und in die statistische Analyse aufgenommen wurden aus den Single- oder Dual-Sequenzen die Werte für

- die gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung (tCBF, total cerebral blood flow)
- den gesamt-jugulären venösen Ausstrom (tJV, total jugular volume)
- den gesamt-venösen Ausstrom (tVO, total venous outflow)
- den nicht-erfassten venösen Ausstrom (UMVOF, unmeasured venous outflow)
- den sekundären venösen Ausstrom (SVF, secondary venous flow)
- die Querschnittsfläche des Liquorkanals (CSF area, cerebrospinal fluid area) auf Höhe des 2. Zervikalwirbels (C2)

- das Schlagvolumen des Liquors pro Herzzyklus (CSF sv/cc, cerebrospinal fluid stroke volume per cardiac cycle)
- die intrakranielle Volumenänderung (ICVC, intracranial volume change)
- den Druckgradienten (PG, pressure gradient)
- den intrakraniellen Compliance-Index (ICCI, intracranial compliance index) und
- den intrakraniellen Druck (MRICP, MR-based intracranial pressure)

Anhand der Aquädukt-Sequenz wurden die Parameter

- Aquädukt-Querschnittsfläche (AQ area, aqueduct area)
- das Schlagvolumen durch den Aquädukt pro Herzzyklus (AQ sv/cc, aqueduct stroke volume per cardiac cycle) und
- der intraventrikuläre Compliance-Index (IVCI, intraventricular compliance index) ermittelt.

MR-ICP REPORT

Klinikum Grosshadern

Created:

Age / G: 10Y / M
ID#:

Exam Date:
Exam No: MRICP
Exam Time:

PARAMETERS:

| | | | | | |
|-----|-------|-----------|-----|-----------|--------------|
| BF | SER 7 | HR 63 bpm | FOV | Slice Th. | VENC 90 cm/s |
| CSF | 9 | 64 bpm | | | 10 cm/s |

RESULTS:

| | | | | | |
|-----------------|-------------|---------------|-------------------------------------|--------|---------------|
| tCBF | 1332 mL/min | CSF area | 1.71 cm ² | PTP-PG | 0.073 mmHg/cm |
| tCVO | 993 mL/min | Stroke Volume | 0.96 mL/cc | ICVC | 0.73 mL |
| tJVO | 965 mL/min | Sys CSF Vel | 3.71 cm/s | | |
| Unmeasured CVOF | 25% | MR-ICP | 11.8 mmHg (16.1 cmH ₂ O) | | |

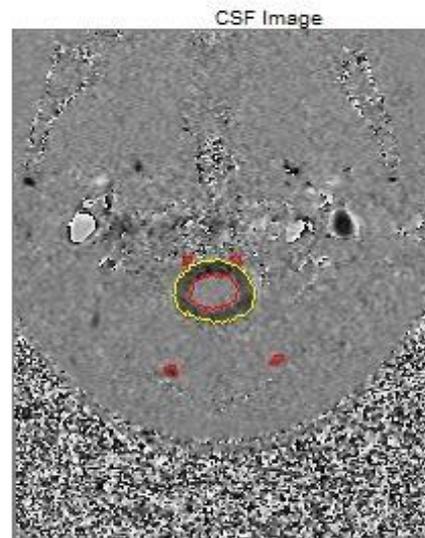
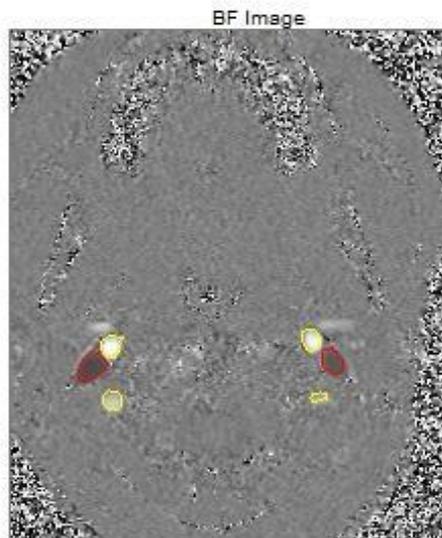
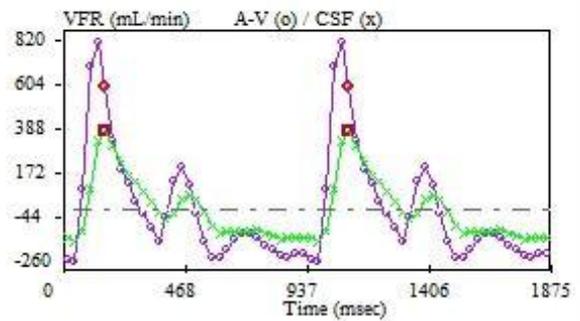
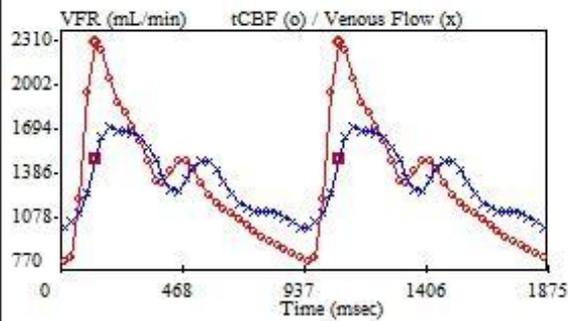


Abbildung 25: Beispiel für einen MRICP-Report bei einem 10jährigen gesunden Buben (oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; mitte: Flusswerte und Diagramme; unten: Phasenkontrastbilder mit Markierung der Gefäße und des Spinalkanals)

AQUEDUCT CSF FLOW REPORT

Klinikum Grosshadern

Age / G: 12Y / F
ID#:

Exam Date:
Exam No: MRICP
Exam Time:

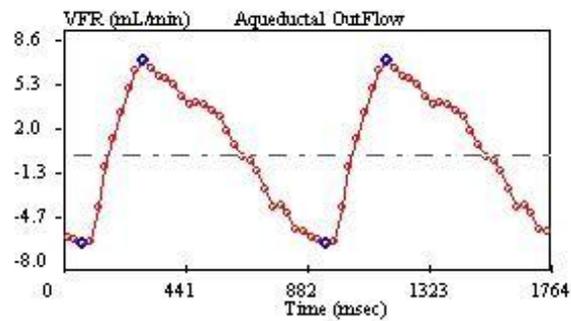
PARAMETERS:

| | | | | |
|--------------|--------|-----|-----------|-----------|
| SER | HR | FOV | Slice Th. | VENC |
| Aqueduct* 14 | 68 bpm | | | 12 cm/sec |

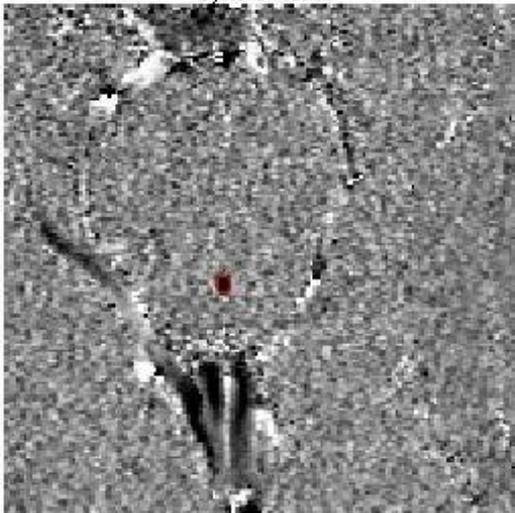
*Background corrected.

RESULTS:

| | | | |
|---------------|---------------------|---------------|--------------|
| Area | 3.1 mm ² | Sys Mean Vel. | 38.9 mm/sec |
| Stroke Volume | 26.3 uL/cc | Dia Mean Vel. | -35.5 mm/sec |



Systole Frame



Diastole Frame

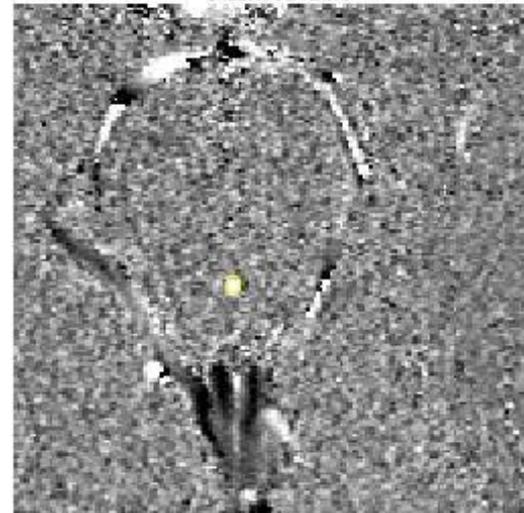


Abbildung 26: Beispiel für einen Aquädukt-Report bei einem 12jährigen gesunden Mädchen (oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; mitte: Flusswerte und Diagramme; unten: Phasenkontrastbilder mit Markierung des Aquädukts)

2.2.2. ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHE DATEN

Die ehemals frühgeborenen Kinder wurden zusätzlich zur magnetresonanztomographischen Untersuchung bezüglich ihrer kognitiven und motorischen Entwicklung getestet. Die Erhebung der entwicklungsdiagnostischen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Perinatalzentrum (Bereich Frühgeborenen-Nachsorge) am Klinikum Großhadern. Die testpsychologische Untersuchung wurde von einem Kinderpsychologen durchgeführt, die der Motorik erfolgte durch einen Pädiater. Die Untersucher waren bezüglich des genauen ehemaligen Gestationsalters zum Geburtszeitpunkt bei den entwicklungsneurologischen Testungen verblindet. Aus organisatorischen Gründen konnte die entwicklungsneurologische Untersuchung nicht in allen Fällen am selben Tag wie die MRT-Untersuchung stattfinden. Acht Frühgeborene wurden innerhalb von fünf Wochen, drei Frühgeborene innerhalb von drei Monaten, ein Frühgeborenes innerhalb von vier Monaten und ein Frühgeborenes innerhalb von acht Monaten vor oder nach der MRT-Untersuchung getestet.

Der Status der motorischen Entwicklung wurde durch den LOS-KF 18 und den GMFCS erfasst. Zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde mit dem HAWIK IV ein Gesamt-Intelligenzquotient ermittelt. Die Interpretation des Intelligenzniveaus wurde anhand der Standardabweichung definiert als:

- weit unterdurchschnittlich für Gesamt-IQ 55-69
- unterdurchschnittlich für Gesamt-IQ 70-84
- durchschnittlich für Gesamt-IQ 85-114
- überdurchschnittlich für Gesamt-IQ 115-129
- weit überdurchschnittlich für Gesamt-IQ >130.

Als Anhaltspunkt für eine Langzeitprognose wurden die Einzelergebnisse der entwicklungsneurologischen Untersuchungen zu einer Gesamtbeurteilung zusammengefasst. Dies erfolgte durch eine entwicklungsneurologisch erfahrene pädiatrische Oberärztin der Neonatologie der Frauenklinik im Klinikum Großhadern, Dr. Susanne Herber-Jonat. In die Einschätzung der Gesamtbeurteilung ging neben den Testergebnissen aus HAWIK IV, LOS-KF 18 und GMFCS auch ein allgemeiner körperlicher Untersuchungsbefund mit Schwerpunkt auf dem neurologischen Status des Kindes ein. Die Langzeitentwicklung wurde wie folgt definiert:

- Schwere Beeinträchtigung bei Vorliegen entweder einer stark auffälligen neurologischen Untersuchung in Zusammenhang mit GMFCS > 2 oder einer Abweichung des Gesamt-IQ um mehr als 3 Standardabweichungen nach unten
- Moderate Beeinträchtigung bei Vorliegen entweder einer auffälligen neurologischen Untersuchung in Zusammenhang mit GMFCS = 2 oder eines Gesamt-IQ zwischen 2 und 3 Standardabweichungen nach unten
- Milde Beeinträchtigung bei Vorliegen entweder einer auffälligen neurologischen Untersuchung in Zusammenhang mit GMFCS = 1 oder eines Gesamt-IQ zwischen 1 und 2 oder gleich 1 Standardabweichung nach unten
- Unauffällige Entwicklung bei Vorliegen einer normalen neurologischen Untersuchung in Zusammenhang mit GMFCS = 1 und einem Gesamt-IQ innerhalb einer Standardabweichung.

Da zerebrale Blutungen bei Frühgeborenen eine zentrale Rolle in der Genese von entwicklungsneurologischen Störungen spielen, wurde den Krankenakten der 13 frühgeborenen Kindern dieser Studie entnommen, ob eine Hirnblutung aufgetreten war, und wenn ja, der maximale Grad der Hirnblutung sowie ihr Zeitpunkt.

2.2.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung aller gewonnenen Daten erfolgte mit Excel (Microsoft Office 2007) und R 2.10.0 für Windows (R Development Core Team, Vienna, Austria).

Für die Berechnung aller angegebenen Mediane und Interquartilsabstände wurden jeweils nur die Auswertungen eines Readers berücksichtigt (Reader 1 bei allen Blut- und Liquorflussparametern), selbiges gilt für die erstellten Boxplots. Für alle graphischen Darstellungen von Blut- und Liquorflussparametern über den Altersverlauf oder im Vergleich zwischen Frühgeborenen und gleichaltrigen Kontrollen wurden ebenfalls nur die Auswertungen von Reader 1 verwendet. In diesen Abbildungen wurden zusätzlich die einzelnen Messpunkte mittels einer lokal gewichteten Regressionsfunktion (Locally Weighted Scatterplot Smoother – LOWESS) in einem Kurvenverlauf dargestellt; der Glättungsfaktor betrug – angepasst an die Datenstreuung – 0,8 für Messpunkte von gesunden Kindern und 1,3 für Daten von Frühgeborenen.

Um den Effekt von Alter, Geschlecht, Gliosen oder Frühgeburt auf einen Parameter zu berechnen, wurde mit einem linearen Mixed-Effects Model eine Regressionsanalyse durchgeführt, in das – sofern für die Werte vorhanden – beide Reader mit einbezogen wurden. Die daraus resultierenden Regressionskoeffizienten wurden gegen Null anhand

des t-Tests berechnet. Das Signifikanzniveau des p-Werts für diesen t-Test wurde für $> 0,050$ als nicht signifikant und für $\leq 0,050$ als signifikant definiert. Alle statistischen Vergleiche sind zweiseitig, und aufgrund der zur Stichprobengröße relativ großen Anzahl an überprüften Hypothesen wurden anstelle einer reinen Signifikanzbeurteilung auf 5%-Niveau zusätzlich die numerischen p-Werte angegeben.

Um die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen beiden Auswertern zu quantifizieren, wurden der Konkordanz-Korrelationskoeffizient [54] und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1. FLAIR-SEQUENZ

3.1.1. GESUNDE KINDER

Unter den 27 gesunden Kindern fanden sich in fünf Fällen Gliosen minimaler Ausprägung. Drei dieser Kinder gehörten zur Kontrollgruppe der 6-10jährigen. Die Lage der Gliosen war in zwei Fällen subkortikal und in einem Fall periventrikulär mit minimalen eckig-kantigen Ausziehungen der Seitenventrikel (Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29). Die anderen beiden Kinder mit Gliosen gehörten zur Gruppe der 10-12jährigen. Die Lage der Gliosen war jeweils periventrikulär mit minimaler visueller Erweiterung der Seitenventrikel und bei einem der beiden Kinder zusätzlich mit minimalen eckig-kantigen Ausziehungen der Seitenventrikel (Abbildung 30, Abbildung 31).

Zur Gruppe der 3-5jährigen gesunden Kinder ist anzumerken, dass bei einem 5jährigen Kind die Befundung hinsichtlich Gliosen in Zusammenhang mit PVL-typischen Veränderungen nur eingeschränkt möglich war, da aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der Untersuchung auf Wunsch des Kindes keine FLAIR-Sequenz angefertigt werden konnte. In der MPRAGE-Sequenz zeigten sich keine Auffälligkeiten, jedoch sind Schädigungen minimaler und geringgradiger Ausprägung, die mit der MPRAGE-Sequenz nicht detektiert werden können, nicht sicher auszuschließen.

Residuale Blutabbauprodukte oder Zeichen eines Hydrozephalus wurden nicht gesehen, ebenso keine Ausdünnung des Balkens (in der MPRAGE-Sequenz). Bei einem 8jährigen Kind fand sich als Zufallsbefund eine retrocerebelläre Arachnoidalzyste ohne Kompressionszeichen.

Der t-Test zeigte innerhalb der Kohorte aller gesunden Kinder unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern keinen signifikanten Effekt der Gliosen auf den intrakraniellen Compliance-Index (ICCI), den intrakraniellen Druck (MRICP) oder den intraventrikulären Compliance-Index (IVCI).

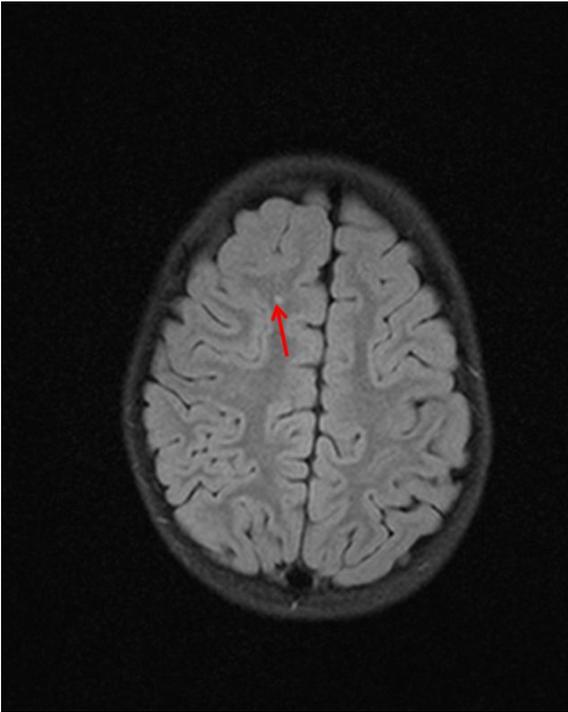


Abbildung 27: Gliose subkortikal rechts bei einem 8jährigen gesunden Mädchen (siehe Pfeil)

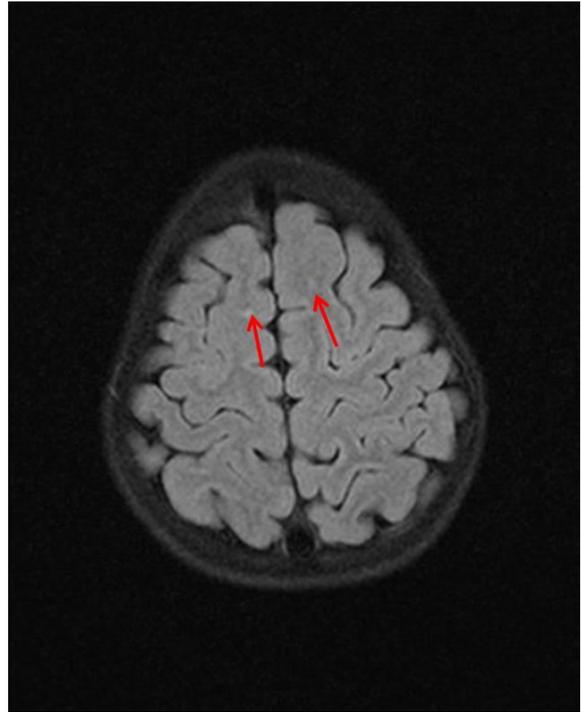


Abbildung 28: Gliosen subkortikal bilateral bei einem 9jährigen gesunden Mädchen (siehe Pfeile)

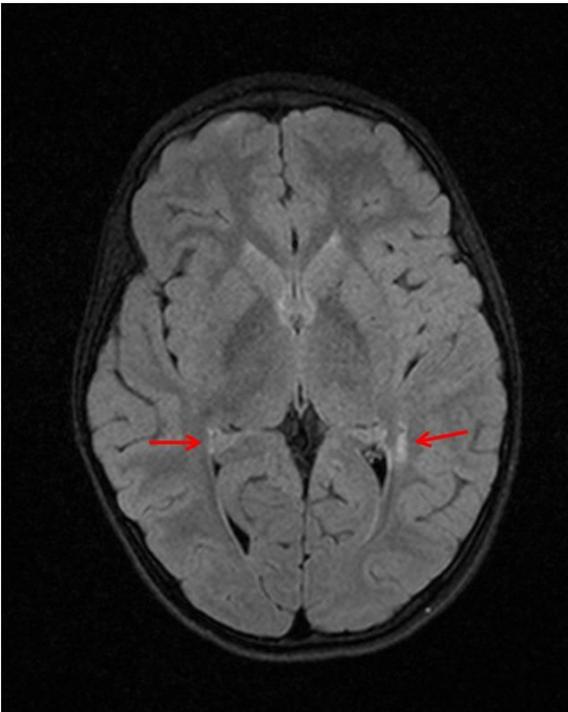


Abbildung 29: Gliosen periventrikulär bilateral bei einem 9jährigen gesunden Mädchen (siehe Pfeile)



Abbildung 30: Gliose periventrikulär links bei einem 10jährigen gesunden Buben (siehe Pfeil)

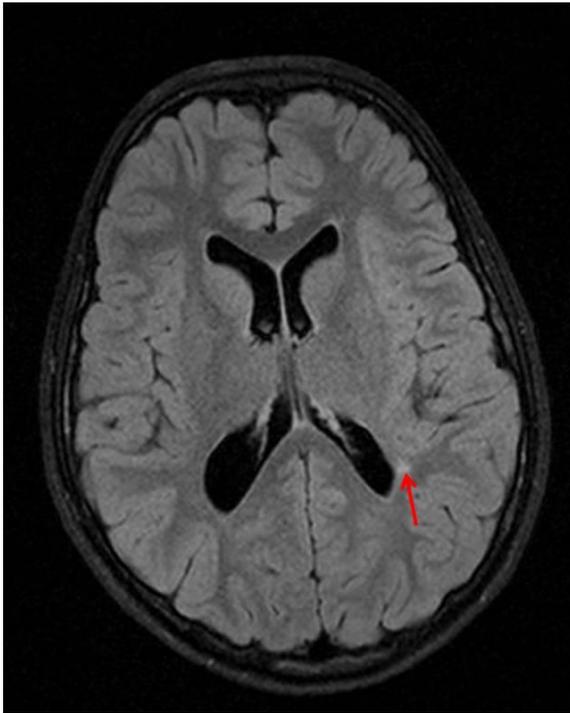


Abbildung 31: Gliose periventrikulär links bei einem 11jährigen gesunden Buben (siehe Pfeil)

3.1.2. FRÜHGEBORENE

Unter den 13 ehemals extrem Frühgeborenen fanden sich bei zwei Kindern Gliosen geringgradiger Ausprägung, sowohl im tiefen Marklager als auch subkortikal (Abbildung 32, Abbildung 33). Bei einem weiteren Kind zeigten sich minimale eckig-kantig konfigurierte Ausziehungen an den Hinterhörnern der Seitenventrikel (ohne Gliosen). Bei diesem Kind, sowie fünf weiteren (darunter eines der beiden Kinder mit Gliosen) waren die Seitenventrikel minimal erweitert. Abbildung 34 zeigt als Beispiel vergrößerte Seitenventrikel bei einem ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu einem Normalbefund bei einem gleichaltrigen gesunden Kind in Abbildung 35. Die Erweiterung der Seitenventrikel zeigt sich insbesondere durch etwas plump konfigurierte Vorder- und Hinterhörner. Bei einem Kind mit erweiterten Seitenventrikeln fand sich eine minimale periisthmische Ausdünnung des Balkens (in der MPRAGE-Sequenz, Abbildung 36; zum Vergleich ein Normalbefund eines gleichaltrigen gesunden Kindes in Abbildung 37). Residuale Blutabbauprodukte oder Zeichen eines Hydrozephalus wurden nicht gesehen. Bei einem 9jährigen Kind fand sich nebenbefundlich eine retrocerebelläre Arachnoidalzyste ohne Kompressionszeichen.

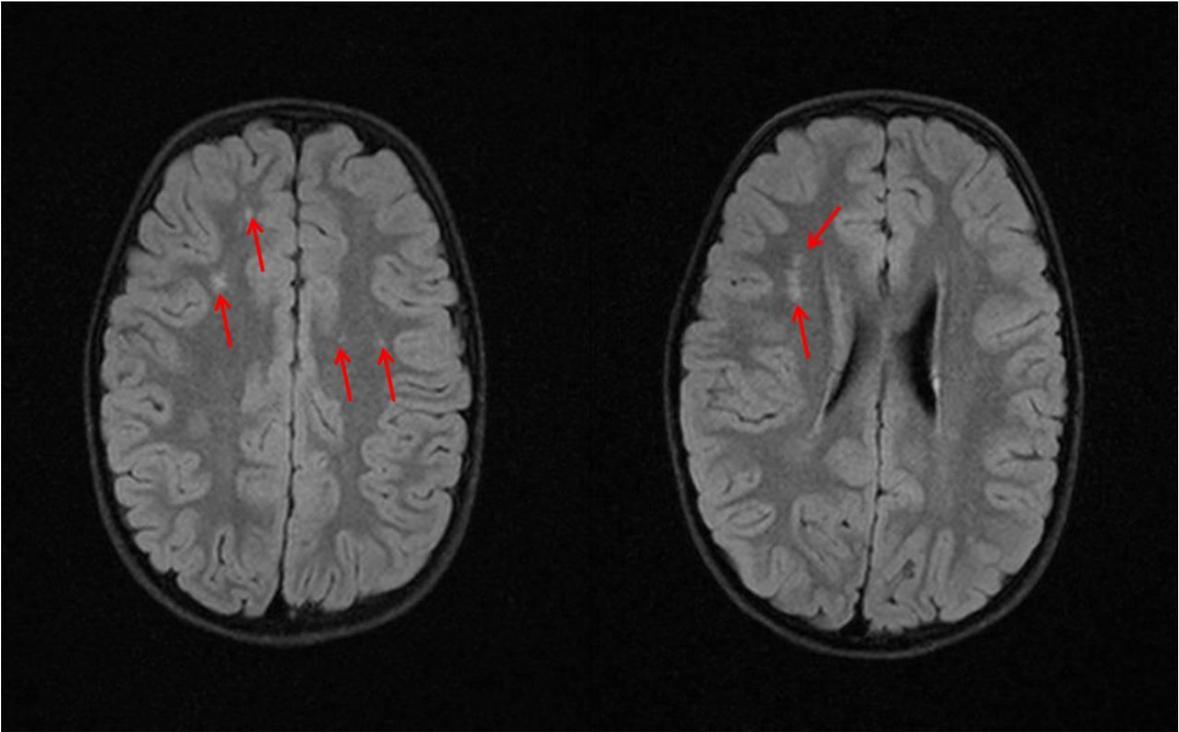


Abbildung 32: Gliosen subkortikal bilateral und im tiefen Marklager rechts bei einem 8jährigen frühgeborenen Mädchen (siehe Pfeile)

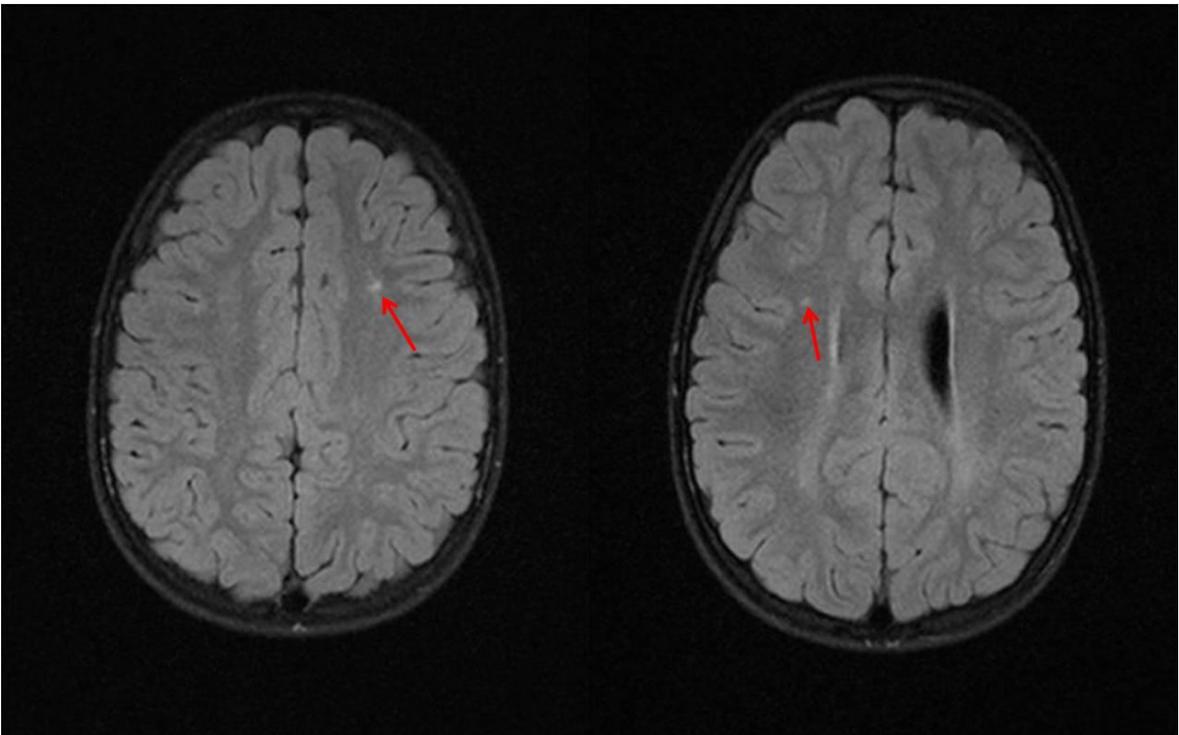


Abbildung 33: Gliosen subkortikal links und im tiefen Marklager rechts bei einem 8jährigen frühgeborenen Buben (siehe Pfeile)

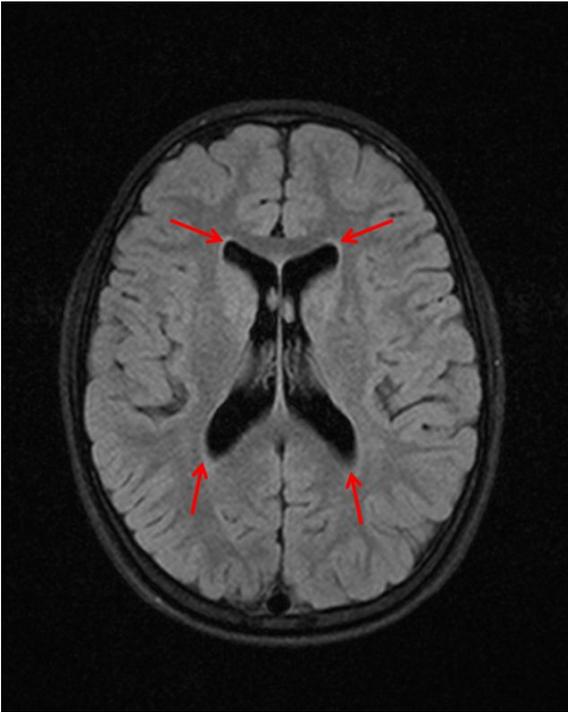


Abbildung 34: visuelle Erweiterung der Seitenventrikel bei einem 9jährigen frühgeborenen Mädchen (siehe Pfeile)

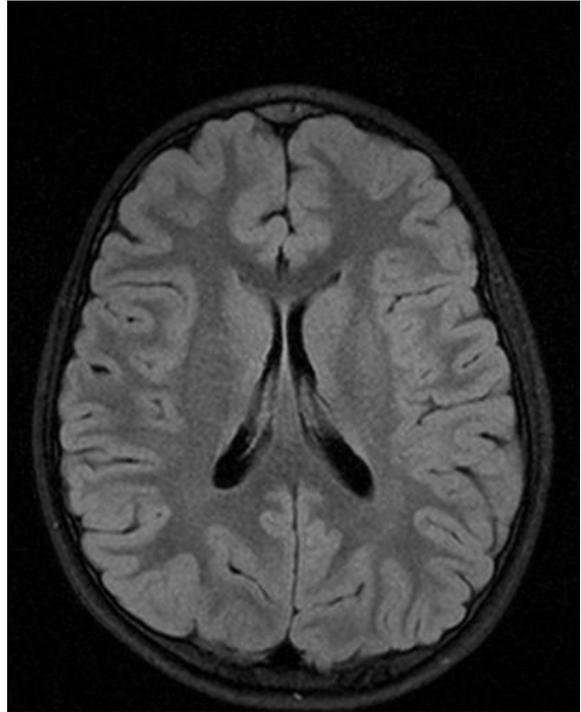


Abbildung 35: Normalbefund der Seitenventrikel bei einem 9jährigen gesunden Mädchen

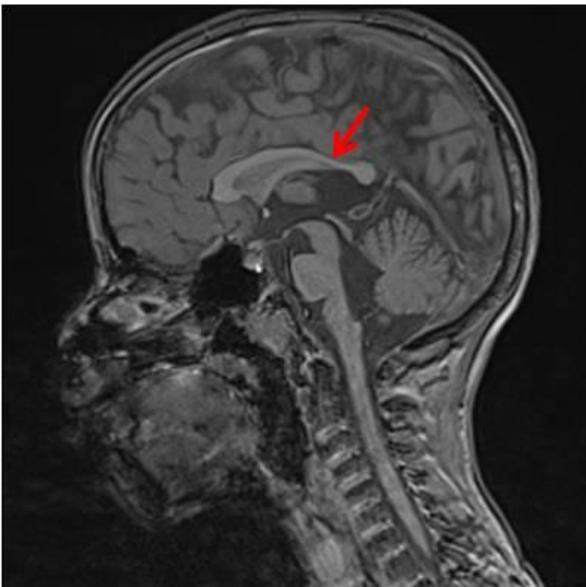


Abbildung 36: periisthmische Ausdünnung des Balkens bei einem 7jährigen frühgeborenen Mädchen (siehe Pfeil)

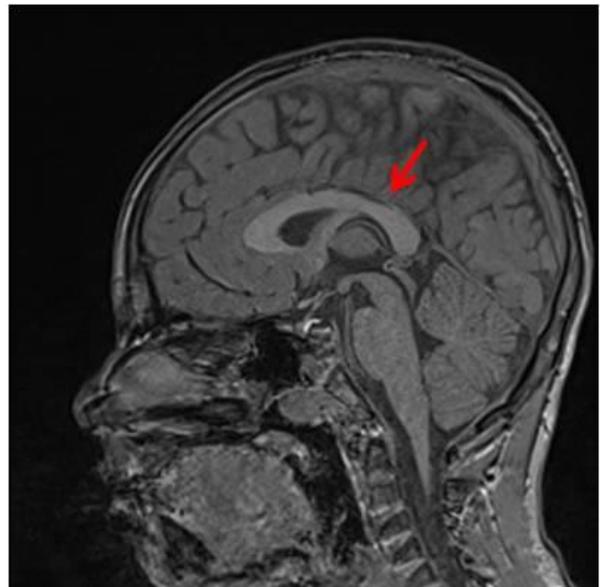


Abbildung 37: Normalbefund der periisthmischen Region bei einem 7jährigen gesunden Buben (siehe Pfeil)

Der t-Test ergab für das Frühgeborenen- und altersgematchte Kontrollkollektiv unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern keinen signifikanten Effekt der Gliosen auf den intrakraniellen Compliance-Index (ICCI), den intrakraniellen Druck (MRICP), oder den intraventrikulären Compliance-Index (IVCI).

3.2. VOLUMETRIE

3.2.1. GESUNDE KINDER

In Tabelle 3 sind die Volumina der Gehirnschubstanz der gesunden Kollektive differenziert nach grauer und weißer Substanz bei den gesunden Kindern. In sieben Fällen war der Schädel in der MPRAGE-Sequenz seitlich und/oder am oberen Rand nicht komplett abgebildet. Da die Volumina (insbesondere der grauen) Gehirnschubstanz daher nicht vollständig erfasst werden konnten, wurden die Werte dieser Kinder aus der Statistik ausgeschlossen. Die verbleibende Anzahl an Probanden beträgt n=20 (Tabelle 3).

| Parameter | | 3-5J (n=4) | 6-10J (n=12) | 10-12J (n=4) | 3-12J (n=20) |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Graue Substanz (cm ³) | Median | 679 | 702 | 677 | 686 |
| | Interquartilsabstand | 55 | 90 | 20 | 74 |
| Weiße Substanz (cm ³) | Median | 516 | 538 | 563 | 536 |
| | Interquartilsabstand | 38 | 62 | 38 | 60 |
| Gesamtvolumen (cm ³) | Median | 1191 | 1226 | 1240 | 1230 |
| | Interquartilsabstand | 88 | 98 | 53 | 115 |

Tabelle 3: Volumina der Gehirnschubstanz der gesunden Kinder

Alter und Geschlecht zeigten im t-Test keinen signifikanten Einfluss auf den Anteil an grauer Substanz, weißer Substanz oder die Gesamthirnmasse.

Tabelle 4 beschreibt die Ventrikelvolumina der gesunden Kinder.

| Parameter | | 3-5J (n=5) | 6-10J (n=16) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=27) |
|---------------------------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Seitenventrikel (cm ³) | Median | 11,26* | 11,89* | 18,85* | 12,84 |
| | Interquartilsabstand | 3,06 | 6,92 | 4,40 | 7,64 |
| 3. Ventrikel (cm ³) | Median | 0,80* | 0,72* | 0,78* | 0,78 |
| | Interquartilsabstand | 0,29 | 0,48 | 0,19 | 0,39 |
| Aquädukt (cm ³) | Median | 0,09 | 0,09 | 0,10 | 0,09 |
| | Interquartilsabstand | 0,02 | 0,03 | 0,05 | 0,03 |

| Parameter | | 3-5J (n=5) | 6-10J (n=16) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=27) |
|--|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 4. Ventrikel (cm ³) | Median | 1,55* | 1,20* | 1,36* | 1,30 |
| | Interquartilsabstand | 0,54 | 0,58 | 0,66 | 0,73 |
| Ventrikel gesamt (cm ³) | Median | 12,90* | 13,83* | 21,12* | 15,13 |
| | Interquartilsabstand | 3,03 | 7,79 | 3,35 | 8,64 |

Tabelle 4: Ventrikelvolumina der gesunden Kinder (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Der t-Test zeigte im Sinne einer steigenden Ventrikelgröße pro Altersstufe von einem Jahr unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Größe der lateralen Ventrikel (p-Wert <0,001), des dritten Ventrikels (p-Wert 0,014), des vierten Ventrikels (p-Wert 0,017) und die Gesamtventrikelgröße (p-Wert <0,001).

3.2.2. FRÜHGEBORENE

In Tabelle 5 sind die Volumina der Gehirnschubstanz der ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zur altersgematchten Kontrollgruppe aufgelistet. Bei einem Frühgeborenen war die MPRAGE-Sequenz an der Oberkante abgeschnitten, so dass die Werte dieses Kindes aus der Statistik ausgeschlossen wurden. Die verbleibende Anzahl an Probanden beträgt n=12 (Tabelle 5).

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=12) | Kontrollen 6-10J (n=12) |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Graue Substanz (cm ³) | Median | 657 | 702 |
| | Interquartilsabstand | 89 | 90 |
| Weiße Substanz (cm ³) | Median | 475 | 538 |
| | Interquartilsabstand | 86 | 62 |
| Gesamtvolumen (cm ³) | Median | 1133 | 1226 |
| | Interquartilsabstand | 122 | 98 |

Tabelle 5: Volumina der Gehirnschubstanz der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen

Im Vergleich der Frühgeborenen mit den gleichaltrigen Kontrollen zeigte der t-Test unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht keinen signifikanten Unterschied im Anteil der grauen bzw. weißen Gehirnschubstanz sowie der Gesamthirnschubstanz, jedoch einen signifikanten Einfluss des Geschlechts (p-Wert 0,044 für graue Substanz, 0,027 für weiße Substanz und 0,012 für Gesamtschubstanz) und des Alters auf das Gehirnvolumen; pro Altersstufe von einem Jahr steigt das Volumen an grauer (p-Wert 0,001), weißer (p-Wert <0,001) sowie der Gesamt-Schubstanz (p-Wert <0,001). Innerhalb dieser beiden Kollektive fand sich kein signifikanter Effekt der Gesamthirnschubstanz auf den tCBF oder nCBF.

Tabelle 6 beschreibt die Ventrikelvolumina der Frühgeborenen im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen. Der t-Test ergab unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht signifikant größere laterale Ventrikel, dritte und vierte Ventrikel sowie Gesamtventrikelgrößen (p-Wert jeweils <0,001), nicht aber Aquäduktvolumina, bei den Frühgeborenen.

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=13) | Kontrollen 6-10J (n=16) |
|--|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Seitenventrikel (cm ³) | Median | 20,05* | 11,89* |
| | Interquartilsabstand | 15,37 | 6,92 |
| 3. Ventrikel (cm ³) | Median | 1,47* | 0,72* |
| | Interquartilsabstand | 0,49 | 0,48 |
| Aquädukt (cm ³) | Median | 0,10 | 0,09 |
| | Interquartilsabstand | 0,06 | 0,03 |
| 4. Ventrikel (cm ³) | Median | 2,18* | 1,20* |
| | Interquartilsabstand | 0,55 | 0,58 |
| Ventrikel gesamt (cm ³) | Median | 23,80* | 13,83* |
| | Interquartilsabstand | 15,32 | 7,79 |

Tabelle 6: Ventrikelvolumina der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Abbildung 38 und Abbildung 39 zeigen die Seitenventrikel- bzw. Gesamtventrikelvolumina der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen als Boxplots im Vergleich.

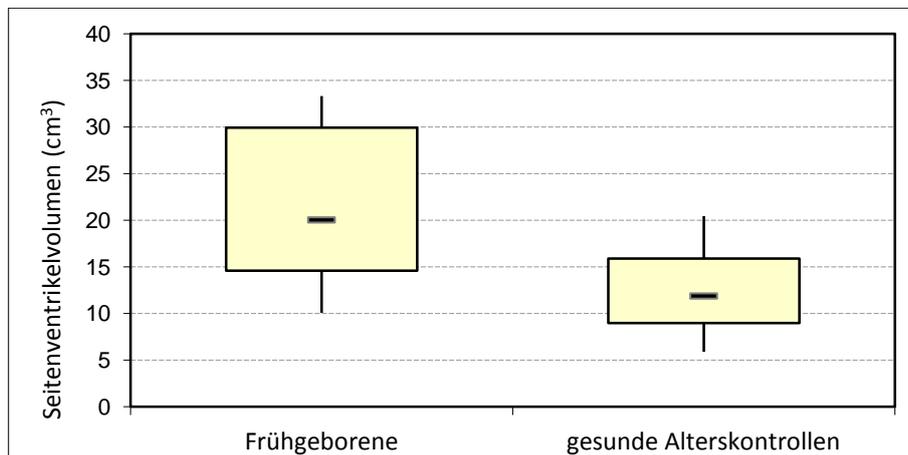


Abbildung 38: Seitenventrikelvolumina der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen im Vergleich

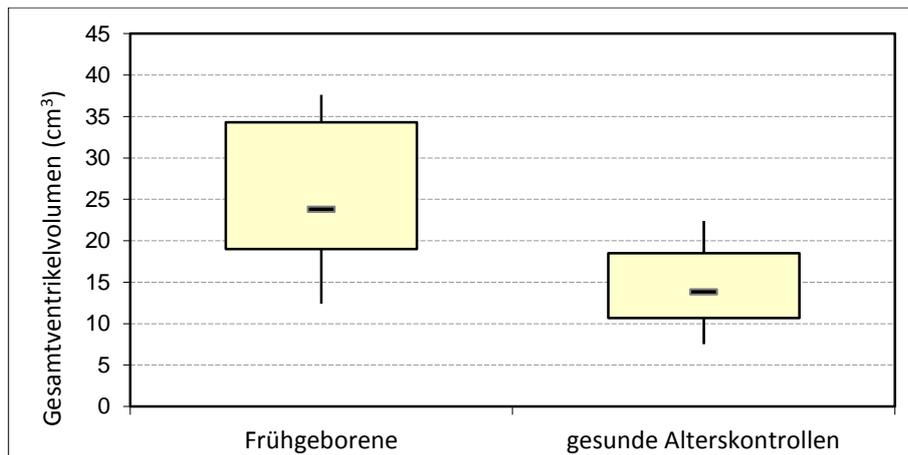


Abbildung 39: Gesamtventrikelvolumina der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen im Vergleich

3.3. INTRAKRANIELLE BLUT- UND LIQUORFLUSSPARAMETER

Bei 28 Kindern (70%), darunter 9 Frühgeborene und 19 Gesunde, wurde eine Dual-Sequenz erstellt. Bei 12 Kindern (30%), darunter 4 Frühgeborene und 8 Gesunde, wurden Single-Sequenzen erstellt.

3.3.1. GESUNDE KINDER

Im Folgenden sind die Kontrollwerte für die nicht-invasiv gemessenen Blut- und Liquorflussparameter der gesunden Kinder zusammengefasst (Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11). Zu Tabelle 7 sei angemerkt, dass der tCBF für alle Probanden errechnet werden konnte, die Fallzahl für den nCBF jedoch der Anzahl der auswertbaren Probanden bei der Volumetrie der Gehirns substanz entspricht (n = 20, siehe Tabelle 3).

| Parameter | | 3-5J (n=5) | 6-10J (n=16) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=27) |
|-----------------------|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| tCBF (ml/min) | Median | 1242 | 1187 | 1072 | 1174 |
| | Interquartilsabstand | 122 | 141 | 64 | 193 |
| nCBF (ml/min/100g) | | (n=4) | (n=12) | (n=4) | (n=20) |
| | Median | 131 | 118 | 117 | 118 |
| | Interquartilsabstand | 35 | 10 | 8 | 13 |

Tabelle 7: Arterielle Flussparameter der gesunden Kinder

Abbildung 40 und Abbildung 41 zeigen die gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung (tCBF) und die auf 100 Gramm Hirngewebe normalisierte arterielle Durchblutung (nCBF) im Altersverlauf.

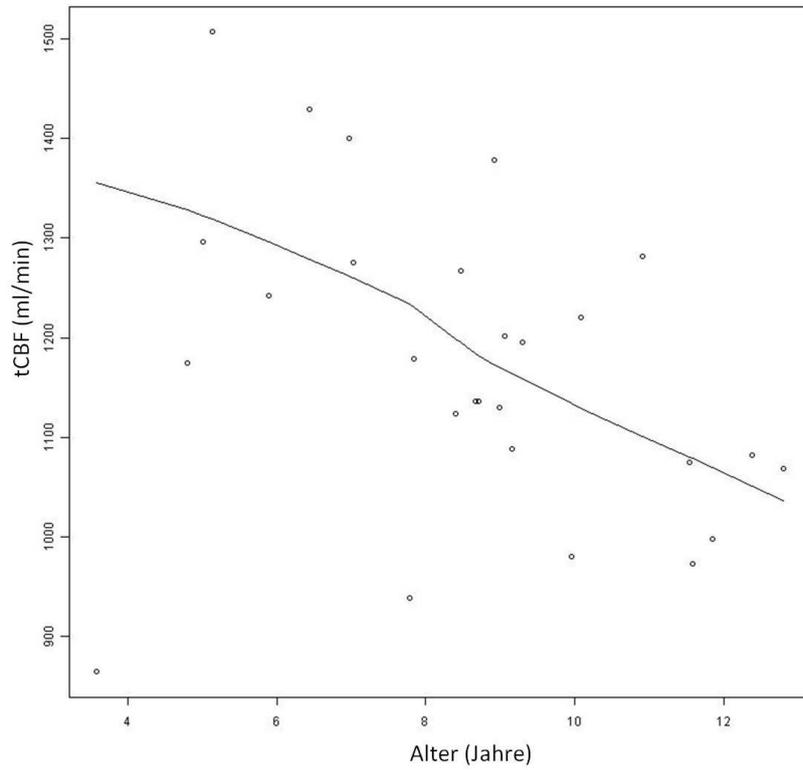


Abbildung 40: Gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung der gesunden Kinder im Altersverlauf

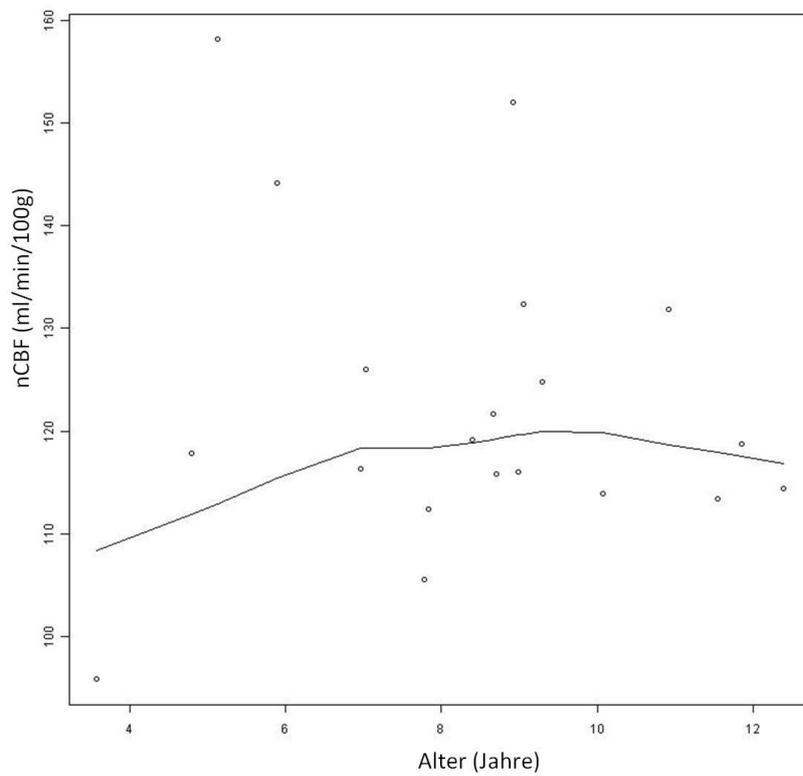


Abbildung 41: Normalisierte arterielle Durchblutung der gesunden Kinder im Altersverlauf

Bei einem 5jährigen sowie einem 8jährigen gesunden Kind konnten bei der Auswertung der Phasenkontrastmessungen des Blutflusses und des Liquorflusses auf Höhe C2 außer der gesamt-arteriellen zerebralen Durchblutung (tCBF) aufgrund von Pulsatilitätsartefakten keine weiteren Werte bestimmt werden. Die Anzahl der verbleibenden Probanden ist in Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 vermerkt.

| Parameter | | 3-5J (n=4) | 6-10J (n=15) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=25) |
|--------------|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| tJV (ml/min) | Median | 750 | 869 | 734 | 826 |
| | Interquartilsabstand | 224 | 241 | 134 | 237 |
| tVO (ml/min) | Median | 830 | 924 | 795 | 868 |
| | Interquartilsabstand | 123 | 190 | 141 | 228 |
| UMVOF (%) | Median | 35* | 23* | 24* | 26 |
| | Interquartilsabstand | 3 | 13 | 7 | 15 |
| SVF (%) | Median | 40 | 26 | 28 | 29 |
| | Interquartilsabstand | 5 | 18 | 9 | 17 |

Tabelle 8: Venöse Flussparameter der gesunden Kinder (Signifikanzen mit * hinterlegt)

| Parameter | | 3-5J (n=4) | 6-10J (n=15) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=25) |
|-----------------------------|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| CSF area (cm ²) | Median | 1,68 | 1,74 | 1,95 | 1,75 |
| | Interquartilsabstand | 0,60 | 0,24 | 0,35 | 0,40 |
| CSF sv (ml/cc) | Median | 1,04 | 0,79 | 0,84 | 0,80 |
| | Interquartilsabstand | 0,18 | 0,22 | 0,41 | 0,33 |

Tabelle 9: Liquorflussparameter der gesunden Kinder auf Höhe C2

| Parameter | | 3-5J (n=4) | 6-10J (n=15) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=25) |
|--------------|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| ICVC (ml) | Median | 1,12 | 0,65 | 0,76 | 0,77 |
| | Interquartilsabstand | 0,47 | 0,24 | 0,08 | 0,27 |
| PG (mmHg/cm) | Median | 0,105* | 0,084* | 0,057* | 0,084 |
| | Interquartilsabstand | 0,019 | 0,020 | 0,015 | 0,030 |
| ICCI | Median | 6,6 | 4,8 | 6,7 | 5,6 |
| | Interquartilsabstand | 1,9 | 1,5 | 2,9 | 2,5 |
| ICP (mmHg) | Median | 10,7 | 14,5 | 10,4 | 12,3 |
| | Interquartilsabstand | 3,0 | 3,8 | 4,3 | 5,1 |

Tabelle 10: Intrakranielles Volumen und intrakranieller Druck der gesunden Kinder (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Abbildung 42 und Abbildung 43 zeigen den intrakraniellen Compliance-Index (ICCI) und den intrakraniellen Druck (MRICP) der gesunden Kinder im Altersverlauf.

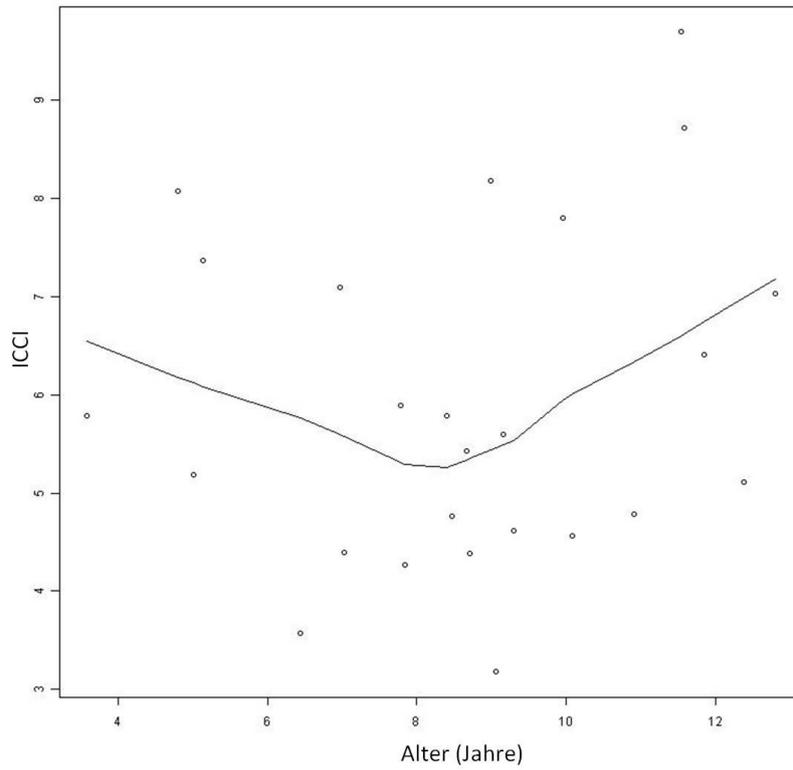


Abbildung 42: Intrakranieller Compliance-Index der gesunden Kinder im Altersverlauf

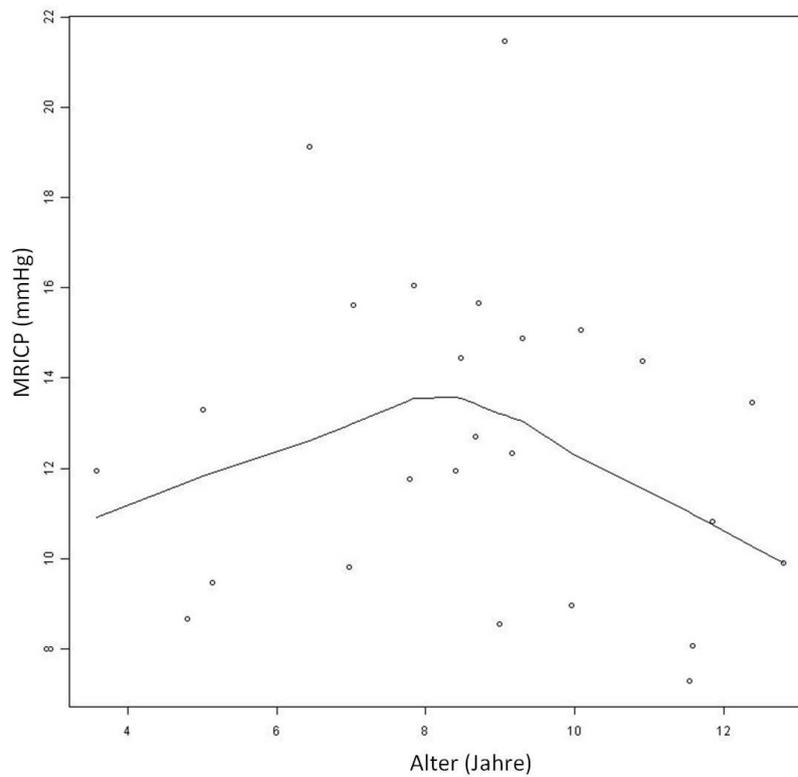


Abbildung 43: Intrakranieller Druck der gesunden Kinder im Altersverlauf

| Parameter | | 3-5J (n=5) | 6-10J (n=16) | 10-12J (n=6) | 3-12J (n=27) |
|----------------------------|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| AQ area (mm ²) | Median | 4,3 | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| | Interquartilsabstand | 0,9 | 1,7 | 1,6 | 1,4 |
| AQ sv (µl/cc) | Median | 30,70 | 23,35 | 27,65 | 26,30 |
| | Interquartilsabstand | 12,10 | 22,73 | 11,70 | 20,95 |
| IVCI | Median | 9,3 | 8,1 | 11,5 | 9,4 |
| | Interquartilsabstand | 1,1 | 3,8 | 2,6 | 3,5 |

Tabelle 11: Liquorflussparameter und Compliance der gesunden Kinder auf Höhe des Aquädukts

Der t-Test ergab unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf einen der in Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 oder Tabelle 11 angegebenen Parameter. Ein signifikanter Effekt des Alters zeigt sich nur auf den nicht-gemessenen venösen Ausstrom (UMVOF, p-Wert 0,046) und den Druckgradienten (PG, p-Wert 0,002); pro Lebensjahr sinken beide Werte.

3.3.2. FRÜHGEBORENE

Die folgenden Tabellen beschreiben die Werte für die Blut- und Liquorflussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe (Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16). Zu Tabelle 12 ist anzumerken, dass die Fallzahl für den nCBF der auswertbaren Probandenanzahl in Tabelle 5 entspricht (jeweils n = 12).

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=13) | Alterskontrollen 6-10J (n=16) |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| tCBF (ml/min) | Median | 1024* | 1187* |
| | Interquartilsabstand | 250 | 141 |
| nCBF (ml/min/100g) | | (n=12) | (n=12) |
| | Median | 115 | 118 |
| | Interquartilsabstand | 28 | 10 |

Tabelle 12: Arterielle Flussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Der t-Test ergab unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern eine signifikant erniedrigte gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung (tCBF) bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den gleichaltrigen Gesunden (p-Wert 0,025); für die normalisierte arterielle Durchblutung (nCBF) ergab sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 44 und Abbildung 45. Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde – diese Kodierung gilt auch für die folgenden Abbildungen in Kapitel 3.3.2).

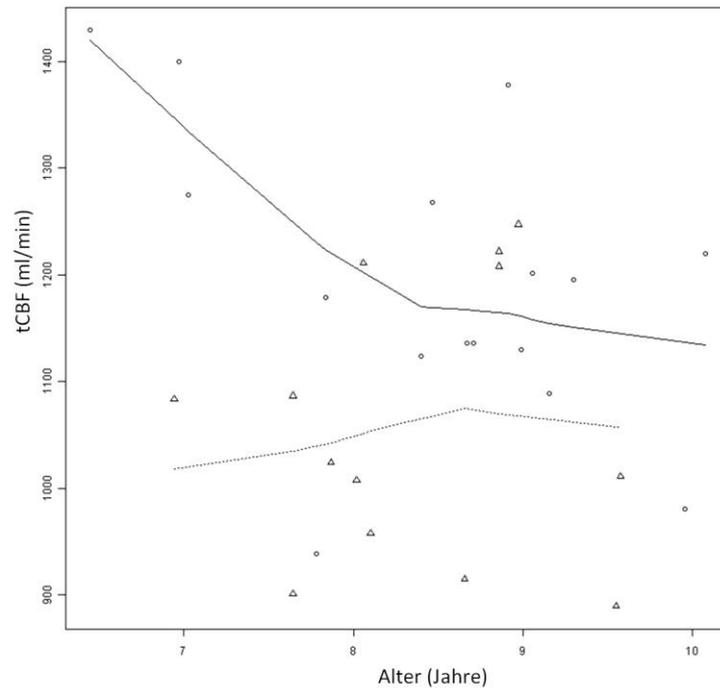


Abbildung 44: Gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

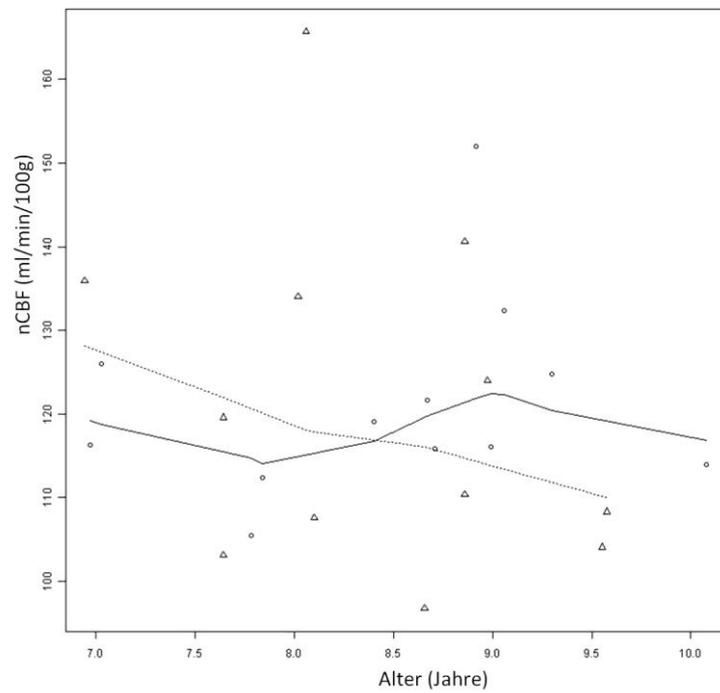


Abbildung 45: Normalisierte arterielle Durchblutung der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=13) | Alterskontrollen 6-10J (n=15) |
|-----------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| tJV (ml/min) | Median | 649* | 869* |
| | Interquartilsabstand | 136 | 241 |
| tVO (ml/min) | Median | 728* | 924* |
| | Interquartilsabstand | 63 | 190 |
| UMVOF (%) | Median | 27 | 23 |
| | Interquartilsabstand | 13 | 13 |
| SVF (%) | Median | 40* | 26* |
| | Interquartilsabstand | 10 | 18 |

Tabelle 13: Venöse Flussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Der t-Test ergab unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern eine signifikant niedrigere gesamt-juguläre (tJV, p-Wert 0,005) und gesamt-venöse (tVO, p-Wert 0,006) Ausstromrate bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Alterskontrollen, einen nicht signifikanten Unterschied im nicht-erfassten venösen Ausstrom (UMVOF), und einen signifikant höheren sekundären venösen Ausstrom (SVF, p-Wert 0,038) bei den Frühgeborenen (Abbildung 46 und Abbildung 47).

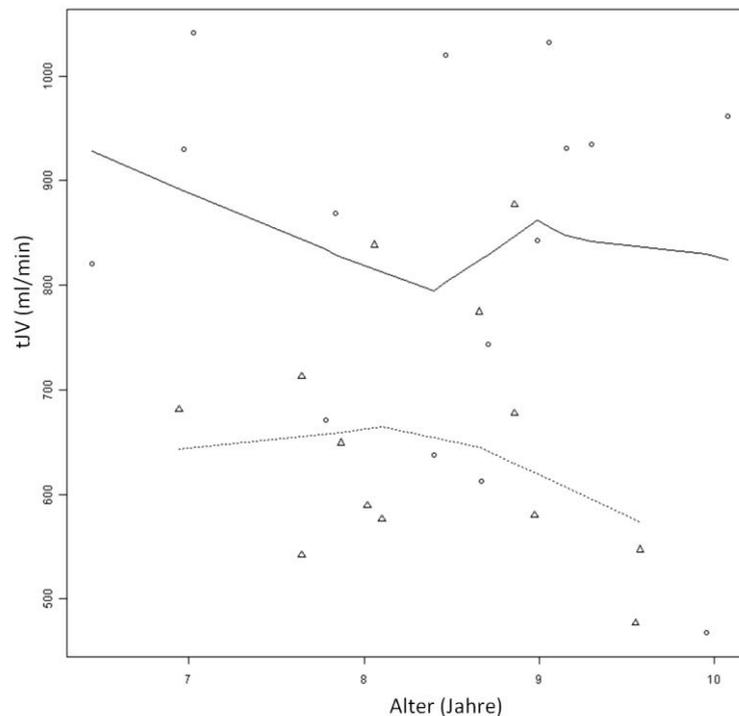


Abbildung 46: Juguläre Flussrate der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

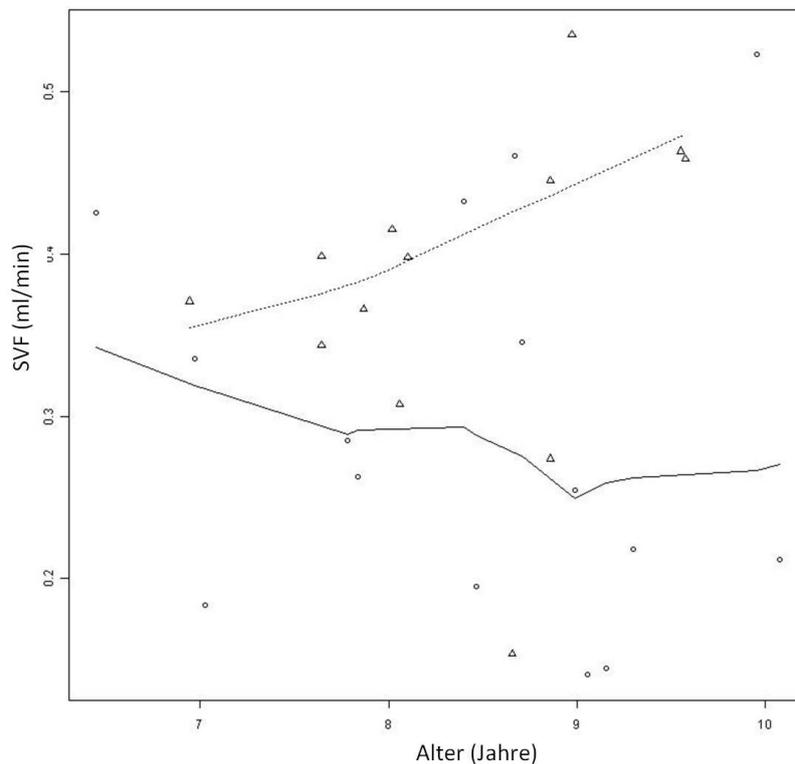


Abbildung 47: Sekundärer Ausstrom der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=13) | Alterskontrollen 6-10J (n=15) |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| CSF area (cm ²) | Median | 1,42* | 1,74* |
| | Interquartilsabstand | 0,40 | 0,24 |
| CSF sv (ml/cc) | Median | 0,62* | 0,79* |
| | Interquartilsabstand | 0,27 | 0,22 |

Tabelle 14: Liquorflussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen auf Höhe C2 (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Der t-Test ergab unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern eine signifikant niedrigere Querschnittsfläche des Liquorkanals (CSF area, p-Wert 0,023) und ein signifikant niedrigeres Schlagvolumen im Liquorfluss (CSF sv, p-Wert 0,033) bei den Frühgeborenen.

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=13) | Alterskontrollen 6-10J (n=15) |
|-----------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| ICVC (ml) | Median | 0,80 | 0,65 |
| | Interquartilsabstand | 0,27 | 0,24 |
| PG (mmHg/cm) | Median | 0,087 | 0,084 |
| | Interquartilsabstand | 0,035 | 0,020 |
| ICCI | Median | 7,9* | 4,8* |
| | Interquartilsabstand | 2,9 | 1,5 |
| ICP (mmHg) | Median | 8,8* | 14,5* |
| | Interquartilsabstand | 3,1 | 3,8 |

Tabelle 15: Intrakranielles Volumen und intrakranieller Druck der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Signifikanzen mit * hinterlegt)

Im t-Test gab es unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern keinen signifikanten Unterschied im ICVC und PG zwischen Frühgeborenen und gleichaltrigen Gesunden, jedoch war der intrakranielle Compliance-Index (ICCI) bei Frühgeborenen signifikant höher (p-Wert 0,001) und der intrakranielle Druck (MRICP) signifikant niedriger (p-Wert <0,001) (Abbildung 48, Abbildung 49, Abbildung 50 und Abbildung 51).

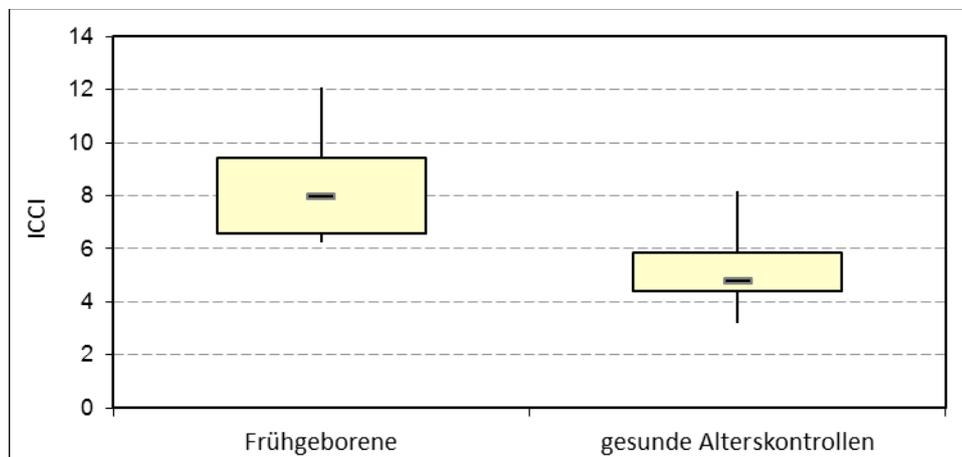


Abbildung 48: Boxplot zum Vergleich des ICCI der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen

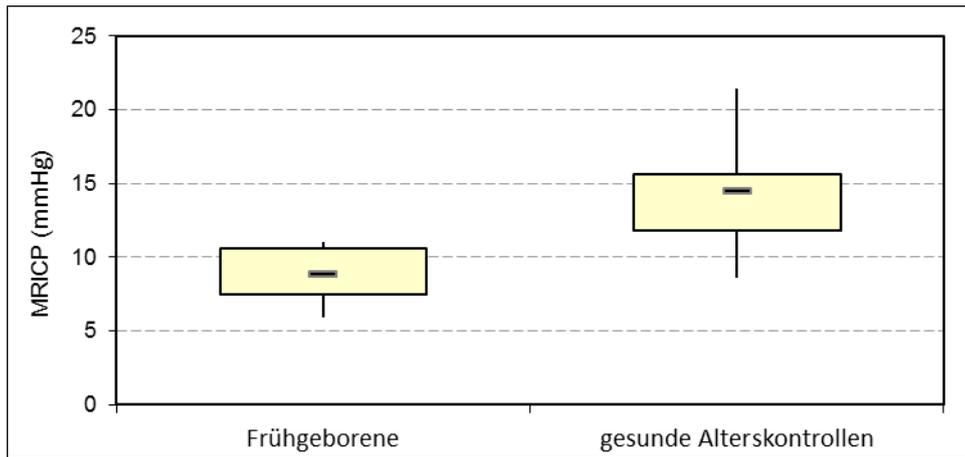


Abbildung 49: Boxplot zum Vergleich des MRICP der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen

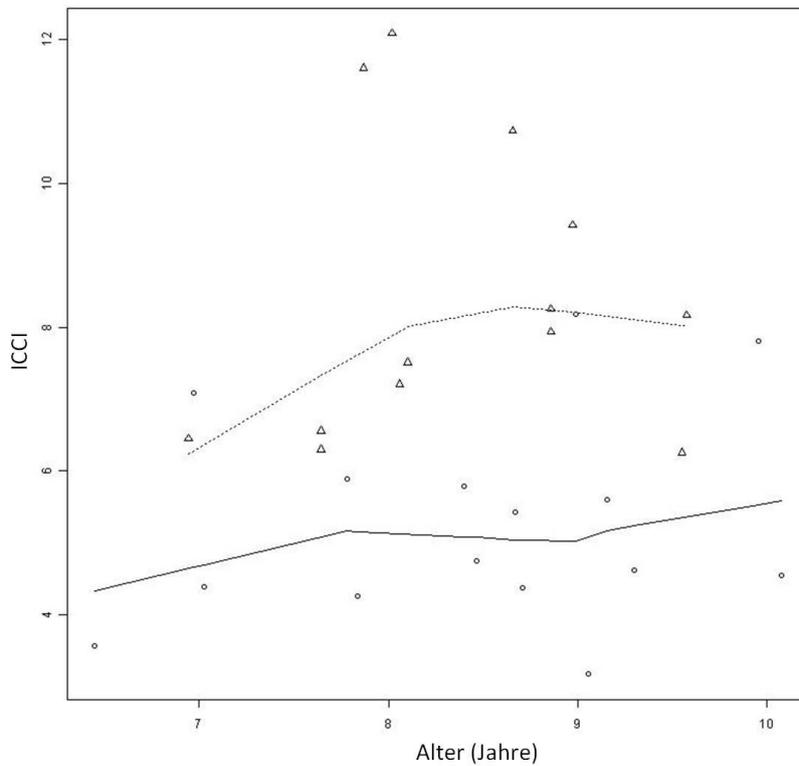


Abbildung 50: Intrakranielle Compliance der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

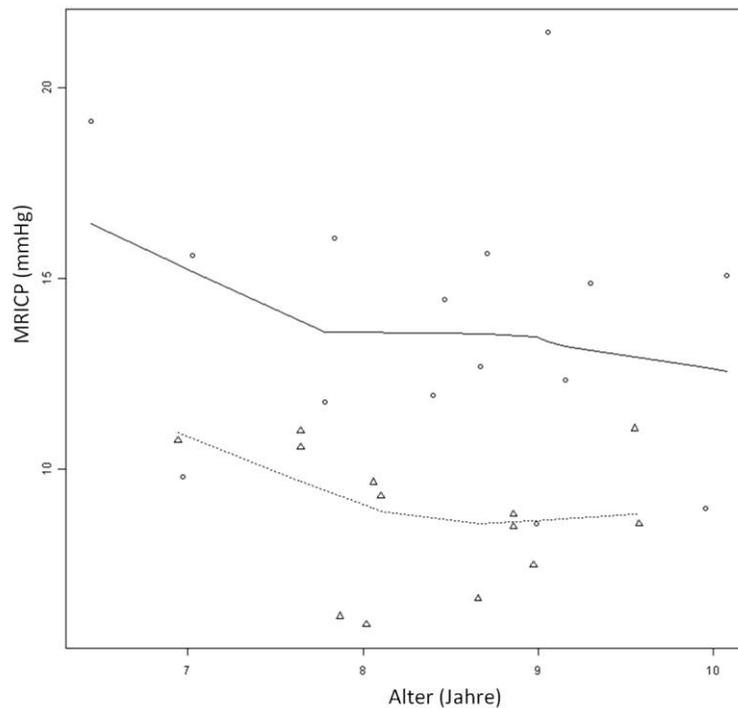


Abbildung 51: Intrakranieller Druck der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen (Δ und gestrichelte Linie = Frühgeborene, o und durchgezogene Linie = gleichaltrige Gesunde)

Die Aquäduktmessungen von vier Frühgeborenen wurden aus der Statistik ausgeschlossen, da eine Auswertbarkeit wegen nicht-korrigierbarer Alias in drei Fällen und eines EKG-Triggerfehlers mit falscher Herzfrequenz in einem Fall nicht möglich war. Die Anzahl der verbleibenden Probanden ist in Tabelle 16 vermerkt.

| Parameter | | Frühgeborene 6-9J (n=9) | Alterskontrollen 6-10J (n=16) |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|
| AQ area (mm ²) | Median | 5,1 | 4,0 |
| | Interquartilsabstand | 1,3 | 1,7 |
| AQ sv (μl/cc) | Median | 35,90 | 23,35 |
| | Interquartilsabstand | 23,00 | 22,73 |
| IVCI | Median | 9,7 | 8,1 |
| | Interquartilsabstand | 2,5 | 3,8 |

Tabelle 16: Liquorflussparameter und Compliance der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen auf Höhe des Aquädukts

Die Querschnittsfläche des Aquädukts (AQ area), das Schlagvolumen durch den Aquädukt (AQ sv) sowie der intraventrikuläre Compliance-Index (IVCI) der Frühgeborenen unterschieden sich im t-Test unter Einbeziehung von Alter, Geschlecht und beiden Readern von den gleichaltrigen Gesunden nicht signifikant.

Alter und Geschlecht hatten beim t-Test unter Berücksichtigung von beiden Readern auf keinen der in Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15 oder Tabelle 16 genannten Parameter einen signifikanten Einfluss innerhalb des Frühgeborenen- und gesunden Kontrollkollektivs.

3.3.3. INTEROBSERVER-VARIABILITÄT

In Tabelle 17 sind die Konkordanz-Korrelationskoeffizienten (CCC) für die Auswertungen von Reader 1 und 2 sowie das zugehörige 95%-Konfidenzintervall (LCL = lower confidence level, UCL = upper confidence level) aufgelistet. In die Berechnung gingen die Auswertungen aller Datensätze, abzüglich der zuvor genannten nicht auswertbaren Fälle ein.

| Parameter | CCC | LCL | UCL |
|-----------|------|------|------|
| tCBF | 0,87 | 0,77 | 0,93 |
| nCBF | 0,84 | 0,73 | 0,91 |
| tJV | 0,93 | 0,87 | 0,96 |
| tVO | 0,84 | 0,72 | 0,91 |
| UMVOF | 0,70 | 0,50 | 0,83 |
| SVF | 0,84 | 0,76 | 0,93 |
| CSF area | 0,80 | 0,66 | 0,88 |
| CSF sv | 0,98 | 0,96 | 0,99 |
| ICVC | 0,92 | 0,85 | 0,96 |
| PG | 0,96 | 0,92 | 0,98 |
| ICCI | 0,83 | 0,70 | 0,91 |
| ICP | 0,85 | 0,74 | 0,92 |
| AQ area | 0,87 | 0,78 | 0,92 |
| AQ sv | 0,99 | 0,98 | 1,00 |
| IVCI | 0,97 | 0,94 | 0,98 |

Tabelle 17: Konkordanz-Korrelationskoeffizient und 95%-Konfidenzintervall

3.4. ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE

Bei 7 von 13 Frühgeborenen (54%) waren in der Perinatalzeit zerebrale Blutungen aufgetreten. Das Ausmaß der Hirnblutung entsprach bei drei Kindern Grad 1 und bei vier Kindern Grad 2. Der Zeitpunkt der Blutung wurde anhand des Datums der sonographischen Diagnosestellung festgestellt, dies entsprach bei drei Kindern dem Tag der Geburt und bei einem Kind dem ersten Lebenstag. Bei drei Kindern ist der genaue Tag nicht mehr bestimmbar, er lag aber innerhalb der ersten Lebenswoche.

Bei Untersuchung der motorischen Entwicklung hatte keines der 13 Frühgeborenen Einschränkungen gemäß GMFCS, entsprechend einem Anteil von 100% für Stufe 1 in diesem Test. Nach Durchführung des LOS-KF 18 galten ein Kind als "gut entwickelt" (7,7%), sechs Kinder als "normal entwickelt" (46,2%) und sechs Kinder als "unter normal entwickelt" (46,2%). Die anteilige Verteilung ist in Abbildung 52 zusammengefasst (0 = hochentwickelt, 1 = gut entwickelt, 2 = normal entwickelt, 3 = unter normal entwickelt und 4 = behindert).

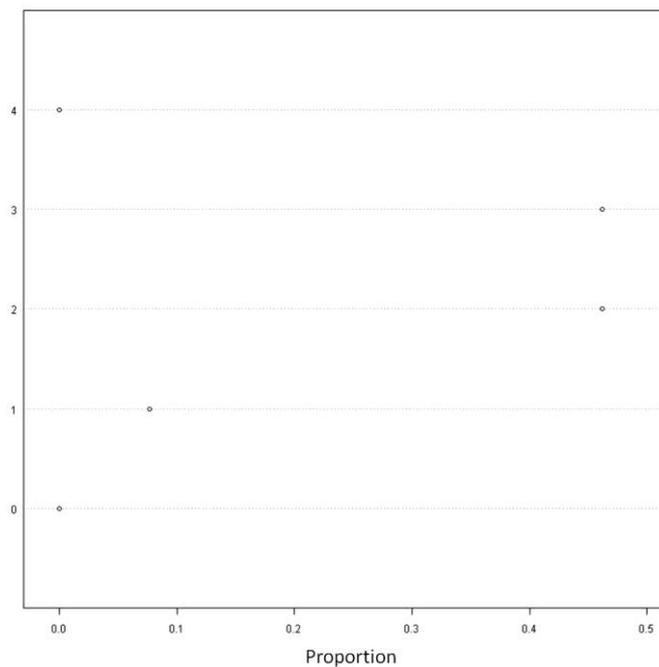


Abbildung 52: LOS-KF 18

Der mit dem HAWIK IV ermittelte Gesamt-IQ liegt für alle Kinder gleichmäßig verteilt zwischen 77 und 102 IQ-Punkten. Die Dichteverteilung der IQ-Werte entlang der Gaußschen Normalverteilung ist in Abbildung 53 dargestellt. Gemäß der Interpretation anhand der Standardabweichung entsprechen demnach neun Kinder (69,2%) dem Durchschnitt, vier Kinder (30,8%) sind unterdurchschnittlich intelligent.

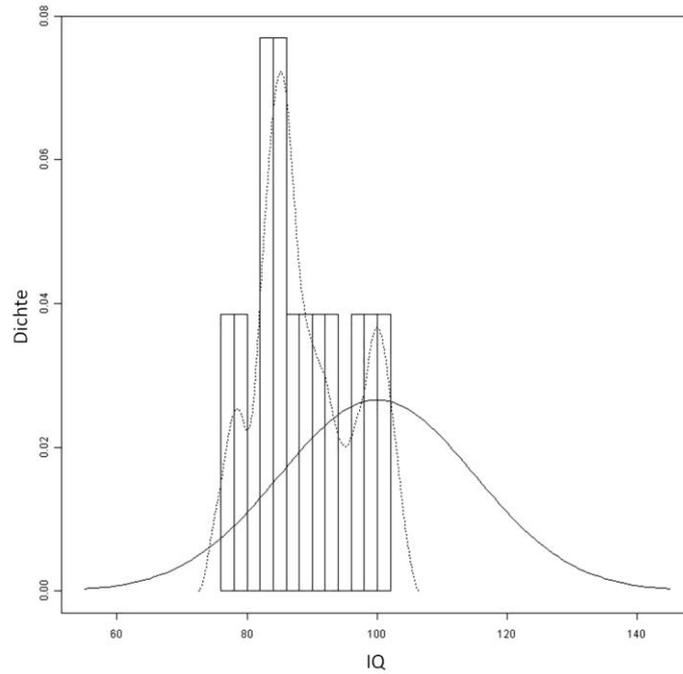


Abbildung 53: Dichteverteilung des Gesamt-IQ

In der Gesamtbeurteilung wurden neun Kinder als unauffällig entwickelt (69,2%) und vier Kinder als leicht beeinträchtigt (30,8%) eingestuft (Abbildung 54. 0 = unauffällige Entwicklung, 1 = leichte Beeinträchtigung, 2 = moderate Beeinträchtigung, 3 = schwere Beeinträchtigung).

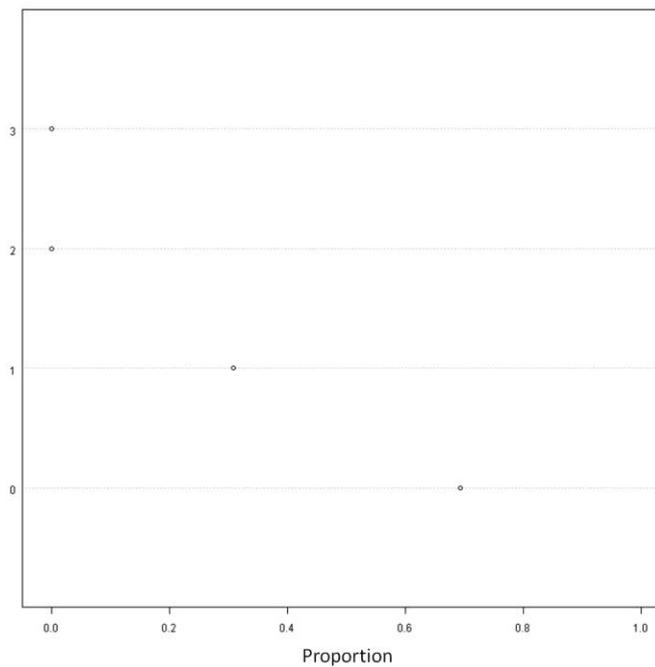


Abbildung 54: Gesamtbeurteilung

4. DISKUSSION

4.1. ENTWICKLUNGSNEUROLOGIE

4.1.1. VERGLEICHBARKEIT ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHER STUDIEN

Studien zum entwicklungsneurologischen Outcome extrem frühgeborener Kinder sind aufgrund der zu erfassenden, oft komplexen, kombinierten Morbidität nur sehr schwer vergleichbar. Unterschiede im Studiendesign und der Methodik schränken die gegenüberstellende Interpretation von Studienergebnissen ein. Für eine exakte Bewertung der neurologischen Langzeitentwicklung spielen eine Vielzahl von variablen Faktoren, diagnostischen Möglichkeiten und Kriterien eine entscheidende Rolle. [51, 102]

Aus den zahlreichen möglichen Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich in der Literatur im Vergleich verschiedener Studien in Größe, Struktur und Aussagekraft sehr ungleiche Probandenpopulationen, beginnend mit einer sehr inhomogenen Altersverteilung der rekrutierten Kohorten. Die meist unterschiedliche Zusammenfassung verschiedener Altersgruppen und Geburtenjahrgänge steht in Zusammenhang mit der unstandardisierten Definition des "Langzeit"-Outcomes. Diesem Begriff werden sehr unterschiedliche Altersmediane und -mittelwerte aus Populationen von Kleinkindern, Kindergartenkindern, Grundschulkindern oder älteren Schulkindern zugrunde gelegt. Problematisch ist desweiteren die mangelhafte Standardisierung in der Auswahl der angewandten diagnostischen Tests, Referenznormen, Outcomeparameter und insbesondere der Anwendung des Begriffs der "Behinderung". [46, 51, 64, 81, 102] Entwicklungsneurologische Outcomes frühgeborener Kinder werden fast immer als mild, moderat oder schwer eingestuft; die Beurteilung des Ausmaßes variiert jedoch von Studie zu Studie je nach ihrer Definition und nicht immer liegt ihr eine ganzheitliche Testung zugrunde. [64, 81] Standardisierte Beurteilungskriterien in entwicklungsneurologischen Studien sind für einen sinnvollen Vergleich der Outcomes Frühgeborener jedoch dringend nötig.

Für Studien über extrem Frühgeborene ist die Definition der "Grenze zur Lebensfähigkeit" besonders relevant. Unter dem Begriff der "extremen Frühgeburtlichkeit" werden Gestationswochen von Autoren sehr unterschiedlich eingeordnet, weil es bisher keine absolute Grenze zur Lebensfähigkeit gibt. In entwicklungsneurologische Arbeiten über Frühgeborene können die Kinder nach zwei wesentlichen Kriterien eingeschlossen werden: Zum einen nach dem Gestationsalter, zum anderen nach dem Geburtsgewicht. Die meisten Studien zur Prognose eines Langzeit-Outcomes in der Kindheit definieren extreme Frühgeburtlichkeit anhand des Geburtsgewichts, weil sich dieses, vor allem bei

diesen sehr kleinen Kindern, wesentlich genauer bestimmen lässt als das Gestationsalter. Damit können zwar extrem Frühgeborene identifiziert werden, diese bilden aber bei weitem keine konsistenten Populationen, weil zugleich auch die Kinder fortgeschrittener Schwangerschaftswochen mit intrauteriner Wachstumsverzögerung eingeschlossen werden. Aus diesem Grund sind die in der Literatur zu findenden Studien, welche auf dem Geburtsgewicht basieren nicht unbedingt zum direkten Vergleich mit unserer Studie geeignet. Der pränatalen Entwicklungsverzögerung können Erkrankungen und Komorbiditäten zugrunde liegen, welche das Outcome beeinflussen. Desweiteren ist das Geburtsgewicht als definierender Faktor für extreme Frühgeburt problematisch, weil fast alle Komplikationen durch Unreife mit dem Gestationsalter und weniger mit dem Geburtsgewicht korrelieren. Das Gestationsalter als stärkere Determinante der biologischen Reife und Überlebensfähigkeit ist daher für die Langzeitprognose Frühgeborener dem Geburtsgewicht vorzuziehen. [13, 38, 51, 56, 59, 61, 64, 98]

Für die Frühgeborenen der vorliegenden Arbeit wurde mit einem Gestationsalter von unter 25 vollendeten Schwangerschaftswochen eine eher restriktive Grenze der Lebensfähigkeit gewählt. All diese Kinder waren zugleich mit einem "extremely low birth weight" unter 1000 Gramm zur Welt gekommen, so dass für den Literaturvergleich zu bisherigen entwicklungsneurologischen Ergebnissen sowohl Studien nach dem Kriterium des Gestationsalters als auch nach dem Geburtsgewicht herangezogen wurden. Das Gestationsalter der Frühgeborenen dieser Arbeit war bestmöglich auf der Basis der letzten Menstruation der Mutter und/oder sonographisch vor der 12. Schwangerschaftswoche berechnet worden. [44] Da eine intrauterine Wachstumsverzögerung nur selten bereits im ersten Trimester auftritt, kann die Schätzung der Schwangerschaftsdauer als hinreichend genau angesehen werden. [64]

Neben der Vielzahl von weiteren perinatalen Risikofaktoren stellen das genaue Gestationsalter (als signifikanteste Variable für die neurologische Langzeitentwicklung [98]) in Zusammenschau mit dem Geburtsgewicht die stärksten Prädiktoren für ein mögliches widriges neuromotorisches und intellektuelles Outcome in Assoziation mit extremer Frühgeburtlichkeit dar. [51] Die weiteren möglichen signifikanten Einflussfaktoren müssen jedoch bedacht werden. Hierunter zählen intra- und periventriculäre Blutungen – insbesondere hochgradige intraventriculäre Blutungen dritten bis vierten Grades – zu den bedeutendsten Risikofaktoren, im Schulalter eine Behinderung aufzuweisen [70]. Die intensivmedizinische Vorgehensweise am Beginn des Lebens unterscheidet sich nicht zuletzt von Land zu Land und schafft unterschiedliche Ausgangsbedingungen für die neurologische Entwicklung. Im Rahmen einer proaktiven Behandlung gilt beispielsweise

auch eine prolongierte mechanische Ventilation als prognostischer Faktor für ein adverses Outcome. Diverse langfristige Komorbiditäten, z. B. nach nekrotisierender Enterokolitis kommen hinzu. [31]

Auch sozioökonomische, familiäre Faktoren und Umwelteinflüsse spielen eine wichtige Rolle für die intellektuelle Entwicklung und das Outcome – das gilt für gesunde Kinder wie für Frühgeborene. Bis zu welchem Grad sozialer Status und Umweltfaktoren die Entwicklung beeinflussen oder gar dominieren, ist unklar. Manche Autoren meinen, dass familiäre Faktoren größere Prädiktoren für das Outcome, z. B. im Sinne von Schulleistungen sind als perinatale Faktoren, oder umgekehrt. Nicht zuletzt beeinflusst auch das Geschlecht das Outcome. Überwiegt der Mädchenanteil in einer Studienpopulation, kann dies relativ bessere prognostische Ergebnisse hervorrufen. Entwicklung ist damit ein multidimensionaler Vorgang.

Entwicklungsneurologische Daten extremer Frühgeborener fehlen vor allem aus dem deutschsprachigen Raum. Inwieweit Resultate anderer Länder für Deutschland übernommen werden können, muss kritisch hinterfragt werden. [38, 51, 63, 64, 70, 81, 92, 102]

Die Risikofaktoren ausreichend und in ihrer Komplexität ganzheitlich zu erfassen ist quasi nicht möglich, und sie wurden sicherlich auch in dieser Studie nicht vollständig berücksichtigt, obwohl dies für eine Einordnung der entwicklungsneurologischen Ergebnisse relevant ist. Zu vielfältig sind die Einflussfaktoren und zu unbekannt der Grad des Einflusses. Im Rahmen der Intelligenztestung und der Korrelation der Entwicklungsneurologie mit den weiteren erhobenen MR-tomographischen Daten wurde berücksichtigt, dass die Kinder dieser Studie aus allen gesellschaftlichen Schichten rekrutiert wurden.

Im Rahmen der entwicklungsneurologischen Untersuchung wurde das chronologische Alter der Frühgeborenen in dieser Studie nicht korrigiert. Einige Autoren vertreten die Meinung, dass auch extrem Frühgeborene bis zum Kindergarten-/Grundschulalter "aufgeholt haben" bzw. eine Alterskorrektur in Bezug auf das Entwicklungsalter im Vergleich zum chronologischen Alter keinen oder einen nur noch gering signifikanten Unterschied in den Ergebnissen macht. [59] In dieser Studie war desweiteren insbesondere der Vergleich des biomechanischen Status des Gehirns unter chronologisch gleichaltrigen Patienten und Kontrollen von Interesse. Bei der Antwort auf die Frage, bis zu welchem Zeitpunkt das chronologische Alter extrem Frühgeborener für die Entwicklungsdiagnostik korrigiert werden sollte, herrscht in der Literatur jedoch durchaus Uneinigkeit. [59]

4.1.2. ERGEBNISSE ENTWICKLUNGSNEUROLOGISCHER STUDIEN

Der Literatur ist nicht eindeutig zu entnehmen, ob die verbesserten Überlebensraten von Kindern, die mit einem "extremely low birth weight" an der Grenze zur Lebensfähigkeit zu Welt kamen, mit steigenden, gleichbleibenden oder sinkenden Behindertenraten einhergehen. [31, 109]

Untersuchungen zur kognitiven Entwicklung im mittleren Kindesalter berichten über signifikant niedrigere Intelligenzquotienten bei sehr frühgeborenen Kindern im Vergleich zu Reifgeborenen – auch ohne Vorliegen einer schwergradigen Beeinträchtigung. Es wurde beobachtet, dass für Frühgeborene unter 33 Schwangerschaftswochen ein vom Gestationsalter abhängiges IQ-Gefälle besteht. Die Angaben für mittlere Intelligenzquotienten von ehemals extrem Frühgeborenen zwischen 5 und 11 Jahren umfassen einen Bereich von 82 bis 96, und liegen damit im Mittel immer um 9 bis 24 IQ-Punkte unter den Werten der jeweiligen Kontrollen. [46] Andere Quellen beobachteten unter ELBW-Kindern im Grundschulalter bei 24% bis 33% IQ-Werte unter 85 [31], oder geben mittlere Gesamt-IQ-Werte über 85 für 35%, zwischen 70 und 85 für 25% und unter 70 für 40% in ELBW-Kohorten an. [51] Je nach Wahl der Referenzgruppe wurde von manchen Autoren eine kognitive Beeinträchtigung (entsprechend IQ-Werten unterhalb von zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert) von 21% im Vergleich mit Normwerttabellen bzw. im Vergleich zu gleichaltrigen "Gesunden" 41% der extrem Frühgeborenen festgestellt. [61]

Schon lange sind motorische Beeinträchtigungen unter frühgeborenen Kindern (unabhängig von der Diagnose einer Zerebralparese) bekannt. [60] Nicht selten treten motorische Beeinträchtigungen zusammen mit niedrigen kognitiven Scores bei frühgeborenen Kindern auf. [60] Im Rahmen entwicklungsneurologischer Störungen gibt es aber auch einen hohen Anteil von ELBW-Kindern, die trotz einer unbeeinträchtigten kognitiven Leistungsfähigkeit breitgefächerte subtile motorische Auffälligkeiten aufweisen. [60, 102] Inwieweit primär motorische Probleme zur Gesamtrate an Behinderungen bei extrem frühgeborenen Kindern ohne Zerebralparese beitragen ist unklar. [60] Die motorische Funktionsfähigkeit ist in 20% bis 40% der frühgeborenen Kinder beeinträchtigt, auch ohne Vorliegen einer Zerebralparese. [51] Die Prävalenz der Zerebralparese unter extrem Frühgeborenen wird mit 15% bis 21% angegeben, wobei die Schätzungen je nachdem, ob mildere Formen eingeschlossen werden, variieren. [51, 61, 64]

Vor den Gesichtspunkten von Kapitel 4.1.1 ist die Diskussion entwicklungsneurologischer Ergebnisse im Vergleich eingeschränkt. Dennoch seien im Folgenden einige (weitere)

Raten im Sinne einer Gesamtbeurteilung genannt, um die entwicklungsneurologischen Daten der vorliegenden Studie einordnen zu können. Die zitierten Studien aus der Literatur können nicht vollständig sein, und deren Ergebnisse sollen im Vergleich nur als Größenordnung verstanden werden. Die Variabilität in den Bewertungen der Outcomes ist auf die vielfachen Unterschiede im Design der Studien zurück zu führen. [46] Zusammenfassend kann jedoch festgestellt werden, dass die Prävalenz schwerwiegender Beeinträchtigungen unter Frühgeborenen deutlich niedriger als der Anteil milder bis moderater Defizite ist. [51]

Mikkola et al. fanden unter ELBW-Kindern im Alter von 5 Jahren in 20% eine schwere Behinderung, in 19% eine geringgradige Behinderung, 61% zeigten in der Entwicklung keine funktionellen Auffälligkeiten, aber subtile Abweichungen von der Norm. In dieser Studienkohorte wurde nur ca. ein Viertel (26%) als normal entwickelt klassifiziert. [64] Eine andere Untersuchung von ehemals nach 23 bis 25 Schwangerschaftswochen geborenen Kindern fand im vergleichbaren (Durchschnitts-)Alter in 18% eine schwere Behinderung, 43% zeigten in der neurologischen Untersuchung normale Ergebnisse ohne signifikante Behinderung. [92] Die von Marlow et al. untersuchten Kinder weisen nach Geburt vor Ende der 26. Schwangerschaftswoche im Alter von etwa 6 Jahren zu 80% eine neuro-motorisch-kognitive Behinderung auf, darunter 22% eine schwere, 24% eine mäßige und 34% eine leichte. Nur ein Fünftel ist demnach nicht beeinträchtigt. [61] Im mittleren Alter von 8 Jahren untersuchte ELBW-Kinder haben zu 43% ohne irgendeine Behinderung überlebt, 39% mit milder Behinderung, 18% mit einer schweren Behinderung. [70] Ein zusammenfassender Review zum Vergleich entwicklungsneurologischer Langzeit-Outcomes wiederum gibt für Kinder ohne schwere Behinderung Raten von 48% bis 71% für nach 23 SSW, von 36% bis 88% für nach 24 SSW, und 41% bis 89% für nach 25 SSW Frühgeborene an. [92]

Vor diesem Hintergrund haben die untersuchten Frühgeborenen dieser Studie im Literaturvergleich in der entwicklungsneurologischen Untersuchung unerwartet gut abgeschnitten. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen nicht die in der Literatur beschriebenen Behindertenraten unter extrem frühgeborenen Hochrisikokindern. In keinem der durchgeführten Tests zeigten die Frühgeborenen substantielle Defizite. Fast 70% waren in der Gesamtbeurteilung unauffällig entwickelt, die restlichen 30% galten als lediglich leicht beeinträchtigt. Die "leichte Beeinträchtigung" bei 4 Frühgeborenen kam definitionsgemäß durch IQ-Werte zwischen 1 und 2 Standardabweichungen vom Mittelwert nach unten zustande, da der GMFCS bei keinem Kind motorische Einschränkungen ergab. Angemerkt sei an dieser Stelle noch, dass alle Kinder, die mit einem IQ-Wert unterhalb einer

Standardabweichung (unterdurchschnittlich intelligent) in der Gesamtbeurteilung als "leicht beeinträchtigt" gelten, zugleich im LOSKF-18 als "unter normal entwickelt" getestet wurden.

Fast alle IQ-Werte der untersuchten Frühgeborenen liegen in der unteren Hälfte des Normbereichs von plus/minus einer Standardabweichung. [46] Mittelwert (89) und Streuung der erhobenen Intelligenzquotienten passen sich gut in die bereits vorhandenen Daten ein. Darüber, inwiefern ein Unterschied zu der gesunden Kontrollpopulation besteht, kann keine gesicherte Aussage getroffen werden. Aus organisatorischen Gründen konnte die gesunde Referenzgruppe nicht auch entwicklungsneurologisch untersucht werden. Da deswegen keine Referenzwerte aus der eigenen Kontrollgruppe existieren, ist eine Korrelation mit bestehenden Werten aus der Literatur nur eingeschränkt möglich. Da es sich bei den Kontrollen um neurologisch gesunde und augenscheinlich normal entwickelte Kinder handelt, ist ein GMFCS von 1 anzunehmen. Die Entwicklung im Sinne des LOSKF-18 kann jedoch nicht als "normal entwickelt" geschätzt werden. Möglicherweise finden sich z. B. auch "über normal" Entwickelte unter den Kindern. Für die Kinder aus der Kontrollgruppe kann im Einzelnen keine durchschnittliche Intelligenz angenommen werden. Eine Korrelation zwischen den entwicklungsneurologischen Daten und den intrakraniellen Druckparametern der Frühgeborenen und der Kontrollpopulation war aus den vorgenannten Gründen nicht möglich. Innerhalb des Frühgeborenen-Kollektivs konnte ausgehend von einem insgesamt relativ kleinen Kollektiv keine weitere Unterteilung in Subgruppen erfolgen; dies hätte zu statistisch nicht mehr verwertbaren Singularitäten geführt. Bei den kleinen Fallzahlen erschweren die unterschiedlichen Skalenniveaus der Entwicklungsdaten- und des intrakraniellen Drucks zudem eine Aussage bei der Korrelation.

Dass die Testungen zum Teil in zeitlichem Abstand zur Messung des intrakraniellen Drucks durchgeführt worden waren, erscheint unter der Annahme, dass sich der grundsätzliche Status innerhalb einiger Monate prinzipiell nicht ändert, in diesem Kontext nicht relevant. Für eine Korrelation beider Untersuchungen wäre aber insbesondere in Bezug auf Einzelkomponenten der entwicklungsneurologischen Testung erstrebenswert, in zukünftigen Studien beides in engerem zeitlichem Rahmen durchzuführen.

Hirnblutungen betreffen vor allem Frühgeborene mit einem Gestationsalter kleiner 28 SSW und einem Geburtsgewicht kleiner 1000 Gramm. Bei 50% aller Frühgeborenen der 25. SSW treten Hirnblutungen auf. [66] Schwere intraventrikuläre Zerebralblutungen (Grad 3 und höher) finden sich unter sehr unreifen Frühgeborenen mit einer Inzidenz von 4 bis 15%. [38, 44] Die Klassifikation von intrakraniellen Blutungen nach Papile hat hin-

sichtlich der neurologischen Entwicklung von betroffenen frühgeborenen Kindern einen prognostischen Wert. [24] Hirnblutungen ersten und zweiten Grades erhöhen das Risiko für neurologische Komplikationen nicht wesentlich und haben, wenn überhaupt, allenfalls minimale bis geringe Auswirkungen auf die Hirnreifung. Höhergradige, intraventrikuläre Blutungen ziehen eine schlechte Prognose für die Patienten nach sich. Blutungen dritten Grades sind in 30% bis 35%, hämorrhagische Infarzierungen mit Hirnparenchymläsionen in 70% bis 90% (nach Sherlock et al. gar zu 100% [86]) der Fälle mit schweren neurologischen Folgeschädigungen assoziiert. Vorwiegend ist mit motorischen Beeinträchtigungen zu rechnen. Die Zerebralparese ist die am häufigsten auftretende Funktionsstörung in Zusammenhang mit zerebralen Blutungen bei Frühgeborenen. Die Rate hängt mit steigendem Ausmaß der Hirnblutung zusammen. Überlebende dritt- und viertgradiger Blutungen haben zusätzlich zu der körperlichen Beeinträchtigung auch ein hohes Risiko für intellektuelle Beeinträchtigungen; berichtet werden 80% bis 100%. Grad 1 und 2 sind eher nicht mit kognitiven Defiziten assoziiert. [12, 24, 66, 86]

Es fällt auf, dass sich die Blutungsrate unter den aktuell untersuchten Frühgeborenen zwar mit der in der Literatur angegebenen Häufigkeit deckt, dass aber maximal zweitgradige Hirnblutungen aufgetreten waren. In diesem Zusammenhang ist im Vergleich zu den Kindern der gleichen Reife ohne aufgetretene Blutung nur mit einem geringfügig erhöhten Auftreten neurologischer Auffälligkeiten zu rechnen. [12] Aufgrund der geringen Fallzahlen und dem geringen Unterschied in der Ausprägung der intrakraniellen Blutungen konnte jedoch auch keine statistische Korrelation dieser Werte mit anderen Daten, z. B. der peri- und intraventrikulären Compliance durchgeführt werden.

4.2. FLAIR-SEQUENZ

Im Kollektiv der gesunden Kinder waren trotz des Ausschlusses von Commotio cerebri, Schädelhirntrauma und neurologischen Erkrankungen unerwartet häufig Gliosen gefunden worden. Um dies in zukünftigen Studien zu vermeiden, sollten die Ausschlusskriterien um Kampfsport, Zangengeburt und (schwere) Stürze ohne ärztliche Diagnose eines Schädelhirntraumas erweitert werden. Dies waren die anamnestischen Informationen, die im Falle dieser Kinder die Entstehung der Gliosen erklären könnten. Dass die gefundenen Gliosen keinen signifikanten Einfluss auf die intrakranielle Compliance und den intrakraniellen Druck oder die periventrikuläre Compliance zeigten, lässt sich mit dem minimalen Ausprägungsgrad in allen Fällen vereinbaren, und damit, dass es sich bei allen Kontrollen um klinisch gesunde Kinder handelte, bei denen keine manifesten neurologischen Auffälligkeiten bekannt waren.

Unter den Frühgeborenen fanden sich bei nur sehr wenigen Kindern Gliosen, vor allem keine periventrikulären Gliosen. Dies ist damit in Einklang zu bringen, dass – sofern überhaupt eine hypoxische Schädigung vorlag – diese zu so einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung des kindlichen Gehirns aufgetreten ist, dass das Gehirn der frühgeborenen Kinder noch nicht mit der Bildung von Gliosen reagieren konnte. Gliosen können mit der FLAIR-Sequenz abhängig von der Entwicklung der Astrogliazellen erst bei Schädigungen, die nach etwa der 26. Schwangerschaftswoche stattgefunden haben, nachgewiesen werden. [32] Der Sonderfall der periventrikulären Leukomalazie – entsprechend dem Vorliegen eckig-kantiger Ausziehungen der Seitenventrikel ohne angrenzende gliotische Signalsteigerung – im Rahmen einer sehr frühen hypoxischen Schädigung wurde nur bei einem Frühgeborenen beobachtet; dieses Kind war in der Gesamtbeurteilung jedoch unauffällig. Alle anderen gesehenen Veränderungen entsprechen, wie auch unter den gesunden Kindern, in ihren Konstellationen nicht den radiologischen Kriterien einer periventrikulären Leukomalazie. Sie zeigten keine eckig-kantigen Ausziehungen der Seitenventrikel mit direkt angrenzenden, subependymalen Gliosezonen. Alle weiteren Merkmale, die in der FLAIR-Sequenz untersucht wurden, sind mögliche Begleiterscheinungen, aber für die Diagnose einer periventrikulären Leukomalazie nicht entscheidend. Die Gliosen der Frühgeborenen dieser Studie sind am ehesten Sepsis-bedingt, die der gesunden Kinder traumatischen Ursprungs. Auch für die Frühgeborenen lässt sich die Argumentation anbringen, dass das Ausmaß der Schädigung wohl so gering war, dass sie keinen signifikanten Effekt auf die intrakranielle oder periventrikuläre Compliance hat. Die der Arbeit zugrunde liegende Hypothese einer Verhärtung des Gehirngewebes durch eine hypoxische Schädigung, auch unabhängig vom Auftreten einer Hirnblutung, bei den extrem frühgeborenen Kindern kann mit den Daten dieser Studie nicht gestützt werden. Aufgrund der kleinen Probandenzahlen, geringen Fallzahlen und Ausprägungen von Gliosen und Hirnblutungen konnte die Population der Frühgeborenen nicht weiter in Subgruppen unterteilt und statistisch untersucht werden, inwiefern Hirnblutungen eine Rolle in der Complianceänderung des Gehirns eine Rolle spielen. Auch ein statistischer Zusammenhang zur klinischen Apparenz bei den Frühgeborenen konnte nicht hergestellt werden.

4.3. VOLUMETRIE

Bisher gibt es wenig Information über die volumetrische Entwicklung des Gehirns in der Kindheit. Die normale Entwicklung des Gehirns während der Kindheit ist ein komplexer und dynamischer Prozess für den bislang nicht genug detaillierte wissenschaftliche Daten vorhanden sind. Einige Forscher haben Veränderungen in der zerebralen Morphologie

während des Erwachsenenalters beschrieben, aber es gibt relativ wenige Berichte über die quantitative Entwicklung des Gehirns in einer großen Population von klinisch gesunden Kindern. Fundamentale Fragen bezüglich der zerebralen Entwicklung während der Kindheit sind noch immer unbeantwortet. [62, 78]

Ein starkes Volumenwachstum des gesamten Gehirns erfolgt vor allem während der ersten zwei Lebensjahre. Das menschliche Gehirn erreicht die durchschnittliche Größe und das Gewicht des Erwachsenengehirns bereits in der Kindheit, ungefähr mit einem Alter von 5 bis 10 Jahren. Ab einem Alter von etwa 5 Jahren bis hin zur Adoleszenz zeigen beide Geschlechter nur geringe Veränderungen im Gesamthirnvolumen. Das Volumenwachstum beschränkt sich vor allem auf die weiße Substanz. Im Rahmen des Reifungsprozesses des ZNS kommt es im Verlauf der weiteren Kindheit bis zur Adoleszenz zu einem Verlust an kortikaler grauer Substanz und einem Zuwachs an weißer Substanz. [27, 62, 78]

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen unter den untersuchten gesunden Kindern keinen signifikanten Einfluss des Alters auf das Gesamthirnvolumen. Dies ist konsistent mit Datenlage der Literatur, die berichtet, dass nach dem Kleinkindalter ein nur schwaches Gesamtvolumenwachstum des Gehirns stattfindet. Die in der Literatur beschriebene Änderung des Anteils an grauer und weißer Substanz in Abhängigkeit von steigendem Alter zeigt sich in unseren Daten nicht. Möglicherweise sind die Probandenzahlen der einzelnen Altersstufen zu gering, um diesen Prozess zu erfassen, zumal unter den gesunden Kindern sieben von der Auswertung der Volumetrie ausgeschlossen werden mussten, weil das Gehirn nicht vollständig abgebildet war. Bei elf Kindern (drei in der Gruppe der 3-5jährigen, vier in der Gruppe der 6-10jährigen und vier in der Gruppe der 10-12jährigen) war die MPAGE-Sequenz lediglich minimal abgeschnitten. Diese wurden daher nicht aus der statistischen Analyse ausgenommen. Eventuell konnte aber aufgrund dessen die Abnahme an grauer Substanz nicht als Funktion des Alters dargestellt werden. Hinzugefügt werden muss jedoch, dass sich die in der Literatur bekannte Zunahme des Anteils an weißer Substanz auch nicht als signifikant erwiesen hat. Möglicherweise waren die Unterschiede in der hier untersuchten gesunden Population auch so gering, dass sie statistisch nicht erfasst werden konnten.

In vorangegangenen Studien wurden Geschlechterunterschiede im Hirnvolumen beschrieben. Das Gesamthirnvolumen (graue Substanz, weiße Substanz und Liquorräume) ist bei Buben (wie auch im Vergleich zwischen erwachsenen Männern und Frauen) im Vergleich zu Mädchen um etwa 10% höher. Dabei leistet primär die kortikale graue Substanz den Beitrag zu den größeren Hirnvolumina der Buben. [78] Die Daten der vor-

liegenden Arbeit zeigen diesbezüglich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, vermutlich aufgrund der unausgewogenen Geschlechterverteilung in den drei gesunden Altersgruppen.

Reiss et al. berichten über signifikant niedrigere Anteile an grauer und weißer Substanz bei ELBW- und VLBW-Frühgeborenen im Vergleich zu Kontrollen im Alter von 8 Jahren. [79] Ein signifikanter Unterschied in der Gesamthirnmasse sowie ihrer Anteile an grauer und weißer Substanz zwischen extrem Frühgeborenen und gleichaltrigen Kontrollen kann nach den Untersuchungen in der vorliegenden Studie nicht gestützt werden. Aufgefallen ist jedoch – Frühgeborene und gleichaltrige Kontrollen zusammen genommen – ein signifikanter Einfluss sowohl von Alter als auch Geschlecht auf das Gesamthirnvolumen. Ob dies an der größeren Probandenzahl pro Altersstufe und der etwas homogeneren Verteilung der Geschlechter im Vergleich zur Gruppe aller Kontrollen liegt, oder ein statistischer Zufallsfund ist, muss weiter untersucht werden.

Das Wachstum der Ventrikelvolumina in der Kindheit ist ebenso wenig wie das der Hirnvolumina ausreichend erforscht. Die Kohorten gesunder Kinder in pädiatrischen Studien sind oftmals sehr klein und es fehlen aktuelle Referenzwerte für gesunde Kinder. Gezeigt hat sich bisher, dass in der Entwicklung zum Erwachsenen das Gesamtvolumen der Ventrikel mit dem Alter steigt. Vom Säuglings- bis zum Jugendalter wächst das Gesamtventrikelvolumen um das 1,5-fache. Ein lineares, besonders schnelles Wachstum findet sich in den ersten drei Lebensjahren, danach erfolgt der Anstieg des Ventrikelvolumens nicht linear und bis zur Adoleszenz in reduzierter Wachstumsrate. [110]

Die Daten dieser Arbeit zeigen unter den gesunden Kindern einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Volumina der Seitenventrikel, des dritten und vierten Ventrikels und damit – konsistent mit der Literatur – auch auf die Gesamtventrikelgröße, nicht jedoch auf die Größe des Aquädukts. Beachtet werden muss, dass in der Gruppe der ältesten gesunden Kontrollen zwei Kinder mit "minimaler" Erweiterung der Seitenventrikel waren. Es ist jedoch trotz kleiner Fallzahlen als unwahrscheinlich zu erachten, dass dies allein einen falsch-positiven Effekt auf die Signifikanz der Ventrikelgrößen über den Altersverlauf hat.

Langfristige Ventrikeldilatationen als Folge von Frühgeburtlichkeit sind vorbeschrieben. [41] Die objektive Messung der Ventrikelgrößen der Frühgeborenen im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe ergab signifikant größere Volumina für alle Ventrikel, nicht jedoch für den Aquädukt. Auch in den Phasenkontrastmessungen des Flusses durch den

Aquädukt zeigte sich dessen Querschnittsfläche unter den Frühgeborenen insgesamt nicht vergrößert. Da sich selbiges auch in der Entwicklung der Ventrikel über den Altersverlauf zeigte, liegt es nahe, dass dem Wachstum des Aquädukts im Vergleich zu den Ventrikeln eine andere Reglementierung zugrunde liegt. Die subjektive ärztliche Einschätzung der Seitenventrikel in der FLAIR-Sequenz klassifizierte die Seitenventrikel (bei knapp der Hälfte der Frühgeborenen) als höchstens minimal erweitert. Die in den Zahlenwerten stark auffällige Dilatation der Ventrikel unter den Frühgeborenen sollte daher nicht als Ventrikulomegalie gewertet werden. Zudem liegen mehr als die Hälfte der Frühgeborenen mit ihren Ventrikelgrößen nach visueller Einschätzung im Normbereich. Zwar wurden hier im Rahmen der Suche nach PVL-typischen Veränderungen nur die Seitenventrikel beurteilt, diese haben aber den größten Anteil an der Gesamtventrikelgröße. Die vergleichsweise großen Ventrikel der Frühgeborenen scheinen nicht zu einer Einbuße an Gehirns substanz geführt zu haben.

4.4. NICHT-INVASIVE BLUT- UND LIQUORFLUSSPARAMETER

4.4.1. METHODEN ZUR MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS

Die heutige Medizin bietet verschiedene Verfahren, je nach Anforderung der klinischen Situation durch direkte oder indirekte Messtechniken den intrakraniellen Druck abzuschätzen. Die Erhebung eines exakten Wertes für den intrakraniellen Druck war bisher jedoch nur invasiv möglich. Die Katheterisierung der Hirnventrikel ist die exakteste der zur Verfügung stehenden Methoden, und sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Drucks wie sie z. B. bei intrakraniellen Blutungen nach Frühgeburt notwendig sein kann. Jedoch ist sie aufgrund ihrer Invasivität auch die Methode mit dem höchsten Risiko für Komplikationen. Der operative Einsatz der Ventrikelsonde erfordert die Penetration des gesamten Gehirns, und damit – vor allem in möglicherweise problematischen klinischen Situationen mit komprimierten oder verschobenen Ventrikeln bei erhöhtem intrakraniellen Druck – erfahrende Hände. Intraparenchymale, kortikale, subdurale, subarachnoidale oder extradurale Mikrosensoren/-transducer sind einfacher zu platzieren und stellen ebenfalls eine relativ genaue Messmethode dar. Die Invasivität all dieser Verfahren birgt jedoch ein nicht zu vernachlässigendes Risiko von Infektionen und iatrogenen Blutungen. Die Lumbalpunktion ist die einfachste Technik, einen Wert für den intrakraniellen Druck zu bestimmen. Sie ist ein alltäglich angewandtes Standardverfahren, liefert jedoch nur ungenaue Ergebnisse. Zudem ist auch sie nicht vollständig frei von Komplikationen. [106]

Die Risiken der invasiven Messung des intrakraniellen Drucks haben zur Erforschung diverser indirekter, nicht-invasiver Methoden geführt. Mit diesen nicht-invasiven Messtechniken konnten bisher jedoch nur Anhaltspunkte, aber keine exakten Zahlenwerte für einen erhöhten oder nicht-erhöhten intrakraniellen Druck gewonnen werden. Hierzu zählen u. a. die Fundoskopie, die transorbitale sonographische Untersuchung des Optikusnervenscheidendurchmessers, die Beurteilung einer möglichen Verlagerung des Trommelfells oder die Palpation der Fontanellen in der Neonatalzeit. Desweiteren können die Computertomographie und Magnetresonanztomographie als nicht-invasive Untersuchungsverfahren in der Diagnostik des intrakraniellen Drucks einen hilfreichen Beitrag leisten, in dem sie z. B. mögliche morphologische Ursachen oder sekundäre Zeichen für einen pathologischen intrakraniellen Druck aufdecken. [11, 21-23, 57, 77, 106] Jede der in diesem Kapitel genannten Methoden hat je nach Fragestellung im klinischen oder experimentellen Kontext ihr passendes Anwendungsgebiet.

Bei der in der vorliegenden Studie angewandten Methode der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks mittels Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein innovatives Verfahren, das bisher weltweit erst in wenigen Zentren erprobt und etabliert wird. Neben einer quantitativen Bestimmung des intrakraniellen Drucks können mit dieser Untersuchung wertvolle Zusatzinformationen über eine Reihe intrakranieller Fluss- und Druckparameter gewonnen werden. Da diese in ihrer Gesamtheit die Dynamik des intrakraniellen Drucks bedingen, erlauben die Ergebnisse eine direkte Beurteilung des intrakraniellen Drucks und seiner möglichen Entstehung aus verschiedenen Blickwinkeln, die die anderen bisher vorhandenen Messmethoden des intrakraniellen Drucks nicht bieten können.

Als gänzlich nicht-invasives Verfahren hat die Messung zudem den großen Vorteil, dass keine Blutungs- und Infektionsgefahr besteht. Je nach Alter und Persönlichkeit des Kindes kann die Untersuchung auch ohne Sedierung/Narkose durchgeführt werden, was gegenüber den meisten invasiven Methoden einen relevanten Vorteil darstellt, da die hierbei routinemäßig verabreichten Pharmaka den intrakraniellen Druck deutlich beeinflussen können. [106] Bei den Kindern, die an dieser Studie zu Forschungszwecken teilnahmen, wurde aus ethischen Gründen auf jegliche Sedierung verzichtet. Die Erfahrungen hierbei haben gezeigt, dass schon Kinder ab 3 Jahren eine hohe Compliancefähigkeit für diese Untersuchung aufweisen können. In der täglichen, klinischen Anwendung mag eine Sedierung jedoch bisweilen nötig sein, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Insgesamt wird die Untersuchung im Magnetresonanztomographen im Vergleich zu einer invasiven Messung des intrakraniellen Drucks in der Regel als wesentlich weniger belastend

angesehen. Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass das Gerät in seiner Größe und der Lärm durch die Gradientenschaltungen für Kinder – auch ohne Platzangst – eine Belastung darstellen.

Die Grenzen der MR-basierten nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks liegen vor allem im weiten Bereich von anatomischen Normvarianten, insbesondere im Verlauf der Arteria carotis interna. Kann kein senkrechter arterieller Anschnitt der zum Zerebrum führenden Gefäße eingestellt werden, ist die genaue Bestimmbarkeit des sehr kleinen ICVC – der in der Größenordnung von 0,1% des intrakraniellen Gesamtvolumens liegt [8] – nicht mehr gegeben. In der Regel können durch Ausweichen auf die Single-Sequenzen jedoch adäquate Schnittebenen gefunden werden. Im Verlauf dieser Studie haben sich zwei weitere, möglicherweise problematische Aspekte in der Durchführung der Methode ergeben. Erstens hat sich das Funk-EKG als störanfällig erwiesen. Für zukünftige Studien ist die Triggerung durch einen peripheren Pulssensor zu empfehlen – dieser hat sich mittlerweile im Zuge weiterer Studien mit derselben Methodik als wesentlich robuster erwiesen. Zweitens bedarf es einiger Erfahrung, die Flussgeschwindigkeiten von Blut und Liquor richtig abzuschätzen. Zu Beginn der Studie lagen lediglich Erfahrungen mit den niedrigeren Flussgeschwindigkeiten Erwachsener vor, nicht jedoch mit Kindern. Die Geschwindigkeit des Liquorflusses durch den Aquädukt ist zudem bei größeren Ventrikeln, wie sie bei den Frühgeborenen gefunden wurden, unter Umständen deutlich höher. Aufgrund dieser Tatsache waren die Geschwindigkeiten nicht in allen Datensätzen korrekt kodiert. Die Korrekturfunktion der Auswertesoftware greift nur für mittige, nicht aber für randständige Alias. Nicht zu vermeidende Pulsatilitätsartefakte und im Nachhinein nicht mehr korrigierbare Alias führten daher dazu, dass bei bereits geringen Probandenzahlen einige Teile der erhobenen Datensätze von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der einzelnen Schritte der MR-basierten Messung des intrakraniellen Drucks waren im Laufe mehrerer Jahre an computer-gestützten Strömungsmodellen, kraniospinalen Flussphantomen, Baboon-Affen und gesunden Erwachsenen sowie an Patienten validiert worden. Bei diesen Validierungsstudien zeigte sich u. a. eine sehr hohe Korrelation zwischen invasiv mit einem Ventrikelkatheter und nicht-invasiv mit Magnetresonanztomographie bestimmten intrakraniellen Druckwerten. Die Variabilität der MR-basierten Messung des intrakraniellen Drucks wird insgesamt mit etwa 10% angegeben, so dass die Reproduzierbarkeit dieser Technik als gleichwertig oder sogar besser als die von invasiven Methoden angesehen werden kann. Unter optimalen Bedingungen und Artefaktfreiheit können die Ergebnisse der magnet-

resonanztomographischen Methode daher als verlässlich und in ihrer Genauigkeit als adäquater Ersatz für eine invasive Messung angesehen werden. [1, 8]

Im Vergleich zu den meisten invasiven und nicht-invasiven Verfahren zur Bestimmung des intrakraniellen Drucks handelt es sich bei der hier vorgestellten neuen Methode allerdings um eine relativ teure Untersuchung mit hohem technischem Aufwand. [24] Dennoch kann die Magnetresonanztomographie mit all ihren Vorteilen neben dem Einsatz in der Forschung ein weiteres zukünftiges Anwendungsgebiet in klinischen Situationen finden, in denen z. B. eine Momentaufnahme des intrakraniellen Drucks erforderlich ist. [1, 77] In diesem Kontext werden ohnehin viele Kinder mit einer Schädel-MRT untersucht – das Untersuchungsprotokoll muss dann lediglich um wenige Sequenzen erweitert werden.

4.4.2. INTEROBSERVER-VARIABILITÄT

Bei den beiden Readern dieser Studie handelte es sich um zwei gleichermaßen erfahrene Auswerter, die die Analyse der Datensätze mit Beginn der Methodenimplementierung im Rahmen dieser Arbeit erlernt hatten. Der statistische Vergleich zwischen den beiden Auswertern hat für alle getesteten Parameter einen CCC $> 0,70$ und ein 95%-Konfidenzintervall ohne Nullumschluss ergeben. Für eine derartige Bewertung der Korrelation zweier Auswertungen existieren keine festen Grenzwerte; sie ist abhängig vom Assay. In diesem Kontext kann jedoch von einer sehr guten Übereinstimmung gesprochen werden, welche die Ergebnisse der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks untermauert.

Die gute Übereinstimmung liegt – neben dem gleichen Skill Level der Reader – darin zu begründen, dass die Software zur Auswertung der Messungen mit einer automatisierten Methodik zur Segmentierung arbeitet. Grundlage für die Identifizierung der Grenze eines Lumens ist die temporale Pulsatilität, aufgrund derer sich die Geschwindigkeitsprofile der Pixel innerhalb eines Lumens von den Hintergrundpixeln außerhalb unterscheiden. Die Reliabilität der Flussquantifizierung in Phasenkontrastmessungen wird vor allem von der Lumenbegrenzung bestimmt. So kann im Gegensatz zur manuellen Eingrenzung einer Region of Interest eine durchschnittlich vierfach niedrigere Variabilität in den Auswertungen zweier Observer, und damit auch eine höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht werden. [2]

4.4.3. ERGEBNISSE DER NICHT-INVASIVEN MESSUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS

Über den intrakraniellen Druck bei Kindern ist bisher wenig bekannt. [104] Man nimmt an, dass sich der intrakranielle Druck in der Kindheit im Vergleich zu im jungen Erwach-

senenalter erhobenen Standardwerten in einem niedrigeren Bereich bewegt. [104] Der "normale" intrakranielle Druck steigt ab dem Neugeborenenalter beginnend mit einem Ausgangslevel von etwa 2 mmHg bis zum Teenageralter stetig auf die Erwachsenenwerte an. [65] Der Normbereich des intrakraniellen Drucks bei Kindern wird in der Literatur dennoch, wie auch für Erwachsene, üblicherweise mit einem Bereich von 0 mmHg bis 10 mmHg bzw. 15 mmHg angegeben. In manchen Quellen gelten intrakranielle Drücke bis 20 mmHg bzw. maximal 25 mmHg als Grenze des oberen Normbereichs zum erhöhten intrakraniellen Druck und damit zur Therapiebedürftigkeit. [19, 39, 55, 65, 96, 106]

Die in dieser Studie erhobenen Werte des intrakraniellen Drucks aller Kinder fügen sich mit einem Maximal-Wert von 21,5 mmHg und einen Minimal-Wert von 5,4 mmHg in die in der Literatur beschriebenen, invasiv bestimmten Normalwerte ein. Auch unter den Frühgeborenen wurden nicht-erhöhte Werte erwartet, da diese, wenn auch möglicherweise neurologisch beeinträchtigt, keine klinischen Zeichen eines pathologisch erhöhten intrakraniellen Drucks aufwiesen. Im Gegensatz zu den meisten Autoren, die für gesunde Kinder aller Altersstufen jedoch niedrigere Drücke bis 10 mmHg oder 15 mmHg als Richtwerte für die Norm annehmen [39, 55, 65, 106], legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nahe, dass die intrakraniellen Drücke gesunder Kinder nicht selten höher liegen als bisher angenommen: In 6 von 27 Fällen (22%) betrug der intrakranielle Druck in der Auswertung von mindestens einem Reader mehr als 15,0 mmHg. Diese Werte können nicht als erhöht klassifiziert werden, da für die Erhebung der Vergleichswerte nur neurologisch unauffällige, gesunde Kinder eingeschlossen wurden.

Eine Steigung der intrakraniellen Druckwerte unter den gesunden Kindern im Altersverlauf konnte anhand dieser Daten nicht nachvollzogen werden. Dem "Knick" in der Regressionsanalyse des intrakraniellen Drucks über das Alter (siehe Abbildung 43) können zwei Dinge zugrunde liegen: Zum einen kommen Steigung und Gipfel in der Altersmitte durch zwei Kinder mit vergleichsweise hohen Auswertungen (19,1 mmHg und 21,5 mmHg) zustande. Zum anderen ist die Aussagekraft der Regressionsanalyse in den Randbereichen immer eingeschränkt, und in dieser Probandenkonstellation besonders, weil die Gruppengröße der jüngsten und ältesten Kinder nur sehr klein ist.

Mit dem in dieser Studie angewandten Verfahren wurden bisher noch keine Normwerte erhoben; ein Vergleich der hier gefundenen Ergebnisse kann nur mit invasiv bestimmten Referenzwerten durchgeführt werden. Bei der Einordnung der hier erhobenen Vergleichswerte für den intrakraniellen Druck gesunder Kinder in die bereits vorhandene Literatur gilt genau zu beachten, mit welcher Methode und unter welchen Bedingungen die Werte jeweils erhoben wurden. Wie in Kapitel 4.4.1 bereits erwähnt, gilt beispielweise zu

berücksichtigen, dass etliche in der Anästhesie angewandte Wirkstoffe verschiedene Effekte auf den intrakraniellen Druck haben; manche Narkotika/Sedativa können den intrakraniellen Druck um bis zu 5-10 mmHg verändern. [106] Zudem beeinflusst die Körperhaltung während der Messung sowohl das kardiovaskuläre als auch das kraniospinale System. [1] Abhängig davon sinkt der intrakranielle Druck in aufrechter Position im Vergleich zum Liegen [3] und kann sogar in negative Werte fallen. [23] Unterschiedliche Bedingungen bei der Messung schränken so die direkte Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit bereits existierender Werte ein.

Auch die Entwicklung der arteriellen zerebralen Durchblutung in der Kindheit ist bisher wenig erforscht. [83] Sie steigt von der Geburt bis zu einem Maximum im Alter von 5 Jahren und sinkt dann auf Erwachsenenwerte. [53] Über Erwachsene ist bekannt, dass die arterielle zerebrale Durchblutung mit dem Alter sinkt. [18] Auch wenn sich in der statistischen Auswertung kein signifikanter Einfluss des Alters auf die zerebrale arterielle (tCBF) und die normalisierte arterielle Durchblutung (nCBF) Blutfluss ergab, fällt bei Betrachten der gesamt-arteriellen Durchblutung unter den gesunden Kindern über den Altersverlauf eine fallende Tendenz auf (Abbildung 40), wohingegen die normalisierte arterielle Durchblutung pro 100 Gramm Hirngewebe tendenziell konstant bleibt (Abbildung 41). Möglicherweise – das wurde aber in dieser Studie nicht untersucht – zeigt sich im Rahmen der volumetrischen Entwicklung der Gehirnmasse dieser gesunden Kinder über den Altersverlauf eine tendenzielle Abnahme der grauen Substanz zugunsten der weißen Substanz. Dadurch wäre ein sinkender tCBF bei konstant bleibendem nCBF erklärbar. Der Beweis eines solchen Zusammenhangs steht noch aus.

Ein signifikanter Einfluss des Alters zeigte sich auf den nicht-messbaren venösen Ausstrom (UMVOF) und den Druckgradienten auf Höhe des 2. Zervikalwirbels (PG). Die steigende Messbarkeit des venösen Flusses pro Altersstufe von einem Jahr hängt wahrscheinlich mit einer Veränderung der Flussgeschwindigkeit in den Venen zusammen. Insbesondere eine Verlangsamung des venösen Flusses in den sekundären Venen würde dazu führen, dass mit der Messung des Liquorflusses zugleich mehr venöser Fluss erfasst werden kann. Die Auswertbarkeit der sekundären Venen war aufgrund von Alias oft nur partiell möglich, da die Flussgeschwindigkeit schneller als die für den Liquor kodierte Geschwindigkeit war. In der Blutflussmessung wiederum waren die sekundären Venen aufgrund ihrer viel langsameren Flussgeschwindigkeit nicht abgebildet. Um eine mögliche Veränderung im Fluss der sekundären Venen mit dem Alter zu verifizieren, würde es sich anbieten, einen zusätzlichen Scan mit einer adäquaten Geschwindigkeitskodierung für sekundäre Venen durchzuführen. Eine verlässliche statistische Analyse des Volumenflusses ist nur bei

artefaktfreier Erfassung des Flusses, also ohne Alias, möglich. Eine Verlangsamung des Flusses mit dem Alter könnte ebenso auch den Liquorfluss betreffen und den möglicherweise damit zusammenhängenden sinkenden Druckgradienten pro Altersstufe von einem Jahr bedingen.

Die Hypothese, dass bei Frühgeborenen eine Verhärtung des Hirngewebes, und damit eine niedrigere intrakranielle Compliance und ein entsprechend höherer intrakranieller Druck vorliegen, konnte mit den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden – stattdessen fand sich genau gegenteiliges, nämlich eine höhere intrakranielle Compliance mit entsprechend niedrigeren intrakraniellen Drücken unter den Frühgeborenen im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollkindern. Ebenso fand sich kein signifikanter Unterschied in der Compliance der periventrikulären weißen Substanz. Da es zu den mechanischen Eigenschaften des Gehirngewebes gesunder und ehemals extrem frühgeborener Kinder bisher noch keine Forschungsdaten gibt, und die Ergebnisse dieser Studie der Anfangshypothese widersprechen, ist eine Argumentation, was dem deutlichen Unterschied in der Compliance zwischen Frühchen und gesunden Alterskontrollen zugrunde liegen könnte, schwierig. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die vermutete Verhärtung des Gewebes bei den Frühgeborenen mit den untersuchten Parametern nicht gefunden werden konnte, weil die Kinder klinisch entweder gar nicht oder in zu geringem Ausmaß beeinträchtigt waren. Insbesondere die motorischen Fasern im Verlauf der periventrikulären Substanz waren nicht betroffen.

Durch die erhöhte Compliance erklärt sich aber möglicherweise der signifikant erhöhte sekundäre venöse Ausstrom. Ist das Gehirngewebe nachgiebiger, können sich eventuell mehr sekundäre venöse Abflüsse bilden, die sich im Venengeflecht auf Höhe C2 zeigen. Die insgesamt niedrigere juguläre und gesamt-venöse Ausstromrate unter den Frühgeborenen im Vergleich zu den gematchten Kontrollkindern lässt sich gut mit der signifikant niedrigeren arteriellen zerebralen Durchblutung in Einklang bringen. Was zu den geringeren gesamt-arteriellen und -venösen Flussraten führt, bedarf weiterer Forschung. Zwischen der gemessenen zerebralen arteriellen Durchblutung und dem intrakraniellen Druck besteht im Allgemeinen kein (statistisch signifikanter) Zusammenhang. [4] Hirnvolumen und normalisierte arterielle Durchblutung (nCBF) unterscheiden sich zwischen den untersuchten Frühgeborenen und Kontrollen statistisch nicht signifikant, so dass das Ergebnis einer als signifikant bewerteten niedrigeren zerebralen gesamt-arteriellen Durchblutung bei den Frühgeborenen nicht ohne weitere Untersuchungen in diesen Kontext eingeordnet werden kann. Möglicherweise sind die Fallzahlen dieser Studie zu klein, um entweder eine dennoch bestehende Differenz in der Volumetrie und

damit auch dem nCBF darzustellen, oder umgekehrt eine Übereinstimmung in der gesamt-zerebralen Durchblutung zu zeigen. Mit den untersuchten Frühgeborenen und Kontrollen wird nur eine Altersspanne von 6 bis 10 Jahren abgebildet. Die Regressionsanalyse schließt eine Annäherung der gesamt-zerebralen Durchblutung zwischen Frühgeborenen und Kontrollen im Altersverlauf nicht aus (Abbildung 44).

Ein geringeres Körperwachstum bei den ehemals extrem Frühgeborenen mag für die kleinere Querschnittsfläche des Liquorkanals auf Höhe des zweiten Zervikalwirbels verantwortlich sein. Diese geht mit einem signifikant geringeren Liquorfluss bei den Frühgeborenen einher, da Querschnittsfläche und Schlagvolumen – so wurde es zumindest auf Höhe des Aquädukts gezeigt – linear miteinander korrelieren. [20] Eine unter Umständen kleinere Anatomie bei den Frühgeborenen scheint sich gemäß den Ergebnissen der Phasenkontrastmessungen und auch Volumetriestudien nicht signifikant auf die Aquäduktgröße auszuwirken. Unabhängig von der Entwicklung der restlichen Körpergröße ist jedoch zu folgern, dass die Frühgeborenen bei nicht signifikant unterschiedlichen Hirnvolumina, jedoch signifikant größeren Ventrikeln größere Schädel als die gesunden Kinder haben. Das Schlagvolumen durch den Aquädukt stellt eine Funktion der Differenz zwischen systolischen und diastolischen Ventrikelvolumina dar und ist im Prinzip nicht abhängig vom mittleren Ventrikelvolumen; allenfalls besteht eine schwache Korrelation. [101]

4.5. LIMITATIONEN DER STUDIE

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen werden müssen. Die Grenzen liegen vor allem in den kleinen Patienten- und Probandenzahlen und dem explorativen Hintergrund dieser klinisch-experimentellen Fall-Kontrollstudie begründet.

Im Klinikum Großhadern überleben jährlich etwa sechs Kinder eine Geburt unterhalb von 25 vollendeten Schwangerschaftswochen. Die Gruppe an potentiell rekrutierbaren ehemals extrem Frühgeborenen war daher von vornherein klein. Ohne klinische Indikation hat sich auch die Rekrutierung von gesunden Kontrollkindern für die MR-Bildgebung als schwierig herausgestellt. Durch die insgesamt begrenzten Kohortengrößen und die kleinen Fallzahlen an Gliosen und Hirnblutungen (und wiederum deren geringe Ausprägungen) konnten die untersuchten Kinder nicht wie ursprünglich geplant zur Korrelation mit Blut- und Liquorflussparametern und entwicklungsneurologischen Daten weiter in statistisch aussagekräftige Subgruppen unterteilt werden. Die Interpretierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse wird zudem durch die Volumetrie- und

Druckdatensätze, die aufgrund der Datenqualität im Rahmen der Lernkurve bei der Methodenimplementierung aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten, noch weiter verringert. Sowohl in den gesunden Altersgruppen als auch im Vergleich der Frühgeborenen gegenüber den Alterskontrollen ist die Geschlechterverteilung unausgeglichen. Ein Geschlechtermatch ist neben dem Altersmatch – nicht zuletzt für entwicklungsneurologische Untersuchungen und die Korrelation dieser Ergebnisse mit Blut- und Liquorflussparametern – erstrebenswert und möglicherweise relevant, war aber in dieser Studie aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Alle Beobachtungen bezüglich des Einflusses von Geschlecht (und auch Alter) in dieser Studienpopulation sind daher vorsichtig zu interpretieren. Beobachtete Effekte im Sinne von Geschlechtsunterschieden bzw. -gemeinsamkeiten wurden angeführt, sind jedoch aufgrund der oben angeführten Gründe nur sehr eingeschränkt für einen Vergleich mit anderen Studien, die z. B. Unterschiede in den Hirnvolumina über den Altersverlauf gefunden haben, verwertbar. Auf diese Ergebnisse wurde aufgrund der ungleichen Verteilung deshalb in der Diskussion nicht immer explizit eingegangen.

In der Verteilung der erhobenen Werte sind oftmals Tendenzen erkennbar. Diese Ergebnisse kleiner Populationen geben jedoch nur Größenordnungen wieder, und eine generelle Gültigkeit kann weder auf die Allgemeinheit gesunder Kinder noch ehemals extrem Frühgeborener übertragen werden. Die durchgeführten t-Tests gelten immer nur in der speziellen, untersuchten Konstellation unter Einhaltung aller eingegangenen Variablen (z. B. Alter, Geschlecht und ggf. der Adjustierung um den Reader). Um von den Referenzwerten gesunder Kinder im Sinne von "Normwerten" sprechen zu können, müssen noch einige hundert Kinder untersucht werden.

Die neue Methodik der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks generiert eine Fülle von Werten aus dem Blut- und Liquorfluss. Diese wurden vor einem explorativen Hintergrund erhoben. Die mit dieser Studie verfolgten Hauptziele bestanden darin, nach erfolgreicher Methodenetablierung einen Unterschied in der Entwicklung des Gehirns zwischen ehemals extrem Frühgeborenen und gleichaltrigen gesunden Kindern sowie den Altersverlauf intrakranieller Blut- und Liquorflussparameter im Rahmen der Entwicklung gesunder Kinder darzustellen. Vor Beginn einer Studie sind in der Regel die Hypothesen festzulegen und Haupt- und Nebenziele der Untersuchungen klar zu definieren. Im Falle explorativer Studien wie dieser können jedoch nicht hinter allen zu findenden Unterschieden denkbare Erklärungsansätze stehen. Diese Arbeit hat sich u. a. mit einem neuen Forschungsgebiet beschäftigt, zu dem es noch keine Datengrundlage gibt. Mit den angewandten Untersuchungsmethoden ist es möglich, pro Proband eine große Anzahl von

Daten zu erheben. In einem solchen Kontext ist zu beachten, dass Ergebnisse auch zufälliger Natur sein können und in weiteren Studien gezielt bestätigt werden müssen. Dass sich diese Studie nicht auf eine einzige Hypothese beschränkt, sondern mehrere untersucht hat, ist im Hinblick auf das Problem des multiplen Testens kritisch zu bewerten. Die Wahrscheinlichkeit einer Falschaussage steigt mit der Anzahl der durchgeführten Tests, und bei 20 Tests, deren p-Werte jeweils mit einem Signifikanzniveau von 5 % verglichen werden, ist statistisch rein zufällig bereits ein p-Wert unter 5% zu erwarten. Es muss daher darauf hingewiesen werden, dass sich im Rahmen der Irrtumswahrscheinlichkeit unter den Ergebnissen auch falschpositive Zufallsbefunde befinden können. Daher ist ein vorsichtiger Umgang mit der Bewertung "signifikanter" Funde angebracht. Festgehalten werden können jedoch auffällig kleine p-Werte, an die sich weitere konfirmatorische Studien anschließen lassen. [99]

Inwieweit die periventrikuläre oder intrakranielle Compliance und der intrakranielle Druck als Outcomeparameter für ehemals extrem Frühgeborene fungieren können, muss nach dieser Studie noch unbeantwortet bleiben. Eine Korrelation dieser Parameter mit der Entwicklungsneurologie der Frühgeborenen konnte nicht stattfinden, weil sich diese Kinder bei sehr kleinen Probandenzahlen auf einem wenig heterogenen, und zumeist guten Entwicklungsstand befanden, und die gesunden Kontrollkinder für die Korrelation wiederum aus organisatorischen Gründen nicht entwicklungsneurologisch getestet werden konnten. Auch war eine sinnvolle Unterteilung in Subgruppen zur Untersuchung pathophysiologischer Einflüsse durch Gliosen oder Hirnblutungen aufgrund der geringen Fallzahl und dem unerwartet guten klinischen Outcome nicht möglich.

Mit der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks erschließt sich ein neues wissenschaftliches Feld, und auch auf dem Gebiet der Volumetrie liegen bisher wenig Forschungsergebnisse zur Entwicklung extrem Frühgeborener und gesunder Kinder im Altersverlauf vor. Das Zusammenwirken der einzelnen Parameter, die den intrakraniellen Druck bestimmen ist so komplex, dass, auch wenn in einzelnen Komponenten eine Signifikanz erscheinen mag, eine Erklärung für die Auswirkung auf andere, den intrakraniellen Druck bestimmenden Parameter noch nicht gegeben werden kann. Für die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse gibt es bisher keine oder kaum Datengrundlage, auf der sich eine umfassende Interpretation und Argumentation der Ergebnisse gründen ließe. Im Sinne explorativer Forschung kann diese Arbeit keine Zusammenhänge beweisen, aber erste experimentelle Daten aufzeigen, an die weiterführende Studien anknüpfen können.

4.6. AUSBLICK

Alle in dieser Arbeit angeschnittenen Themenbereiche – die nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks, die Hirnvolumetrie gesunder und frühgeborener Kinder sowie die neurologische Entwicklung extrem Frühgeborener – sind von großer Relevanz. Insbesondere die neue Methodik der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks ist ein Untersuchungsverfahren mit großem Potential für die Forschung, und nicht zuletzt die klinische Anwendung. Für die weitergehende Untersuchung von Pathologien bei pädiatrischen Patienten ist die Erhebung allgemeingültiger Referenztabellen aus großen Populationen gesunder Kinder von großer Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit hat einige wertvolle Ansatzpunkte zur weitergehenden Forschung und Überprüfung von möglichen signifikanten Unterschieden in Blut- und Liquorflussparametern aufgedeckt. Um andererseits den Parameter für die Compliance der periventrikulären Substanz weiter zu evaluieren, wäre es für weitere Studien zielführend, Patienten gezielt nach Pathologien wie dem Vorliegen von periventrikulären Gliosen oder klinischer Apparenz z. B. im Sinne einer motorischen Symptomatik, oder nach Krankheitsbildern, z. B. PVL zu rekrutieren. Bei weiteren Untersuchungen sollte auf ausreichend große Probandenpopulationen, und innerhalb derer auf eine homogene Verteilung aller Ausprägungsgrade der zu untersuchenden Parameter geachtet werden. Der Parameter für die periventrikuläre Compliance ist bisher nicht validiert. Im Rahmen dieser Studie wurde lediglich angenommen, dass er einen Unterschied zwischen gesunden und frühgeborenen Kindern zeigen kann. Weiter untersucht werden sollte auch, welche Rolle dabei möglicherweise eine Adjustierung um die Ventrikelgröße spielen muss.

Die Magnetresonanztomographie ist ein wertvolles Untersuchungsverfahren mit großem Potential, weitere maßgebliche Erkenntnisse in der Erforschung und dem Verständnis der Auswirkungen extremer Frühgeburtlichkeit auf die Entwicklung des kindlichen Gehirns zu erbringen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kinder, die nach nur 22 bis 25 Schwangerschaftswochen an der sogenannten Grenze zur Lebensfähigkeit zur Welt kommen, haben ein hohes Risiko für umfassende entwicklungsneurologische Störungen im späteren Leben. Hypoxische Schädigungen der periventrikulären Substanz, die zur Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie führen können, sind hierbei mit der bedeutendste Schädigungsmechanismus. Die Magnetresonanztomographie ist das führende bildgebende Verfahren, um chronische Schäden im Gehirn als Folge extremer Frühgeburtlichkeit zu identifizieren. Die MRICP-Messung ist ein neues Verfahren, nicht-invasiv Werte für die intrakranielle und periventrikuläre Compliance, den intrakraniellen Druck und weitere Blut- und Liquorflussparameter zu bestimmen. Ziel der Arbeit war einerseits, einen radiologisch bestimmbaren, neurophysiologischen Parameter zu finden, der mit dem entwicklungsneurologischen Langzeitoutcome ehemals extrem frühgeborener Kinder korreliert, z. B. im Sinne einer veränderten Compliance. Außerdem wurden Vergleichswerte gesunder Kinder für zerebrale Blut- und Liquorflussparameter sowie volumetrische Daten des Gehirns erhoben.

Im Rahmen einer klinisch-experimentellen Fall-Kontroll-Studie wurden 13 ehemals extrem Frühgeborene mit einem chronologischen Alter zwischen 6 und 9 Jahren sowie 16 gleichaltrige gesunde Kontrollkinder magnetresonanztomographisch untersucht, desweiteren insgesamt 11 weitere gesunde Kinder im Alter zwischen 3 und 5 Jahren sowie zwischen 10 und 12 Jahren. FLAIR-Sequenzen wurden auf radiologische Kriterien der periventrikulären Leukomalazie hin untersucht. Anhand von MPRAGE-Sequenzen wurden die Volumina von Hirnsubstanz und Ventrikeln ermittelt und aus Phasenkontrastmessungen wurden nicht-invasiv Werte für Blut- und Liquorflussparameter berechnet. Die Frühgeborenen wurden zudem entwicklungsneurologisch getestet. Die Ergebnisse aus dem HAWIK IV, LOS-KF 18, GMFCS und einem allgemeinen körperlichen Untersuchungsbefund mit Schwerpunkt auf dem neurologischen Status der Kinder wurden in einer Gesamtbeurteilung zur Einschätzung des Ausmaßes einer möglichen Beeinträchtigung zusammengefasst.

Die Frühgeborenen wurden zu 69,2% als unauffällig entwickelt, und zu 30,8% als leicht beeinträchtigt eingestuft. Bei 15% der Frühgeborenen und 19% der gesunden Kinder wurden Marklagergliosen gefunden. Bei keinem der untersuchten Kinder waren jedoch die Kriterien einer PVL erfüllt. Die Gliosen zeigten keinen signifikanten Effekt auf die periventrikuläre oder intrakranielle Compliance oder den intrakraniellen Druck. In der Volumetrie ergab sich unter den Gesunden kein signifikanter Einfluss des Alters auf das

Gesamthirnvolumen oder den Anteil an grauer und weißer Substanz, wohl aber eine signifikant zunehmende Größe der Ventrikel im Altersverlauf. Unter den Frühgeborenen fanden sich im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen signifikant größere Ventrikel. Weder im Gesamthirnvolumen noch im Anteil der weißen oder grauen Substanz wurde zwischen Frühgeborenen und Kontrollen ein signifikanter Unterschied festgestellt, jedoch im Sinne eines Anstiegs pro Altersstufe von einem Jahr innerhalb dieser beiden Kohorten zusammengenommen ein signifikanter Einfluss der Alters auf das Gehirnvolumen. In der nicht-invasiven Messung des intrakraniellen Drucks ergaben sich unter den Gesunden keine mit dem Altersverlauf steigenden Werte für den intrakraniellen Druck. Im Altersverlauf fällt eine fallende Tendenz der gesamt-arteriellen zerebralen Durchblutung auf, die normalisierte arterielle Durchblutung pro 100 Gramm Hirngewebe erscheint indessen im Altersverlauf nicht zu sinken. Unter den Gesunden fand sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf den nicht-messbaren venösen Ausstrom und den Druckgradienten im Liquorfluss auf Höhe des zweiten Zervikalwirbels; pro Altersstufe von einem Jahr sinken beide Werte. Die nicht-invasive Messung der Blut- und Liquorflussparameter bei den Frühgeborenen ergab eine signifikant niedrigere gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung – in Einklang mit einer signifikant niedrigeren gesamt-jugulären und venösen Ausstromrate – im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen. Die normalisierte arterielle Durchblutung pro 100 Gramm Hirngewebe war hingegen nicht signifikant erniedrigt. Unter den Frühgeborenen fand sich eine signifikant höhere intrakranielle Compliance mit entsprechend signifikant niedrigeren intrakraniellen Drücken im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen.

Die Daten dieser Studie legen nahe, dass die Werte des intrakraniellen Drucks gesunder Kinder nicht selten höher liegen als bisher angenommen. Die Hypothese einer Verhärtung des Hirngewebes bei ehemals extrem Frühgeborenen konnte mit den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden. Inwieweit die periventrikuläre oder intrakranielle Compliance und der intrakranielle Druck als Outcomeparameter für ehemals extrem Frühgeborene fungieren können, muss nach dieser Studie noch unbeantwortet bleiben. Im Sinne explorativer Forschung kann diese Arbeit erste experimentelle Daten aufzeigen, an die weiterführende Studien anknüpfen können.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|--------------|---|--|
| A. | = | Arteria |
| AQ | = | Aquädukt |
| Area | = | Fläche |
| BF | = | Blood flow, Blutfluss, Durchblutung |
| C2 | = | 2. Zervikalwirbel |
| cc | = | Cardiac cycle, Herzzyklus |
| CCC | = | Konkordanz-Korrelationskoeffizient |
| CSF | = | Cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis |
| CVOF | = | Cerebral venous outflow |
| Dia Mean Vel | = | Diastolic mean velocity, mittlere Geschwindigkeit in der Diastole |
| EKG | = | Elektrokardiogramm |
| ELBW | = | Extremely low birth weight, Geburtsgewicht kleiner 1000 Gramm |
| FLAIR | = | Fluid-attenuated Inversion-Recovery |
| FLASH | = | Fast low angle shot |
| GMFCS | = | Gross-Motor Classification System |
| GRE | = | Gradientenecho |
| HAWIK | = | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest |
| HF | = | Hochfrequenz |
| ICCI | = | Intracranial Compliance-Index, Index für die intrakranielle Compliance |
| ICP | = | Intracranial pressure, intrakranieller Druck |
| ICVC | = | Intracranial volume change, intrakranielle Volumenänderung |
| int. | = | interna |
| IQ | = | Intelligenzquotient |
| IR | = | Inversion recovery |
| IVCI | = | Intraventricular Compliance-Index, Index für die periventrikuläre Compliance |
| LCL | = | Lower confidence level, unteres Konfidenzintervall |
| LOS-KF 18 | = | Lincoln Oseretzky Skala Kurzform 18 |
| MPRAGE | = | Magnetization prepared rapid gradient echo imaging |
| MR | = | Magnetresonanz |
| MRICP | = | MR intracranial pressure, MR-basiert erhobener intrakranieller Druck |
| MRT | = | Magnetresonanztomographie |
| nCBF | = | Normalisierte arterielle zerebrale Durchblutung |
| PAT | = | Parallele Akquisitionstechnik |
| PG | = | Pressure gradient, Druckgradient |
| PTP-PG | = | Peak-to-peak pressure gradient, peak-to-peak Druckgradient |
| PVL | = | Periventrikuläre Leukomalazie |
| RF | = | Radiofrequenz |
| ROI | = | Region of Interest |
| SE | = | Spin-Echo |
| SSW | = | Schwangerschaftswoche |
| sv | = | Schlagvolumen |
| SVF | = | Sekundärer venöser Fluss |

| | | |
|-----------------|---|--|
| Sys CSF Vel | = | Systolic CSF velocity, Flussgeschwindigkeit des Liquors in der Systole |
| Sys Mean Vel | = | Systolic mean velocity, mittlere Geschwindigkeit in der Systole |
| tCBF | = | Total cerebral blood flow, gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung |
| tCVO | = | Total cerebral venous outflow, gesamt-venöser zerebraler Ausstrom |
| TE | = | Time to echo, Echozeit |
| TI | = | Inversion time, Inversionszeit |
| tJV | = | Total jugular volume, gesamt-juguläres Volumen |
| tJVO | = | Total jugular venous outflow, gesamt-jugulärer venöser Ausstrom |
| TR | = | Time to repeat, Repetitionszeit |
| tVO | = | Total venous outflow, gesamt-venöser Ausstrom |
| UCL | = | Upper confidence level, oberes Konfidenzintervall |
| UMVOF | = | Unmeasured venous outflow, nicht gemessener venöser Ausstrom |
| V. | = | Vena |
| VENC | = | Encoding velocity, Geschwindigkeitskodierung |
| VFR | = | Volumetric flow rate, Volumenflussrate |
| VLBW | = | Very low birth weight, Geburtsgewicht kleiner 1500 Gramm |

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ANMERKUNG:

Alle Abbildungen, hinter denen kein anderweitiger Quellennachweis aufgeführt ist, bestehen aus eigenen, im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten.

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Ausrichtung des magnetischen Summenvektors M_z entlang dem äußeren Magnetfeld B_0 (modifiziert nach [34])..... | 13 |
| Abbildung 2: Spin und Präzession eines Protons im Magnetfeld B_0 (aus [108]) | 14 |
| Abbildung 3: Transversalmagnetisierung M_{xy} und Längsmagnetisierung M_z (aus [58]) | 15 |
| Abbildung 4: Kernresonanzsignal, resultierend in der Spannung U (aus [107]) | 15 |
| Abbildung 5: Phasenkontrastdarstellung des Blutflusses | 21 |
| Abbildung 6: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses auf Höhe C2 in der Systole | 22 |
| Abbildung 7: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses auf Höhe C2 in der Diastole .. | 22 |
| Abbildung 8: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses durch den Aquädukt in der Systole..... | 22 |
| Abbildung 9: Phasenkontrastdarstellung des Liquorflusses durch den Aquädukt in der Diastole | 22 |
| Abbildung 10: Alias in arteriellem Fluss | 23 |
| Abbildung 11: Alias im systolischen Liquorfluss | 23 |
| Abbildung 12: Pulsationsartefakt | 24 |
| Abbildung 13: Kraniospinales Modell nach Alperin (aus [1]) | 26 |
| Abbildung 14: arterielle und venöse Flusskurven bei einem 9jährigen gesunden Kind | 27 |
| Abbildung 15: Liquorflusskurve im Vergleich zur arteriell-venösen Flussdifferenz bei einem 9jährigen gesunden Kind | 27 |
| Abbildung 16: Intrakranielle Druck(P)-Volumen(V)-Beziehung (aus [1]) | 30 |
| Abbildung 17: Prozentuale Geschlechterverteilung in den Altersgruppen | 35 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 18: Magnetom Verio (mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG) | 36 |
| Abbildung 19: Kopfspule (mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG)..... | 37 |
| Abbildung 20: Halsspule (mit freundlicher Genehmigung der Siemens AG) | 37 |
| Abbildung 21: Phasenkontrastscout links | 39 |
| Abbildung 22: Phasenkontrastscout rechts..... | 39 |
| Abbildung 23: Schnittebene des Liquorflusses auf Höhe des 2. Zervikalwirbels | 39 |
| Abbildung 24: Schnittebene des Aquädukts | 41 |
| Abbildung 25: Beispiel für einen MRICP-Report bei einem 10jährigen gesunden Buben .. | 44 |
| Abbildung 26: Beispiel für einen Aquädukt-Report bei einem 12jährigen gesunden Mädchen..... | 45 |
| Abbildung 27: Gliose subkortikal rechts bei einem 8jährigen gesunden Mädchen..... | 50 |
| Abbildung 28: Gliosen subkortikal bilateral bei einem 9jährigen gesunden Mädchen | 50 |
| Abbildung 29: Gliosen periventrikulär bilateral bei einem 9jährigen gesunden Mädchen | 50 |
| Abbildung 30: Gliose periventrikulär links bei einem 10jährigen gesunden Buben | 50 |
| Abbildung 31: Gliose periventrikulär links bei einem 11jährigen gesunden Buben | 51 |
| Abbildung 32: Gliosen subkortikal bilateral und im tiefen Marklager rechts bei einem 8jährigen frühgeborenen Mädchen | 52 |
| Abbildung 33: Gliosen subkortikal links und im tiefen Marklager rechts bei einem 8jährigen frühgeborenen Buben | 52 |
| Abbildung 34: visuelle Erweiterung der Seitenventrikel bei einem 9jährigen frühgeborenen Mädchen | 53 |
| Abbildung 35: Normalbefund der Seitenventrikel bei einem 9jährigen gesunden Mädchen | 53 |
| Abbildung 36: periisthmische Ausdünnung des Balkens bei einem 7jährigen frühgeborenen Mädchen | 53 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 37: Normalbefund der periisthmischen Region bei einem 7jährigen gesunden Buben..... | 53 |
| Abbildung 38: Seitenventrikelvolumina der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen im Vergleich | 56 |
| Abbildung 39: Gesamtventrikelvolumina der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen im Vergleich | 57 |
| Abbildung 40: Gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung der gesunden Kinder im Altersverlauf | 58 |
| Abbildung 41: Normalisierte arterielle Durchblutung der gesunden Kinder im Altersverlauf | 58 |
| Abbildung 42: Intrakranieller Compliance-Index der gesunden Kinder im Altersverlauf... | 60 |
| Abbildung 43: Intrakranieller Druck der gesunden Kinder im Altersverlauf..... | 60 |
| Abbildung 44: Gesamt-arterielle zerebrale Durchblutung der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 62 |
| Abbildung 45: Normalisierte arterielle Durchblutung der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 62 |
| Abbildung 46: Juguläre Flussrate der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen..... | 63 |
| Abbildung 47: Sekundärer Ausstrom der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen..... | 64 |
| Abbildung 48: Boxplot zum Vergleich des ICCI der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen..... | 65 |
| Abbildung 49: Boxplot zum Vergleich des MRICP der Frühgeborenen und gesunden Alterskontrollen..... | 66 |
| Abbildung 50: Intrakranielle Compliance der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 66 |
| Abbildung 51: Intrakranieller Druck der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen..... | 67 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 52: LOS-KF 18 | 69 |
| Abbildung 53: Dichteverteilung des Gesamt-IQ..... | 70 |
| Abbildung 54: Gesamtbeurteilung | 70 |

8. TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Sequenzparameter (Slices, Distancefaktor, Matrix, Field of view, Voxelgröße) | 41 |
| Tabelle 2: Sequenzparameter (Schichtdicke, TR, TE, Averages, Flipwinkel, PAT-Faktor) ... | 41 |
| Tabelle 3: Volumina der Gehirnsubstanz der gesunden Kinder | 54 |
| Tabelle 4: Ventrikelvolumina der gesunden Kinder | 55 |
| Tabelle 5: Volumina der Gehirnsubstanz der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 55 |
| Tabelle 6: Ventrikelvolumina der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 56 |
| Tabelle 7: Arterielle Flussparameter der gesunden Kinder | 57 |
| Tabelle 8: Venöse Flussparameter der gesunden Kinder | 59 |
| Tabelle 9: Liquorflussparameter der gesunden Kinder auf Höhe C2 | 59 |
| Tabelle 10: Intrakranielles Volumen und intrakranieller Druck der gesunden Kinder | 59 |
| Tabelle 11: Liquorflussparameter und Compliance der gesunden Kinder auf Höhe des Aquädukts | 61 |
| Tabelle 12: Arterielle Flussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 61 |
| Tabelle 13: Venöse Flussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 63 |
| Tabelle 14: Liquorflussparameter der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen auf Höhe C2 | 64 |
| Tabelle 15: Intrakranielles Volumen und intrakranieller Druck der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen | 65 |
| Tabelle 16: Liquorflussparameter und Compliance der Frühgeborenen im Vergleich zu den gesunden Alterskontrollen auf Höhe des Aquädukts | 67 |

Tabelle 17: Konkordanz-Korrelationskoeffizient und 95%-Konfidenzintervall 68

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alperin N. MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods in enzymology* 2004; 386: 323-349.
2. Alperin N, Lee SH. PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magnetic resonance in medicine* 2003; 49(5): 934-944.
3. Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Hushek SG. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies. *Journal of magnetic resonance imaging* 2005; 22(5): 591-596.
4. Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Relationship between total cerebral blood flow and ICP measured noninvasively with dynamic MRI technique in healthy subjects. *Acta neurochirurgica. Supplement* 2005; 95: 191-193.
5. Alperin N, Mazda M, Lichtor T, Lee SH. From cerebrospinal fluid pulsation to noninvasive intracranial compliance and pressure measured by MRI flow studies. *Current Medical Imaging Reviews* 2006; 2(1): 117-129.
6. Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *Journal of neurosurgery* 2005; 103(1): 46-52.
7. Alperin N, Vikingstad EM, Gomez-Anson B, Levin DN. Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI. *Magnetic resonance in medicine* 1996; 35(5): 741-754.
8. Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology* 2000; 217(3): 877-885.
9. Andrews PJ, Citerio G. Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts. *Intensive care medicine* 2004; 30(9): 1730-1733.
10. Bandorski D. In vivo Flußquantifizierung mittels MR-Phasenkontrastangiographie an stenotischen humanen Gefäßen. Inaugural-Dissertation im Fachbereich Humanmedizin. Medizinisches Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg. Marburg, 2000.
11. Barlow KM. Intracranial pressure measurement in children. *Developmental medicine and child neurology* 2007; 49(12): 886.
12. Bauer K, Groneck P, Speer CP. Neonatologie in: Pädiatrie. Speer CP, Gahr M (Herausgeber). Berlin Heidelberg New York, Springer 2001.
13. Berger TM. Perinatologie - quo vadis? *Wiener klinische Wochenschrift* 2005; 117(9-10): 311-315.
14. Bhadelia RA, Bogdan AR, Kaplan RF, Wolpert SM. Cerebrospinal fluid pulsation amplitude and its quantitative relationship to cerebral blood flow pulsations: a phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology* 1997; 39(4): 258-264.
15. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2002; 288(6): 728-737.

16. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, McGregor C, Christakis M, Symons S, Nelson A, Roberts TP. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26(2): 513-537.
17. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, Longmore DB. Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *Journal of computer assisted tomography* 1984; 8(4): 588-593.
18. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJ, de Lange EE, Ramos LM, Breteler MM, Mali WP. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology* 1998; 209(3): 667-674.
19. Chambers IR, Jones PA, Lo TY, Forsyth RJ, Fulton B, Andrews PJ, Mendelow AD, Minns RA. Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006; 77(2): 234-240.
20. Chiang WW, Takoudis CG, Lee SH, Weis-McNulty A, Glick R, Alperin N. Relationship between ventricular morphology and aqueductal cerebrospinal fluid flow in healthy and communicating hydrocephalus. *Investigative Radiology* 2009; 44(4): 192-199.
21. Citerio G, Andrews PJ. Intracranial pressure. Part two: Clinical applications and technology. *Intensive care medicine* 2004; 30(10): 1882-1885.
22. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004; 75(6): 813-821.
23. Czosnyka M, Smielewski P, Lavinio A, Czosnyka Z, Pickard JD. A synopsis of brain pressures: which? when? are they all useful? *Neurological Research* 2007; 29(7): 672-679.
24. Dammann O, Leviton A. Neuroimaging and the prediction of outcomes in preterm infants. *The New England journal of medicine* 2006; 355(7): 727-729.
25. Daseking M, Janke N, Petermann F. Intelligenzdiagnostik. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2006; 154(4): 314-319.
26. Daseking M, Petermann U, Petermann F. Neue diagnostische Verfahren. Intelligenzdiagnostik mit dem HAWIK-IV. *Kindheit und Entwicklung* 2007; 16(4): 250-259.
27. De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex* 2001; 11(6): 552-557.
28. Deeg KH, Staudt F, v. Rohden L. Klassifikation der intrakraniellen Blutungen des Frühgeborenen. *Ultraschall in der Medizin* 1999; 20(4): 165-170.
29. Dhoondia HA, Alperin N. Improved MR-Intracranial Pressure (MR-ICP) Measurement using a new Data Acquisition Technique. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine* 2003(11): 793.
30. Dumoulin CL, Hart HR, Jr. Magnetic resonance angiography. *Radiology* 1986; 161(3): 717-720.
31. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *The New England journal of medicine* 2008; 358(16): 1700-1711.
32. Ertl-Wagner B. Pädiatrische Neuroradiologie. Berlin Heidelberg New York, Springer 2007.

33. Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A. Frauenheilkunde. 3. Auflage. München, Elsevier Urban & Fischer 2006.
34. Flögel U, Jacoby C. th-fig3.gif in: <http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie.html>. Version vom 31.01.2011.
35. Frayne R, Rutt BK. Frequency response to retrospectively gated phase-contrast MR imaging: effect of interpolation. *Journal of magnetic resonance imaging* 1993; 3(6): 907-917.
36. Frayne R, Steinman DA, Ethier CR, Rutt BK. Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow. *Journal of magnetic resonance imaging* 1995; 5(4): 428-431.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(41): 2817-2819.
38. Genzel-Boroviczény O, Friese K. Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(28-29): 1960-1964.
39. Ghajar J. Traumatic brain injury. *The Lancet* 2000; 356(9233): 923-929.
40. Hack M, Fanaroff AA. How small is too small? Considerations in evaluating the outcome of the tiny infant. *Clinics in perinatology* 1988; 15(4): 773-788.
41. Hart AR, Whitby EW, Griffiths PD, Smith MF. Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. *Developmental medicine and child neurology* 2008; 50(9): 655-663.
42. Haumont D. Management of the neonate at the limits of viability. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005; 112 Suppl 1: 64-66.
43. Hentschel R, Reiter-Theil S. Behandlung Frühgeborener an der Grenze der Lebensfähigkeit: Deutschsprachige Leitlinien im Vergleich. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(3): 47-52.
44. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195(1): 16-22.
45. Hünerbein R. Radiologische Verfahren in: *Radiologie*. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Herausgeber). 2. Auflage. Stuttgart, Thieme 2006.
46. Johnson S. Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2007; 12(5): 363-373.
47. Kaempf JW, Tomlinson MW, Campbell B, Ferguson L, Stewart VT. Counseling pregnant women who may deliver extremely premature infants: medical care guidelines, family choices, and neonatal outcomes. *Pediatrics* 2009; 123(6): 1509-1515.
48. Kauffmann G, Wunsch C, Schneider B. Röntgendiagnostik in: *Radiologie*. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R (Herausgeber). 2. Auflage. München Jena, Urban & Fischer 2001.
49. Klinkhammer G. Eine "Handvoll Mensch". *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(37): 1880-1884.
50. Kornak J, Young K, Schuff N, Du A, Maudsley AA, Weiner MW. K-Bayes reconstruction for perfusion MRI. I: concepts and application. *Journal of digital imaging* 2009; 23(3): 277-286.

51. Latal B. Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth. *Pediatric neurology* 2009; 40(6): 413-419.
52. Laub G, Gaa J, Drobnitzky M. Techniken der Magnetresonanz-Angiographie. *electromedica* 1998; 66(2): 62-70.
53. Leliefeld PH, Gooskens RH, Vincken KL, Ramos LM, van der Grond J, Tulleken CA, Kappelle LJ, Hanlo PW. Magnetic resonance imaging for quantitative flow measurement in infants with hydrocephalus: a prospective study. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 2008; 2(3): 163-170.
54. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45(1): 255-268.
55. Lobato EB, Gravenstein N, Kirby RK. *Complications in Anesthesiology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008.
56. Loewenich V. Überleben sogenannter nicht-lebensfähiger Frühgeborener: was haben wir zu erwarten? *Wiener klinische Wochenschrift* 2005; 117(9-10): 308-310.
57. Luerssen TG. Intracranial pressure: current status in monitoring and management. *Seminars in pediatric neurology* 1997; 4(3): 146-155.
58. Maher K. Excitation3_1.jpg in: http://en.wikibooks.org/wiki/Basic_Physics_of_Nuclear_Medicine, 21. MRI & Nuclear Medicine. Version vom 09.11.2006.
59. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2004; 89(3): 224-228.
60. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 2007; 120(4): 793-804.
61. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *The New England journal of medicine* 2005; 352(1): 9-19.
62. Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, Miyawaki T. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral Cortex* 2001; 11(4): 335-342.
63. Michaelis R, Niemann G. *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie. Grundlagen und diagnostische Strategien*. Stuttgart, Hippokrates 1995.
64. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1391-1400.
65. Minns RA. Intracranial pressure monitoring. *Archives of disease in childhood* 1984; 59(5): 486-488.
66. Muntau AC. *Intensivkurs Pädiatrie. 4. Auflage*. München, Elsevier Urban & Fischer 2007.
67. Muraskas J, Hasson A, Besinger RE. A Girl with a Birth Weight of 280 g, Now 14 Years Old. *The New England journal of medicine* 2004; 351(8): 836-837.
68. Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *Journal of computer assisted tomography* 1986; 10(5): 715-722.
69. Neil JJ, Inder TE. Imaging perinatal brain injury in premature infants. *Seminars in perinatology* 2004; 28(6): 433-443.

70. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *European journal of pediatrics* 2008; 167(1): 87-95.
71. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH, Faulkner WH, Desai NK. *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele*. Stuttgart, Thieme 2007.
72. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 1997; 39(4): 214-223.
73. Pelc LR, Pelc NJ, Rayhill SC, Castro LJ, Glover GH, Herfkens RJ, Miller DC, Jeffrey RB. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology* 1992; 185(3): 809-812.
74. Pelc NJ, Bernstein MA, Shimakawa A, Glover GH. Encoding strategies for three-direction phase-contrast MR imaging of flow. *Journal of magnetic resonance imaging* 1991; 1(4): 405-413.
75. Petermann F. Themenschwerpunkt Intelligenzdiagnostik. *Kindheit und Entwicklung* 2006; 15(2): 71-75.
76. Pollak A, Fuiko R. Extreme Frühgeburten - Überleben und Leben an der Grenze der Machbarkeit. *Wiener klinische Wochenschrift* 2005; 117(9-10): 305-307.
77. Raksin PB, Alperin N, Sivaramakrishnan A, Surapaneni S, Lichtor T. Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurgical focus* 2003; 14(4): 1-8.
78. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 1996; 119: 1763-1774.
79. Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, Duncan CC, Katz KH, Pajot S, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. *The Journal of pediatrics* 2004; 145(2): 242-249.
80. Roberts DA, Detre JA, Bolinger L, Insko EK, Leigh JS, Jr. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91(1): 33-37.
81. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatric neurology* 2009; 40(3): 189-196.
82. Sandstede J, Voigtländer TH, Pabst TH. *Gefäßsystem Herz in: Handbuch diagnostische Radiologie Kardiovaskuläres System*. Freyschmidt J, Hahn D (Herausgeber). Berlin Heidelberg New York, Springer 2007.
83. Schoning M, Hartig B. Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1996; 16(5): 827-833.
84. Schulte B, Boldt A, Beyer D. *MRT des Herzens und der Gefäße*. Berlin Heidelberg New York, Springer 2005.
85. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *Journal of perinatology* 2008; 28 Suppl 1: 4-8.
86. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early human development* 2005; 81(11): 909-916.

87. Siemens AG. Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie 2003.
88. Siemens AG. MR-Glossar 2008.
89. Sonar T. Turbulenzen um die Fluidmechanik. Spektrum der Wissenschaft 2009; 4: 78-87.
90. Specht C. MRI made easy - an interactive training program. Based on the Book "MRI made easy" by Prof. Dr. H. H. Schild. Version 1.0. Schering AG / Dr. Specht Film & Medien GmbH 2003.
91. Spritzer CE, Pelc NJ, Lee JN, Evans AJ, Sostman HD, Riederer SJ. Rapid MR imaging of blood flow with a phase-sensitive, limited-flip-angle, gradient recalled pulse sequence: preliminary experience. Radiology 1990; 176(1): 255-262.
92. Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, Sander S, Kron M, Franz AR. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of > or = 23 weeks. The Journal of pediatrics 2008; 152(6): 771-776, 776 e1-e2.
93. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. Pediatric clinics of North America 2009; 56(3): 631-646.
94. Straßburg H-M, Dacheneder W, Kreß W. Entwicklungsstörungen bei Kindern. Praxisleitfaden für die interdisziplinäre Betreuung. 4. Auflage. München, Urban & Fischer 2008.
95. Tain RW, Ertl-Wagner B, Alperin N. Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI. Journal of magnetic resonance imaging 2009; 30(4): 878-883.
96. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand JA. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. Neurocritical care 2007; 6(2): 104-112.
97. Urchuk SN, Plewes DB. MR measurements of pulsatile pressure gradients. Journal of magnetic resonance imaging 1994; 4(6): 829-836.
98. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, Frusca T. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. The journal of maternal-fetal and neonatal medicine 2007; 20(6): 465-471.
99. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Deutsches Ärzteblatt 2010; 107(4): 50-56.
100. Vohr BR, Allen M. Extreme prematurity - the continuing dilemma. The New England journal of medicine 2005; 352(1): 71-72.
101. Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature. Journal of neurosurgery 2006; 104(5): 810-819.
102. Watts JL, Saigal S. Outcome of extreme prematurity: as information increases so do the dilemmas. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition 2006; 91(3): 221-225.
103. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 5. Auflage. Heidelberg, Springer 2006.
104. Welch K. The intracranial pressure in infants. Journal of neurosurgery 1980; 52(5): 693-699.

105. Whitfield MF, Grunau RE. Teenagers born at extremely low birth weight. *Paediatrics & child health* 2006; 11(5): 275-277.
106. Wiegand C, Richards P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Developmental medicine and child neurology* 2007; 49(12): 935-941.
107. Wilhelmstötter F. MRT_MTMesuerment.png in: <http://de.wikipedia.org/wiki/Kernspintomographie>. Version vom 04.04.2006.
108. Wilhelmstötter F. MRT_PraecessionRotation.png in: <http://de.wikipedia.org/wiki/Kernspintomographie>. Version vom 25.10.2005.
109. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119(1): 37-45.
110. Xenos C, Sgouros S, Natarajan K. Ventricular volume change in childhood. *Journal of neurosurgery* 2002; 97(3): 584-590.
111. Zweckberger K, Sakowitz OW, Unterberg AW, Kiening KL. Intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung. *Anaesthesist* 2009; 58(4): 392-397.

10. DANKSAGUNG

Es ist eine nicht wegzudenkende Tradition, und zugleich die schönste Aufgabe, zum Abschluss all denen zu danken, die ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und die mich ihre Hilfsbereitschaft haben spüren lassen.

Mein Dank geht zunächst an Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, für die Möglichkeit, in seinem Institut promovieren zu dürfen.

Der herzlichste Dank gilt meiner Doktormutter, PD Dr. med. Birgit Ertl-Wagner. Ich danke ihr zunächst für die Überlassung des Themas – ein schöneres hätte ich mir für meine Dissertationsarbeit nicht vorstellen können. Mit viel Interesse, ihrem wertvollen Fachwissen, praktischer Hilfe und Zeitaufwand hat sie diese Arbeit verlässlich unterstützt und gefördert – dafür danke ich ihr sehr.

Meine Betreuerin Dr. med. Inga Koerte stand mir durch die vielen Phasen der Arbeit hindurch bei Fragen und Hürden aller Art hilfreich, ermutigend und kritisch-konstruktiv mit Rat und Tat zur Seite. Danke dafür!

Sehr herzlich danke ich auch Dr. med. Susanne Herber-Jonat für die engagierte und unkomplizierte Zusammenarbeit. Sie organisierte die Frühgeborenen-Nachsorge und überließ mir dankenswerterweise die entwicklungsneurologischen Ergebnisse. Darüber hinaus stützte sie diese Arbeit mit ihrem fachlichen Rat.

Prof. Dr. Noam Alperin und Aaron Lee danke ich für ihre Erklärungen zu allerhand technischen Fragen, ihr stets direktes und hilfreiches Feedback und die Überlassung der volumetrischen Auswertungen.

Desweiteren bedanke ich mich bei Dr. med. Christina Grosse, Dr. med. Lara Eftimov, Stefanie Immler und Anette Scheler für die praktische Mithilfe an der Studie.

Überdies gilt ganz besonderer Dank auch Rüdiger Laubender, für viele Stunden der ausführlichen und für mich unverzichtbaren Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke Andreas Pomschar dafür, dass er mir in dieser Zeit ein guter Freund geworden ist. Die gegenseitige Unterstützung und der Austausch haben mich motiviert und die Arbeit durchweg aufgelockert. Ohne seine aktiven Lösungen für technische Probleme und Fragestellungen wäre mir die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Es ist mir auch ein großes Anliegen, an dieser Stelle allen Ärzten zu danken, die mich auf meinem bisherigen Weg ausgebildet haben und mich fachlich wie menschlich begleitet haben.

Ich danke meinen Eltern, die meine Ausbildung nach Kräften unterstützt und mir das Medizinstudium ermöglicht haben. Meine Mutter war mir bei der Organisation der Auslandsaufenthalte während des Studiums eine große Hilfe.

Meinen tiefen Dank verdient auch Dr. med. Björn Henkel, der liebevoll, geduldig und mit Rücksichtnahme die Arbeit begleitet hat. Seine Meinung war mir immer der wichtigste Ratgeber.

Nicht zuletzt gebührt der größte Dank all den Kindern, die durch ihren bereitwilligen Einsatz diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben. Ich bin dankbar für die Erfahrungen und alles, was ich durch sie im Rahmen dieser Arbeit lernen durfte.