

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

UNTERSUCHUNG VON EINFLUSSFAKTOREN
AUF DAS
THYMUSVOLUMEN BEI FRÜHGEBORENEN

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

vorgelegt von
Isabelle Carolin Benita Seraphim
aus München

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény Prof. Dr. Andreas Holzinger Prof. Dr. Thorsten Johnson
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Andreas Pomschar
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	04.04.2019

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Der Thymus	1
1.1.1. Entdeckung als Immunorgan	1
1.1.2. Anatomie.....	2
1.1.3. Altersentwicklung.....	4
1.1.4. Immunologie und Physiologie	6
1.1.5. Radiologische Darstellung.....	7
1.1.6. Einflussfaktoren auf die Thymusgröße.....	9
1.1.6.1. Malnutrition	10
1.1.6.2. Steroide und Stress.....	12
1.1.6.3. Infektion.....	13
1.1.6.4. Ernährung mit Muttermilch	14
1.1.6.5. Thymus bei Feten.....	15
1.1.7. Thymusgröße als Prädiktor für das Outcome	15
1.1.8. Pathologien	16
1.2. Frühgeburt.....	18
1.2.1. Definition	18
1.2.2. Risikofaktoren.....	19
1.2.3. Komplikationen.....	20
1.2.4. Prädiktoren für das Outcome	22
1.3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	24
1.3.1. HASTE – Sequenz.....	26
1.4. Zielsetzung dieser Arbeit.....	26
2. Material und Methoden	28
2.1. Einleitung.....	28
2.2. Rekrutierung der Probanden	28
2.2.1. Einschlusskriterien.....	28
2.2.2. Ausschlusskriterien.....	29
2.2.3. Abbruchkriterien.....	29
2.3. Datenerhebung.....	29
2.3.1. Laborchemische Datenerhebung.....	29

2.3.2.	Klinische Verlaufparameter	30
2.3.3.	Datenerhebung mittels MRT-Bildgebung.....	31
2.4.	Datenauswertung.....	34
2.4.1.	3D-Slicer	34
2.4.2.	OsiriX.....	37
2.5.	Statistische Auswertung.....	39
3.	Ergebnisse	40
3.1.	Patientengruppe.....	40
3.2.	MRT des Thymus	42
3.3.	Thymusparameter	42
3.4.	Korrelationen der Körpermaße	46
3.5.	Geburtsparameter und Pränatale Komplikationen	47
3.6.	Postnatale Komplikationen	48
3.7.	Ernährungsdaten	53
4.	Diskussion	54
4.1.	MRT Untersuchung des Thymus	54
4.1.1.	MRT-Protokoll.....	54
4.1.2.	Korrelationen der Thymusparameter	56
4.2.	Korrelation der Körpermaße	57
4.3.	Geburtsparameter und Pränatale Komplikationen	57
4.3.1.	Körpermaße und Gestationsalter zur Geburt	57
4.3.2.	Geschlecht.....	58
4.3.3.	Medikamentös induzierte Lungenreifung	59
4.4.	Postnatale Komplikationen	60
4.4.1.	Atemnotsyndrom.....	60
4.4.2.	Postnatale Steroide.....	61
4.4.3.	Sepsis	61
4.4.4.	Beatmung und Sauerstoffbedarf	62
4.5.	Ernährungsdaten	62
4.6.	Limitation der Studie	63
4.7.	Ausblick	64
5.	Zusammenfassung.....	66
6.	Abkürzungsverzeichnis	67

7. Abbildungsverzeichnis.....	68
8. Literaturverzeichnis.....	69
9. Danksagung	77

1. Einleitung

1.1. Der Thymus

1.1.1. Entdeckung als Immunorgan

Ob von den alten Griechen als Sitz der Seele, von Vesalius als Schutzkissen des Thorax oder als Platzhalter für die wachsende Lunge bezeichnet, die Funktion des Thymus war lange unklar. Deshalb galt der Thymus über 2000 Jahre lang als das „rätselhafte Organ“ (1). Diesen Begriff prägte Galen von Pergamon, der das Organ als zuständig für die Reinigung des Nervensystems ansah. Nach verschiedenen Theorien darüber, ob der Thymus ein Teil des Lymphsystems oder des Atemsystems sei, galt der Thymus ab 1850 als Organ ohne Nutzen und wurde zum „Sündenbock des Jahrhunderts“. (2)

Viele pädiatrische Krankheiten wurden mit einem vergrößerten Thymus assoziiert. Das thymische Asthma war wenig erforscht aber weithin akzeptiert und galt fast ein Jahrhundert lang als Ursache für den plötzlichen Kindstod. Laut dieser Theorie stellte der vergrößerte Thymus die Gefahr dar die Luftwege abzudrücken. (3)

Trotz Friedlebens Feststellung 1858, dass es kein thymisches Asthma gebe, hielt sich die Theorie lange. Nachdem die Akzeptanz von der Theorie des thymischen Asthmas zurückging, folgte der Status thymolymphaticus als Ursache des plötzlichen Kindstodes. Diese Krankheit sollte durch einen Prozess, der das gesamte Lymphgewebe vergrößerte verursacht werden. (2)

Die pädiatrische Radiologie spielte bei der Diagnostik der Krankheiten eine große Rolle. Durch falsche diagnostische Kriterien wurden viele Kinder thymektomiert oder bestrahlt. Erst mit der Einführung des spezialisierten Kinderradiologen und neuer Techniken, konnte ein normaler Thymus von einem vergrößerten besser unterschieden werden. (2)

1945 wurde die Korrelation zwischen einer Hyperplasie des Thymus und dem plötzlichen Kindstod von John Caffey endgültig widerlegt (2, 3). Bis 1961 wurde der Thymus nicht mit dem Immunsystem in Verbindung gebracht. Erst als Miller et al. zeigen konnten, dass bei neugeborenen, thymektomierten Mäusen eine Immuninsuffizienz vorliegt und die Lymphozyten defizient sind, wurde der Thymus als Immunorgan etabliert (4).

1.1.2. Anatomie

Der Thymus ist, neben dem roten Knochenmark, ein primäres Lymphorgan und zuständig für die Entwicklung, Selektion und Abgabe von reifen, naiven Thymus-abhängigen Lymphozyten (T-Lymphozyten) in die Peripherie, die sogenannte Thymopoese (5). Die T-Lymphozyten stellen einen wichtigen Teil des zellulären Immunsystems dar. Außerdem werden die Hormone Thymosin, Thymulin, Thymopoetin und der Humorale Thymusfaktor sezerniert, deren Funktion in Stimulation oder Suppression von Immunantworten liegt (3).

Im vorderen Mediastinum liegend (6), reicht der Thymus kranial vom unteren Pol der Schilddrüse bis kaudal zum vierten bis fünften Rippenknorpel. Ventral begrenzt durch das Sternum, reicht er dorsal bis zum Perikard. Die laterale Begrenzung bieten die Lungen. (3)

Die arterielle Versorgung erfolgt über die Arteria thyroidea inferior und Arteria thoracica interna, die venöse Drainage erfolgt über Vena thyroidea inferior und die Vena thoracica interna (7, 8). Die Kapillaren und postkapillären Venolen weisen eine Blut-Thymus Schranke auf, die den Kontakt mit körperfremden Antigenen verhindert (3, 9). Da es keine afferenten Lymphgefäße gibt, ist auch hier ein Kontakt zu körperfremden Antigenen nicht möglich (3, 7). Die efferenten Lymphgefäße drainieren in die mediastinalen Lymphknoten (7).

Makroskopisch besteht der Thymus beim Kind aus zwei pyramidenförmigen Lappen, die durch Bindegewebe verbunden sind (10). Durch die starke Durchblutung des Thymus beim Kind, erscheint das Organ rosafarben. Später besteht es zum Großteil aus Fettzellen und erscheint daher gelblich (7).

Durch Bindegewebssepten findet eine Unterteilung in Läppchen unterschiedlicher Größe statt, wobei jedes in Cortex und Medulla unterteilt werden kann (10). Im Cortex finden sich vor allem Thymozyten (Lymphozyten des Thymus) und in der Medulla Epithelzellen (11).

Die unreifen Thymozyten befinden sich in einem dreidimensionalen Netzwerk aus Epithelzellen, dem sogenannten Stroma (5).

Thymozyten bilden die größte Zellpopulation des Cortex. In der Medulla finden sich vor allem Hassall-Körperchen. Die Funktion der Hassall-Körperchen ist nicht vollständig geklärt, allerdings wird angenommen, dass sie sowohl an der Ausbildung der

Thymozyten als auch am Abtransport von apoptotischen Zellen beteiligt sind. Außerdem unterstützen sie die Entwicklung der T-Zellen über para- und juxtakrine Signale (12). Es können sechs verschiedene Epithelzelltypen unterschiedlicher Form differenziert werden. Typ 1 Epithelzellen befinden sich subkapsulär und perivaskulär, Typ 2-4 Epithelzellen befinden sich im Cortex und Typ 5 und 6 Epithelzellen befinden sich in der Medulla. Die Hormone des Thymus werden zum Beispiel aus den spindelförmigen, subkapsulären Epithelzellen sezerniert und die Hassal-Körperchen werden aus den flachen Epithelzellen der Medulla gebildet (13). Die Einteilung des Stromas basiert auf der Keratin Expression der CD45 negativen Zellen. Keratin positive Zellen setzen sich aus kortikalen und medullären Thymusepithelzellen zusammen. Keratin negative Zellen beinhalten Fibroblasten, nicht-fibroblastische mesenchymale Zellen, Bindegewebszellen, die die Kapsel und Septen bilden und Endothelzellen des Gefäßsystems. Außerdem finden sich CD45 positive dendritische Zellen und Makrophagen. (14)

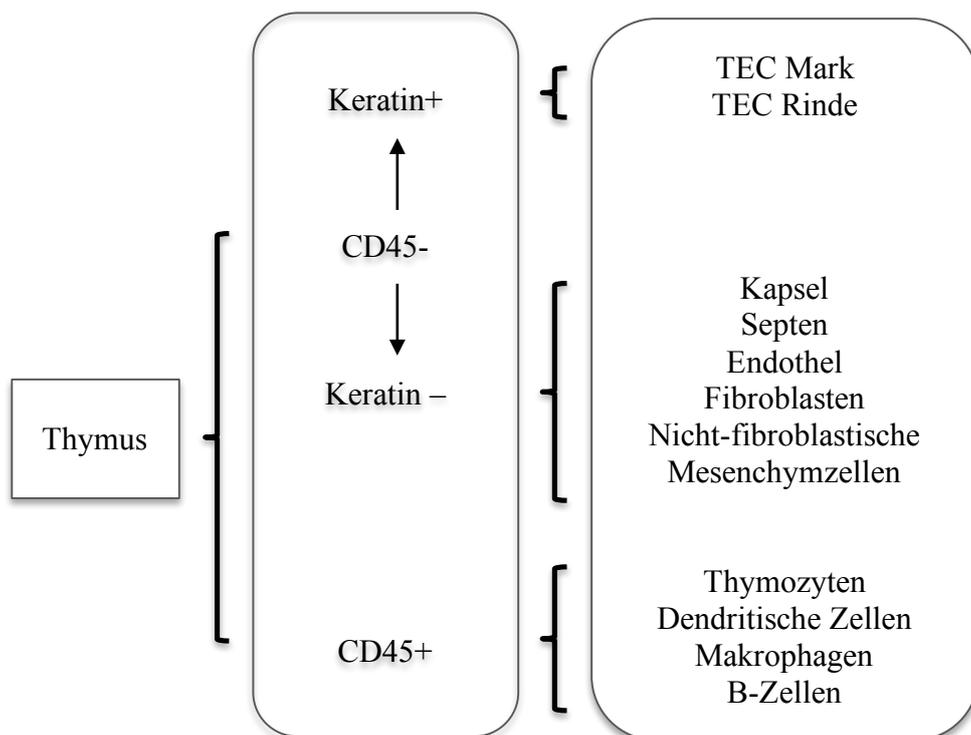


Abbildung 1: Zellen des Thymus in Anpassung an (14)

1.1.3. Altersentwicklung

Der Thymus geht in der sechsten Schwangerschaftswoche (SSW) aus der dritten Schlundtasche hervor (3) und entwickelt sich aus dem Entoderm (10, 15, 16). Viele Jahre ging man davon aus, dass das Organ aus Entoderm und Ektoderm entstünde (15). Allerdings zeigten Le Dourain et al. 1975, dass transplantiertes Entoderm einen vollständigen ektopten Thymus bilden kann, noch bevor sich die Schlundtaschen bildeten (17).

In der Entwicklung des Thymus wandern die Thymusknospen beider Seiten zueinander und kommen in direkten Kontakt ohne aber zu fusionieren. Während der achten SSW wandert die Drüse vom Hals in das vordere Mediastinum des Thorax (7). Dabei kann es zu ektoptem Thymusgewebe entlang des Migrationsweges kommen. Die vollständige Differenzierung des Thymus ist in der 16. Schwangerschaftswoche abgeschlossen (1).

Die T-Zell Produktion, mit einer Vielfalt an T-Zell Rezeptoren, beginnt während der Embryogenese und erreicht ihren Höhepunkt während der Kindheit, nimmt dann langsam ab bis sie im Alter fast verschwindet (18). Ihren Ursprung finden die Thymozyten embryonal in Dottersack und Leber, postnatal wandern sie aus dem roten Knochenmark in den Thymus (17).

Der Aufbau des Thymusgewebes verändert sich im Verlauf des Lebens deutlich. Zur Geburt wiegt der Thymus in etwa zehn Gramm (19) und die maximale Größe wird in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten (20-22), beziehungsweise im ersten Lebensjahr (23) erreicht. Zunächst werden die perivaskulären Räume, die Hassal-Körperchen und das Bindegewebe vermehrt. Ab dem Erwachsenenalter füllen sich die perivaskulären Räume mit Fett und Bindegewebe. Im Alter von 90 Jahren kann nur noch etwa ein Prozent des Volumens an Thymusgewebe (Cortex und Medulla) des ersten Lebensjahres gefunden werden. Dahingegen ist das Fettgewebe deutlich vergrößert, sodass das Volumen insgesamt in etwa gleich bleibt (23).

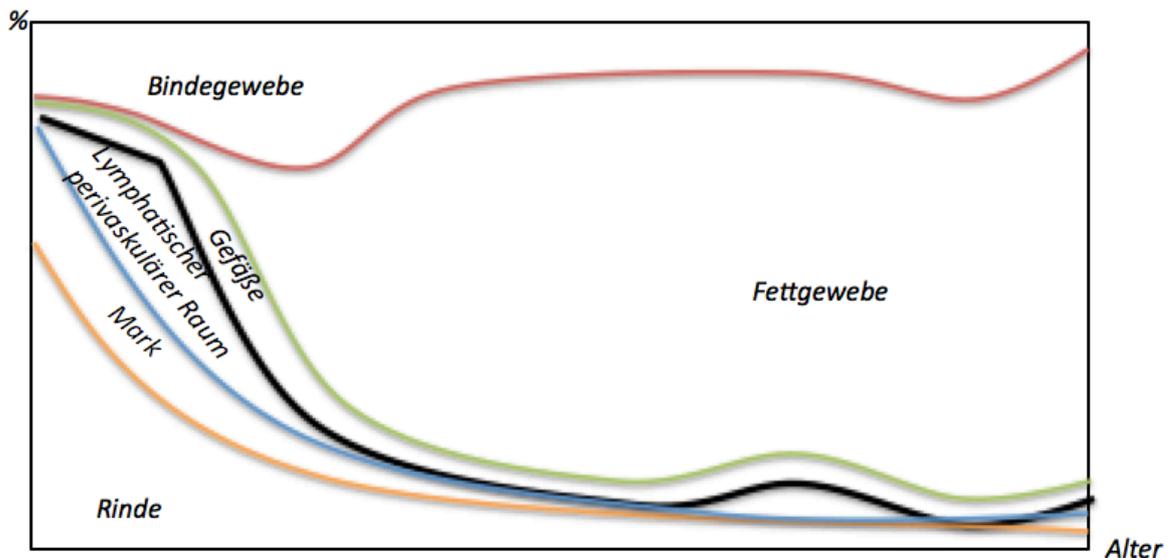


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Veränderung des Thymusgewebes in Anpassung an (23)

Dieser stetige Prozess mit Verlust der Epithelzellen, Verringerung der Größe von Cortex und Medulla und verringerter Thymopoese wird als Involution bezeichnet (13). Dabei behält der Thymus die Funktion T-Zellen auszubilden. Die Anzahl an naiven T-Zellen nimmt ab, sodass insgesamt die Gesamtzahl an peripheren T-Zellen in etwa gleich bleibt (5). Außerdem sinkt das T-Zell Rezeptor Repertoire und die T-Zell Funktion ist gemindert (24). Auch in den Thymi von bis zu 49 Jahre alten Probanden fanden Bertho et al. Thymozyten (25). Kontrolliert wird der Prozess von Thymushormonen. Kortikosteroide und Geschlechtshormone können ihn beschleunigen. Allerdings ist noch unklar, wann der Prozess der Involution beginnt und was diesen auslöst (10).

Die Involution mit Verlust von Thymozyten und Stroma führt zu einer Verschlechterung der Immunfunktion, der sogenannten Immunoseneszenz. Das bedeutet, dass ältere Menschen durch ein verschlechtertes Immunsystem im Alter anfälliger für Infektionen sind oder auch bestimmte Autoimmunkrankheiten öfter auftreten (5). Allerdings können Kinder bis zum 15. Lebensjahr den peripheren T-Zell-Pool nach einer Beschädigung des Thymus auf eine normale Größe regenerieren (5).

Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern wird bei der operativen Korrektur des Herzfehlers häufig der Thymus mitentfernt; in einer drei-Jahres Nachbeobachtung zeigte sich eine verminderte Anzahl an CD4 und CD8 positiven Zellen und ein verringertes T-Zell Rezeptor Repertoire, sowie eine verringerte Thymopoese. Allerdings hatten die

Kinder nicht mehr Infektionen, als eine gesunde Kontrollgruppe. (26) Es zeigte sich in der Studie von van Gent et al., dass die CD4 und CD8 Level fünf Jahre nach der Thymektomie wieder im Normbereich waren und teilweise auch ein vergrößertes Thymusvolumen im MRT im follow-up über drei Dekaden nachgewiesen werden konnte (27).

1.1.4. Immunologie und Physiologie

Durch Chemotaxis werden T-Vorläufer-Zellen angelockt und gelangen über postkapilläre Venolen in den äußeren Cortex. Die Blut-Thymusschranke überwinden sie mithilfe des Zelladhäsionsmoleküls CD44 (9). Während der positiven und negativen Selektion wandern sie in die Medulla und verlassen den Thymus als reife, naive T-Lymphozyten (7). In der Entwicklung erlangen Thymozyten CD3+ Marker und T-Zell Rezeptoren (TZR), mit denen sie MHC präsentierte Peptidfragmente erkennen können. CD8 positive Zellen erkennen MHC1 Moleküle und werden zu zytotoxischen T-Zellen aktiviert. CD4 positive Zellen erkennen MHC2 Moleküle und werden zu T-Helferzellen aktiviert. Während der Entwicklung können drei verschiedenen Zelltypen unterschieden werden.

1. Doppelt negative T-Zellen (CD4-, CD8-) im subkapsulären Cortex
2. Doppelt positive Zellen (CD4+, CD8+) in der Tiefe des Cortex
3. Einfach positive Zellen (CD4+, CD8- oder CD8 +, CD4-) im Mark

Die ankommenden Thymozyten tragen keine spezifischen T-Zell Marker, wie den T-Zell Rezeptor oder die Co-Rezeptoren CD4 oder CD8. Sie werden daher als doppelt negativ bezeichnet (CD4-, CD8-) (9, 28). Die T-Vorläuferzellen beginnen zu proliferieren und entwickeln durch Genumlagerung zum Großteil alpha-beta T-Zell Rezeptoren. Außerdem werden die Thymozyten CD3 positiv. Die CD3+ Kette ist assoziiert mit dem T-Zell Rezeptor und hilft der Signalweiterleitung bei der Bindung an den MHC Komplex (7). Die Thymozyten exprimieren nun CD4 und CD8 und werden somit als doppelt positive Thymozyten bezeichnet.

Die zwei Selektionsphasen der Thymozyten werden in die positive Selektion im Cortex und negative Selektion im Mark unterteilt. Die positive Selektion entspricht einer Überprüfung der Affinität des T-Zell Rezeptors zu MHC Molekülen der kortikalen Epithelzellen und dendritischen Zellen. Bei geringer Affinität zum MHC Komplex werden im Cortex aus doppelt positiven Thymozyten einfach positive Zellen (CD4+, CD8- oder CD4-, CD8+), die weiter ins Mark wandern. Die T-Vorläuferzellen, die an

MHC1 binden, stellen die Produktion von CD4 ein und werden einfach CD8 positiv. Die Zellen, die MHC2 binden werden CD4 positiv. Thymozyten, die die MHC Moleküle nicht erkennen sterben durch Apoptose und werden von Makrophagen entfernt (9).

Die negative Selektion erfolgt im Mark und prüft ob Thymozyten die gewebsspezifischen Antigene der medullären Epithelzellen erkennen. Diese gehen in die Apoptose über, da sie potentiell autoreaktiv sind und in der Peripherie zu Autoimmunkrankheiten führen können (9). Der gesamte Prozess dauert etwa zwei Wochen. Insgesamt verlassen nur ein bis drei Prozent der angekommenen Thymozyten den Thymus als naive T-Zellen, der größte Teil wird durch positive und negative Selektion apoptotisch (29). Die naiven T-Zellen wandern in die sekundären Lymphorgane, wie Niere und Lymphknoten und werden bei Antigenkontakt zu immunkompetenten T-Zellen aktiviert.

1.1.5. Radiologische Darstellung

Der Thymus kann sowohl mittels Ultraschall, als auch mittels Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) dargestellt werden. Besonders wichtig ist hierbei, dass der normale Thymus als gesund erkannt wird und nicht fälschlicherweise als pathologisch definiert wird, da dies in der Vergangenheit zu unnötigen Thymektomien führte. Diese Unterscheidung kann aufgrund der großen Variabilität der Größe und Form des Thymus schwierig sein. (30)

In der Projektionsradiographie ist der Thymus bis zum zweiten bis dritten Lebensjahr deutlich erkennbar (7). Teilweise ist er schwierig ihn vom Herzschaten zu unterscheiden. Die Kontur wird mit dem Wellenzeichen beschrieben, da die laterale Begrenzung wellenartig erscheint. Auch das Segelzeichen kennzeichnet den Thymus, das zumeist auf der rechten Seite zu erkennen ist (7). In einem anterior-posterioren Röntgenbild des Thorax wird die Thymusgröße mittels Herz-Thymusschatten/Thoraxbreite als Verhältnisformel dargestellt. Dabei wird die Breite des Herz-Thymusschatten auf Höhe der Carina bestimmt und ins Verhältnis zu der Breite des Thorax auf Höhe der Recessus costodiaphragmatici gesetzt, daraus ergibt sich der Herz-Thymus/Thorax Index. (31)

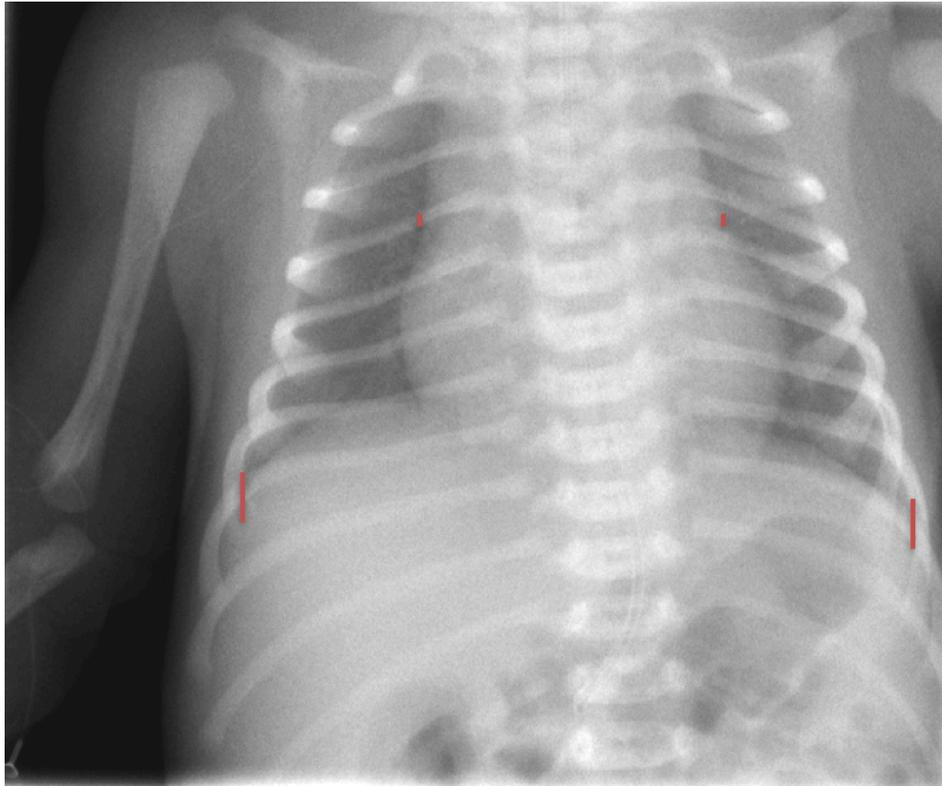


Abbildung 3: Anterior-posteriores Röntgen mit Herz-Thymus/Thorax Verhältnis eingezeichnet nach (31)

In der MRT und CT kann man den Thymus bis zum 40. oder 50. Lebensjahr erkennen. Baron et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass der Thymus in allen Patienten im CT bis zum 30. Lebensjahr, bei 73 % der Patienten bis zum 49. Lebensjahr und nur bei 17 % der Patienten über 49 Jahre erkennbar war (32). Im MRT hat der Thymus eine homogene Signalintensität und zeigt sich in der T1 Wichtung mit einer ähnlichen Signalintensität wie Leber und Muskel und einer höheren Signalintensität als Fett in der T2 Wichtung (30). Der normale Thymus hat eine spitzwinklige Form, eine homogene Intensität, keine fokalen Veränderungen und abgrenzbare Venen (30). Der pathologische Thymus ist insgesamt vergrößert, rund, inhomogen aufgrund von Zysten, Fibrose und Kalzifikationen und einer Umhüllung von Venen (30, 33).

Bei Kindern, die jünger als fünf Jahre alt sind, hat der Thymus im CT eine eher viereckige Form mit bikonvexen lateralen Begrenzungen, später liegt eine etwa dreieckige Form mit geraden Begrenzungen vor (34).

Auch mittels Sonographie kann der Thymus vor allem bei Kindern dargestellt werden. Dabei kann er transversal über die Fossa jugularis und longitudinal interkostal dargestellt werden. Leicht dargestellt werden kann der Thymus bei bis zu zwei-jährigen Kindern

(20). Bei 94 % der zwei bis acht -jährigen Kinder ist das Organ im Ultraschall sichtbar und messbar, auch wenn es auf dem Röntgenbild nicht darstellbar ist (35).

Die Echogenität ist dabei bei 73 % der Patienten von Yekeler et al. geringer als die der Leber und Milz (20), in einer anderen Studie entspricht die Echogenität in etwa der der Leber (35). Seit 1996 wird der von Hasselbalch et al. etablierte Thymusindex zur Abschätzung des Thymusvolumens bei unter einjährigen Kindern verwendet. Dabei wird der Durchmesser des Thymus transversal mit der Fläche des größten Lappens longitudinal multipliziert (36). Die Forschergruppe entwickelte eine Formel für gesunde, reife Neugeborene, um den Thymusindex in der ersten Lebenswoche anhand des Gewichts abzuschätzen (37). Diese Formel wurde in einer weiteren Studie bestätigt und für Kinder bis 2700 Gramm Geburtsgewicht empfohlen (38). Zusätzlich etablierten Jeppesen et al. Normwerte für die Thymusgröße bei Frühgeborenen der 24.-36. SSW (39). Cho et al. stellten Normwerte für den transversalen Durchmesser des Thymus dar, da sie diesen für den verlässlichsten Parameter hielten (40).

Yekeler et al. stellten verschiedene Thymus Variationen dar, wobei sie einen ovalen oder runden, einen bilobären, einen L-förmigen und einen sichelförmigen Typ unterschieden (20).

1.1.6. Einflussfaktoren auf die Thymusgröße

Die Größe des Thymus wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Gegenstand der Forschung ist die Bedeutung eines veränderten Thymusvolumens. Umwelteinflüsse und Genetik spielen dabei eine Rolle und sind besonders während der frühen Lebensabschnitte wichtig, da sie einen Langzeiteffekt auf die T-Zell Entwicklung zeigen (24). Es ist nicht endgültig geklärt, ob ein kleiner Thymus eine vermehrte Infektanfälligkeit auslöst oder der Thymus durch eine Infektion kleiner wird. Studien deuten darauf hin, dass Infektionen zu einer Verkleinerung führen – die akute, stressbedingte Involution (11, 19, 41). Diese Involution ist eine nicht-spezifische, steroid-abhängige Reaktion auf eine Infektion oder anderen akuten Stress und wird über Kortikosteroide vermittelt (11). Sie ist abzugrenzen von der altersbedingten Involution. Bei der akuten Reaktion korreliert der Grad der Involution in der histologischen Darstellung mit der Dauer der Erkrankung. Diese Veränderungen entstehen dabei vor allem innerhalb der ersten 72 Stunden der Erkrankung (19).

Faktoren die eine Verkleinerung des Thymus hervorrufen sind Unterernährung (42-46), Infektionserkrankungen (42, 47), Stress (6, 42), Kortisol (42, 48), eine intrauterine Wachstumsretardierung (49), sowie der Zustand nach einen Amnioninfektionssyndrom (41, 42). Ein großer Thymus dagegen wird assoziiert mit Zinksupplementation (50, 51) oder auch durch ausschließliche Muttermilch-Ernährung in den ersten vier Monaten (52, 53).

Die Thymusgröße ist dabei individuell sehr variabel (37). Der Thymus ist, korreliert mit dem Gewicht, bei männlichen und weiblichen Föten gleich groß (54). Allerdings lässt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Thymusindex (37, 39) und Geburtslänge und Thymusindex bei reifen Neugeborene feststellen (20). Außerdem haben Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht eine kleinere absolute Thymusgröße und einen kleineren Thymus/Gewicht Index als normalgewichtige Neugeborene (20, 42). Zum Zeitpunkt der Entlassung von Frühgeborenen (etwa 37. Woche postmenstrual) ist kein Unterschied zu dem Geburtsthymusindex von reifgeborenen Kindern zu finden (55).

In Mausstudien wurden die Gene als wichtiger Faktor der initialen Thymusgröße und Involutionsrate nachgewiesen. Dabei spielen vor allem Chromosom 9 und 10 eine wichtige Rolle für die Involutionsrate und Chromosom X und 3 eine wichtige Rolle für die initiale Thymozytenzahl (56). Außerdem wurde gezeigt, dass ein vergrößerter Thymus zu einer verlangsamten Involution führt und auch eine höhere Thymopoese stattfindet (24).

Es folgt eine genauere Darstellung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Thymusgröße.

1.1.6.1. Malnutrition

Einige Studien deuten darauf hin, dass ein Grund der Thymusatrophie eine Malnutrition sein kann und somit eine Assoziation zwischen einem kleinen Thymus und gesteigerter Kindersterblichkeit besteht (46, 57). Es wurde gezeigt, dass Morbidität und Mortalität bei Kindern, vor allem durch Infektionen, vom Ernährungszustand abhängig sind. So steigt das Risiko zu versterben von 0,1 % bei normal ernährten Kindern auf 18 % bei massiv unterernährten Kindern. Bei den unterernährten Kindern fand sich ein atrophiertes Thymus (46), eine verminderte kutane Hypersensitivitätsreaktion, als ein Zeichen für eine verminderte T-Zell-Immunkompetenz, und eine verminderte Anzahl von T-

Lymphozyten (58). Dabei gingen vor allem doppelt positive Thymozyten verloren (43). Der mit Unterernährung assoziierte Thymozytenabbau entsteht durch vermehrte Apoptose und verminderte Proliferation der Thymozyten (43).

In Bolivien wurde gezeigt, dass die akute Involution reversibel ist. Unterernährte Kinder zeigten eine deutliche Thymusinvolution und einen höheren Anteil unreifer T-Lymphozyten, mit einem niedrigeren Anteil an reifen T-Lymphozyten. Nach einem Monat Rehabilitation normalisierten sich die Werte und mit einer zusätzlichen Zink Zugabe erholten sich die Kinder schneller (44). Auch im Röntgen wurde nachgewiesen, dass Zinksupplementation das Thymusvolumen vergrößerte (45). Ein Mangel an Zink, Eisen oder Vitaminen hingegen führt zu einer Verringerung des Thymulin Levels (50, 58).

Auch das Zink Niveau in der Nabelschnur ist eine unabhängige Variable des Thymusindex (51).

Bei Ratten wurde gezeigt, dass Magnesium oder Zinkmangel zu einer massiven Apoptose im Organ führt (59) und eine Zinksupplementation wiederum zu einer Größenzunahme. Durch die Zugabe von Zink bei 12-15 Monate alten Mäusen für drei bis sechs Monate konnte gezeigt werden, dass das Thymuswachstum stimuliert wird, das Thymulin Level steigt, es strukturelle Veränderungen gibt und auch die Gesamtzahl an Lymphozyten zunimmt (50).

Auch die Menge an zirkulierenden Glukokortikoiden steigt in proteinunterernährten Mäusen im Vergleich zu normal ernährten (60). Mäuse, die einer akuten Hungersnot ausgesetzt wurden zeigten verminderte Thymozyten, höhere Cortison Werte im Serum und eine deutliche Verringerung des Hormons Leptin. Injektionen mit Leptin konnten eine Atrophie des Thymus weitgehend verhindern (61).

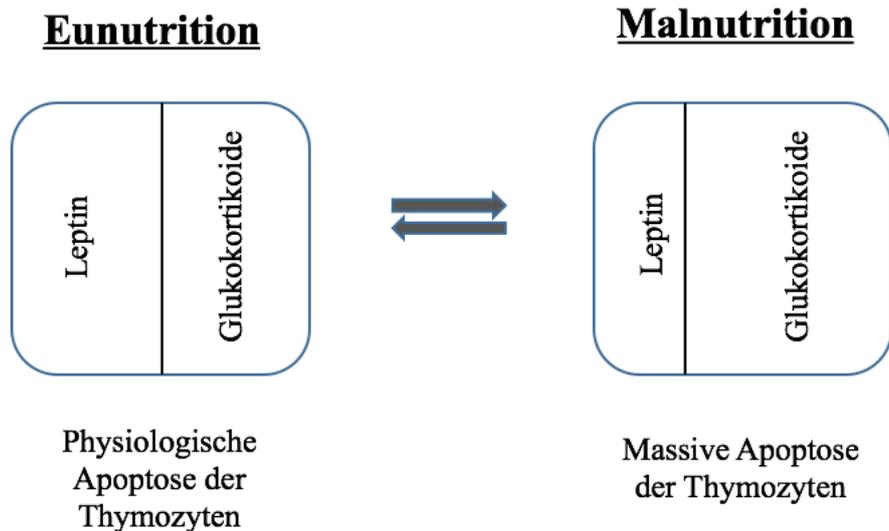


Abbildung 4: Auswirkungen von Malnutrition in Anpassung an (43)

1.1.6.2. Steroide und Stress

Es ist bekannt, dass Steroide eine akute Thymusinvolution auslösen (62) und auch bei akutem Stress ursächlich für einen verkleinerten Thymus sind (63). Erhöhte Werte des Stresshormons Kortisol führen zu einer gesteigerten Apoptose der Thymozyten im Cortex des Thymus (63, 64). Allerdings kommt es zu keiner Involution bei Tieren, denen die Nebenniere entfernt wurde. Auch dadurch wird gezeigt, dass Glukokortikoide bei der akuten, stressbedingten Involution eine Rolle spielen (65, 66). Die durch Stress erreichten Glukokortikoidkonzentrationen reichen für den Zelltod von CD4- und CD8-positiven Zellen aus (67).

Pränatale Glukokotikoidgaben (Betamethason) verbessern die Lungenreife durch vermehrte Surfactant-Produktion und haben dadurch einen positiven Effekt auf Mortalität und Morbidität des Fetus (48). Allerdings konnte in einer Mausstudie Bethametason bei der schwangeren Mutter sechs Stunden nach Gabe im Blut nachgewiesen werden, bei den Jungen bis zu 24 Stunden. Durch die Steroidgabe wurde das Thymusvolumen des Nachwuchses um bis zu 30 % reduziert. Vor allem die doppelt positiven Thymozyten waren betroffen. Weiterhin zeigte sich eine Verminderung der Proliferation von unreifen Thymozyten. Dabei konnten bei dem mit Steroiden behandelten Nachwuchs Rinde und

Mark histologisch nicht unterschieden werden. Dieser Effekt hielt für drei Tage an und konnte auch *in vitro* nachgewiesen werden, was einer relevanten Periode für die Selektion der T-Zellen entspricht (48). Bei Frühgeborenen zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse des Einflusses einer Bethametasongabe: Gewolb et al. und Chen et al. zeigten keinen signifikanten Einfluss (31, 68), wohingegen Fletcher et al. eine signifikante Verkleinerung des Herz-Thymus/Thorax Index am ersten Lebenstag bei den Frühgeborenen, die kein Atemnotsyndrom entwickelten, zeigte (69).

Frühgeborene mit einem Atemnotsyndrom zeigten in einer Studie von Gewolb et al. einen größeren Herz-Thymus/Thorax Index im Röntgen Thorax kurz nach der Geburt. Diese Vergrößerung könnte als prädiktiver Faktor für die Entstehung eines Atemnotsyndroms eingesetzt werden (31). Zusätzlich zu einem vergrößerten Thymus zeigten Kinder mit einem Atemnotsyndrom erniedrigte Kortisol Werte im Fruchtwasser (70).

Dies wurde auch von Chen et al. in einer retrospektiven Studie bestätigt, da auch hier der Thymus bei Frühchen mit Atemnotsyndrom größer war als bei Frühgeborenen ohne Atemnotsyndrom. Dabei waren außerdem die Kortisolspiegel bei den Kindern deutlich geringer, die ein Atemnotsyndrom entwickelten (68, 71).

Ein prädiktiver Faktor für die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist ein kleiner Thymus bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht. Dabei identifizierte ein kleiner Thymus (Herz-Thymus/Thorax Index kleiner 0,28) eine BPD mit einer Sensitivität von 94,1 % und einer Spezifität von 98,3 %. (72)

1.1.6.3. Infektion

Auch eine Infektion kann in Zusammenhang mit einer fortgeschrittenen Thymusinvolution gebracht werden. Der Grad der Thymusinvolution korreliert dabei mit der Dauer der Krankheit (73). Zum Beispiel zeigt sich nach einer Malariainfektion bei sechs Monate alten Säuglingen ein verkleinerter Thymus im Ultraschall (53). Zusätzlich zeigten auch Jeppesen et al. einen Zusammenhang zwischen Infektion und verkleinertem Thymus (39). Als ursächlich wird die von den Thymusepithelzellen induzierte Apoptose angesehen und auch die durch die Inflammation ausgelöste stressbedingte Involution (63).

Auch Dutz et al. stellen einen Zusammenhang zwischen einem im Röntgen nicht mehr sichtbaren Thymus und einer Erkrankung in den ersten sechs Lebensmonaten an Gastroenteritis mit Marasmus fest. Während der Thymus in vorherigen Röntgenbildern

normal nachweisbar war, kann dieser während der Infektion für mindestens einen Monat auf dem Röntgenbild nicht identifiziert werden. Spätere oder leichtere Infektionen zeigen keinen so deutlichen Einfluss auf die Thymusgröße. (74)

Die Wahrscheinlichkeit eine Infektion zu bekommen basierend auf dem Thymusindex ist, laut Jeppesen et al., mit einem um eine Einheit kleinerem Thymusindex um 1,69-mal höher. Daher schlagen die Forscher vor den Thymusindex zu überwachen, um so das Risiko für neonatale Infektionen abschätzen zu können (55). Zusätzlich haben Kinder mit einer oder mehreren Fieberepisoden zwischen dem zehnten und zwölften Lebensmonat einen signifikant kleineren Thymusindex in der Untersuchung mit zwölf Monaten als die Kinder ohne Infektionen (21).

Die Thymusindizes sind bei extrem Frühgeborenen Kindern kleiner und die Thymusgröße steigt erst wenn alle Krankheiten, wie Infektionen, Atemnotsyndrom und nekrotisierende Enterokolitis, ausgeheilt sind. Dann allerdings steigt die Größe schnell und erreicht Normwerte (38).

1.1.6.4. Ernährung mit Muttermilch

In zwei dänischen Studien zeigten sich signifikante Unterschiede bei vier Monate alten Kindern, die entweder nur mit Muttermilch, nur mit Formulanahrung oder gemischt ernährt wurden. Bei Kindern, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt wurden konnte ein größerer Thymusindex festgestellt werden, bei Kindern, die mit Formulanahrung ernährt wurden zeigte sich wiederum der kleinste Thymusindex. Diese Ergebnisse waren auch nach zehn Monaten noch sichtbar (21). Mit zwei Jahren konnten jedoch keine Unterschiede mehr nachgewiesen werden. (52)

Yekeler et al. konnten hingegen nur einen tendenziellen, nicht signifikanten Unterschied darstellen. Dabei hatten bei den Neugeborenen bis sechs Monate, die mit Muttermilch gefütterten Kinder einen etwas größeren Thymus (20). In einer Studie in Bangladesch wurde ein Zusammenhang zwischen ausschließlicher Muttermilchgabe und einem größeren Thymusindex nach 52 Wochen gezeigt (22).

Zusätzlich stellten auch Garly et al. einen positiven Zusammenhang zwischen Thymusgröße und Muttermilch dar (53).

1.1.6.5. Thymus bei Feten

Bei Feten kann eine Thymusinvolution mittels Sonographie oder MRT nachgewiesen werden. So ist bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen die Thymusinvolution assoziiert mit einer Entzündung der Nabelschnur, als histologische Manifestation des FIRS (fetal inflammatory response syndrome). Dies ist eine Entzündungsreaktion des Fetus mit erhöhten proinflammatorischen Zytokinen, die zu einem septischen Schock und Tod des Fetus führen kann. Zusätzlich ist eine Thymusinvolution zur Geburt mit neonataler Sepsis und Chorioamnionitis assoziiert. Dabei konnte bei allen Feten mit einem Thymus kleiner der fünften Perzentile eine intrauterine Infektion nachgewiesen werden. (75)

Zusätzliche Faktoren die mit einer verringerten Thymusgröße korrelieren sind eine intrauterine Wachstumsrestriktion (49), pathologisches Fruchtwasser (42), Chorioamnionitis (41, 42, 76) und Präeklampsie (77). Auch bakterielle Infektionen der Nabelschnur, vorzeitiger Blasensprung und erhöhte Interleukin 6 (IL-6) Werte, als ein spezifischer Marker von FIRS, sind signifikant mit einem Thymus kleiner der fünften Perzentile assoziiert (78).

Zusätzlich korreliert bei Frühgeborenen die Thymusgröße mit dem Geburtsweg. Nach einem Kaiserschnitt finden sich geringere Kortisolwerte und ein größerer Thymusindex. Allerdings lässt sich dieser Effekt nicht bei Reifgeborenen nachweisen (68). Die geringeren Kortisolwerte entstehen wahrscheinlich durch eine geringere Stressreaktion bei Feten beim Kaiserschnitt im Vergleich zur vaginalen Entbindung (71).

1.1.7. Thymusgröße als Prädiktor für das Outcome

Viele Studien unterstützen die Hypothese, dass die Thymusgröße ein wichtiger Voraussagewert für die Immunkompetenz des Kindes ist und damit auch ein Vorhersagewert für die Mortalität ist (57). So zeigten zum Beispiel Garly et al., dass ein kleiner Thymus im sechsten Lebensmonat ein signifikanter Risikofaktor für die Mortalität ist. Eine doppelt so große Thymusgröße senkte dabei die Mortalität um 70 % (53).

Aaby et al. korrelieren in ihrer Studie in Guinea-Bissau, einem Westafrikanischen Land mit einer Kindersterblichkeit von 117/1000, den Thymusindex bei Geburt mit der Kindersterblichkeit. Dabei stellte sich ein deutlicher Zusammenhang der Thymusgröße

mit der Frühgeburtlichkeit dar. Neugeborene mit einem größeren Geburtsgewicht und einem größeren Thymus wurden mit einer geringeren Kindersterblichkeit assoziiert. Nach einem Jahr konnte kein Zusammenhang des Geburtsgewichts oder der Thymusgröße zum Zeitpunkt der Geburt mit der Mortalität mehr festgestellt werden. Alle Todesfälle waren infektiösen Ursprungs. Somit stellte sich die Frage, ob die Thymusgröße zur Geburt die Immunkompetenz vorhersagen kann (57).

Ferguson et al. bestätigten, dass die kutane Hypersensitivitätsreaktion vermindert ist. Außerdem ist die Anzahl der T-Lymphozyten und die Gesamtzahl der Lymphozyten bei Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert. Bei den ein- bis fünfjährigen Kindern war auch bei den Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung eine geringere Hypersensitivitätsreaktion messbar. Allerdings unterschieden sich die Gesamtzahl der Lymphozyten nicht signifikant. Die Ergebnisse zeigen, dass eine intrauterine Wachstumsretardierung zur Geburt mit einer geringeren relativen und absoluten Zahl an T-Lymphozyten und einer verminderten kutanen Hypersensitivitätsreaktion einhergeht. Später wird die Anzahl zwar normal, doch sind sie in Ihrer Funktion weiterhin eingeschränkt (79).

Auch Langzeiteffekte wurden untersucht. So zeigte sich, dass pränatale Unterernährung, die Dauer der Zeit in der nur gestillt wurde und das Längenwachstum im ersten Lebensjahr mit der Thymopoetin Konzentration im 14.-15.Lebensjahr korrelieren (80).

Insgesamt wird das Thymusvolumen sowohl prä- als auch postnatal beeinflusst wird und auch Langzeiteffekte sind erkennbar.

1.1.8. Pathologien

Die Di-George Anomalie (DGA) ist ein Mikrodeletionssyndrom und geht mit einer Thymusaplasie einher. Es ist eine Entwicklungs-pathologie der frühen embryonalen Entwicklung mit multifaktorieller Ursache mit einer Mikrodeletion in 22q11.2 (81). Assoziiert wird die Thymusaplasie mit fehlenden Nebenschilddrüsen, Anomalien von Herz, Ösophagus und Gesicht, Immundefiziten, kognitiven und psychiatrischen Auffälligkeiten und rezidivierenden Infektionen (3). Als Konsequenz der Thymusinsuffizienz, stellen sich die Patienten oft mit chronischen oder rezidivierenden viralen und bakteriellen Atemwegsinfekten vor. Abhängig vom Schweregrad der DGA können auch systemische Infektionen auftreten. Bei den meisten Patienten liegt ein

Maldezensus des Thymus vor. Bei fünf Prozent der Patienten fehlt er allerdings vollständig. Dies führt zu einem Immundefizit und einer Infektionsanfälligkeit und ist mit einer verkürzten Lebenserwartung assoziiert (81). Therapeutisch muss der Herzfehler korrigiert werden und aufgrund des Hypoparathyreoidismus Calcium supplementiert werden. Betroffene Kinder sollten vor Infektionskrankheiten geschützt werden und keine Lebendimpfstoffe erhalten. Antikörpertherapie und Immunglobulintherapie können hilfreich sein um Infektionen zu vermeiden. Weitere Therapiemöglichkeiten sind HLA (Human Leukocyte Antigen) kompatible Lymphozyteninfusionen, Injektionen von Thymushormonen oder eine Thymustransplantation bei vollständiger Thymusaplasie. (3, 81)

Die Hyperplasie des Thymus kann in eine echte und eine lymphoide oder reaktive Hyperplasie unterteilt werden. Die echte Thymushyperplasie impliziert eine histologisch normale Rinde und Markaufteilung (3). Die reaktive oder lymphoide Hyperplasie kann reaktiv nach Chemotherapie, Therapie mit Steroiden oder nach Verbrennungen auftreten oder mit dem Morbus Basedow, der atopischen ACTH Produktion oder der Myasthenia gravis vergesellschaftet sein (7). Dabei können in eine medulläre Hyperplasie und eine follikulär lymphoide Hyperplasie unterschieden werden. Die Gesamtgröße des Thymus bleibt gleich. (7) Durch Stress kann der Thymus auf 40 Prozent seiner normalen Größe schrumpfen. Sobald der Körper sich erholt, regeneriert der Thymus innerhalb von neun Monaten und kann dann bis zu 50 Prozent vom Ausgangswert größer werden (6). Bei Hyperplasie kann der Thymus nebenliegende Strukturen komprimieren und hierdurch Beschwerden verursachen. Meist sind die Patienten aber asymptomatisch (7).

Ektopes Thymusgewebe findet sich entlang des Deszensus von der dritten Schlundtasche ins Mediastinum und ist in 10 Prozent der Fälle die Ursache einer unklaren zervikalen Weichgewebsvermehrung (7). Bei etwa der Hälfte der Fälle zeigt sich eine Verbindung zum Thymus im Mediastinum. Allerdings gibt es auch Berichte über ektopes Thymusgewebe im Körper außerhalb des Deszensus (3). Oft zeigt sich dabei eine asymptomatische Schwellung des Halses, in seltenen Fällen kann es zu einer Obstruktion der Atemwege kommen. In den meisten Fällen ist ektopes Thymusgewebe benigne und muss nicht entfernt werden (3).

Tumore des Thymus können in benigne Tumore, wie Zysten, Teratome oder Thymolipome oder maligne Tumore wie Thymome, Thymuskarzinome oder Keimzelltumore unterteilt werden (3). Bei Kindern und jungen Erwachsenen treten vor allem benigne Tumore wie Teratome oder Thymolipome auf. Meist sind diese ein Zufallsbefund, sie können jedoch auch durch eine Kompression der Luftwege

symptomatisch werden. Um die Dignität des Tumors abzuklären, sollte dieser entfernt werden (7). Der häufigste maligne Tumor des Thymus ist das Thymom, das aus Epithelzellen des Thymus entsteht. Es tritt häufig zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr auf und ist mit der Myasthenia gravis assoziiert. 60 Prozent aller Patienten mit Myasthenia gravis entwickeln ein Thymom. Die Patienten ohne Myasthenia gravis sind meist asymptomatisch oder haben lokale Beschwerden, wie Brustschmerzen, Atemnot oder Husten. Der Thymus muss operativ entfernt werden und eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie angeschlossen werden. (7)

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung mit Bildung von Autoantikörpern gegen den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor. Dadurch werden neuromuskuläre Signale blockiert und es kommt zu körperlicher Schwäche und muskulärer Dysfunktion (82). 60 Prozent der Patienten haben einen vergrößerten Thymus und 10 Prozent ein Thymom (82).

1.2. Frühgeburt

1.2.1. Definition

Eine Frühgeburt ist laut WHO (World Health Organization) definiert als eine Lebendgeburt vor dem Abschluss der 37. Schwangerschaftswoche (83). 15 Millionen Kinder werden weltweit jährlich vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren (84-86), wodurch sich eine weltweite Frühgeburtlichkeitsrate von elf Prozent ergibt (85). In einigen Industriestaaten zeigte sich Ende des 20. Jahrhunderts sogar ein Anstieg an frühgeborenen Kindern, der durch in vitro Fertilisation, steigende Mehrlingsgeburten, iatrogene vorzeitige Entbindung und steigendes Alter der Mütter erklärt werden konnte (86-88). Seit 2006 sinken die Frühgeburtsraten unter anderem durch weniger induzierte Frühgeburten, bessere Prävention und zusätzlich durch weniger spontane Frühgeburten (88). In Deutschland kommen etwa neun Prozent der Kinder als Frühgeborene zur Welt (89).

Frühgeburtlichkeit ist ein großer Risikofaktor für erhöhte Mortalität und stellt den Hauptgrund für den Tod von Neugeborenen und den zweithäufigsten Grund für den Tod von unter Fünfjährigen dar (84, 85). Daher ist es besonders wichtig Risikofaktoren und

Komplikationen zu vermindern, um die Sterblichkeitsrate und das Outcome zu verbessern (86, 88).

Definiert wird eine Frühgeburt dadurch, dass das Kind vor der vollendeten 37. SSW, nach weniger als 259 Tagen, lebend geboren wird (83). Die Frühgeburtlichkeit wird den Schwangerschaftswochen entsprechend in drei Untergruppen eingeteilt: extrem Frühgeborene (< 28 SSW), sehr Frühgeborene (28 - 32 SSW) und moderat Frühgeborene (32 - 37 SSW) (84). Dabei nehmen die Frühgeborenen, die zwischen der vollendeten 32. SSW und vor der vollendeten 37. SSW geboren wurden mit 7,3 Prozent die größte Gruppe der Frühgeburten unter den Gesamtgeburten ein (89). Außerdem besteht eine Einteilung nach dem Geburtsgewicht in niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g), sehr niedriges Geburtsgewicht (< 1500 g) und extrem niedriges Geburtsgewicht (< 1000 g).

Frühgeboren	< 37 vollendete SSW
- Moderat Frühgeborene	32 - 37 SSW
- Sehr Frühgeborene	28 - 32 SSW
- Extrem Frühgeborene	< 28 SSW
Geburtsgewicht	
- Niedriges Geburtsgewicht	< 2500g
- Sehr niedriges Geburtsgewicht	< 1500g
- Extrem niedriges Geburtsgewicht	< 1000g

Abbildung 5: Einteilung der Frühgeburt, in Anpassung an (90)

1.2.2. Risikofaktoren

Multifaktorielle Ursachen führen zu einer Frühgeburtlichkeit, wobei die genauen Pathomechanismen unklar bleiben (85, 87, 91). Allerdings können verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden, die in maternale, kindliche und sozioökonomische Ursachen eingeteilt werden können (92).

Zu den maternalen Ursachen zählen unter anderen Infektionen, Insuffizienz von Plazenta oder Zervix, der vorzeitige Blasensprung, Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP-Syndrom (90). Infektiöse oder inflammatorisch bedingte Risikofaktoren gelten dabei als

die Wichtigsten (87). Als Vorhersagewert für eine Frühgeburt gilt unter anderen die ultrasonographisch bestimmte Zervixlänge (92).

Kindliche Ursachen können in Mehrlingsschwangerschaften, syndromale Erkrankungen und Infektionen zusammengefasst werden (87).

Zu den sozioökonomischen Risikofaktoren zählt das Alter der Mutter. Dabei ist eine Risikoschwangerschaft sowohl bei älteren, als auch bei jüngeren Müttern gegeben (87).

Weitere Risikofaktoren sind ein kurzer Abstand zwischen zwei Schwangerschaften, Stress und schwierige sozioökonomische Bedingungen (85). Dabei ist der kurze Abstand zwischen zwei Schwangerschaften ein besonderer Risikofaktor, wenn die Mutter innerhalb von sechs Monaten nach der Geburt erneut schwanger wird (87, 93).

Um die Schwangere angemessen zu überwachen und zu therapieren ist es wichtig Risikofaktoren zu definieren und somit Frühgeburten zu verhindern (87). Zur frühen Geburt kommt es in 80 Prozent der Fälle spontan oder durch vorzeitigen Blasensprung und in 20 Prozent durch medizinische Indikation (92).

1.2.3. Komplikationen

Dadurch, dass die Frühgeburtlichkeit den wichtigsten Risikofaktor für den Tod in der Neugeborenenperiode darstellt (85), ist es wichtig Komplikationen früh zu erkennen und richtig zu therapieren. Die Unreife der Organsysteme stellt dabei das Hauptproblem dar. In Folge dessen kann es zu verschiedenen akuten Erkrankungen und chronischen Folgeschäden kommen (90).

Zu den akuten Erkrankungen zählen das Atemnotsyndrom, der persistierende Ductus arteriosus Botalli, Apnoen und Bradykardien, die nekrotisierende Enterokolitis und Infektionen.

Chronische Folgeerkrankungen sind die bronchopulmonale Dysplasie (BPD), neurologische Schädigungen durch Hirnblutungen, die periventrikuläre Leukomalazie oder die Frühgeborenen-Retinopathie (90, 94).

Im Folgenden werden die für diese Arbeit relevanten Komplikationen genauer erläutert. Durch einen Mangel an Surfactant wird das Atemnotsyndrom (ANS) verursacht. Erst ab der 35. SSW besteht eine ausreichende Surfactantsynthese, wodurch die Inzidenz des Atemnotsyndroms mit abnehmendem Gestationsalter steigt. Durch den fehlenden Surfactant wird die Oberflächenspannung der Alveolen erhöht, sodass sich diese nicht entfalten, beziehungsweise es zu einem Alveolarkollaps in der Expiration kommt

(95). Vor der Einführung der Surfactanttherapie galt das Atemnotsyndrom als die häufigste Todesursache der Neonatalperiode. Durch die kausale Therapie mit Surfactant, die zu einer Verbesserung der Oxygenierung führt, konnte die Sterblichkeit von Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom deutlich gesenkt (96) und auch die BPD vermindert werden (95). Klinisch zeigen sich eine Tachypnoe, expiratorisches Stöhnen, ein abgeschwächtes Atemgeräusch und Mikrozirkulationsstörungen. Radiologisch kann eine sogenannte „weiße Lunge“ bei der höchsten Form des ANS dargestellt werden. Unter anderem als Folge der Lungenunreife und Langzeitbeatmung kann sich eine BPD entwickeln. Präventiv wird die Lungenreifungsbehandlung mit zweimaliger maternaler Bethametasongabe möglichst 48 Stunden vor der Geburt durchgeführt. (90)

Eine weitere Erkrankung, die bei etwa 40 Prozent der sehr kleinen Frühgeborenen nachgewiesen wird (96) und die durch die Unreife der Lungen entsteht, ist die bronchopulmonale Dysplasie. Diese ist eine chronisch pulmonale Struktur- und Funktionsstörung. Ursächlich ist unter anderem die für Frühgeborene lebenswichtige maschinelle Beatmung, die eine pulmonale Inflammationsreaktion triggert (97). Zusätzlich spielen die Sauerstofftoxizität in Atemgas, sowie prä- und postnatale Infektionen eine wichtige Rolle (97). Durch ein Lungenödem und anhaltende Noxenexposition wird der Reparaturprozess der Lunge gestört und es resultieren Fibrose und Lungenemphysem. In der Folge kommt es zu einer Beeinträchtigung der Alveolarisierung und Vaskularisierung (90). Die Frühgeborenen zeigen eine persistierende Atemnot mit anhaltendem Sauerstoffbedarf, ein typisches Röntgenbild der Lunge mit fleckig-streifig röntgendichten Veränderungen und emphysematösen Bereichen und zudem eine Gedeihstörung aufgrund der erhöhten Atemarbeit (98). Unterstützend werden Koffein, Steroide und Sauerstoff verabreicht (90). Die pulmonalen Langzeitfolgen können bis ins Erwachsenenalter anhalten und zeigen sich in erhöhter Inzidenz von viralen Infekten und Asthma-ähnlichen Symptomen (96, 97).

Eine weitere wichtige Komplikation stellen fetale und neonatale Infektionen dar. Bei Feten ist das Immunsystem supprimiert, um eine Abstoßungsreaktion zwischen Mutter und Fetus zu vermeiden. Die aktive Bekämpfung von Krankheitserregern erfolgt erst postnatal und die Frühgeborenen verfügen nur über den sogenannten Nestschutz mit IgG-Antikörpern der Mutter. Dabei steigt die IgG-Konzentration mit dem Gestationsalter und somit auch die Immunkompetenz. Infektionen werden intrauterin, perinatal oder postnatal übertragen. Die Neugeborenenrose stellt dabei mit einer Inzidenz von etwa 1-4/1000 Neugeborenen eine wichtige Komplikation dar. Risikofaktoren dafür sind neben der Frühgeburtlichkeit, ein vorzeitiger Blasensprung, das Amnioninfektionssyndrom, Fieber

der Mutter und nosokomiale Infektionen. Die Klinik kann dabei uncharakteristisch sein, was die Diagnosestellung erschwert. Nach Durchführung der Sepsisdiagnostik mit Bestimmung von CrP, Blutbild, Blut-, Urin- und Liquorkulturen, Haut- und Schleimhautabstrichen ist es wichtig eine sofortige intravenöse antibiotische Therapie zu beginnen. (90)

1.2.4. Prädiktoren für das Outcome

Wie auch die Vorhersage und Prävention von Frühgeburten (92), ist die Frage nach dem Outcome von Frühgeborenen eine Herausforderung (99). Dabei sind für Eltern besonders Überlebens- und Entwicklungsprognosen wichtig (99).

Die Überlebensprognosen für Frühgeborene haben sich vor allem durch die bessere perinatale Versorgung und Fortschritte der Intensivmedizin (86), sowie die Gabe von antenatalen Steroiden und Surfactant deutlich verbessert (94, 96). Hatten 1970 Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm noch eine Überlebensrate von 15-40 Prozent, so liegen die Überlebenschancen heute standortabhängig bei über 90 Prozent (90).

Die Überlebensraten aus Amerika aus einer Kohorte von 9675 Kindern zeigen, dass diese von der Schwangerschaftswoche abhängig sind und die Überlebensraten bei Entlassung von sechs Prozent bei Frühgeborenen aus der 22. Schwangerschaftswoche bis zu 92 Prozent bei Frühgeborenen aus der 28. Schwangerschaftswoche reichen (100). In Deutschland wurde in einem Level 1 Perinatalzentrum eine Überlebensrate bei Frühgeborenen vor der vollendeten 24. SSW von 67 Prozent und nach der vollendeten 24. SSW von 82 Prozent erreicht, wenn die Kinder proaktiv nach der Geburt versorgt wurden (101).

Doch neben der Überlebenswahrscheinlichkeit sind auch die Entwicklungsmöglichkeiten von Frühgeborenen sehr wichtig. Dabei variiert das Outcome sehr stark und ist abhängig von der Schwangerschaftswoche, der Dauer und Schwere von Komplikationen und kann daher schwierig vorausgesagt werden (99). Zusätzlich gilt zum Beispiel die Zerebralparese als Marker für die Qualität der Versorgung des Frühgeborenen (96). Neben dem erreichten Schwangerschaftsalter sollte auch das Geschlecht, die Gabe von antenatalen Kortikosteroiden oder eine Mehrlingsgeburt und das Geburtsgewicht mit einbezogen werden (102).

Extrem Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für kognitive, neurologische und soziale Einschränkungen oder Behinderungen und Verhaltensauffälligkeiten (88, 96, 99, 103). Die Einschränkungen können in schwere, moderate und leichte Einschränkungen eingeteilt werden. Dabei werden schwere Einschränkungen wie Zerebralparesen durchschnittlich im Alter von elf Monaten diagnostiziert (104). Seh- und Hörbehinderungen werden meist im Alter von zwei Jahren erkannt. Moderate und leichte Einschränkungen, wie Konzentrationsprobleme, Lernschwächen, Koordinationsprobleme und soziale Defizite werden dagegen häufig erst im Schulalter deutlich (96, 99).

Insgesamt zeigt sich ein schlechteres Outcome bei Jungen als bei Mädchen (85, 103). Bei Jungen wurde gezeigt, dass sie sowohl in der Neonatalperiode mehr Komplikationen aufweisen, als auch in Folgeuntersuchungen ein schlechteres neurologisches und kognitives Outcome haben (85, 103, 105). Dieser Unterschied wurde auch noch im Alter von zehn Jahren nachgewiesen (103).

Extrem kleine Frühgeborene werden im Vergleich zu reif geborenen Kindern öfter wiederholt stationär aufgenommen. Mehr als die Hälfte der extrem kleinen Frühgeborenen wird in den ersten ein bis zwei Lebensjahren stationär aufgenommen. Dabei spielen vor allem Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel eine RSV Infektion, eine wichtige Rolle. Der Anteil der stationär aufgenommenen Kinder ist dabei zwei bis dreimal höher als bei reif geborenen Kindern. (96, 106) Auch mit durchschnittlich elf Jahren haben diese Kinder mehr gesundheitliche Probleme und benötigen mehr medizinische Betreuung (107). Allerdings ist mit dem Erreichen des Erwachsenenalters kein Unterschied bei akuten Erkrankungen oder Inanspruchnahme von ärztlicher Unterstützung mehr nachzuweisen. Es zeigen sich mehr chronische Erkrankungen und eine schlechtere Fitness bei den ehemaligen Frühgeborenen auch im Erwachsenenalter. (96, 108) Im Schulkindalter und später zeigt sich zusätzlich eine schlechtere Lungenfunktion (109).

Das kognitive Outcome von ehemaligen Frühgeborenen im Schulalter zeigt signifikant geringere Intelligenzquotient (IQ) Punkte, als zum Termin geborene Kinder. Der IQ Wert ist dabei direkt proportional zum Geburtsgewicht und der SSW bei der Geburt (99, 110-112). Zusätzlich haben diese Kinder eine höhere Inzidenz für ADHS, soziale Defizite (96, 99, 111) und benötigen oft zusätzliche pädagogische Hilfe (113). Eine Studie von Huddy et al. kam zu dem Ergebnis, dass bis zu ein Drittel aller Kinder die zwischen der 32. und 35. SSW geboren wurden Schulprobleme haben. Dabei stehen vor allem Probleme mit

dem Schreiben und der Motorik, aber auch Probleme in Mathematik und Aufmerksamkeitsdefizite im Vordergrund. (114)

Auch Teenager, die als extrem kleine Frühgeborene (< 1000 g) zur Welt kamen, zeigen in ihrer Entwicklung Unterschiede zu denjenigen, die reif geboren zur Welt kamen. Diese Einschränkungen sind aber deutlich von der Förderung durch die Familie und sozioökonomischen Faktoren abhängig (96, 115, 116). Die ehemals Frühgeborenen erreichen niedrigere akademische Level und ein geringeres Einkommen, allerdings sind diese Unterschiede nicht sehr groß (99, 115, 116).

1.3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie beruht darauf, dass Protonen sich durch ihren Eigendrehimpuls, den sogenannten „Kernspin“, um die eigene Achse drehen. Ein magnetisches Feld wird durch einen daraus entstehenden elektrischen Strom gebildet. (117-119)

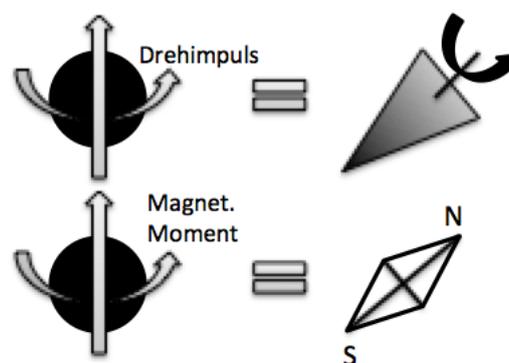


Abbildung 6: Drehimpuls eines Proton und magnetisches Moment in Anpassung an (117)

Durch stärkere äußere Magnetfelder werden die im menschlichen Gewebe ungeordnet vorliegenden Magnetfelder parallelisiert, da sich die Protonen in der Hauptachse des äußeren Magnetfeldes ausrichten. Die Bewegung der Protonen ist dabei eine torkelnde Kreisbewegung um die Längsachse des Magnetfeldes (Präzession), deren Frequenz und Rotationsrate steigen, je stärker das magnetische Feld ist. (117-120)

Es entsteht ein nicht direkt messbarer Summationsvektor mit longitudinaler Magnetisierung, da sich mehr Protonen parallel zum äußeren Magnetfeld ausrichten als antiparallel. (117-119)

Durch einen bestimmten Hochfrequenz (HF) Impuls entsteht ein transversales magnetisches Feld (117). Durch die sogenannte Kernresonanz nehmen einige Protonen die Energie des HF-Impulses auf und richten sich antiparallel aus. Die Auslöschung paralleler und antiparalleler Signale senkt den Summationsvektor der longitudinalen Magnetisierung. Zusätzlich entsteht ein transversaler Vektor, da die Präzessionsbewegungen synchronisiert werden und nun in sogenannter Phasenkohärenz um die Hauptmagnetfeldachse präzedieren. Durch die Bewegung entsteht ein elektrischer Strom, der abhängig von der Präzessionsfrequenz ist. (118, 119)

Das eigentliche MR Signal, das mittels Verstärker und Rechnersystem in Bilder umgewandelt wird entsteht nach Abschalten des HF-Impulses. Dabei kann die von den Protonen abgegebene Energie gemessen werden. (117, 118)

Die transversale Magnetisierung (transversale Relaxation) verschwindet und die longitudinale Magnetisierung vergrößert sich (longitudinale Relaxation). (117-119)

Die Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation wird T_1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt und ist definiert als die Zeit, nach deren Ablauf 63 % der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. T_1 ist abhängig von der Zusammensetzung des Gewebes und der Umgebung, da die Energie an das Gitter abgegeben wird. (117, 118)

T_2 ist die Zeitkonstante der transversalen Relaxation oder die Spin-Spin-Relaxationszeit und ist definiert als die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37 % des Ausgangswertes gefallen ist. Dabei dephasieren die Protonen und gehen in ihren ursprünglichen Zustand über. T_2 wird von der Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes und der des lokalen magnetischen Feldes im Gewebe beeinflusst, da sich die einzelnen kleinen Magnetfelder untereinander beeinträchtigen. (117, 118)

Mit einer Pulssequenz mit einer bestimmten Repetitionszeit (TR, time to repeat) können verschiedene Gewebearten voneinander unterschieden werden, da die Relaxationszeiten sich je nach Gewebeart unterscheiden. Durch eine kurze Repetitionszeit entsteht eine starke T_1 Wichtung, da Gewebe mit einem kurzen T_1 rasch relaxieren und nach erneuter Anregung ein starkes Signal zeigen (117). Die Echozeit (TE, time to echo) bestimmt den T_2 Kontrast und ist die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. (117, 118)

Die dreidimensionalen Informationen werden in einer zweidimensionalen Matrix dargestellt. Die Pixel erhalten zusätzliche Informationen über die Signalintensität des Volumenelements (Voxel), wodurch die räumliche Auflösung des Bildes festgelegt wird. (117)

Da die Untersuchung ohne ionisierende Strahlung abläuft stellt sie bei Beachtung der Kontraindikationen keine Gefährdung für den Patienten dar (120).

1.3.1. HASTE – Sequenz

Die HASTE (Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo) - Sequenz ist eine Sequenz mit signifikanter Reduktion der Messzeit. Damit kann der Einfluss der Patientenbewegung auf die Bildqualität minimiert werden. Dabei wird die Half - Fourier Technik mit der schnellen Spin – Echo Bildgebung kombiniert. Die Fourier Transformation ist ein mathematisches Verfahren, um ein Signal in die einzelnen Frequenzen aufzulösen. Seriell aufgenommene Bilder werden dabei rekonstruiert und dargestellt, bevor die nächste Schicht adressiert wird. Mit nur einem Echozug werden alle notwendigen Daten erfasst. Insgesamt werden so weniger als zwei Sekunden pro Schnitt benötigt. Daher ist diese Sequenz besonders für die Patienten dieser Studie geeignet, da Bewegungen des Patienten, wie zum Beispiel Atembewegungen, nicht vollständig vermieden werden können. Die HASTE Sequenz wird für T2-gewichtete Bilder eingesetzt. (117, 118, 121)

Diese Sequenz wird auch in der Fachliteratur unter anderen zur Darstellung des Thymus empfohlen (122).

1.4. Zielsetzung dieser Arbeit

Die Attention to Infants with Respiratory Risk (AIRR) Studie ist eine prospektive Kohortenstudie mit der Zielsetzung die BPD und verschiedene Einflussfaktoren auf das Outcome von Frühgeborenen zu untersuchen. In dieser Dissertationsschrift wurde der Fokus auf die Thymusmessung mittels Volumetrie und das Festlegen von Einflussfaktoren auf die Thymusgröße gelegt.

Die Untersuchung des Thymus erfolgte mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT), die ohne Sedierung der Frühgeborenen im Spontanschlaf und ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt wurde. Hiermit wurden periprozedurale Risiken deutlich gemindert. So konnte eine risikoarme Untersuchung gewährleistet werden und in einer Untersuchung sowohl Aufnahmen des Gehirns, als auch von Lungengewebe und Thymus akquiriert werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der im Rahmen der AIRR Studie erhobenen Daten, Einflussfaktoren auf die Thymusentwicklung zu identifizieren. Dabei sollte insbesondere evaluiert werden, ob es eine Assoziation des Thymusvolumens mit klinischen Parametern, pränatalen Behandlungen und postnatalen Komplikationen gibt. Zudem sollte überprüft werden, ob eine einfachere Ermittlung der Thymusgröße, zum Beispiel über die Breite, als Näherung für die aufwendiger bestimmte Thymusgröße mittels 3D-Volumetrie verwendet werden kann.

Die Hypothese der Arbeit ist, dass durch die sogenannte stressbedingte Involution das in der MRT gemessene Thymusvolumen reduziert ist und dieses als klinischer Outcome Parameter genutzt werden kann. Weitere Hypothesen sind, dass im Rahmen einer sedierungsfreien MRT-Untersuchung der Thymus ohne Bewegungsartefakte dargestellt werden kann und dass eine einfache Durchmesserbestimmung mit der aufwendigeren 3D-Volumetrie korreliert.

2. Material und Methoden

2.1. Einleitung

Die Studie *Attention to Infants with Respiratory Risks* (AIRR) ist eine ergänzende Studie zur PROTECT-Studie, um pathophysiologische Veränderungen der bronchopulmonalen Dysplasie zu verstehen, die frühe Diagnose von Lungenveränderungen zu ermöglichen und daraus möglicherweise Therapiestrategien abzuleiten. Die Identifikationsnummer im Deutschen Register klinischer Studien ist DRKS00004600. Finanzierungsquellen sind die Helmholtz Gemeinschaft (NWG VH-NG-829) und das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (Bundesministerium für Wissenschaft).

Die Einwilligung der Eltern wurde nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch schriftlich eingeholt. Der Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München ein positives Ethikvotum erteilt (Vorlage Nummer: 195-07). In die Auswertung für diese Dissertationsarbeit wurden 51 Neugeborene eingeschlossen. Die Probanden wurden in der 23. bis 30. Schwangerschaftswoche (Median 27. SSW) geboren.

Anhand der vorliegenden MRT Aufnahmen wurde eine Volumenbestimmung des Thymus durchgeführt und mit klinischen Parametern korreliert.

2.2. Rekrutierung der Probanden

2.2.1. Einschlusskriterien

In diese Studie wurden Frühgeborene mit einem Gestationsalter bis 32+0 vollendeten Schwangerschaftswochen prospektiv eingeschlossen. Das Gestationsalter wurde von den behandelnden Ärzten der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums Großhadern erhoben. Dabei wurde im Falle einer Diskrepanz zwischen berechnetem und sonographischem Gestationsalter das sonographisch in der Frühschwangerschaft bestimmte Alter verwendet, da dies genauer ist (123).

2.2.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten schwere kongenitale Anomalien mit kardiopulmonaler Dysfunktion, die mit dem mittelfristigen Überleben nicht vereinbar waren. Dazu zählten zum Beispiel ein hypoplastischer linker Ventrikel, eine Zwerchfellhernie, eine Trisomie 13 oder 18 und Stoffwechseldefekte mit Einfluss auf den Gesamtorganismus. Außerdem galt als Ausschlusskriterium ein in den ersten zehn Lebensminuten festgelegtes palliatives Behandlungsziel des Patienten.

2.2.3. Abbruchkriterien

Als Abbruchkriterien galten die Rücknahme der Zustimmung der Eltern und eine erst während der stationären Behandlung festgestellte kardiopulmonale Funktionsstörung. Die Datenerhebung ist für einen Zeitraum von 5 Jahren (ab 2012) geplant, beziehungsweise bis eine Fallzahl von n=500 Kinder erreicht ist oder bis zum Erreichen einer statistischen Signifikanz für einen diagnostischen Marker der BPD und dessen Bestätigung mit einer alternativen Methode.

2.3. Datenerhebung

Zu dem Zeitpunkt 36+1 SSW (Min 31+1 SSW, Max 48+2 SSW) wurden eine Lungenfunktionsuntersuchung, sowie eine magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchung durchgeführt.

Die Daten wurden pseudonymisiert und für die statistische Analyse in einer Tabelle zusammengeführt. Zusätzlich wurden laborchemische und klinische Daten erhoben.

2.3.1. Laborchemische Datenerhebung

Im Rahmen der PROTECT Studie wurden Trachealsekret, Urinproben, Nabelschnurblut, Blutproben und Magensaft gewonnen, wobei in diese Arbeit Ergebnisse der Blutproben einfließen.

Die Blutproben wurden aus Resten von Serum und Plasma aus dem Routinelabor, falls anfallend, an den Tagen 1, 3, 5, 8 und alle weiteren 3-4 Tage untersucht. Die letzte Blutprobe wurde mit $36 + 0$ SSW asserviert. Im Falle, dass zu den Zeitpunkten Tag 3, 8, 10 und 14 sowie mit $28 + 0$ SSW ± 2 Tagen, $32 + 0$ SSW ± 2 Tagen und $36 + 0$ SSW ± 2 Tagen kein Probenrest für die Forschungsuntersuchungen vorhanden war, wurde den Kindern standardisiert $200\mu\text{l}$ Vollblut entnommen, wenn eine der folgenden Voraussetzungen erfüllt war:

- Eine Blutentnahme aus einem liegenden arteriellen Zugang ist möglich. Hierbei wurde die Entnahme mit der im Rahmen der klinischen Routine anfallenden Entnahme kombiniert, um kein erhöhtes Risiko für die Kinder zum Beispiel im Hinblick auf Infektionen einzugehen.
- Das Frühgeborene erhält im Rahmen der klinischen Routine eine arterielle, venöse oder kapilläre Blutabnahme zum Beispiel zur Blutgasanalyse oder zum Ausschluss einer Infektion. Somit waren auch hier die identischen Kriterien wie unter dem vorherigen Punkt erfüllt.

Die Lagerung der Proben erfolgte bei -80°C pseudonymisiert in einem abschließbaren Tiefkühlschrank. Eine alleinige Blutentnahme zu Studienzwecken ist nicht erfolgt.

2.3.2. Klinische Verlaufsparemeter

Außerdem wurden Patientendaten, wie prä- und peripartale Parameter und klinische Verlaufsparemeter erhoben. Diese Parameter wurden zur statistischen Analyse verwendet.

- Geburtsgewicht
- Körperlänge zur Geburt
- Kopfumfang zur Geburt
- Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden vollständig (ja/nein)
- Sepsis konnatal oder sekundär (ja/nein)
- Beatmungsdauer
- Minimaler FiO_2 an Lebenstag 28
- Maximaler FiO_2 an Lebenstag 28
- Steroidgabe postnatal (ja/nein)
- Körpergewicht zum Zeitpunkt der MRT

- Körperlänge zum Zeitpunkt der MRT
- Kopfumfang zum Zeitpunkt der MRT
- Dauer der parenteralen Ernährung
- Niedrigstes Gewicht im Verlauf
- Kalorienzufuhr in kcal/kg KG am Tag der Geburt

Die Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden wurde als vollständig gewertet, wenn zwei Dosen Betamethason mehr als 24 Stunden vor der Geburt gegeben wurden und die letzte Gabe nicht länger als sieben Tage vor der Geburt erfolgte.

Eine Chorioamnionitis wurde als inflammatorische Veränderung der Chorionplatte in der histologischen Untersuchung oder Infektionszeichen von Mutter und Kind gewertet (124). Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde als Geburtsgewicht unter der zehnten Perzentile gewertet. Die Diagnose und Schweregradeinteilung eines Atemnotsyndroms wurde mittels eines Röntgenthorax (a.-p.) nach Couchard et al. (125) im Konsens eines erfahrenen Radiologen und eines erfahrenen Neonatologen gestellt. Systemische Infektionen wurden nach Sherman et al. diagnostiziert mit einem oder mehr klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Infektion (126).

Die Beatmungstage wurden als solche gewertet, wenn eine endotracheale (invasive) mechanische Ventilation oder nasale Beatmung mit intermittierend oder kontinuierlichem positive Beatmungsdruck durchgeführt wurde.

2.3.3. Datenerhebung mittels MRT-Bildgebung

Die MRT Untersuchung der Lunge und des Gehirns der 51 eingeschlossenen Probanden mit einem Geburtsalter von 23-30 SSW mit einem Median von 27 SSW (54,9 % männlich, 45,1 % weiblich) erfolgte in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen) im Institut für Klinische Radiologie des Klinikums Großhadern (Direktor zum Zeitpunkt der Dissertation Prof. Dr. med. Jens Ricke). Es wurde mit der pulmonalen Bildgebung begonnen, an die sich die Darstellung des zentralen Nervensystems anschloss. Die Untersuchung wurde bei spontan atmendem Kind mit Lagerung in einer Vakuummatratze ohne intravenöses Kontrastmittel und ohne Sedierung im Spontanschlaf durchgeführt.



Abbildung 7 Magnetom Skyra, Siemens, Klinikum Großhadern

Die MRT wurde in der 36+1 SSW (Min 31+1 SSW, Max 48+2 SSW) mit Einverständnis der Eltern durchgeführt. Dabei wurden die Kinder unter ständiger ärztlicher Kontrolle in einer Vakuummatratze, die ursprünglich für die Notfallmedizin zur Schienung von verletzten Beinen angefertigt wurde, gelagert. Die Vitalparameter wurden mit einem Monitor, beziehungsweise Pulsoxymeter, überwacht. Außerdem waren ein Notfallrucksack mit Intubationsbesteck und Notfallmedikamenten, Sauerstoff und Beatmungsbeutel vor Ort. Die Patienten wurden vor der Untersuchung noch einmal gewickelt und gefüttert und anschließend in der Vakuummatratze gelagert. Ein adäquater Gehörschutz wurde mittels dafür zugelassenen aufklebbaren schallisolierten Polstern (MiniMuffs®, Natus medical incorporated, San Carlos USA) erreicht. Bei spontan

schlafenden oder ruhigen Kindern wurde die MRT Messung gestartet und gegebenenfalls bei Unruhe unterbrochen.

Abbildung 8: Darstellung der Lagerung der Frühgeborenen in der Vakuummatratze



Die MRT Untersuchung erfolgte mit einer an die Körpergröße angepassten Anzahl an Spulenelementen, bestehend aus einer in den Tisch integrierten 32 - Kanal Wirbelsäulenspule, einer 18 - Kanal flexiblen Körper-Spule und einer 20 - Kanal kombinierten Kopf- und Hals-Spule. Das Protokoll enthielt dabei Sequenzen für die qualitative und quantitative Analyse von Morphologie, Volumen und Strukturveränderungen der Lunge und des Thymus. Die Gesamtuntersuchungszeit des Lungenprotokolls mit Flussmessungen betrug etwa 30 Minuten.

MRT Protokoll der Lunge und hieraus ermittelte Parameter

- T2-gewichtete Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo (HASTE) Sequenzen in koronarer, axialer und sagittaler Schnittrichtung mit einer räumlichen Auflösung von $1,9 \times 1,3 \times 4,0 \text{ mm}^3$, 20 Schichten mit einem Bildausschnitt von $340 \times 255 \text{ mm}^2$. Echozeit (TE) 57 ms. Die Aufnahmen wurden EKG getriggert mit einer minimalen Repetitionszeit (TR) von 2 RR Intervallen; dabei wurde ein Mittel aus zwei Wiederholungen verwendet. Die Gesamtzeit der drei T2 gewichteten ssFSE Sequenzen betrug etwa 5 Minuten (abhängig von der Herzfrequenz des Neugeborenen)

- Einzelschicht T2-Mapping und T1-Mapping mittels HASTE Sequenzen in koronarer Schnitfführung (8 Mittelwerte); (T2 mapping: TR=2000ms, TE= 26, 41, 61, 92 ms; T1-mapping: TR/TE= 3000 ms/26 ms, inversion time (TI) = 25, 159, 400, 800, 1600, 2600 ms und eine Messung ohne Inversionspuls), Räumliche Auflösung $2,3*2,3*20,0 \text{ mm}^3$, FOV: $300*300 \text{ mm}^2$, die Untersuchungsebene wurde repräsentativ zentral in der Lunge platziert. Die gesamte Messzeit für das T2 und T1 Mapping betrug etwa zwei bis drei Minuten.

2.4. Datenauswertung

Die Auswertung der MRT Daten aus der AIRR-Studie erfolgte mittels der Software 3D-Slicer (Version 4.4.0 r23774, Boston, USA) und OsiriX Lite (Version 7.0 32-bit, Pixmeo SARL, Genf, Schweiz). Ausgewählt wurden HASTE-Sequenzen (Half Fourier Acquired Single Shot Turbo Spin Echo-Sequenzen) des Thorax und Halses in transversaler und sagittaler Schnitfführung. Die Bestimmung des Volumens des Thymus erfolgte mittels Volumetrie. Die Volumetrie ist ein Verfahren, bei dem aus Schnittbild-Datensätzen das Volumen eines Organs oder Tumors bestimmt werden kann. Es wurde gezeigt, dass eine lineare Beziehung zwischen Volumetrie von Organen im MRT und Autopsie Gewichten bei Feten (127) und bei Säuglingen (128) besteht.

Nach Ausmessung der maximalen Diameter (Höhe, Breite, Tiefe), sowie der Hauptteilbestimmung von Höhe, Breite und Tiefe und der maximalen sagittalen Fläche der Thymi mittels OsiriX in transversaler und sagittaler Schnitfführung, erfolgte die Volumetrie mittels 3D-Slicer.

2.4.1. 3D-Slicer

Die Software 3D-Slicer dient der Visualisierung und Quantifizierung von dreidimensionalen Schichtbild-Datensätzen aus CT- oder MRT-Untersuchungen (129). Diese steht als frei verfügbare Open Source Software zur Verfügung (siehe <http://www.slicer.org>). Die vorliegende Open Source Version ist nicht als medizinisches Produkt zum Einsatz im klinischen Alltags zugelassen, kann allerdings für Forschungszwecke eingesetzt werden.

Die Volumetrie der Thymi erfolgte in transversaler Schnitfführung. Nach einer Einarbeitungszeit von zehn Übungs-Datensätzen begann die Auswertung. Dadurch wurde eine Lernkurve im Umgang mit der Software in der Auswertung weitgehend vermieden und eine möglichst konstant hohe Genauigkeit der Auswertung erzielt. Diese zehn Datensätze wurden im Verlauf erneut ausgewertet. Bei den ersten Datensätzen wurden sowohl transversale als auch sagittale Bilder ausgewertet. In einer zwischenzeitlichen Analyse zeigte dieses Vorgehen jedoch keine Vorteile in der Genauigkeit, sodass im weiteren Verlauf lediglich die transversalen Aufnahmen ausgewertet wurden.

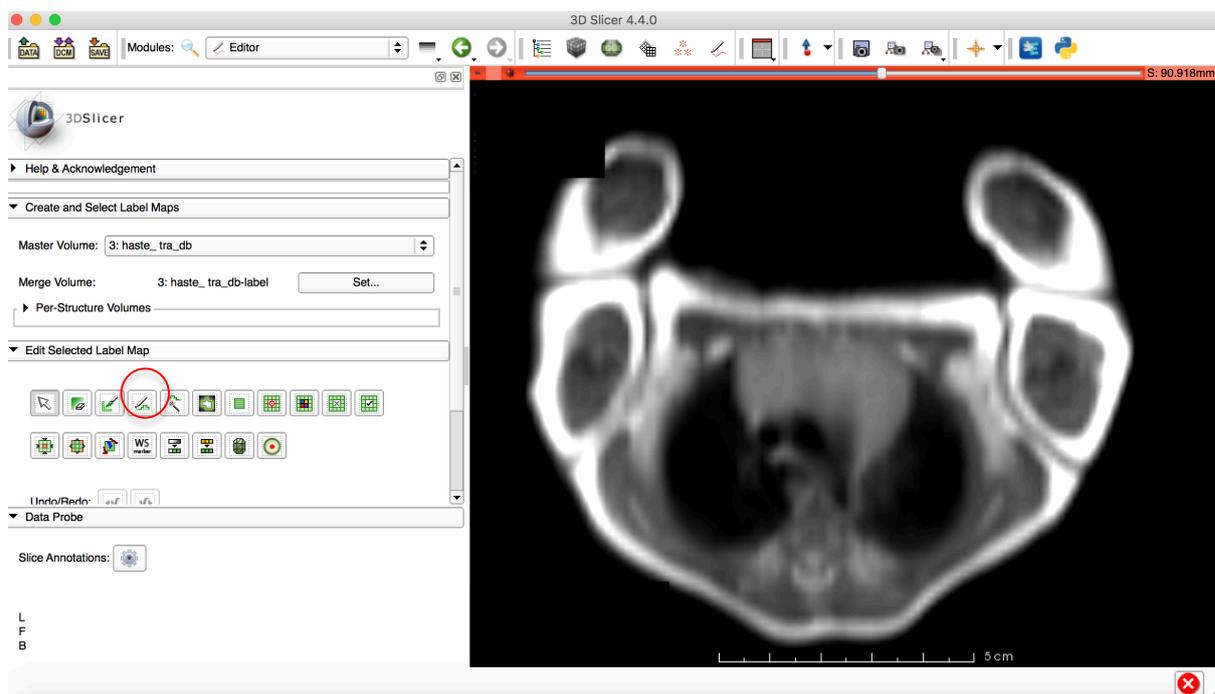


Abbildung 9: Slicer Benutzeroberfläche

Zur Auswertung werden DICOM (Digitale Bildverarbeitung und -kommunikation in der Medizin) -Datensätze in die Software geladen. Mithilfe des Toolbar kann zwischen den verschiedenen Modulen gewechselt werden. Die Darstellung erfolgte zunächst in transversaler, sagittaler und koronarer Schnitfführung im Slicer-Viewer für 2D Datensätze. Für die Bearbeitung wurde nur die transversale Ebene in Vergrößerung dargestellt. Über das „Editor-Modul“ können manuell oder semi-automatisch (anhand der Grauabstufungen) die Organgrenzen bestimmt werden. Mit dem ausgewählten Stift-Tool können die Organgrenzen des Thymus umfahren werden und die manuell gezogenen

Linien in Vergrößerung korrigiert und angepasst werden, um die Konturen möglichst genau zu erfassen.

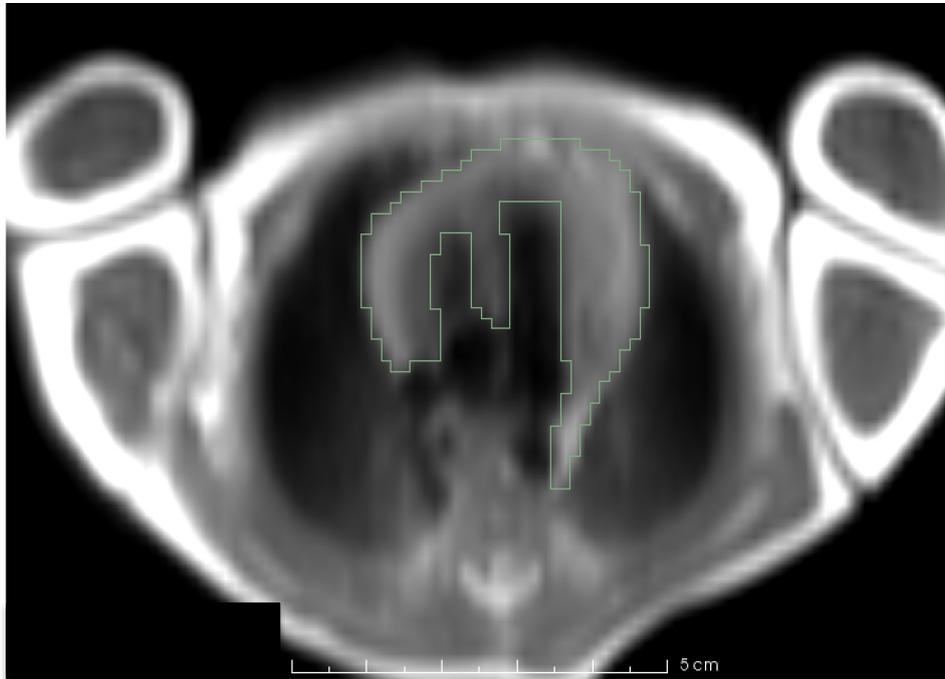


Abbildung 10: Manuelle Markierung des Umfangs des Thymus mittels „3D-Slicer“

Dieses Vorgehen wurde in jeder Schicht des Datensatzes, in der der Thymus dargestellt ist, wiederholt. Dabei wurde auf die semiautomatische Funktion des Programms verzichtet, da diese aufgrund der relativ geringen Organgrößen der Frühchen-Thymi keine visuell zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte.

Die Software Slicer berechnet aus dem markierten Umfängen den Flächeninhalt der Struktur in der jeweiligen Schicht. Das Volumen lässt sich nun durch die bei der Untersuchung vorgegebene Schichtdicke berechnen. Über „Quantification“ und „label statistics“ gelangt man zu dem berechneten Gesamtvolumen des Thymus, dass sich durch die Addition der Einzelschichtvolumina ergibt. Dabei wird der Flächeninhalt jeder Schicht mit der Schichtdicke multipliziert. Die Angabe erfolgt in Kubikzentimetern.

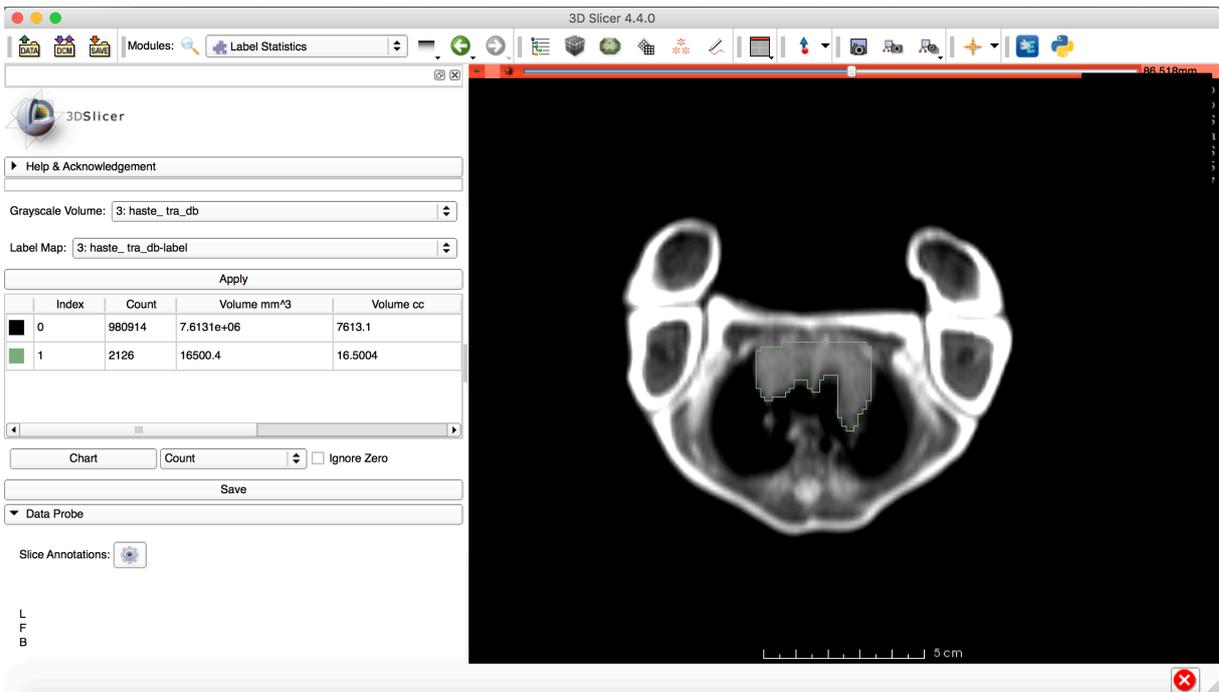


Abbildung 11: Berechnung des Volumens durch die Software, nach manueller Einzeichnung der Organgrenzen

Die Auswertung des Thymus eines Patienten erfolgte in einer Sitzung. Dabei variierte die Dauer der Auswertung wenig, da der Thymus in etwa immer auf der selben Anzahl an Schichten erkennbar war.

2.4.2. OsiriX

Die Bestimmung der maximalen Diameter des Thymus erfolgte mit der Software OsiriX-lite, die ebenfalls als freie Open-Source Software zur Verfügung gestellt wird (<http://www.osirix-viewer.com>). OsiriX ist eine Bildverarbeitungssoftware, die DICOM Datensätze darstellen kann und verschiedene Werkzeuge zur Verfügung stellt, um Messungen vorzunehmen. Nach dem Import der Datensätze erfolgte die Auswertung durch Abmessen der Strecke der maximalen Ausdehnung in Breite, Höhe und Tiefe. Dabei wurden in transversaler Schnitfführung die maximalen Diameter bestimmt. Zur Bestimmung der Höhe wurde eine Hilfslinie zur genaueren Bestimmung am unteren Pol des Organs eingezeichnet. Hierbei wurden auch Ausläufer des Organs berücksichtigt und einbezogen. Die Einschätzung des größten Durchmessers erfolgte nach Abschätzung des

Untersuchers und Messung in verschiedener Schnittebenen. Der hierbei größte ermittelte Wert wurde für die statistische Auswertung genutzt.

Weiterhin wurden neben der maximalen Ausdehnung in Breite, Höhe und Tiefe auch eine Bestimmung des visuellen Hauptteils durchgeführt. Diese Messung wurde durchgeführt, da sich in den Messungen des maximalen Durchmessers sehr schmale und lange Ausläufer des Organs zeigten. Durch die qualitative Bildauflösung konnte vor allem der Hauptteil gut abgegrenzt werden. Im Vergleich zur Messung der maximalen Diameter, wurde bei der Hauptteilbestimmung nur der zentrale Teil des Thymus ohne die Ausläufer gemessen. Dies erfolgte nach Durchsicht aller Schnittbilder und Bestimmung des Schnittbildes mit der größten Abbildung des Organs.

Zusätzlich wurde die größte Fläche im sagittalen Bild bestimmt. Auch hierbei wurde zunächst vom Untersucher abgeschätzt, in welchem Schnittbild die größte Fläche des Thymus abgebildet war und daraufhin verschiedene Schnittebenen mithilfe des Tools „Stift“ gemessen. Nach manueller Umfahrung des Organs und Korrektur in größerem Zoom ergaben sich durch den automatisch verbundenen Anfang und Ende der Linie ein Umfang aus dem durch das Programm eine Fläche unter Berücksichtigung der Schichtdicke berechnet wurde. Hierbei wurde die maximal gemessene Fläche für statistische Auswertungen genutzt.

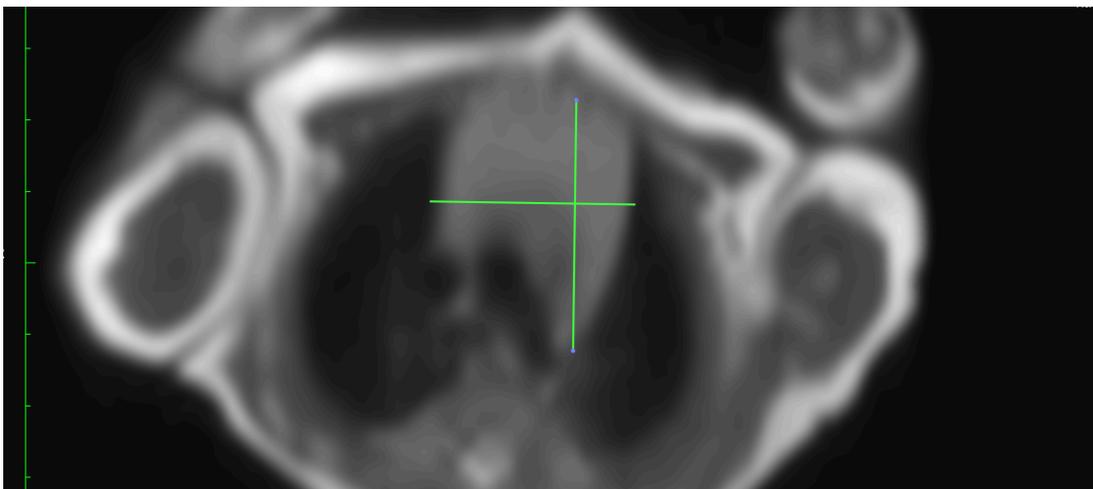


Abbildung 12: Auswertung mittels OsiriX (maximale Breite und Tiefe des Organs)

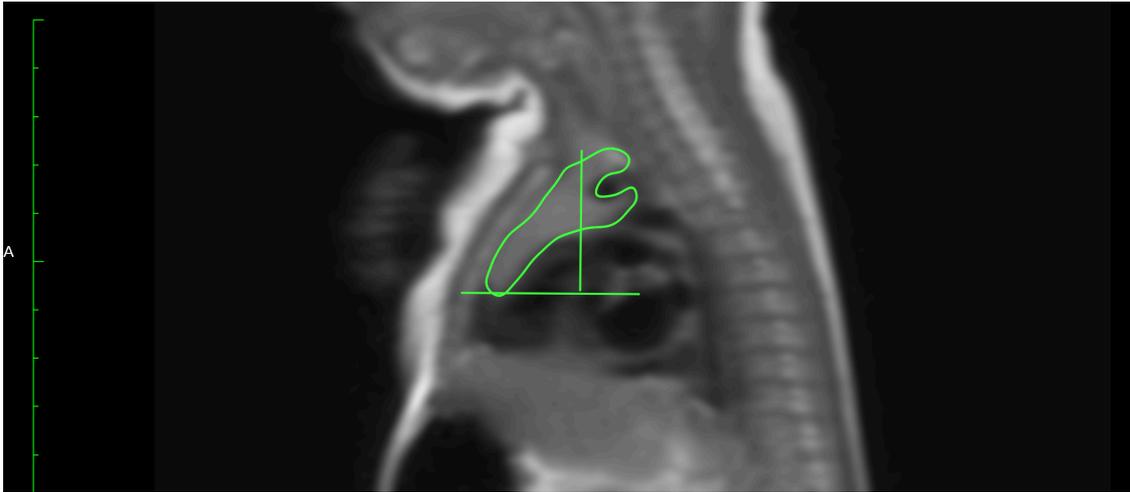


Abbildung 13: Auswertung mit OsiriX (Höhe und maximale sagittale Fläche des Thymus, mit Hilfslinie)

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SAS Version 9.4 für Windows (Copyright SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Dabei wurden stetige Parameter deskriptiv unter Angabe von Mittelwert, Standardabweichung (SD), Quartilen, Minimum und Maximum beschrieben, während diskrete Parameter über absolute und relative Maßzahlen (N, %) beschrieben wurden. Lineare Zusammenhänge wurden mittels Pearson Korrelationskoeffizient untersucht (incl. Hypothesentest zur Nullhypothese $H_0: \rho=0$) und graphisch veranschaulicht in einer Heatmap. Ein multiples lineares Regressionsmodell wurde entwickelt, um den Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Thymusgröße zu bestimmen. Alle gerechneten statistischen Tests wurden explorativ zum Signifikanzniveau $\alpha=5\%$ interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1. Patientengruppe

Insgesamt wurden 51 Frühgeborenen der 23+2 bis 30+6 SSW (Median 27+5 SSW, durchschnittlich 60 Tage nach Geburt) in die Studie eingeschlossen. Dabei konnten die MRT Bilder aller Patienten verwendet werden; es wurden somit alle Patienten in die statistische Auswertung einbezogen. 55 % der Patienten waren männlich und 45 % weiblich. Dabei waren 69 % Einlinge und 31 % Mehrlinge. (siehe Tabelle 1)

Das Geburtsgewicht betrug im Mittel 986 g (Minimum 415 g, Maximum 1770 g) (Tabelle 2) Das Körpergewicht zum Zeitpunkt der MRT betrug im Mittel 2,3 kg (Minimum 1,5 kg, Maximum 4,5 kg) und damit im Mittel 1,3 kg mehr als zur Geburt. (siehe Tabelle 2) Zusätzlich ist in Tabelle 1 die Verteilung von Atemnotsyndrom, Sepsis, Beatmung und einer postnatalen Steroidgabe dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung der Patientengruppe, N= Anzahl der Patienten

	N	%
Geschlecht		
männlich	28	55
weiblich	23	45
Mehrling		
Einling	35	69
1.Mehrling	6	12
2.Mehrling	8	16
3.Mehrling	2	4
Vollständige Lungenreife		
nein	4	8
ja	47	92
Atemnotsyndrom		
nein	3	6
ja	48	94
Sepsis (konnatal oder sekundär)		
nein	28	55
ja	23	45
Beatmung		
nein	13	26
ja	38	75
Postnatale Steroide		
keine Therapie	31	61
Therapie für ≥ 1 Tag	20	39
Total	51	100

3.2. MRT des Thymus

Die Untersuchung von spontanatmenden Frühgeborenen ohne Sedierung in der MRT ermöglichte eine genaue Darstellung des Thymus mit nur geringen Bewegungsartefakten und die Möglichkeit der volumetrischen Ausmessung des Organs bei allen Kindern. Mit der Anwendung eines speziell entwickelten MRT-Protokolls und Messung in einem Gestationsalter von 36+1 Wochen (Min 31+1 SSW, Max 48+2 SSW) können Volumenveränderungen des Thymus dargestellt werden. Es wurden Bilddaten von 51 Frühgeborenen erhoben und in die Auswertung eingeschlossen.

Mit dieser Methode konnte der Thymus bei allen der Neugeborenen in der T2 Wichtung ohne wesentliche Bewegungsartefakte dargestellt werden.

Dabei zeigte der Thymus in der MRT ein vom umgebenden Gewebe deutlich abweichendes Signalverhalten in der MRT und konnte so 3D-volumetrisch exakt vermessen werden.

3.3. Thymusparameter

In Tabelle 2 sind die verschiedenen Thymusparameter dargestellt. So betrug das mittlere Thymusvolumen 12 cm^3 ($\text{SD} \pm 4,4 \text{ cm}^3$). Die Breite lag im Mittel bei 2,9 cm ($\text{SD} \pm 0,6$). Der Hauptteil der Breite, die Messung ohne die Ausläufer des Organs, war mit 2,8 cm ($\text{SD} \pm 0,6 \text{ cm}$) im Mittel 0,1 cm schmaler. (siehe Tabelle 2)

Die Tiefe des Thymus entsprach im Mittel 3,5 cm ($\text{SD} \pm 0,6 \text{ cm}$), die gemessene Haupttiefe (Messung des Organs ohne Ausläufer) 2,2 cm ($\text{SD} \pm 0,4 \text{ cm}$) und ist damit 1,2 cm kleiner. Die Höhe des Thymus entsprach im Mittel 3,1 cm ($\text{SD} \pm 0,8 \text{ cm}$), die Haupthöhe (Messung des Organs ohne Ausläufer) 2,0 cm ($\text{SD} \pm 0,6 \text{ cm}$); sie war damit 1,1 cm kleiner.

Die größte Fläche in sagittaler Darstellung des Thymus maß im Mittel $4,4 \text{ cm}^2$ ($\text{SD} \pm 1,3 \text{ cm}^2$) groß. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Deskriptive Tabelle der erhobenen Parameter

	N	Nmiss	Mittelwert	SD	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Thymus Breite [cm]	51	0	2,9	0,6	1,9	2,4	2,9	3,3	4,0
Thymus Hauptbreite [cm]	51	0	2,8	0,6	1,8	2,4	2,7	3,1	4,0
Thymus Tiefe [cm]	51	0	3,5	0,6	2,4	3,1	3,4	3,8	4,8
Thymus Haupttiefe [cm]	51	0	2,2	0,4	1,5	1,9	2,3	2,5	3,0
Thymus Höhe [cm]	51	0	3,1	0,8	1,8	2,5	3,1	3,5	5,6
Thymus Haupthöhe [cm]	51	0	2,0	0,6	1,1	1,6	1,9	2,3	4,4
Thymus Volumen [cm3]	51	0	12	4,4	5,6	8,7	13	15	21,8
Thymus Fläche sagittal [cm2]	50	1	4,4	1,3	2,0	3,6	4,2	4,7	8,4
Gestationsalter [SSW]	51	0	27	2,1	23	25	27	29	30
Geburtsgewicht [g]	51	0	986	336	415	730	910	1280	1770
Körperlänge zur Geburt [cm]	51	0	36	3,9	28	33	36	39	43
Kopfumfang zur Geburt [cm]	51	0	25	2,9	17	23	25	28	30
Beatmungsdauer [Tage]	51	0	7,4	10	0	0	3	10	34
Min FiO2 Tag 28	51	0	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4
Max FiO2 Tag 28	51	0	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	1,0
Körpergewicht zum MRT [kg]	51	0	2,3	0,5	1,5	1,9	2,1	2,5	4,5
Körperlänge zum MRT [cm]	51	0	44	3,0	39	42	43	46	51
Kopfumfang zum MRT [cm]	21	30	31	1,8	28	30	31	32	37
Dauer parenterale Ernährung (Tage)	28	23	8,8	3,3	3	6	8	11	19
niedrigstes Gewicht	28	23	977	335	415	733	922	1263	1680
Kalorienzufuhr in kcal/kg KG	21	30	46	7,3	33	43	45	50	67

In Tabelle 3 zeigt sich, dass das Volumen des Thymus mit den einzeln gemessenen Parametern Höhe ($p = 0,0002$), Tiefe ($p < 0,0001$) und Breite ($p < 0,0001$) signifikant korreliert. Dabei ist die Korrelation zur Breite mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von 0,8 (Höhe 0,5, Tiefe 0,6) am stärksten (siehe Abbildung 15). Zur größten sagittalen Fläche zeigt sich auch ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$). Zusätzlich korrelieren auch die gemessenen Hauptmessungen (Haupthöhe, Haupttiefe und Hauptbreite) hochsignifikant mit dem Volumen ($p < 0,0001$). Somit zeigt sich in der Korrelation sowohl bei der Hauptteilbestimmung, als auch bei der Bestimmung der Ausläufer eine signifikante Korrelation zu dem Volumen des Thymus.

Tabelle 3: Korrelationen der Thymusparameter (mit Pearson Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl der Werte)

	Breite (cm)	Hauptbreite (cm)	Tiefe (cm)	Haupttiefe (cm)	Höhe (cm)	Haupthöhe (cm)	Volumen (cm3)	Fläche (cm2)
Breite [cm]	1,0	1,0	0,4	0,5	0,3	0,4	0,8	0,4
	<.0001	<.0001	0,01	0,001	0,03	0,002	<.0001	0,01
	51	51	51	51	51	51	51	50
Hauptbreite [cm]	1,0	1	0,4	0,5	0,3	0,4	0,7	0,4
	<.0001	<.0001	0,01	0,001	0,03	0,002	<.0001	0,01
	51	51	51	51	51	51	51	50
Tiefe [cm]	0,4	0,4	1	0,8	0,4	0,3	0,6	0,4
	0,01	0,01	0,01	<.0001	0,001	0,1	<.0001	0,01
	51	51	51	51	51	51	51	50
Haupttiefe [cm]	0,5	0,5	0,8	1	0,4	0,4	0,7	0,5
	0,001	0,001	<.0001	<.0001	0,002	0,002	<.0001	0,0004
	51	51	51	51	51	51	51	50
Höhe [cm]	0,3	0,3	0,4	0,4	1	0,8	0,5	0,6
	0,03	0,03	0,001	0,002	<.0001	<.0001	0,0002	<.0001
	51	51	51	51	51	51	51	50
Haupthöhe [cm]	0,4	0,4	0,3	0,4	0,8	1	0,5	0,6
	0,002	0,002	0,05	0,002	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
	51	51	51	51	51	51	51	50
Volumen [cm3]	0,8	0,7	0,6	0,7	0,5	0,5	1	0,5
	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0,0002	<.0001	<.0001	0,001
	51	51	51	51	51	51	51	50
Fläche long [cm2]	0,4	0,4	0,4	0,5	0,6	0,6	0,5	1
	0,01	0,01	0,01	0,0004	<.0001	<.0001	0,001	<.0001
	50	50	50	50	50	50	50	50
Gestationsalter [SSW]	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	-0,1
	0,8	0,5	0,4	1,0	0,9	0,5	1,0	0,7
	51	51	51	51	51	51	51	50
Geburtsgewicht [g]	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1	0,1
	1,0	0,7	1,0	1,0	0,3	0,1	0,4	0,6
	51	51	51	51	51	51	51	50
Körperlänge zur Geburt [cm]	0,0	0,0	-0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1
	0,7	1,0	0,5	0,7	0,3	0,1	0,2	0,6
	51	51	51	51	51	51	51	50
Kopfumfang zur Geburt [cm]	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,0
	0,6	0,4	0,8	0,9	0,3	0,1	0,7	0,8
	51	51	51	51	51	51	51	50
Beatmungsdauer [Tage]	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
	0,4	0,2	0,6	0,5	0,8	0,8	0,7	0,5
	51	51	51	51	51	51	51	50
Min FiO2 Tag 28	0,3	0,4	0,2	0,2	0,0	0,1	0,3	0,3
	0,01	0,01	0,1	0,2	0,9	0,6	0,1	0,04
	51	51	51	51	51	51	51	50
Max FiO2 Tag 28	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
	0,3	0,2	0,7	0,7	0,9	0,9	0,9	0,6
	51	51	51	51	51	51	51	50
Körpergewicht zum MRT [kg]	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5
	0,1	0,1	0,001	0,003	<.0001	0,001	0,01	0,001
	51	51	51	51	51	51	51	50
Körperlänge zum MRT [cm]	0,1	0,1	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2
	0,6	0,5	0,03	0,1	0,01	0,02	0,02	0,1
	51	51	51	51	51	51	51	50
Kopfumfang zum MRT [cm]	0,2	0,2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6
	0,3	0,4	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01
	21	21	21	21	21	21	21	21
Dauer parenterale Ernährung (Tage)	-0,1	-0,1	0,0	-0,1	0,2	0,0	0,0	-0,1
	0,5	0,5	1,0	0,7	0,4	0,8	0,9	0,5
	28	28	28	28	28	28	28	27
niedrigstes Gewicht	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,1	0,1
	0,5	0,8	0,8	0,9	0,6	0,3	0,7	0,6
	28	28	28	28	28	28	28	27
Kalorienzufuhr in kcal/kg KG	-0,1	-0,1	0,4	0,5	0,2	0,0	0,3	0,2
	0,7	0,7	0,1	0,01	0,4	0,9	0,2	0,5
	21	21	21	21	21	21	21	21

Thymusvolumen ($p = 0,01$), Höhe ($p < 0,0001$), Tiefe ($p = 0,001$) und Fläche ($p = 0,001$) korrelieren signifikant mit dem Körpergewicht des Frühgeborenen zum Zeitpunkt der MRT Untersuchung. Die Breite korreliert dabei mit einem p-Wert von 0,2 nicht signifikant mit dem Körpergewicht zum MRT Zeitpunkt. Auch die Körperlänge zum Zeitpunkt der radiologischen Untersuchung korreliert signifikant mit den gemessenen Thymusparametern (Volumen $p = 0,02$, Höhe $p = 0,01$, Tiefe $p = 0,03$) (siehe Abbildung 14). Zusätzlich ist auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der multiplen linearen Regression dargestellt ($p = 0,01$ Körpergewicht zum MRT zur Thymustiefe, $p = 0,002$ zur Höhe). (Siehe Tabelle 6,7)

Allerdings zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Gestationsalter (Volumen $p = 1,0$), Geburtsgewicht (Volumen $p = 0,4$), Geburtslänge (Volumen $p = 0,2$) und Kopfumfang zur Geburt (Volumen $p = 0,6$). (Tabelle 3)

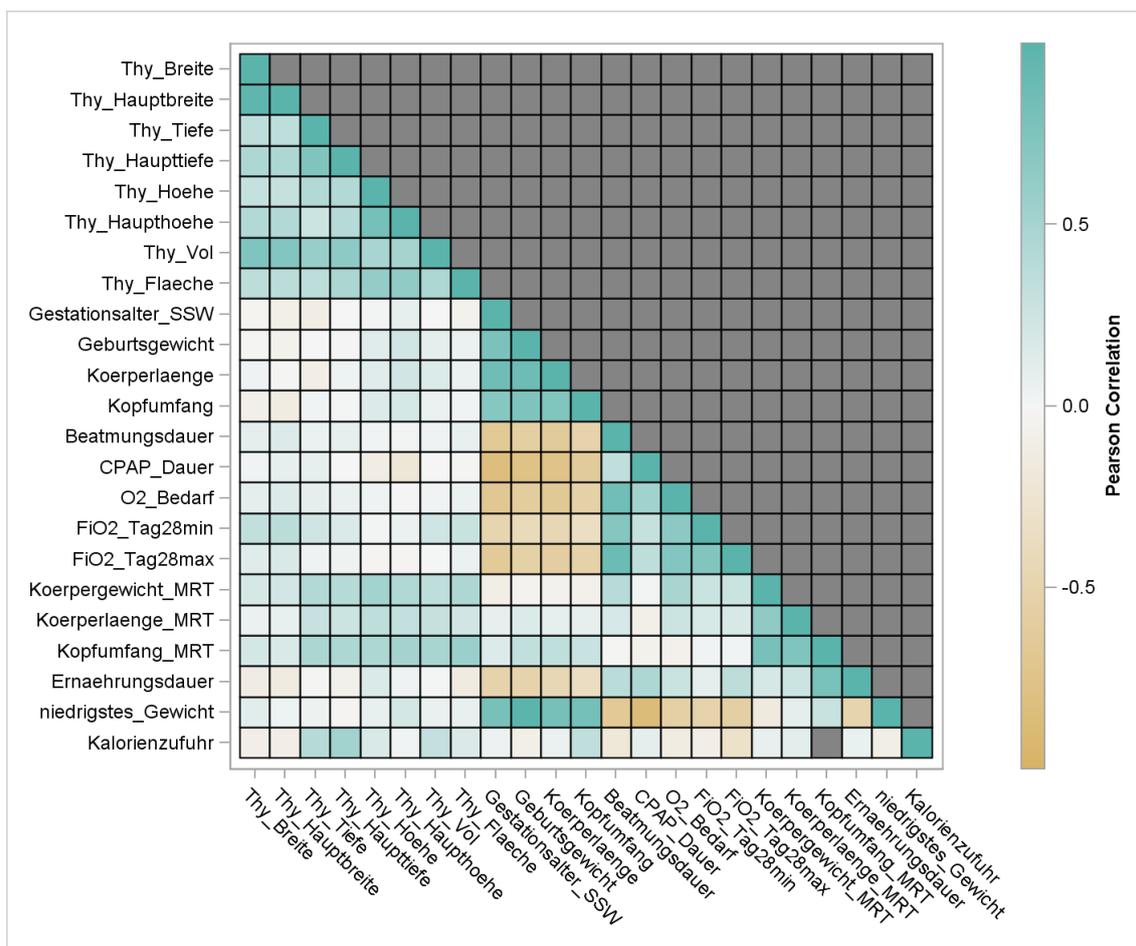


Abbildung 14: Heatmap klinische Parameter und Thymusparameter

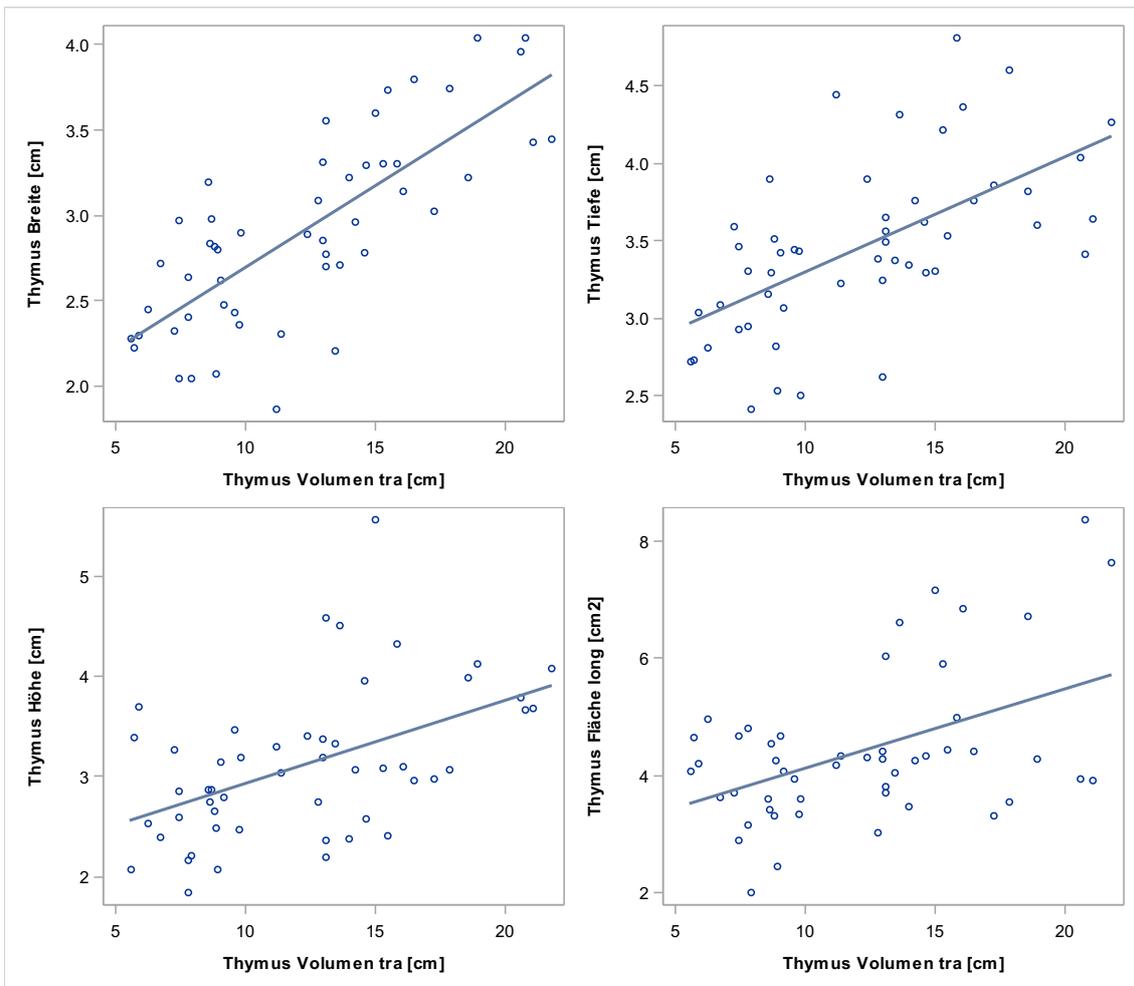


Abbildung 15: Lineare Regression Thymusdurchmesser

3.4. Korrelationen der Körpermaße

Das Gestationsalter in SSW korreliert hochsignifikant mit Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang ($p < 0,0001$). Zusätzlich korrelieren Körperlänge und Geburtsgewicht hochsignifikant ($p < 0,0001$). Auch das niedrigste Gewicht korreliert hochsignifikant mit Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang ($p < 0,0001$). (Tabelle 4) Körpergewicht oder Körperlänge zum Zeitpunkt der MRT korrelieren nicht signifikant zum Geburtsgewicht oder zum Gestationsalter. (Tabelle 4)

Tabelle 4: Korrelationen der Geburtsparameter: Pearson Korrelationskoeffizient, p-Wert, Anzahl der Parameter

	Gestationsalter [SSW]	Geburtsgewicht	Koerperlänge (Geburt)	Kopfumfang (Geburt)
Gestationsalter [SSW]	1	0,8 <.0001	0,9 <.0001	0,7 <.0001
	51	51	51	51
Geburtsgewicht [g]	0,8 <.0001	1	0,9 <.0001	0,8 <.0001
	51	51	51	51
Körperlänge zur [cm]	0,9 <.0001	0,9 <.0001	1	0,8 <.0001
	51	51	51	51
Kopfumfang zur [cm]	0,7 <.0001	0,8 <.0001	0,8 <.0001	1
	51	51	51	51
Körpergewicht zum [kg]	-0,1 0,5	-0,04 0,8	-0,1 0,7	-0,1 0,7
	51	51	51	51
Körperlänge zum MRT [cm]	0,1 0,5	0,2 0,2	0,1 0,5	0,1 0,5
	51	51	51	51
Kopfumfang zum MRT [cm]	0,2 0,5	0,3 0,1	0,4 0,1	0,3 0,2
	21	21	21	21
niedrigstes Gewicht [g]	0,8 <.0001	1,0 <.0001	0,8 <.0001	0,8 <.0001
	28	28	28	28

3.5. Geburtsparameter und Pränatale Komplikationen

Eine vollständige Lungenreife korreliert signifikant mit der größten sagittalen Fläche des Thymus ($p = 0,04$). Dabei ist der Korrelationskoeffizient negativ. (Tabelle 9)

Die Geburtsparameter Geburtsgewicht, Körperlänge und Gestationsalter korrelieren nicht signifikant mit den Thymusparametern.

Das Geschlecht des Frühgeborenen zeigt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Thymusgröße. Mit einem p-Wert von 0,2 und einem positiven Korrelationskoeffizienten von 1,7 ist das Volumen nicht statistisch signifikant durch das Geschlecht zu erklären. (Tabelle 8)

3.6. Postnatale Komplikationen

In der multiplen linearen Regression zeigt sich, dass das Atemnotsyndrom signifikant mit der Thymusbreite ($p = 0,004$), der Thymustiefe ($p=0,05$) und dem Thymusvolumen ($p = 0,01$) korreliert. Dabei besteht eine starke negative Korrelation. (Tabelle 5, 6, 8)

Eine postnatale Steroidgabe korreliert nicht signifikant mit den Thymusparametern (Tabelle 5-9).

Eine konnatale oder sekundäre Sepsis korreliert signifikant mit der Thymusfläche ($p = 0,02$). Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9 besteht ein positiver Zusammenhang (Tabelle 9).

Die Beatmungsdauer in Tagen korreliert im multiplen linearen Regressionsmodell signifikant mit der Tiefe des Thymus ($p = 0,01$). Dabei besteht ein negativer Zusammenhang (Tabelle 6).

Die minimale FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion im Atemgas) an Lebenstag 28 korreliert signifikant mit der Breite des Thymus, dabei besteht eine positive Korrelation mit einem p-Wert von 0,005. Zusätzlich korreliert dieser Parameter signifikant mit dem Thymusvolumen ($p = 0,01$) und der Thymusfläche ($p = 0,04$) (Tabelle 5,8,9) Die maximale FiO_2 am 28. Lebenstag korreliert dagegen nicht signifikant mit den Thymusparametern (Tabelle 3).

Tabelle 5: Regressionsmodell zur Thymusbreite

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	3,5	1,4	2,4	0,02
Geschlecht männlich	-0,1	0,2	-0,4	0,7
Lungenreife vollständig	0,1	0,3	0,3	0,8
Atemnotsyndrom	-1,0	0,3	-3,1	0,004
Sepsis	0,1	0,2	0,3	0,8
Steroide postnatal	0,0	0,2	-0,1	0,9
Geburtsgewicht	0,0	0,0	-0,2	0,8
Beatmungsdauer	0,0	0,0	-1,4	0,2
Körpergewicht (MRT)	0,2	0,2	1,1	0,3
Körperlänge (MRT)	0,0	0,0	-1,0	0,3
min FiO2 Tag28	6,8	2,3	3,0	0,01

Tabelle 6: Regressionsmodell zur Thymustiefe

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	1,3	1,3	1,0	0,3
Geschlecht männlich	0,1	0,2	0,9	0,4
Lungenreife vollständig	0,0	0,3	-0,1	0,9
Atemnotsyndrom	-0,6	0,3	-2,0	0,05
Sepsis	0,0	0,2	0,3	0,8
Steroide postnatal	0,3	0,2	1,8	0,1
Geburtsgewicht	0,0	0,0	-1,0	0,3
Beatmungsdauer	-0,03	0,0	-2,7	0,01
Körpergewicht (MRT)	0,5	0,2	2,6	0,01
Körperlänge (MRT)	0,0	0,0	0,7	0,5
min FiO2 Tag28	4,0	2,1	1,9	0,1

Tabelle 7: Regressionsmodell zur Thymushöhe

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	3,0	1,9	1,6	0,1
Geschlecht männlich	0,0	0,2	-0,1	0,9
Lungenreife vollständig	-0,2	0,4	-0,4	0,7
Atemnotsyndrom	-0,5	0,4	-1,1	0,3
Sepsis	0,3	0,2	1,5	0,1
Steroide postnatal	-0,2	0,3	-0,8	0,4
Geburtsgewicht	0,0	0,0	0,6	0,6
Beatmungsdauer	0,0	0,0	-0,6	0,6
Körpergewicht (MRT)	0,8	0,3	3,3	0,002
Körperlänge (MRT)	0,0	0,0	-0,6	0,5
min FiO2 Tag28	-0,3	3,0	-0,1	0,9

Tabelle 8: Regressionsmodell zum Thymusvolumen

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	-4,0	10,8	-0,4	0,7
Geschlecht männlich	1,7	1,2	1,4	0,2
Lungenreife vollständig	0,9	2,4	0,4	0,7
Atemnotsyndrom	-6,6	2,5	-2,7	0,01
Sepsis	-1,7	1,3	-1,3	0,2
Steroide postnatal	0,5	1,5	0,4	0,7
Geburtsgewicht	0,0	0,0	-0,8	0,5
Beatmungsdauer	-0,2	0,1	-1,8	0,1
Körpergewicht (MRT)	2,5	1,4	1,7	0,1
Körperlänge (MRT)	0,2	0,3	0,6	0,5
min FiO2 Tag28	45,3	17,1	2,7	0,01

Tabelle 9: Regressionsmodell zur Thymusfläche

Parameter	Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	4,0	2,9	1,4	0,2
Geschlecht männlich	0,0	0,3	0,0	1,0
Lungenreife vollständig	-1,4	0,6	-2,2	0,04
Atemnotsyndrom	-0,7	0,7	-1,0	0,3
Sepsis	0,9	0,4	2,4	0,0
Steroide postnatal	-0,5	0,4	-1,1	0,3
Geburtsgewicht	0,0	0,0	0,4	0,7
Beatmungsdauer	0,0	0,0	-1,9	0,1
Körpergewicht (MRT)	1,7	0,5	3,6	0,001
Körperlänge (MRT)	-0,1	0,1	-1,1	0,3
min FiO2 Tag28	9,8	4,6	2,1	0,04

3.7. Ernährungsdaten

Die Dauer der parenteralen Ernährung, das niedrigste Gewicht und die Kalorienzufuhr zeigen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zur Größe des Thymus. (vergleiche Tabelle 3)

4. Diskussion

4.1. MRT Untersuchung des Thymus

4.1.1. MRT-Protokoll

In der AIRR Kohorte wurde eine MRT bei 51 Frühgeborenen ohne Sedierung und ohne Gabe von Kontrastmittel durchgeführt. Unter Überwachung der Vitalparameter wurden die Frühgeborenen in einer Vakuummatratze gelagert. Mit dem MRT-Protokoll der AIRR Studie konnten die Thymi aller untersuchten Frühgeborenen ohne relevante Bewegungsartefakte dargestellt werden.

Bewegungsartefakte sind in der MRT besonders problematisch, da die Akquisition der einzelnen Sequenzen je nach Sequenztechnik relativ lange dauert und die Aufnahmen bereits durch geringe Bewegungen unbrauchbar werden können. Diesem Problem wurde einerseits durch die Lagerung in der Vakuummatratze nach Fütterung und andererseits durch schnelle T2 - gewichtete single-shot-fast-spin-echo (ssFSE) Sequenzen begegnet. Auch Woodfield et al. bestätigten die Reduktion von Bewegungsartefakten durch ultraschnelle Sequenzen (130).

Bei der MRT kommt es, im Gegensatz zu einer CT, zu keiner Belastung durch ionisierende Strahlen. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft kommt es bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften durch eine MRT Untersuchung ohne Sedierung zu keinerlei Schädigung bei Kindern (131).

Die Vakuummatratze eignet sich besonders für Frühgeborene, da sie einerseits nach der Nahrungsaufnahme natürlich einschlafen und andererseits durch die Begrenzung der Vakuummatratze an den Mutterleib erinnert werden und damit zur Ruhe kommen. Die sogenannte Fütter- und Puck-Technik wurde in der AIRR Studie durch die Lagerung in der Vakuummatratze ergänzt (132). Diese Untersuchungsmethode ist aufgrund von zunehmenden Wachphasen und nachlassender Beruhigung durch Begrenzung oder Nahrung auf Neugeborene und Säuglinge bis etwa drei Monate beschränkt (132). Anschließend ist eine sedierungsfreie Untersuchung abhängig von der Mitarbeit der Kinder erst ab einem Alter von drei bis sechs Jahren wieder möglich. Eine aktuellen Umfrage der Society für Cardiovascular Magnetic Resonance in Kinderkliniken zeigte,

dass nur 13 Prozent der MRT Untersuchungen unter 8 Jahren ohne Sedierung erfolgen konnten (133). Eine Weiterentwicklung der sedierungsfreien Untersuchung, wie zum Beispiel unter Einbezug der Eltern, ist nötig.

Im klinischen Alltag wird der Thymus bei Neugeborenen meist mittels Sonographie untersucht. Die Sonographie wird aufgrund der besseren Verfügbarkeit und geringeren Kosten bevorzugt. Wie auch bei der MRT sind die Patienten keiner Belastung durch ionisierende Strahlung ausgesetzt. Dabei zeigt eine sonographische Untersuchung insgesamt eine schlechtere Reproduzierbarkeit und höhere Gerät- und Untersucherabhängigkeit als eine Untersuchung mittels MRT (134, 135). Die Messunterschiede zwischen MRT und Sonographie beim Thymus des Feten liegen unter 5 % und sind damit sehr gut reproduzierbar (136). Bei Messungen der Schilddrüse dagegen wurde bei 74 % der Ultraschalluntersuchungen ein um 20 % kleineres Volumen gemessen, als in einer MRT Auswertung, dem Goldstandard für die Schilddrüse (135, 136). Die zweidimensionale Sonographie führt dabei aufgrund von geometrischen Annahmen zu relevanten Messfehlern. Exakter ist eine dreidimensionale sonographische Messung (137). Zusätzlich lassen sich Ausläufer des Organs, zum Beispiel retrosternal, mittels Sonographie nicht exakt darstellen. Dadurch, dass nicht das ganze Organ dargestellt werden kann, ist nicht sicher, ob zum Beispiel der größte Durchmesser gemessen wurde (135). So identifizierten Yekeler et al. sonographisch verschiedene Thymustypen (20), die in dieser Studie bei der Auswertung der MRT jedoch alle in verschiedenen Schnittebenen eines einzelnen Thymus zu finden waren. Das deutet darauf hin, dass durch verschiedene Schnittebenen mittels Ultraschall der Thymus sich unterschiedlich darstellen lässt und somit eine geringere Objektivität der Sonographie besteht. Die Volumetrie der MRT Aufnahmen eignet sich sehr gut zur Bestimmung des Thymusvolumens. Sowohl Breeze et al. als auch Prodhomme et al. konnten zeigen, dass eine lineare Beziehung zwischen einer Volumetrie und dem realen Volumen des Thymus besteht (127, 128).

Daher ist unter Studienbedingungen die MRT zu bevorzugen. Im klinischen Alltag dagegen ist die Sonographie weiterhin aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit die präferierte Methode. Dabei werden durch die Untersuchung am Krankenbett Risiken durch den Transport zur MRT vermieden. Des Weiteren ist bei der Sonographie keine zusätzliche intensive Überwachung des Neugeborenen notwendig.

Boothroyd et al. empfahlen 1992 den Thymus bei unklarer Röntgen oder Sonographie Bildgebung alternativ mittels MRT darzustellen. Sie beschränkten die Benutzung der MRT auf unklare Fälle, da eine Sedierung erforderlich war, und die Untersuchung

schlecht verfügbar war (30). Diese Einschränkungen sind mit dem neuen Protokoll geringer, da für Neugeborene keine Sedierung mehr erforderlich ist und die MRT Untersuchung somit unkomplizierter und kostengünstiger durchgeführt werden kann. Insgesamt lässt sich der Thymus mit dem Protokoll der AIRR Studie sehr gut darstellen. Unter Studienbedingungen ist die Untersuchung mittels MRT aufgrund der hohen Objektivität und Reproduzierbarkeit zu bevorzugen.

4.1.2. Korrelationen der Thymusparameter

In unserer Studie korreliert die Thymusbreite am besten mit dem Volumen. Cho et al. stellten analog zu unseren Ergebnissen fest, dass die Breite am besten mit dem Volumen korreliert (40). Zusätzlich ist die Breite des Thymus mittels Sonographie am besten zu bestimmen (40). Die Darstellung mittels Ultraschall wurde bereits in verschiedenen Studien genutzt (20, 21, 37, 40) und ist damit eine etablierte Methode zur Darstellung des Thymus. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass eine Messung der Breite des Thymus eine gute Abschätzung der ungefähren Thymusgröße zulässt. Dabei sind die Vorteile durch eine bessere Verfügbarkeit und Kosteneinsparung zu beachten.

Weitere Studien sind erforderlich, um gegebenenfalls mit der Breite des Thymus und einer geeigneten Formel das Thymusvolumen zu ermitteln.

In dieser Studie wurde eine Hauptteilbestimmung durchgeführt, um gegebenenfalls zukünftig die Messung des Thymus zu vereinfachen. Zusätzlich wurde diese Messung durchgeführt, da die technisch bedingte Bildauflösung nur große Ausläufer erfassen konnte und kleinere eventuell nicht dargestellt wurden. Somit war der Hauptbereich, der in dieser Messung gemessen wurde, eindeutig abgrenzbar.

Die Hauptteilbestimmung der Thymusparameter zeigte eine signifikante Korrelation zum Volumen des Thymus. In der Literatur wurde bisher nicht in eine Hauptteilbestimmung oder Gesamtbestimmung mit allen Ausläufern unterschieden. Im Hinblick auf die Entwicklung einer möglichst unkomplizierten Formel zur Berechnung des Volumens sollte in weiteren Studien überprüft werden, ob die Hauptteilbestimmung genauer ist, da sich eine geometrisch klarere Figur ergibt und diese klar von den umgebenden Strukturen abzugrenzen ist. Daraufhin könnte gegebenenfalls mit einer Annäherungsformel zur Volumenbestimmung eines Ellipsoids das Volumen des Thymus bestimmt werden. Auch die klinische Anwendbarkeit ist eher durch eine Hauptteilbestimmung anzunehmen, da die Untersuchung auch mittels Sonographie durchgeführt werden könnte. Mit dieser

Studie wurden erste Ergebnisse der Hauptteilbestimmung erzielt, welche in weiterer Forschung zur Herstellung einer Annäherungsformel für das Volumen genutzt werden könnten. Da mittels einer zweidimensionalen Sonographie Volumina aufgrund der fehlenden dritten Dimension und deren Annahme falsch berechnet werden können (137), sollte in weiteren Studien vereinfachend eine Formel zur Volumenbestimmung mittels Hauptteilbestimmung im MRT entwickelt werden. Dabei sollten, um eine klinische Anwendung darzustellen, die Unterschiede der Messung mittels Sonographie oder MRT speziell beim Thymus berücksichtigt werden.

4.2. Korrelation der Körpermaße

Die Korrelation der Körpermaße wie Geburtsgewicht, Körperlänge, aber auch Gestationsalter zueinander stellen die Genauigkeit der Studie dar. In Perzentilenkurven lassen sich die Zusammenhänge von Gestationsalter und Geburtsgewicht oder Körperlänge darstellen (138). Unsere Ergebnisse korrelieren dabei sehr gut mit den Ergebnissen aus der Literatur.

4.3. Geburtsparemeter und Pränatale Komplikationen

4.3.1. Körpermaße und Gestationsalter zur Geburt

Die Körpermaße, Geburtsgewicht, Körperlänge und das Gestationsalter zur Geburt korrelieren nicht signifikant mit den Thymusparametern. Diese wurden durchschnittlich 60 Tage nach der Geburt bestimmt. Dahingegen korreliert das Gewicht und die Körperlänge der Frühgeborenen zum Zeitpunkt der MRT signifikant mit dem Volumen des Thymus und anderen Diametern. Zusätzlich zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Körpergewichts zum Zeitpunkt der MRT auf die Größe des Thymus in der linearen Regression.

Yekeler et al. stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen sonographisch bestimmtem Thymus Index, Geburtsgewicht und Körperlänge zur Geburt von Reifgeborenen dar. Zusätzlich wurde gezeigt, dass reif geborene Kinder einen größeren

Thymus hatten als Frühgeborene. Dabei war die Patientengruppe mit einem Alter von zwei Tagen bis zu zwei Jahren inhomogen. (20)

In der Patientengruppe von Hasselbalch et al. wurden Reifgeborene unter einer Lebenswoche untersucht. Dabei stellte sich auch eine signifikante Korrelation zum Gewicht des Neugeborenen, allerdings keine Korrelationen zur Körperlänge oder SSW dar (37). Zudem zeigten Jeppesen et al. einen signifikanten Zusammenhang der Thymusgröße zum Gestationsalter und zum Körpergewicht, das sich nicht signifikant vom Geburtsgewicht der Frühgeborenen unterschied. Sie ermittelten, wie auch Hasselbalch et al. eine Formel zur Abschätzung des Thymusindex mithilfe des Körpergewichts (37, 39).

Insgesamt unterscheiden sich unsere Ergebnisse von den vorhergenannten Ergebnissen, da in unserer Kohorte keine Korrelation zum Geburtsgewicht besteht. Allerdings besteht eine signifikante Korrelation zum aktuellen Körpergewicht zum Untersuchungszeitpunkt. Die von Yekeler et al. dargestellte Korrelation des Geburtsgewichts zur Thymusgröße bis zu einem Alter von 2 Jahren konnte nicht bestätigt werden. Eine Korrelation zum Zeitpunkt der Geburt wurde nicht überprüft.

Insgesamt wurde in unserer Studie gezeigt, dass das Geburtsgewicht eines Frühgeborenen keinen signifikanten Einfluss auf das Thymusvolumen in der 36.SSW hat. Die Entwicklung des Thymusvolumens scheint somit einige Wochen nach der Geburt nicht von Geburtsgewicht oder der Schwangerschaftswoche abhängig zu sein. Damit sollte die Formel zur Abschätzung des Thymusvolumens unter Einbezug des Geburtsgewichts nicht für einen entfernten Zeitpunkt nach der Geburt genutzt werden. Hierbei ist weitere Forschung über den Zusammenhang der Parameter mit dem Thymusvolumen notwendig, um die Formeln (37, 39) zu überprüfen und für Zeitpunkte nach der Geburt zu validieren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass für Zeitpunkte nach der Geburt statt des Geburtsgewichts das aktuelle Körpergewicht einbezogen werden sollte.

4.3.2. Geschlecht

In unserer Studie zeigt sich, dass es keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht des Frühgeborenen und der Größe des Thymus gibt. Zwar zeigt sich ein positiver Korrelationskoeffizient von 2,29 bei männlichen Frühgeborenen für das Thymusvolumen, allerdings war dieser nicht statistisch signifikant. Auch De Leon-Luis et al. zeigten keinen signifikanten Unterschied der Thymusgröße bei Feten bezogen auf

des Geschlecht (54). Zusätzlich konnten Yekeler et al. nach einer Korrektur der Thymusgröße mit dem Körpergewicht keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts bei Neugeborenen und Kleinkindern zeigen (20). Und auch Reifgeborene bis eine Woche nach der Geburt und Frühgeborene zeigten keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Thymusgröße (37, 39). Die Bestätigung der vorhergenannten Ergebnisse mit dieser Studie zeigt, dass nicht nur bei Feten eine Veränderung der Thymusgröße unabhängig vom Geschlecht ist, sondern auch nach der Geburt bei Frühgeborenen. Damit können Einflussfaktoren auf das Thymusvolumen unabhängig vom Geschlecht betrachtet werden.

4.3.3. Medikamentös induzierte Lungenreifung

In unserer Studie korreliert eine vollständige Lungenreife signifikant mit einer kleineren sagittalen Thymusfläche. Die Lungenreife wurde mittels pränataler Betamethasongabe induziert. Dies fördert die Surfactant Produktion (48) und verringert die nötige Atemarbeit (95). Die Überlebensrate bei Frühgeborenen ist nach Entdeckung der Bedeutung von Surfactant und dessen Anwendung signifikant angestiegen (95, 96). Auch die pränatale Kortikosteroidgabe ist unverzichtbar, da diese das Überleben deutlich verbessert (139).

Zur Korrelation der Thymusgröße und der medikamentös induzierten Lungenreife wurde in einer Mausstudie ein verringertes Thymusvolumen nach pränataler Glukokortikoidgabe nachgewiesen. Dabei konnten sowohl Unterschiede in der Histologie als auch im Volumen des Thymus nachgewiesen werden (48). Auch Fletcher et al. konnte bei Frühgeborenen nach einer pränatalen Betamethasongabe ein signifikant reduziertes Volumen des Thymus im Röntgen nachweisen (69). Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien kein Unterschied der Thymusgröße nach pränataler Glukokortikoidgabe identifiziert werden (31, 68). Dabei wurden unterschiedliche Messmethoden mittels Röntgen (31, 68, 69) beziehungsweise MRT (48) verwendet und in allen vier Studien Messungen am ersten bis dritten Lebenstag durchgeführt. Unsere Studie, die durchschnittlich am 60. Lebenstag durchgeführt wurde, zeigt Hinweise, dass die Thymusinvolution längere Zeit besteht. Als zugrundeliegender Mechanismus der Involution wird die durch Glukokortikoid induzierte Involution angenommen. Dabei kommt es zu einer gesteigerten Apoptose der Thymozyten im Cortex des Thymus (48). Zur Bestimmung des genauen zeitlichen Zusammenhangs der Thymusinvolution und

deren Dauer ist weitere Forschung notwendig. Im klinischen Alltag ist die Lungenreifeinduktion unerlässlich, allerdings sollten auch langfristige Folgen durch eine Thymusinvolution erforscht werden.

4.4. Postnatale Komplikationen

4.4.1. Atemnotsyndrom

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen einem Atemnotsyndrom und einem kleineren Thymusvolumen in der AIRR Studie.

In anderen Studien konnte mittels Röntgen-Thorax Untersuchungen gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen einem größeren Thymus und einem Atemnotsyndrom besteht (31, 68-71). Zusätzlich wurde in diesen Studien gezeigt, dass die Neugeborenen, die ein Atemnotsyndrom entwickelten, geringere Kortisolwerte im Fruchtwasser aufwiesen. Dies wurde als Grund für die mangelnde Entwicklung der Lunge angenommen (70, 71). Die Vergrößerung des Thymus kann durch die geringeren Kortisolwerte bedingt sein. Erhöhte Kortisolwerte führen zu einer Thymusinvolution, erniedrigte Werte dagegen zu einer Hyperplasie (62-67).

In diesem Punkt unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie von denen anderer Studien. Verschiedene Faktoren können dabei eine Rolle spielen. Zum einen sind die Messungen mittels MRT eine wesentlich genauere Methode als die Messung anhand einer Röntgenuntersuchung des Thorax, da die Silhouette des Thymus nicht immer genau von der des Herzens zu unterscheiden ist (7). Zum anderen wurde unsere Messung mit durchschnittlich 60 Tagen postpartal erst nach Abklingen des akuten Atemnotsyndroms durchgeführt. Dadurch kann sich das Ergebnis von den anderen Studien, die zum Zeitpunkt des Atemnotsyndroms durchgeführt wurden, unterscheiden.

Als mögliche Erklärung kann die Hypothese herangezogen werden, dass durch das Atemnotsyndrom Stress durch Atemnot und mangelnde Sauerstoffversorgung entsteht, und dadurch Kortisol ausgeschüttet wird. Dadurch könnte darauffolgend eine Thymusinvolution ausgelöst werden. Dies gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

Gewolb et al. schlugen vor, einen vergrößerten Thymus als positiven Prädiktor für ein Atemnotsyndrom heranzuziehen (31). Dies erscheint vergleichend mit den Daten unserer Studie nicht sinnvoll. Für die genauere Untersuchung der Entwicklung des

Thymusvolumens vor, während und nach einem Atemnotsyndrom sollte weitere Forschung erfolgen.

4.4.2. Postnatale Steroide

Die postnatale Steroidgabe korreliert nicht signifikant mit der Größe des Thymus. Postnatale Steroide wurden verabreicht, um die bronchopulmonale Dysplasie zu behandeln oder dieser vorzubeugen (140). Die Hypothese, dass durch postnatale Steroidgabe eine akute Thymusinvolution (62, 65) ausgelöst wird, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Die Ursachen dafür müssen genauer untersucht werden, da verschiedene Hypothesen zur Erklärung herangezogen werden können. Zum einen könnte die geringe Dosis der Steroidgabe ein Grund für eine fehlende Involution sein. Zum anderen ist der Messzeitpunkt mittels MRT unterschiedlich lange vom Zeitpunkt der Steroidgabe entfernt und könnte somit einen fehlenden Effekt auf die Größe des Thymus erklären. Laut Literatur kann es nach einer Steroidgabe Stress oder Chemotherapie zu einer Vergrößerung des Thymus um bis zu 50 % kommen (6, 7). Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die genauen zeitlichen Zusammenhänge darzustellen.

4.4.3. Sepsis

In unserer Studie ist eine größere sagittale Thymusfläche bei Sepsis (sekundär oder konnatal) nachweisbar. Dabei wird angenommen, dass es zu einer reaktiven Hyperplasie nach der Infektion bei den Frühgeborenen kommt (6, 7). Allerdings konnten Studien eine länger bestehende Thymusinvolution von bis zu einem Jahr nach Infektionen nachweisen (21). Ein verkleinerter Thymus bei Infektion wurde auf die akute stressbedingte Involution zurückgeführt (39, 63). Zusätzlich wurde vorgeschlagen, den Thymusindex bei Neugeborenen regelmäßig zu kontrollieren, um die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion abzuschätzen (55). Ob dieses Monitoring im Zusammenhang mit konnataler und sekundärer Sepsis zielführend ist, gilt es zu überprüfen. Allerdings kann es nach einer durchgemachten Sepsis nicht erneut genutzt werden, da hier eine reaktive Hyperplasie nach Infektion in unserer Studie gezeigt wurde. Dabei wurde jedoch in dieser Studie die Thymusgröße vor der Infektion nicht gemessen. Weitere Forschung zur Entwicklung der

Thymusgröße vor und nach einer Infektion und zur Unterscheidung zwischen konnataler und sekundärer Sepsis ist daher wünschenswert.

4.4.4. Beatmung und Sauerstoffbedarf

Im Zusammenhang mit der Beatmung wurden zum einen die Beatmungsdauer gemessen und zum anderen die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) an Lebenstag 28, da dies den Zeitpunkt der BPD Diagnose darstellt. Dabei zeigt sich in unserer Studie ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang der Beatmungsdauer zur Thymusgröße und ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zum minimalen FiO_2 an Tag 28. Zum maximalen FiO_2 lässt sich keine signifikante Korrelation darstellen.

Auch hier wird das Modell der stressbedingten Involution als Erklärung herangezogen (62-64). Durch eine längere Beatmungsdauer kann auf einen schwereren Verlauf der Erkrankung geschlossen werden, wodurch vermehrt Stress bei den Frühgeborenen entsteht und es zu einem verkleinerten Thymus kommt. Ebenso kommt es bei einer geringeren Sauerstofffraktion an Lebenstag 28 zu weniger Stress und damit zu einem größeren Thymus. Studien zum genauen Zusammenhang zwischen Thymusgröße und Beatmungsdauer fehlen derzeit. Unsere Ergebnisse können damit am ehesten mit der stressbedingten Involution erklärt werden. Weitere Forschung zu den genauen Entwicklungen des Thymus bei Beatmung sollte durchgeführt werden. Auch für den klinischen Alltag könnten Erkenntnisse gewonnen werden, die die Thymusgröße betreffen und als Prädiktor für das Outcome eingesetzt werden können.

4.5. Ernährungsdaten

In unserer Studie findet sich kein Zusammenhang zwischen der Ernährung des Neugeborenen und der gemessenen Thymusgröße. Dabei wurden verschiedene Ernährungsparameter überprüft. Zum einen die Dauer der parenteralen Ernährung in Tagen, zum anderen das geringste Körpergewicht nach der Geburt und die Kalorienzufuhr am Tag der Geburt.

Die Datenerhebung war aufgrund der stationären Behandlung sehr genau möglich. Allerdings wurden diese Daten nicht bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten erhoben.

In anderen Studien zeigte sich ein größerer Thymusindex im Alter von 4, beziehungsweise 10 Monaten (21) und im Alter von 52 Wochen (22) bei Kindern die ausschließlich oder möglichst lang mit Muttermilch ernährt wurden. Wiederum andere Studien zeigten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Ernährung des Säuglings mit 6 Monaten (53) oder 0 bis 6 Monaten (20). Die positiven Korrelationen führten Hasselbalch et al. auf die immunmodulatorischen Faktoren in der Muttermilch zurück (21). Hierfür fehlen in dieser Studie Daten zur weiterführenden Ernährung im Anschluss an die parenterale Ernährung. Allerdings ließen sich keine Unterschiede zur Dauer der parenteralen Ernährung darstellen.

In unserer Studie wurden im Vergleich zu den anderen Studien Frühgeborene untersucht. Weitere Forschung zu einem späteren Zeitpunkt könnte eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse liefern. Allerdings lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen keine schneller Einfluss auf das Thymusvolumen und damit eventuell auch auf die Immunkompetenz des Kindes (57, 80) durch Ernährung oder niedrigstes Körpergewicht zurückführen. Im klinischen Alltag stellt sich auf der Intensivstation die Frage nach der für das Frühgeborene besten Ernährung. In weiteren Studien sollte ein langfristiger Effekt von Muttermilchernährung untersucht werden, um Einflüsse auf das Immunsystem herauszustellen.

4.6. Limitation der Studie

Unsere Studie hat verschiedene Limitationen, die in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden müssen.

Zum einen handelt es sich bei der Probandengruppe um intensivpflichtige Frühgeborene und damit um ein Hochrisikokollektiv. Von dieser Probandenpopulation lässt sich nicht auf die Gesamtpopulation und die Einflüsse auf die Thymusgröße zum Beispiel bei Reifgeborenen schließen. Hierfür sind weitere Studien mit unterschiedlichen Patientengruppen, wie gesunden und kranken reifen Neugeborenen nötig.

Zum anderen wurden die Frühgeborenen nicht im selben unkorrigierten Alter, sondern zum selben Entwicklungszeitpunkt in Schwangerschaftswochen untersucht. Damit haben

einige Frühgeborene längere Intensivliegezeiten zum Zeitpunkt der Untersuchung und damit mehr Komplikationen als andere. Der Messzeitpunkt der Studie wurde gewählt, um Frühzeichen der BPD genauer zu untersuchen und möglicherweise eine endgültige Einordnung der BPD in moderat oder schwer mit 36 SSW festlegen zu können. Mit dem expliziten Fokus auf der Bestimmung der klinischen Parameter im Zusammenhang mit dem Thymusvolumen sollte weitere Forschung erfolgen.

Des Weiteren wurde nicht zwischen Einlingen und Mehrlingen unterschieden, die durch höhere Schwangerschaftskomplikationen unterschiedliche Risiken haben. Auch die Ursache der Frühgeburtlichkeit wurde nicht in die Analyse des Thymusvolumens einbezogen.

Eine fehlende Kontrollgruppe stellt eine weitere Limitation der Studie dar. Die Rekrutierung von gesunden Neugeborenen ist zum einen schwierig und war für die ursprüngliche Fragestellung der Studie zur Erforschung von Frühzeichen der BPD nicht unbedingt erforderlich. Für eine Untersuchung der Thymusgröße mangelt es allerdings an Normwerten.

Grundsätzlich stellt die Rekrutierung von Frühgeborenen eine Limitation der Studie dar, da intensivpflichtige Kinder einer zusätzlichen Untersuchung zugeführt werden sollen, zu der nicht alle Eltern zustimmen.

Zusätzlich zeigen sich die Korrelationen zu einem oder mehreren, aber nie allen Thymusparametern signifikant. Hierbei bedarf es weiterer Forschung welcher der Thymusparameter hauptsächlich in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden sollte.

4.7. Ausblick

Unsere Studie zeigt die Darstellbarkeit des Thymus in der MRT ohne Narkose und Kontrastmittel bei Frühgeborenen. Hierbei eröffnen sich neue Möglichkeiten, den Thymus bei gleichzeitig minimalen Untersuchungsrisiken exakt zu untersuchen.

Zur weiteren Erforschung der Thymusentwicklung wäre es wünschenswert, die Untersuchungsmethoden dahingehend auszubauen, dass auch ältere Kinder ähnlich unkompliziert untersucht werden können, die bisher nur mittels Narkose untersucht werden konnten.

Zu den einzelnen Parametern sollten weitere Studien den langfristigen Einfluss auf das Thymusvolumen untersuchen. Damit kann auch eine Untersuchung des Thymusvolumens als Prädiktor für das Outcome von Frühgeborenen einbezogen werden. Die Entwicklung einer Formel zur Abschätzung des Thymusvolumens mittels Sonographie stellt eine weitere Forschungsmöglichkeit zur klinischen Anwendbarkeit dar.

5. Zusammenfassung

In unserer Studie konnte mit einem neuen MRT Protokoll und der Lagerung in der Vakuummatratze der Thymus bei allen untersuchten Frühgeborenen dargestellt werden. Dabei wurde sowohl auf eine Narkose beziehungsweise Sedierung als auch auf eine Kontrastmittelgabe verzichtet. Bewegungsartefakte konnten durch die Lagerung und ultraschnelle Sequenzen reduziert werden.

Die Ergebnisse der volumetrischen Auswertung des Thymus bestätigen, dass die Thymusbreite am stärksten mit dem Volumen des Thymus korreliert. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit nur mittels sonographischer Messung der Breite auf das Volumen des Thymus zurückschließen zu können.

Die Messungen der Einflussfaktoren auf die Thymusgröße zeigten signifikante Einflüsse. Dabei zeigte sich ein größerer Thymus nach einer Sepsis und ein kleinerer Thymus bei vollständiger Lungenreifeinduktion, einem Atemnotsyndrom und einer längeren Beatmungsdauer. Zum Geschlecht des Frühgeborenen oder dem Geburtsgewicht zeigte sich keine signifikante Korrelation. Als zugrundeliegender Mechanismus wird die stressinduzierte und glukokortikoidabhängige Involution angenommen. Allerdings muss die genaue Ursache der Involution in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Die Daten zeigen, dass verschiedene Parameter das Thymusvolumen beeinflussen, die weitere Auswirkungen auf das Outcome von Frühgeborenen und die Immunkompetenz haben können.

6. Abkürzungsverzeichnis

AIRR	Attention to Infants with Respiratory Risks
a.-p.	anterior-posterior
ANS	Atemnotsyndrom
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CD	Cluster of Differentiation
CT	Computertomographie
CrP	C-reaktives Protein
DGA	Di-George Anomalie
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FIRS	Fetal Inflammatory Response Syndrome
HASTE Sequenz	Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo Sequenz
HF Impuls	Hochfrequenz Impuls
HLA	Human Leukocyte Antigen
IL-6	Interleukin 6
IQ	Intelligenzquotient
MHC	Major histocompatibility complex
MHz	Mega Hertz
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standartabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Tesla
TE	Time Echo
TEC	Thymus Epithelial Cells
TR	Time Repetition
T-Lymphozyten	Thymus abhängige Lymphozyten

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zellen des Thymus in Anpassung an (14)	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Veränderung des Thymusgewebes in Anpassung an (23)	5
Abbildung 3:Anterior-posteriores Röntgen mit Herz-Thymus/Thorax Verhältnis eingezeichnet nach (31)	8
Abbildung 4: Auswirkungen von Malnutrition in Anpassung an (43)	12
Abbildung 5: Einteilung der Frühgeburt, in Anpassung an (90)	19
Abbildung 6: Drehimpuls eines Proton und magnetisches Moment in Anpassung an (117).....	24
Abbildung 7 Magnetom Skyra, Siemens, Klinikum Großhadern.....	32
Abbildung 8: Darstellung der Lagerung der Frühgeborenen in der Vakuummatratze ...	33
Abbildung 9: Slicer Benutzeroberfläche.....	35
Abbildung 10: Manuelle Markierung des Umfangs des Thymus mittels „3D-Slicer“ ...	36
Abbildung 11: Berechnung des Volumens durch die Software, nach manueller Einzeichnung der Organgrenzen.....	37
Abbildung 12: Auswertung mittels OsiriX (maximale Breite und Tiefe des Organs) ...	38
Abbildung 13: Auswertung mit OsiriX (Höhe und maximale sagittale Fläche des Thymus, mit Hilfslinie).....	39
Abbildung 14: Heatmap klinische Parameter und Thymusparameter	45
Abbildung 15: Lineare Regression Thymusdurchmesser	46
Tabelle 1: Verteilung der Patientengruppe, N= Anzahl der Patienten.....	41
Tabelle 2: Deskriptive Tabelle der erhobenen Parameter.....	43
Tabelle 3: Korrelationen der Thymusparameter (mit Pearson Korrelationskoeffizient, p-Wert und Anzahl der Werte).....	44
Tabelle 4: Korrelationen der Geburtsparameter: Pearson Korrelationskoeffizient, p-Wert, Anzahl der Parameter.....	47
Tabelle 5: Regressionsmodell zur Thymusbreite.....	49
Tabelle 6: Regressionsmodell zur Thymustiefe.....	50
Tabelle 7: Regressionsmodell zur Thymushöhe	51
Tabelle 8: Regressionsmodell zum Thymusvolumen	52
Tabelle 9: Regressionsmodell zur Thymusfläche	53

8. Literaturverzeichnis

1. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review 1. *Radiographics*. 2006;26(2):335-48.
2. Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology*. 1999;210(1):11-6.
3. Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R. *Thymus Gland Pathology Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Features*. Milano: Springer Milan; 2008.
4. Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet*. 1961;2(7205):748-9.
5. Taub DD, Longo DL. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunol Rev*. 2005;205:72-93.
6. Nasseri F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2010;30(2):413-28.
7. Anastasiadis K, Ratnatunga CS. *The Thymus Gland and its Surgery*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH; 2007.
8. Safieddine N, Keshavjee S. Anatomy of the thymus gland. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):191-5, viii.
9. Rink L, Kruse A, Haase H. *Immunologie für Einsteiger*. Berlin [u.a.]: Springer Spektrum; 2015.
10. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):313-51.
11. Suster S, Rosai J. Histology of the normal thymus. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(3):284-303.
12. Marinova T, Spassov LD, Vlassov VI, Pashev VV, Markova MD, Ganev VS, et al. Aged human thymus hassall's corpuscles are immunoreactive for IGF-I and IGF-I receptor. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009;292(7):960-5.
13. von Gaudecker B. Functional histology of the human thymus. *Anat Embryol (Berl)*. 1991;183(1):1-15.
14. Rodewald HR. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:355-88.
15. Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(4):278-89.
16. Gordon J, Wilson VA, Blair NF, Sheridan J, Farley A, Wilson L, et al. Functional evidence for a single endodermal origin for the thymic epithelium. *Nat Immunol*. 2004;5(5):546-53.
17. Le Douarin NM, Jotereau FV. Tracing of cells of the avian thymus through embryonic life in interspecific chimeras. *J Exp Med*. 1975;142(1):17-40.
18. Boehm T, Swann JB. Thymus involution and regeneration: two sides of the same coin? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(11):831-8.
19. van Baarlen J, Schuurman HJ, Huber J. Acute thymus involution in infancy and childhood: a reliable marker for duration of acute illness. *Hum Pathol*. 1988;19(10):1155-60.
20. Yekeler E, Tambag A, Tunaci A, Genschellac H, Dursun M, Gokcay G, et al. Analysis of the thymus in 151 healthy infants from 0 to 2 years of age. *J Ultrasound Med*. 2004;23(10):1321-6.
21. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Ersboll AK, Engelmann MD, Nielsen MB. Thymus size evaluated by sonography. A longitudinal study on infants during the first year of life. *Acta Radiol*. 1997;38(2):222-7.

22. Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, et al. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1168-75.
23. Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand J Immunol.* 1985;22(5):563-75.
24. Gui J, Mustachio LM, Su DM, Craig RW. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. *Aging Dis.* 2012;3(3):280-90.
25. Bertho JM, Demarquay C, Moulian N, Van Der Meeren A, Berrih-Aknin S, Gourmelon P. Phenotypic and immunohistological analyses of the human adult thymus: evidence for an active thymus during adult life. *Cell Immunol.* 1997;179(1):30-40.
26. Mancebo E, Clemente J, Sanchez J, Ruiz-Contreras J, De Pablos P, Cortezon S, et al. Longitudinal analysis of immune function in the first 3 years of life in thymectomized neonates during cardiac surgery. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):375-83.
27. van Gent R, Schadenberg AW, Otto SA, Nievelstein RA, Sieswerda GT, Haas F, et al. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? *Blood.* 2011;118(3):627-34.
28. Mitchell WA, Meng I, Nicholson SA, Aspinall R. Thymic output, ageing and zinc. *Biogerontology.* 2006;7(5-6):461-70.
29. Neumann J. *Immunobiologie.* Berlin [u.a.]: Springer; 2008.
30. Boothroyd AE, Hall-Craggs MA, Dicks-Mireaux C, Shaw DG. The magnetic resonance appearances of the normal thymus in children. *Clin Radiol.* 1992;45(6):378-81.
31. Gewolb IH, Lebowitz RL, Tausch HW, Jr. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1979;95(1):108-11.
32. Baron RL, Lee JK, Sagel SS, Peterson RR. Computed tomography of the normal thymus. *Radiology.* 1982;142(1):121-5.
33. Siegel MJ, Glazer HS, Wiener JI, Molina PL. Normal and abnormal thymus in childhood: MR imaging. *Radiology.* 1989;172(2):367-71.
34. St Amour TE, Siegel MJ, Glazer HS, Nadel SN. CT appearances of the normal and abnormal thymus in childhood. *J Comput Assist Tomogr.* 1987;11(4):645-50.
35. Adam EJ, Ignotus PI. Sonography of the thymus in healthy children: frequency of visualization, size, and appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(1):153-5.
36. Hasselbalch H, Nielsen MB, Jeppesen D, Pedersen JF, Karkov J. Sonographic measurement of the thymus in infants. *Eur Radiol.* 1996;6(5):700-3.
37. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Ersboll AK, Lisse IM, Nielsen MB. Sonographic measurement of thymic size in healthy neonates. Relation to clinical variables. *Acta Radiol.* 1997;38(1):95-8.
38. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Ersboll AK, Nielsen MB. Thymus size in preterm infants evaluated by ultrasound. A preliminary report. *Acta Radiol.* 1999;40(1):37-40.
39. Jeppesen DL, Hasselbalch H, Nielsen SD, Sorensen TU, Ersboll AK, Valerius NH, et al. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta Paediatr.* 2003;92(7):817-22.
40. Cho JY, Min JY, Lee YH, McCrindle B, Hornberger LK, Yoo SJ. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):634-8.

41. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr.* 1999;135(3):384-6.
42. Eriksen HB, Biering-Sorensen S, Lund N, Correia C, Rodrigues A, Andersen A, et al. Factors associated with thymic size at birth among low and normal birth-weight infants. *J Pediatr.* 2014;165(4):713-21.
43. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 Suppl 3:S46-9.
44. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G, et al. [Immuno-nutritional recovery of children with severe malnutrition]. *Sante.* 1996;6(4):201-8.
45. Golden MH, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet.* 1977;2(8047):1057-9.
46. Smythe PM, Brereton-Stiles GG, Grace HJ, Mafoyan A, Schonland M, Coovadia HM, et al. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet.* 1971;2(7731):939-43.
47. Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. *PLoS Pathog.* 2006;2(6):e62.
48. Diepenbruck I, Much CC, Krumbholz A, Kolster M, Thieme R, Thieme D, et al. Effect of prenatal steroid treatment on the developing immune system. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(11):1293-302.
49. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):421-6.
50. Dardenne M, Boukaiba N, Gagnerault MC, Homo-Delarche F, Chappuis P, Lemonnier D, et al. Restoration of the thymus in aging mice by in vivo zinc supplementation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;66(2):127-35.
51. Kumar A, Pandey M, Basu S, Shukla RC, Asthana RK. Thymic size correlates with cord blood zinc levels in low-birth-weight newborns. *Eur J Pediatr.* 2014;173(8):1083-7.
52. Hasselbalch H, Ersboll AK, Jeppesen DL, Nielsen MB. Thymus size in infants from birth until 24 months of age evaluated by ultrasound. A longitudinal prediction model for the thymic index. *Acta Radiol.* 1999;40(1):41-4.
53. Garly ML, Trautner SL, Marx C, Danebod K, Nielsen J, Ravn H, et al. Thymus size at 6 months of age and subsequent child mortality. *J Pediatr.* 2008;153(5):683-8, 8.e1-3.
54. De Leon-Luis J, Gamez F, Pintado P, Antolin E, Perez R, Ortiz-Quintana L, et al. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. *J Ultrasound Med.* 2009;28(1):43-8.
55. Jeppesen DL, Ersboll AK, Nielsen SD, Hoppe TU, Valerius NH. Low thymic size in preterm infants in the neonatal intensive care unit, a possible marker of infection? A prospective study from birth to 1 year of age. *Acta Paediatr.* 2011;100(10):1319-25.
56. Hsu HC, Zhang HG, Li L, Yi N, Yang PA, Wu Q, et al. Age-related thymic involution in C57BL/6J x DBA/2J recombinant-inbred mice maps to mouse chromosomes 9 and 10. *Genes Immun.* 2003;4(6):402-10.
57. Aaby P, Marx C, Trautner S, Rudaa D, Hasselbalch H, Jensen H, et al. Thymus size at birth is associated with infant mortality: a community study from Guinea-Bissau. *Acta Paediatr.* 2002;91(6):698-703.

58. Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J Nutr.* 1992;122(3 Suppl):597-600.
59. Nodera M, Yanagisawa H, Wada O. Increased apoptosis in a variety of tissues of zinc-deficient rats. *Life Sci.* 2001;69(14):1639-49.
60. Barone KS, O'Brien PC, Stevenson JR. Characterization and mechanisms of thymic atrophy in protein-malnourished mice: role of corticosterone. *Cell Immunol.* 1993;148(1):226-33.
61. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatel MA, Ritter MA, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1051-9.
62. Dougherty TF. Effect of hormones on lymphatic tissue. *Physiol Rev.* 1952;32(4):379-401.
63. Dooley J, Liston A. Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1073-9.
64. Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol.* 1984;132(1):38-42.
65. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British Journal of Experimental Pathology.* 1936;17(3):234.
66. Tarcic N, Ovadia H, Weiss DW, Weidenfeld J. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are dependent on endogenous glucocorticoids. *J Neuroimmunol.* 1998;82(1):40-6.
67. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function*. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:309-45.
68. Chen CM, Yu KY, Lin HC, Yeh GC, Hsu HH. Thymus size and its relationship to perinatal events. *Acta Paediatr.* 2000;89(8):975-8.
69. Fletcher BD, Masson M, Lisbona A, Riggs T, Papageorgiou AN. Thymic response to endogenous and exogenous steroids in premature newborn infants. *J Pediatr.* 1979;95(1):111-4.
70. Murphy BE, Patrick J, Denton RL. Cortisol in amniotic fluid during human gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(1):164-7.
71. Murphy BE. Human fetal serum cortisol levels at delivery: a review. *Endocr Rev.* 1983;4(2):150-4.
72. De Felice C, Latini G, Del Vecchio A, Toti P, Bagnoli F, Petraglia F. Small thymus at birth: a predictive radiographic sign of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):386-8.
73. Glavina-Durdov M, Springer O, Capkun V, Saratlija-Novakovic Z, Rozic D, Barle M. The grade of acute thymus involution in neonates correlates with the duration of acute illness and with the percentage of lymphocytes in peripheral blood smear. *Pathological study. Biol Neonate.* 2003;83(4):229-34.
74. Dutz W, Rossipal E, Ghavami H, Vessal K, Kohout E, Post C. Persistent cell mediated immune-deficiency following infantile stress during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr.* 1976;122(2):117-30.
75. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):153-9.
76. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(6):639-43.
77. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):410-5.

78. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Bjog*. 2008;115(7):836-41.
79. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr*. 1978;93(1):52-6.
80. McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr*. 2001;131(4):1225-31.
81. Hong R. The DiGeorge anomaly. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;20(1):43-60.
82. Haynes BF, Hale LP. The human thymus. A chimeric organ comprised of central and peripheral lymphoid components. *Immunol Res*. 1998;18(2):61-78.
83. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
84. organization Wh 2012;Pages. Accessed at World health organization at http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/borntoosoon_exec_summary.pdf.
85. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
86. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-34.
87. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
88. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73.
89. GmbH A-I 2015;Pages <https://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2014/AQUA-Qualitaetsreport-2014.pdf>.
90. Speer C, Gahr M. Pädiatrie. Berlin [u.a.]: Springer; 2013.
91. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
92. Azad K, Mathews J. Preventing newborn deaths due to prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016.
93. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *Bmj*. 2003;327(7410):313.
94. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*. 1999;53(3):193-218.
95. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd007836.
96. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
97. Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol Cell Pediatr*. 2015;2(1):2.
98. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2009;123(6):1562-73.

99. Latal B. Prediction of neurodevelopmental outcome after preterm birth. *Pediatr Neurol.* 2009;40(6):413-9.
100. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
101. 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). *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):16-22.
102. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 2008;358(16):1672-81.
103. Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, et al. Girls and Boys Born before 28 Weeks Gestation: Risks of Cognitive, Behavioral, and Neurologic Outcomes at Age 10 Years. *J Pediatr.* 2016;173:69-75.e1.
104. Granild-Jensen JB, Rackauskaite G, Flachs EM, Uldall P. Predictors for early diagnosis of cerebral palsy from national registry data. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(10):931-5.
105. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res.* 2012;71(3):305-10.
106. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalizations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol.* 2003;8(2):137-45.
107. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1466-77.
108. Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, Paneth N, Pinelli J, Streiner D, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics.* 2007;119(3):e562-73.
109. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-55.
110. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(6):465-71.
111. 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.* 2002;288(6):728-37.
112. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005;352(1):9-19.
113. MacKay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000289.
114. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;85(1):F23-8.
115. Whitfield MF, Grunau RE. Teenagers born at extremely low birth weight. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5):275-7.

116. Goddeeris JH, Saigal S, Boyle MH, Paneth N, Streiner DL, Stoskopf B. Economic outcomes in young adulthood for extremely low birth weight survivors. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1102-8.
117. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?* Berlin [u.a.]: Springer; 2014.
118. Schild PDHH. *MRI made easy*. Deutschland: Schering AG; 1990.
119. Friedman BR, Jones J, Chavez-Munoz G, Salmon A, Merritt C. *Principles of MRI*. 1989.
120. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006;26(2):513-37.
121. Nitz WR. *Praxiskurs MRT*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2007.
122. Ackman JB, Wu CC. MRI of the thymus. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):W15-20.
123. Butt K, Lim K. Determination of gestational age by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(2):171-81.
124. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(9):1025-32.
125. Couchard M, Polge J, Bomsel F. [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. *Ann Radiol (Paris)*. 1974;17(7):669-83.
126. Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE, Wennberg RP. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 1980;65(2):258-63.
127. Breeze AC, Gallagher FA, Lomas DJ, Smith GC, Lees CC. Postmortem fetal organ volumetry using magnetic resonance imaging and comparison to organ weights at conventional autopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):187-93.
128. Prodhomme O, Seguret F, Martrille L, Pidoux O, Cambonie G, Couture A, et al. Organ volume measurements: comparison between MRI and autopsy findings in infants following sudden unexpected death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F434-8.
129. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1323-41.
130. Woodfield J, Kealey S. Magnetic resonance imaging acquisition techniques intended to decrease movement artefact in paediatric brain imaging: a systematic review. *Pediatr Radiol*. 2015;45(9):1271-81.
131. Tsai LL, Grant AK, Morteale KJ, Kung JW, Smith MP. *A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know*. *Radiographics*. 2015;35(6):1722-37.
132. Antonov NK, Ruzal-Shapiro CB, Morel KD, Millar WS, Kashyap S, Lauren CT, et al. Feed and Wrap MRI Technique in Infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;56(12):1095-103.
133. Ahmad R, Hu HH, Krishnamurthy R, Krishnamurthy R. Reducing sedation for pediatric body MRI using accelerated and abbreviated imaging protocols. *Pediatr Radiol*. 2018;48(1):37-49.
134. Skoloudik D, Fadna T, Bartova P, Langova K, Ressler P, Zapletalova O, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(9):1347-52.

135. van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, van Gils AP, Polman LJ, Kamphuis C, et al. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(4):525-31.
136. De Leon-Luis J, Ruiz Y, Gamez F, Pintado P, Oyelese Y, Pereda A, et al. Comparison of measurements of the transverse diameter and perimeter of the fetal thymus obtained by magnetic resonance and ultrasound imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1100-5.
137. Gilja OH, Hausken T, Berstad A, Odegaard S. Measurements of organ volume by ultrasonography. *Proc Inst Mech Eng H*. 1999;213(3):247-59.
138. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
139. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd004454.
140. Jobe AH. Postnatal Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2009;36(1):177-88.

9. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Allen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, bedanken.

In erster Linie vielen Dank an Prof. Dr. med. Jens Ricke für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der LMU München.

Bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner bedanke ich mich sehr herzlich für die Überlassung dieses spannenden Themas und der so freundlichen Betreuung und Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Andreas Pomschar für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der gesamten Dauer der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. med. Kai Förster für die Unterstützung bei pädiatrischen Fragen bedanken.

Sehr herzlich danke ich auch Frau Regina Schinner für die sehr kompetente und schnelle Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mir immer hilfreich zur Seite standen, herzlich bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Seraphim, Isabelle

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Thymusvolumen bei Frühgeborenen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 13.04.2019

Ort, Datum

Isabelle Seraphim

Unterschrift Doktorandin/Doktorand