

**Evaluation des MR-kompatiblen Inkubators  
und Korrelation der postnatalen cMRT-Befunde mit der  
körperlichen und neurologischen Entwicklung  
von Säuglingen**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Sylvia Franziska Müller**

**geboren am 12.06.1993 in Burgstädt**

**Gutachter**

**1. Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Jena**

**2. Prof. Dr. med. Hans Proquitté, Jena**

**3. PD Dr. med. Selma Sirin, Essen**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.07.2019**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
1.1	Medizinisch gebräuchliche Abkürzungen .....	1
1.2	Statistische Größen .....	2
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
3.1	Zerebrale Bildgebung bei Früh- und Neugeborenen .....	5
3.1.1	Sonografie durch die offene Fontanelle .....	5
3.1.2	Magnetresonanztomografie .....	6
3.1.3	Kenngößen objektiver Bildqualität in MRT-Untersuchungen .....	8
3.1.4	MR-kompatibler Inkubator .....	10
3.2	Frühgeborene – ein besonderes Patientenkollektiv .....	13
3.2.1	Definitionen .....	13
3.2.2	Epidemiologie und Risikofaktoren .....	13
3.2.3	Frühgeborenenmorbidityäten als Folge unreifer Organsysteme .....	14
3.2.4	Nachsorgestrategien und Entwicklungsprognose .....	19
3.2.5	Die Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik .....	20
<b>4</b>	<b>Ziele der Arbeit .....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>23</b>
5.1	Patienten .....	23
5.2	Berechnung des SNR und des CNR .....	26
5.3	Einschätzung der subjektiven Bildqualität .....	28
5.4	Bestimmung der Anzahl und Relevanz von Bewegungsartefakten .....	29
5.5	Vergleich mit der Sonografie durch die offene Fontanelle .....	29
5.6	Einteilung nach der MR-morphologischen Hirnabnormität .....	29

5.6.1	Abnormität der weißen Substanz .....	30
5.6.2	Abnormität der kortikalen grauen Substanz .....	33
5.6.3	Abnormität der tiefliegenden grauen Substanz .....	33
5.6.4	Abnormität des Cerebellums.....	35
5.6.5	Bestimmung der globalen morphologischen Hirnabnormität .....	35
5.6.6	Einteilung nach der Münchner funktionellen Entwicklungsdiagnostik.....	36
5.7	Statistik.....	36
<b>6</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
6.1	Patienten- und MRT-Untersuchungscharakteristik.....	38
6.2	Objektive Bildqualität der Schädel-MRT mit und ohne MRcl .....	41
6.2.1	Sequenz PD TSE transversal .....	41
6.2.2	Sequenz T2 TSE transversal.....	42
6.2.3	Sequenz T2 TSE sagittal .....	44
6.2.4	Sequenz T1 SE transversal .....	45
6.3	Subjektive Bildqualität der Schädel-MRT mit und ohne MRcl .....	47
6.3.1	Sequenz PD TSE transversal .....	47
6.3.2	Sequenz T2 TSE transversal.....	48
6.3.3	Sequenz T2 TSE sagittal .....	49
6.3.4	Sequenz T1 SE transversal .....	51
6.4	Bewegungsartefakte der Schädel-MRT mit und ohne MRcl .....	52
6.5	Diagnostische Zusatzinformationen bei MRT-Untersuchungen mit MRcl im Vergleich zur Schädelsonografie durch die offene Fontanelle .....	54
6.6	Einfluss des MRcl auf die MR-Untersuchungsdauer.....	55
6.7	Globale Hirnabnormität bei perinatalen Komplikationen und typischen Morbiditäten Frühgeborener .....	56

6.8	Globale Hirnabnormität bei postnataler Intubation, O <sub>2</sub> -Supplementation und CPAP-Atemunterstützung .....	62
6.9	Globale Hirnabnormität bei perzentilenflüchtigen Körpermaßen zur Geburt und innerhalb der ersten 6 Lebensmonate .....	63
6.10	Korrelation der globalen Hirnabnormität mit der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik im Ersten Lebensjahr .....	65
6.11	Beispieldarstellung einer erheblichen globalen Hirnabnormität .....	65
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
7.1	Signal-To-Noise Ratio und Contrast-To-Noise Ratio unter Verwendung des MRcl .....	68
7.2	Subjektive Bildqualität unter Verwendung des MRcl .....	72
7.3	Bewegungsartefakte unter Verwendung des MRcl .....	75
7.4	Korrelation von pathologischen MRT-Befunden mit Befunden aus der Schädelsonografie .....	77
7.5	MRT-Untersuchungsdauer unter Verwendung des MRcl .....	79
7.6	Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit perinatalen Komplikationen und klinischen Diagnosen .....	81
7.7	Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit dem Bedarf einer postnatalen Atemunterstützung .....	85
7.8	Korrelation von MR-morphologischer Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit der körperlichen Entwicklung .....	88

7.9	Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin und dem Entwicklungsalter .....	90
7.10	Limitationen der Studie .....	94
7.11	Ausblick .....	96
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>98</b>
<b>9</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b> .....	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>107</b>
10.1	Abbildungsverzeichnis .....	107
10.2	Tabellenverzeichnis .....	107
10.3	Danksagung .....	109
10.4	Ehrenwörtliche Erklärung .....	110

# 1 Abkürzungsverzeichnis

## 1.1 Medizinisch gebräuchliche Abkürzungen

ANS	Atemnotsyndrom
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BPW	Biparietale Weite
CBH	Cerebellar Hemorrhage
CLD	Chronic Lung Disease
CNR	Contrast-To-Noise-Ratio
CP	Cerebralparese
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomografie
DEHSI	Diffuse Excessive High-Signal Intensity
DGMA	Deep Gray Matter Area
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusionsgewichtete Sequenz
ELBW	Extreme Low Birth Weight
ET	Errechneter Geburtstermin
FOV	Field-Of-View
IHD	Interhemisphärendistanz
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KMD	Kortikomedulläre Differenzierung
LBW	Low Birth Weight
MFED	Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik
MRci	MR-kompatibler Inkubator
MRT	Magnetresonanztomografie
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PLIC	Posterior Limb Internal Capsule
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Respiratory Distress Syndrome

RIS-PACS	Radiologieinformationssystem Picture Archiving and Communication System
ROI	Region of Interest
ROP	Retinopathia Praematurorum
SE	Spinecho
SI	Signalintensität
SNR T	Signal-To-Noise-Ratio im medialen Thalamus
SNR WM	Signal-To-Noise-Ratio im parietooccipitalen Marklager
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz
TCD	Transcerebellärer Diameter
TSE	Turbospinecho
UA	Untersuchungsalter
VD	Ventrikeldiameter
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	Very Low Birth Weight
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1.2 Statistische Größen

IQR	Interquartilsrange
n	Fallzahl
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
SD	Standard Deviation



## **2 Zusammenfassung**

### **Ziel:**

Diese retrospektive Studie sollte untersuchen, ob sich Bildqualität, Bewegungsartefakte und Untersuchungsdauer von Magnetresonanztomografien des Schädels (cMRT) bei Früh- und Reifgeborenen mit und ohne Anwendung des MR-kompatiblen Inkubators (MRci) unterscheiden. Außerdem war zu prüfen, ob ein diagnostischer Vorteil der MRT unter Einsatz des MRci im Vergleich zur transfontanellären Schädelsonografie gegeben ist. Darüber hinaus wurde die Bedeutung der MR-morphologischen Hirndarstellung für die Prognoseeinschätzung der Entwicklung von kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen untersucht.

### **Material und Methoden:**

Für die Studie wurden zwischen 2013 – 2015 durchgeführte Schädel-MRTs bei Patienten mit einem korrigierten Alter von  $\leq 6$  Monaten evaluiert. Einschlusskriterium war das Vorhandensein der vier häufigsten Standardsequenzen PD TSE transversal, T2 TSE transversal, T2 TSE sagittal und T1 SE transversal im MR-Untersuchungsprotokoll. Insgesamt konnten 100 Schädel-MRTs von 79 Patienten (45 männlich, 34 weiblich) retrospektiv ausgewertet werden. Das mediane postmenstruelle, korrigierte Untersuchungsalter lag bei 41 Wochen (mittleres Untersuchungsalter  $\pm$  Standardfehler mit MRci  $40,2 \pm 0,8$  Wochen und ohne MRci  $53,1 \pm 1,4$  Wochen,  $p < 0,001$ ). Die MRTs fanden an 1,5 Tesla MR-Geräten der Firma Siemens (Symphony, Sonata, Avanto) statt. Die objektive Bildqualität wurde ermittelt, indem das Signal-to-Noise Ratio im Thalamus (SNR T) und im parietooccipitalen Marklager (SNR WM) sowie das Contrast-to-Noise Ratio (CNR) in den Standardsequenzen berechnet wurde. Die subjektive Bildqualität wurde anhand verschiedener Kriterien mithilfe einer 5-stufigen Likert-Skala durch einen kinderneuroradiologisch erfahrenen Radiologen bewertet. Bewegungsartefakte wurden dokumentiert und anhand ihres Einflusses auf die diagnostische Bildqualität beurteilt. Zusätzlich wurde bei Schädel-MRTs um den errechneten Geburtstermin ein Score von Kidokoro et al. angewendet, um die Schwere der morphologischen Hirnabnormität zu klassifizieren (Kidokoro et al. 2013). Mithilfe von Patientenakten wurden perinatalen Komplikationen und Morbiditäten, Ergebnisse der „Münchner

Funktionellen Entwicklungsdiagnostik im Ersten Lebensjahr“ (MFED) sowie die Körpermaße bei Wiedervorstellungsterminen erfasst und mit der klassifizierten Hirnabnormität korreliert.

### **Ergebnisse:**

In der Gruppe mit MRcl lag das Gestationsalter zur Geburt signifikant niedriger als ohne MRcl ( $p = 0,010$ ). Das SNR in der Gruppe mit MRcl war in den Sequenzen PD TSE transversal (SNR WM  $p = 0,019$ ), T2 TSE transversal (SNR WM  $p = 0,029$ ) und T2 TSE sagittal (SNR T  $p = 0,005$ , SNR WM  $p < 0,001$ ) signifikant höher als ohne MRcl. Das CNR war in der Sequenz T2 TSE transversal ( $p = 0,002$ ) und T2 TSE sagittal ( $p < 0,001$ ) in der Gruppe mit MRcl signifikant höher. Die subjektive Bildqualität war mit MRcl in der Sequenz PD TSE transversal signifikant schlechter und mit einem höheren Risiko für nicht-diagnostische Bildqualität assoziiert ( $p < 0,006$ ). In der Gruppe mit MRcl lag eine signifikant höhere Rate an Bewegungsartefakten vor ( $p = 0,007$ ), die jedoch von der Beruhigungsmethode während der MRT abhängig war. Die Untersuchungsdauer unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,948$ ). Im Vergleich zur Schädelsonografie erreichte die MRT mit MRcl eine signifikante, um 5,69-fach höhere Chance auf diagnostische Zusatzinformationen (95% CI: 1,15 – 28,24). Perinatale Komplikationen, typische Morbiditäten bei Frühgeborenen, eine postnatale Atemunterstützung und perzentilenflüchtiges Wachstum waren keine signifikanten Risikofaktoren für eine schwere morphologische Hirnabnormität gemäß Kidokoro et al. Eine schwere globale Hirnabnormität korrelierte signifikant mit dem „Laufalter“ der MFED ( $r = 0,570$ ;  $p = 0,021$ ).

### **Schlussfolgerung:**

Der MRcl gestattet die Untersuchung von Früh- und Reifgeborenen, die in der konventionellen MRT aus Gründen der Patientensicherheit nicht untersucht werden können. Die objektive Bildqualität konnte durch den MRcl signifikant verbessert werden. Der MRcl ermöglicht eine höhere diagnostische Aussagekraft als die Schädelsonografie. Die subjektive Bildqualität ist mit und ohne MRcl in vergleichbaren Untersuchungsmodi gleichwertig. Assoziationen einer schweren MR-morphologischen Hirnabnormität mit Beeinträchtigungen des Laufenlernens sind nachweisbar, jedoch ist eine Prognose der zu erwartenden Entwicklung allein durch die morphologische Hirnabnormität derzeit nicht ausreichend möglich und bedarf weiterer Forschung.

## **3 Einleitung**

### **3.1 Zerebrale Bildgebung bei Früh- und Neugeborenen**

#### **3.1.1 Sonografie durch die offene Fontanelle**

Für Früh- und Reifgeborene ist die Sonografie durch die offene Fontanelle der Goldstandard in der Bildgebung des Gehirns. Aufgrund des erhöhten Risikos subependymaler und intraventrikulärer Blutungen sowie eines posthämorrhagischen Hydrocephalus oder zerebraler Malformationen wird allen Frühgeborenen eine transfontanelläre Sonografie empfohlen. Horsch und Roll befürworten darüber hinaus regelmäßige Schädelsonografien für Frühgeborene < 30. Gestationswoche an Tag 1, 3, 5 - 7, 14, 21, 28 und danach im Abstand von 2 - 4 Wochen bis zum errechneten Geburtstermin (Horsch und Roll 2012). Bei einem Gestationsalter > 30 Wochen wird von den Autoren die Schädelsonografie an Tag 1, 5 - 7, 14 und vor Entlassung empfohlen. Häufige Indikationen für eine Schädelsonografie bei Reifgeborenen sind Hirnblutungen bei einem stattgehabten Schädeltrauma oder perinataler Asphyxie.

Für die Beurteilung der beiden Hirnhemisphären über der großen Fontanelle sollte ein Sektorschallkopf (5-10 MHz) verwendet werden (Horsch und Roll 2012). Dieser ermöglicht bei begrenzter Eindringtiefe eine hohe Auflösung kleinerer Strukturen (Hofmann et al. 2005). Frontal-, Parietal-, Okzipitalhirn und die anatomischen Strukturen der hinteren Schädelgrube sind in der Koronarebene gut sichtbar (Hofmann et al. 2005). Über das Schallfenster der kleinen Fontanelle können okzipitale Strukturen, insbesondere die Ventrikelhinterhörner beurteilt und mögliche Blutungen diagnostiziert werden, während das Mastoidfenster durch die hintere Seitenfontanelle die Beurteilung des Kleinhirns, der Sinus transversi und des Aquaeducts ermöglicht (Horsch und Roll 2012). Zur Darstellung oberflächlicher Strukturen sowie zum Ausschluss von Schädelfrakturen, Hämatomen und Sinusthrombosen sollte ein möglichst hochfrequenter Linearschallkopf (12-20 MHz) verwendet werden. Dieser lässt eine detailreiche Oberflächenbeurteilung zu, weist allerdings eine geringere Eindringtiefe auf.

Während der Untersuchung ermöglicht die Verwendung von angewärmtem Ultraschallkontaktgel und einer Wärmelampe eine komfortable Umgebungstemperatur und verringert den Stress für die Patienten (Schröder und Oppermann 1996).

Die transfontanelläre Schädelsonografie ist sicher, bettseitig, wiederholbar und kostengünstig durchführbar (Orman et al. 2015). Außerdem ist die Untersuchung leicht verfügbar und schnell, weshalb eine Sedierung oder Narkose nicht notwendig ist.

Limitierend für die transfontanelläre Schädelsonografie ist der Verschluss der Fontanellen, die vorher das notwendige Schallfenster liefern. Die kleine Fontanelle (Fonticulus posterior) verknöchert bis zum vollendeten 3. Lebensmonat und die große Fontanelle (Fonticulus anterior) zwischen dem 9. und 18. Lebensmonat (Pschyrembel Redaktion „Fontanelle“ 2017), was die Aussagekraft mit zunehmendem Alter einschränkt (Horsch und Roll 2012). Ein weiterer Nachteil ist die begrenzte Darstellbarkeit von kleinen sub- oder epiduralen Blutungen sowie von Subarachnoidalblutungen (Horsch und Roll 2012). Weiterhin sind detaillierte Analysen der Oberflächenstruktur, des kraniozervikalen Übergangs und infratentorieller Areale sowie diffuser Marklagerveränderungen nur unzureichend möglich. Bei Fragestellungen, die diese Regionen betreffen, oder bei geplanten neurochirurgischen Interventionen ist eine MRT oder CT indiziert (Horsch und Roll 2012). Aus strahlenhygienischen Gründen und aufgrund des hohen Weichteilkontrastes wird in diesen Fällen die MRT der CT vorgezogen.

### **3.1.2 Magnetresonanztomografie**

Mithilfe der Magnetresonanztomografie des Schädels können zerebrale Strukturen bei Früh- und Neugeborenen hochauflösend räumlich abgebildet werden. Die Darstellung der Myelinisierung, Gyrierung und der kortikospinalen Bahnen ermöglicht die Beurteilung der Hirnreife. Damit können erste prognostische Aussagen zur weiteren Entwicklung formuliert werden, die jedoch oftmals eine vage Gültigkeit besitzen (Skiold et al. 2012, Maunu et al. 2011, Duerden et al. 2013).

Frühgeborenen wird eine MRT des Schädels bei Verdacht auf eine Hirnentwicklungsstörung empfohlen (de Vries et al. 2013). Weitere Indikationen einer Schädel-MRT bei Frühgeborenen sind laut Horsch und Roll der Verdacht auf angeborene Fehlbildungen, schwere erworbene Hirnläsionen oder sonografisch unklare Befunde (Horsch und Roll 2012). Beim reifen Neugeborenen wird die Schädel-MRT bei unspezifischen Symptomen wie Lethargie, Hypotonie, Koma oder Krampfanfällen, insbesondere aber bei Verdacht auf eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, empfohlen (Hüning et al. 2014).

Inwieweit bestimmte Pathologien sicher diagnostiziert werden können, ist abhängig von den durchgeführten MRT-Sequenzen. Hüning et al. empfehlen folgendes Standardprotokoll für die neonatale Schädel-MRT: T2-gewichtete Sequenz, 3D-T1-Sequenz und eine suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI), die zerebrale Hämorrhagien darstellen kann (Hüning et al. 2014). Die venöse bzw. arterielle Hirndurchblutung kann laut den Autoren ohne Einsatz von Kontrastmittel mithilfe der time-of-flight Sequenz abgebildet werden. Je nach klinischem Zustand ist es weiterhin sinnvoll, eine diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) bei Verdacht auf eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie durchzuführen. Damit sind mit der MRT im Vergleich zur transfontanellären Sonografie sensitivere Prognosen über eine sich entwickelnde Cerebralparese möglich (Mirmiran et al. 2004). Außerdem können Pathologien bzw. Auffälligkeiten in der weißen Hirnsubstanz, aber auch kleinste peripher lokalisierte Hämorrhagien und Sinusthrombosen, die mit der Sonografie nicht ausreichend beurteilbar sind, mit der MRT sicher erfasst werden (Bekiesińska-Figatowska et al. 2016).

Da bei Frühgeborenen oder kritisch kranken Neugeborenen stets das Risiko der Auskühlung außerhalb des Inkubators besteht und Kindsbewegungen während der MRT zu diagnostisch einschränkenden Bewegungsartefakten führen können, wurden in der Vergangenheit viele MRT in Narkose oder Sedierung durchgeführt. Darunter bestand jedoch weiterhin ein Auskühlungsrisiko. Mit Einführung des MR-kompatiblen Inkubators können die Vitalwerte während der MRT überwacht und das Raumklima für den Säugling konstant gehalten werden (Blüml et al. 2004). Bei der „feed-and-wrap“-Technik wird der Säugling unmittelbar vor der MRT gestillt/gefüttert, um später während des postprandialen Schlafes untersucht zu werden. Diese Methode ermöglicht den kompletten Verzicht auf Narkotika und Sedativa während der MRT (Antonov et al. 2016). Idealerweise sollte die MRT bei Säuglingen in einem klinisch stabilen Zustand durchgeführt werden, weshalb für Standarduntersuchungen zur Erhebung eines initialen MRT-Status nach Frühgeburtlichkeit und zur Evaluierung peri- und postnataler Schädigungsmuster und deren Bedeutung oft der errechnete Geburtstermin (ET) gewählt wird (Hüning et al. 2014). Zu diesem Zeitpunkt stellen sich subtile, diffuse Veränderungen der weißen Substanz (sog. punctate lesions) der Frühgeborenen zwar nicht mehr maximal dar, jedoch können Glianarben, Ventrikeldilatationen aufgrund des Marklagerverlusts und die Myelinisierung z.B. im

Bereich des posterioren Schenkels der Capsula interna (PLIC) dargestellt und somit Aussagen zur Reife des ZNS getroffen werden (Hüning et al. 2014).

Die Empfehlung einer routinemäßigen MRT bei allen extrem Frühgeborenen zum ET ist aktuell noch umstritten, da teils die Meinung besteht, dass sie bislang mehr einen wissenschaftlichen als einen klinischen Informationsgewinn liefert (Horsch und Roll 2012). Außerdem ist die MRT eine kostenintensive Untersuchung, die nicht bettseitig durchführbar und nur eingeschränkt verfügbar ist.

### **3.1.3 Kenngrößen objektiver Bildqualität in MRT-Untersuchungen**

#### **3.1.3.1 Signal-to-Noise Ratio**

Das „Signal-to-Noise Ratio“ (SNR) wird als das Verhältnis der Signalintensität (SI) eines spezifischen Gewebes zur Standardabweichung (SD) der Signalintensität außerhalb des Untersuchungsobjekts, dem Hintergrundrauschen, definiert (Weishaupt et al. 2014). Die Signalintensität des spezifischen Gewebes wird in einer „region of interest“ (ROI) ermittelt. Außerhalb des Untersuchungsobjekts wird die Standardabweichung der Signalintensität in einer weiteren ROI bestimmt. Mithilfe beider Messwerte wird das SNR wie folgt berechnet:

$$SNR = \frac{SI (ROI \text{ Gewebe})}{SD (ROI \text{ Hintergrund})}$$

Eine gute Bildqualität der MRT zeichnet sich durch hohe SNRs aus (Weishaupt et al. 2014, Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie 2000). Jedoch unterliegt das SNR einigen Einflussfaktoren. Um ein hochgradiges SNR und damit eine optimale MR-Bildqualität zu erreichen, müsste laut Weishaupt et al. eine Erhöhung der Repetitionszeit, der Schichtdicke und des Field-Of-Views (FOV) erfolgen (Weishaupt et al. 2014). Darüber hinaus wird das SNR durch eine Verringerung der Echozeit, der Matrixgröße und der Bandbreite maximiert, ebenso durch den Einsatz spezieller Sende-Empfangs-Spulen. Eine verlängerte Repetitionszeit erhöht die Untersuchungsdauer, was die Patientencompliance reduziert und konsekutiv zu gehäuften Untersuchungsabbrüchen und Bewegungsartefakten führt, wodurch die Wirtschaftlichkeit der Untersuchung bedroht ist (Weishaupt et al. 2014). Weiterhin verursachen größere Schichtdicken eine verminderte räumliche Auflösung und schränken die diagnostische Beurteilbarkeit ein (Weishaupt et al. 2014). Deshalb muss in den MR-Parametern ein Kompromiss zwischen maximal möglichem SNR und sinnvollem klinischen Einsatz gefunden

werden. In den „Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie“ von 1999 wurden die Mindestanforderungen an Geräte- und Untersuchungstechnik beschlossen (Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie 2000). Eine einheitliche Empfehlung zu Sequenzeinstellungen gibt es derzeit (Stand Juli 2017) jedoch nicht. Nicht nur technische Parameter, sondern auch die systemische Bildverarbeitung und patientenabhängige Faktoren wie Körpermaße und -bewegungen beeinflussen das SNR (Weishaupt et al. 2014).

Um die diagnostische Qualität einer Untersuchung eindeutig zu erfassen, ist das SNR aber nicht der allein bestimmende Faktor. Der Kontrast und die Abwesenheit von Artefakten sind ebenso wichtig wie die Berechnung des SNR, weshalb das SNR nie isoliert betrachtet und weiter verbessert werden sollte (Kaufman et al. 1989).

### **3.1.3.2 Contrast-to-Noise Ratio**

Das „Contrast-to-Noise Ratio“ (CNR) beschreibt die Differenz der mittleren Signalintensitäten zweier angrenzender Gewebe im Verhältnis zum Hintergrundrauschen außerhalb des Untersuchungsobjekts (Nitz und Attenberger 2011).

Anders ausgedrückt ist das CNR die Differenz der SNR von zwei verschiedenen Geweben (DiFrancesco et al. 2008):

$$CNR = |SNR 1 - SNR 2|.$$

Je höher das CNR ist, desto besser können die beiden Gewebe optisch voneinander abgegrenzt werden (Weishaupt et al. 2014). Da das SNR die Berechnungsgrundlage für das CNR bildet, ist das CNR auch abhängig von den Einflussfaktoren des SNR.

Bei der MRT des Schädels empfehlen Kaufman et al. je nach Sequenzgewichtung unterschiedliche Gewebe zu vergleichen (Kaufman et al. 1989). Während in T1-gewichteten Aufnahmen der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz beurteilt wird, wird in T2-gewichteten Aufnahmen geraten, den Kontrast zwischen Liquor und weißer Substanz zu bestimmen.

In aktuelleren Publikationen (Magnotta et al. 2006, DiFrancesco et al. 2008) wurde aber auch das CNR in T2-gewichteten Aufnahmen zwischen grauer und weißer Substanz erfolgreich vermessen.

### **3.1.4 MR-kompatibler Inkubator**

#### **3.1.4.1 Aufbau des MR-kompatiblen Inkubators**

Der nomag<sup>®</sup> IC ist ein spezielles MR-Diagnostik-Inkubator-System (LMT-Medical Systems GmbH, Lübeck, Germany) und besteht aus einer Inkubatoreinheit mit einer integrierten 8-Kanal-Kopfspule, die eine zylindrische Anordnung besitzt und eine reine Empfangsspule ist (LMT Medical Systems GmbH 2017). Für die MRT des ganzen Körpers ist eine 12-Kanal-Körperspule verfügbar, die aus zwei Teilen besteht: einer in die Liegefläche integrierten 8-Kanal-Spule und einer extern kombinierbaren 4-Kanal-Spule. Die 8-Kanal-Spule kann auch einzeln zur MR-Darstellung der Wirbelsäule verwendet werden. Laut Herstellerangaben erlaubt der MR-kompatible Inkubator (MRcl) die Untersuchung von Säuglingen bis zu einem Gewicht von ca. 4500 g, einer Körperlänge von 55 cm und einem Kopfumfang von 40 cm. Diese Grenzwerte werden meist in einem postnatalen Alter von 3 Monaten erreicht.

Displays für Puls, Sauerstoffsättigung, Temperatur und Luftfeuchtigkeit ermöglichen das Monitoring während der Untersuchung. Sie befinden sich am Fußende des MRcl und sind während der MR-Untersuchung vom radiologischen Kontrollraum aus ersichtlich. Der Geräuschpegel des Magnetresonanztomografen wird für den Säugling durch die Bauweise des MRcl um bis zu 15 dB gesenkt (LMT Medical Systems GmbH 2017). Zusätzlich erhalten die Säuglinge vor der Untersuchung MiniMuffs<sup>®</sup> (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA), sodass die Umgebungsgeräusche insgesamt um 20 dB reduziert werden können. Der MRcl gestattet auch die Untersuchung beatmeter Säuglinge, da ein MR-kompatibles Beatmungsgerät (babyPAC<sup>®</sup>, Smiths Medical ASD Incorporated, Minneapolis, USA) mit dem MRcl kombinierbar ist (LMT Medical Systems GmbH 2017). Dabei können druckkontrollierte Beatmungen, „Continuous Positive Airway Pressure“ und „Intermittent Mandatory Ventilation“ eingestellt werden. Eine kontinuierliche externe Stromversorgung ist nicht erforderlich, da der MRcl einen Batteriebetrieb bis zu 3 Stunden ermöglicht (LMT Medical Systems GmbH 2017). Für den Transport des MRcl von der neonatologischen Intensivstation zur radiologischen Abteilung kann der MRcl mit einem passenden Fahrgestell kombiniert werden, was darüber hinaus auch den Transport im Krankenwagen erlaubt. Mit dem Fahrgestell können bis zu 4 MR-kompatible Gasflaschen befördert werden, um die Sauerstoffzufuhr während des Transports aufrecht zu erhalten (LMT Medical Systems GmbH 2017).



### **3.1.4.2 Vorteile des MR-kompatiblen Inkubators**

Der MR-kompatible Inkubator schafft Früh- und Neugeborenen eine sichere Untersuchungsumgebung vor, während und nach der eigentlichen MRT (Erberich et al. 2003, Blüml et al. 2004). Davon profitieren vor allem jüngere und kleinere Säuglinge (Rona et al. 2010, Cho et al. 2016). Früher wurde diesen Patienten eine MRT erst zugänglich, wenn sie einen klinisch stabilen Zustand erreicht hatten. Mit dem Einsatz des MRci kann es über die Möglichkeiten der Sonografie hinaus zu Spezifizierungen oder Änderungen der Diagnose und zur Beeinflussung therapeutischer Entscheidungen kommen (Rona et al. 2010). Dennoch gilt bei Einsatz eines MR-tauglichen Inkubators bis heute, dass bei kritisch kranken Säuglingen die MRT-Indikation streng gestellt werden muss, bspw. wenn über das Therapiekonzept entschieden werden soll (Mathur et al. 2008).

Luftfeuchtigkeit und -temperatur bleiben während der MRT mithilfe des MRci annähernd konstant (Erberich et al. 2003, Paley et al. 2012). Außerdem reduziert die Bauweise des MRci die Lärmbelastung, die auf den Säugling durch Transport, Vorbereitung und die eigentliche MRT einwirken. Durch die Aufrechterhaltung eines konstanten Binnenklimas und die Abschirmung äußerer Reize wird das Transportrisiko gesenkt (Tocchio et al. 2015). Möglicherweise kann aufgrund der kontrollierten Umgebung und der Lärmreduzierung auch die erforderliche Sedierungsmenge verringert werden (Arthurs et al. 2012).

Die Sedierung zur MRT kann vermieden werden, indem die „feed-and-wrap“-Technik angewandt wird, im Rahmen derer der Säugling im Zeitfenster seines postprandialen Schlafes untersucht wird (Antonov et al. 2016). Die konstante Wärme und Luftfeuchtigkeit im MRci unterstützen diese Untersuchungsmethode. Die orale Gabe einer Glucoselösung vor der MRT soll sowohl die Schmerzwahrnehmung als auch die Stressreaktion des Säuglings vermindern und für Beruhigung sorgen (Taddio et al. 2008).

Ein weiterer Vorteil des MRci liegt in der verbesserten Bildqualität, die sich unter anderem in einer detailreichen Darstellung der Hirnoberfläche äußert (Rona et al. 2010). Verantwortlich dafür ist vor allem die speziell angepasste Kopfspule des MRci, die näher am kindlichen Schädel liegt, wodurch Kopfbewegungen des Säuglings eingeschränkt und Artefakte vermieden werden können (Bekiesińska-Figatowska et al. 2016). Zudem sollen die hochfrontoparietalen kortikalen Areale ohne Verzerrungen

und mit hoher Ortsauflösung beurteilt werden können. Eigens für den MRcl modifizierte Sequenzen helfen die Bildqualität weiter zu verbessern und sind erforderlich, da das Marklager des Früh- und Neugeborenen einen höheren Wasseranteil besitzt als das älterer Kinder (Holland et al. 1986). Auch moderne MR-Untersuchungstechniken wie die Diffusionstechniken, die suszeptibilitätsgewichtete MRT, die MR-Spektroskopie sowie funktionelle MR-Bildgebung sind mit dem MRcl sicher möglich und können mit hoher Bildqualität realisiert werden (Erberich et al. 2003).

### **3.1.4.3 Nachteile des MR-kompatiblen Inkubators**

Neben vielen positiven Erfahrungen mit dem MR-kompatiblen Inkubator gibt es auch Kritik. So forderten Whitby et al. (Whitby et al. 2004) ein erweitertes Monitoring, um Elektrokardiografie und Sauerstoffsättigung während der Untersuchung beurteilen zu können. Darüber hinaus ist der MRcl aufgrund seiner Bauweise nur für Säuglinge bis zum Alter von ca. 3 Monaten geeignet (Blüml et al. 2004). Die Autoren Lane et al. berichteten, dass die Überwachungsdisplays vom MR-Kontrollraum nur schlecht lesbar sind, weshalb es sicherer wäre, den begleitenden Neonatologen im MRT-Untersuchungsraum zu platzieren (Lane et al. 2013). Auch Arthurs et al. kritisierten das Vertrauen auf ein indirektes Monitoring über die erhobenen Messwerte anstelle der direkten Sichtbarkeit des Patienten (Arthurs et al. 2012). Weiterhin beschrieben sie, dass vor Umlagerung und Transport des Kindes eine Aufwärmdauer des MRcl von 30 – 45 Minuten erforderlich ist.

Das Vorhandensein nur eines MRcl auf der Station könnte die Verfügbarkeit des MRT für andere Patienten laut Arthurs et al. einschränken, da Transport und Untersuchung sehr zeitaufwendig sind. Außerdem erweist sich eine MR-taugliche Umrüstung aller Inkubatoren auf der neonatologischen Intensivstation als kostenintensiv, weshalb weiterhin die Notwendigkeit bestehe, die Säuglinge für die Untersuchung aus ihren herkömmlichen Inkubatoren in den MRcl umzubetten (Arthurs et al. 2012).

Byers et al. berichteten, dass trotz der Lärmreduzierung durch die Bauweise des MRcl Geräusche im Inneren des Inkubators durch die Schallreflexion der Plastikwände verstärkt werden können (Byers et al. 2006). Ein weiterer Nachteil sind die wenigen bisher vorhandenen Erfahrungswerte für Untersuchungen anderer Körperregionen mit dem MRcl (Bekiesińska-Figatowska et al. 2014).

Blüml et al. diskutierten eine mögliche MRT-bedingte Hitzeabsorption bei Anwendung des MRcl, da einmalig ein Anstieg der Hauttemperatur um 1,2 °C während der

Schädel-MRT mit MRcl festgestellt wurde, die jedoch am ehesten patientenbezogene Ursachen hatte (Blüml et al. 2004). In aktuellen Studien wurde die Temperatur der Säuglinge während der MRT-Untersuchung im MRcl dokumentiert und kein signifikanter Temperaturanstieg festgestellt (Paley et al. 2012). Die Kosten für die Anschaffung und Instandhaltung des MRcl sind erheblich und für viele Kliniken finanziell nicht tragbar.

## **3.2 Frühgeborene – ein besonderes Patientenkollektiv**

### **3.2.1 Definitionen**

Als Frühgeborene werden alle lebend geborenen Säuglinge mit einem Gestationsalter < 37 Wochen (< 259 Tage) bezeichnet (Pschyrembel Redaktion „Frühgeborenes“ 2017). Darüber hinaus werden anhand des Gestationsalters extrem früh Frühgeborene (< 28. Gestationswoche), sehr früh Frühgeborene (28. – 31. Gestationswoche) und moderate bis späte Frühgeborene (32. – 36. Gestationswoche) unterschieden (World Health Organization „Preterm Birth“ 2016). Eine andere gebräuchliche Einteilung erfolgt nach dem Geburtsgewicht in „low birth weight“ (LBW) < 2500 g, „very low birth weight“ (VLBW) < 1500 g und „extreme low birth weight“ (ELBW) < 1000 g. Diese ist laut Speer et al. zuverlässiger, da das Gestationsalter auf den anamnestischen Angaben der Mutter bezüglich des ersten Tages der letzten Menstruation beruht, der oft nur ungenau erinnert wird (Speer und Gahr 2009). Wiederum kann das Geburtsgewicht durch pränatale Erkrankungen des Fetus (z.B. intrauterine Wachstumsverzögerung, IUGR) und der Mutter (z.B. Diabetes mellitus) starken Schwankungen unterworfen sein. Bei der Unterteilung nach Perzentilen in hypotroph (< 10. Perzentile, „small for gestational age“), eutroph (10. – 90. Perzentile, „appropriate for gestational age“) und hypertroph (> 90. Perzentile, „large for gestational age“) werden sowohl das Gestationsalter als auch das Geburtsgewicht berücksichtigt (Speer und Gahr 2009).

### **3.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Seit den 1990er Jahren steigt in Deutschland die Anzahl und der Gesamtanteil der Frühgeborenen. Im Jahr 1993 waren 6,9 % (GBE-Bund 1999) und im Jahr 2014 8,6 %

aller Schwangerschaften Frühgeburten (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015).

Dabei nahm vor allem der Anteil der Frühgeborenen mit niedrigem (< 2500 g) bzw. extrem niedrigem (< 1500 g) Geburtsgewicht zu. Eine gegenläufige Entwicklung zeigte wiederum die Säuglingssterblichkeit der Frühgeborenen nach ICD-10 P07.0, welche sich seit den 1990er Jahren nahezu halbiert hat (Robert-Koch-Institut 2015). Die gesamte neonatale Mortalität lag zwischen 2008 - 2012 bei 2,31 pro 1000 Lebendgeburten, wobei Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g eine neonatale Mortalität von 23,8 pro 1000 Lebendgeborenen aufwiesen (Trotter et al. 2014).

Mütterliche Risikofaktoren für eine Frühgeburt identifizierten Koullali et al. und Schleußner (Koullali et al. 2016, Schleussner 2013): niedriger sozioökonomischer Status, Ethnie, Rauchen, niedriger BMI, der parodontale Status, Uterusanomalien oder im Zustand nach Zervixkonisation. Weitere Prädiktoren sind laut den Autoren eine bereits aufgetretene Früh- oder Fehlgeburt, bekannte Zervixinsuffizienz, Mehrlingsschwangerschaft, Zervixverkürzung und in-vitro-Fertilisation. Voss et al. sehen neben der Nutzung künstlicher Fertilisationstechniken auch das steigende Durchschnittsalter der Frau als Risikofaktor (Voss et al. 2016).

### **3.2.3 Frühgeborenenmorbidityäten als Folge unreifer Organsysteme**

#### **3.2.3.1 Atemnotsyndrom (ANS/RDS) und Bronchopulmonale Dysplasie (BPD/CLD)**

Frühgeborene < 30. Gestationswoche haben ein erhöhtes Risiko für das Atemnotsyndrom, auch „respiratory distress syndrome“ genannt (Speer 2013). Ursächlich ist der primäre Mangel an Surfactant (surface active agent), welches ab der 24. Gestationswoche von den Pneumozyten Typ-II gebildet wird und in der Regel erst ab der 35. Gestationswoche ausreichend vorhanden ist (Speer 2013). Es wird in den Alveolarraum sezerniert, vermindert die alveoläre Oberflächenspannung und verhindert den expiratorischen Alveolenkollaps (Maier et al. 2017). Infolge des Surfactant-Mangels entstehen unmittelbar postnatal diffuse Atelektasen und eine alveoläre Minderbelüftung (Speer 2013). Die fortschreitende Hypoxie und ein ansteigender CO<sub>2</sub>-Partialdruck führen laut den Autoren zu einer systemischen Hypotension und über den Euler-Liljestrand-Mechanismus zur pulmonalen Vasokonstriktion. Die resultierende pulmonale Minderdurchblutung stört den

Zellstoffwechsel und damit die de-Novo-Synthese von Surfactant – ein Circulus vitiosus (Speer 2013).

Zur Prävention des ANS/RDS, bei dem vier unterschiedliche Stadien der Ausprägung unterschieden werden, wird die Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburtlichkeit zwischen der 24. und 34. Gestationswoche empfohlen (Schleussner 2013). Demnach sollen der Schwangeren 2 x 12 mg Betamethason intramuskulär im Abstand von 24 Stunden oder 4 x 6 mg Dexamethason im Abstand von 12 Stunden appliziert werden, was die Surfactantproduktion und -sezernierung durch die Pneumozyten Typ-II induziert.

Die kausale Behandlungsmethode der Wahl ist die intrabronchiale Surfactant-Substitution beim Neugeborenen, die unmittelbar die Oxygenierung und den Gasaustausch verbessert (Maier et al. 2017). Unter dieser häufig schon im Kreißsaal eingesetzten Therapie berichten die Autoren über eine verminderte Inzidenz von ANS-assoziiierter Mortalität, Pneumothorax und chronischen Lungenveränderungen wie der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD, Synonym: Chronic Lung Disease, CLD). Eine BPD wird bei Frühgeborenen < 32 Wochen retrospektiv diagnostiziert, wenn im Gestationsalter von 36 Wochen eine postnatale Sauerstoffgabe von  $\geq 21\%$  für mindestens 28 Tage vorlag. Entsprechend des Sauerstoff- bzw. Beatmungsbedarfs wird die BPD in eine milde, moderate oder schwere Verlaufsform eingeteilt. Bei Frühgeborenen  $\geq 32$  Wochen wird eine BPD oft im postnatalen Alter von 29 – 55 Tagen diagnostiziert (Jobe und Bancalari 2001). Pathogenetisch für die BPD/CLD sind die Lungenunreife und die Beschädigung der bronchoalveolären Strukturen durch die maschinelle Beatmung (Volu-/Barotrauma, Sauerstofftoxizität durch Sauerstoffradikale), was zu einer pulmonalen Inflammationsreaktion mit weiterer Schädigung des Alveolargewebes führt (Speer 2013). Infektionen anderer Genese begünstigen diese chronische Schädigung und können, wenn die Entzündungsreaktion nach einigen Wochen abgeklungen ist, die Entwicklung der Alveolen und pulmonalen Gefäße langfristig stören. Klinische Symptome äußern sich laut Speer meist ab der 36. Gestationswoche mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf, erhöhtem Atemwegswiderstand und Bronchusobstruktion, Dyspnoezeichen und Wachstumsretardierungen, da die vermehrte Atemarbeit viel Energie erfordert. Die Therapie besteht aus einer ausreichenden Oxygenierung, hyperkalorischer Ernährung, Flüssigkeitsrestriktion, Bronchodilatoren, Einsatz von Diuretika und

Steroiden sowie Physiotherapie (Maier et al. 2017). Eine Oxygenierung mit hohen Sauerstoffpartialdrücken ist erforderlich, um eine hypoxieinduzierte Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu unterbinden und der Entwicklung eines Cor pulmonale und einer Rechtsherzinsuffizienz entgegenzuwirken (Speer 2013). Langfristig kann sich die BPD zurückbilden, jedoch kann es zu einem Fortbestehen der Hyperreagibilität der Bronchien sowie einem gehäuftem Auftreten bronchopulmonaler Infektionen kommen (Speer und Gahr 2009).

### **3.2.3.2 Persistierender Ductus Arteriosus (PDA), Retinopathia praematurorum (ROP) und Nekrotisierende Enterokolitis (NEK)**

Der Ductus arteriosus Botalli ist eine Kurzschlussverbindung zwischen der Aorta und der Arteria pulmonalis, die den fetalen Umgehungskreislauf der Lunge ermöglicht und das sauerstoffreiche Blut der Mutter direkt in den fetalen Körperkreislauf schleust. Mit der postnatalen Entfaltung der Lunge und steigendem Sauerstoffpartialdruck wird der Ductus arteriosus durch Kontraktionen der Gefäßmuskulatur physiologisch verschlossen (Speer 2013). Bei Frühgeborenen ist diese Gefäßmuskulatur noch unreif und es herrscht eine hohe Prostaglandinkonzentration im Körper, die vasodilatatorisch wirkt, sodass der Ductus postnatal offen bleiben kann (Segeer und Speer 2016). Treten PDA und ANS/RDS gemeinsam auf, entsteht ein Rechts-Links-Shunt zwischen pulmonalem und systemischem Kreislauf (Speer 2013). Bei einer Behandlung des ANS/RDS sinkt der pulmonale Gefäßwiderstand und provoziert so eine Shuntumkehr, woraus ein hämorrhagisches Lungenödem und eine akute kardiale Insuffizienz entstehen kann. Bei akuter Verschlechterung mit Entwicklung eines kardiogenen Schocks besteht die kausale Therapie je nach Begleitpathologien aus der Gabe von Ibuprofen oder dem operativen PDA-Verschluss (Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI) 2011).

Beatlungsmaßnahmen mit hohen Sauerstoffpartialdrücken bei Vorliegen eines ANS/RDS oder eines hämodynamisch relevanten PDA mit Shuntumkehr begünstigen die Entwicklung einer BPD/CLD und/oder einer Retinopathia praematurorum (Argyropoulou et al. 2003), weshalb eine niedrige inspiratorische Sauerstofffraktion mit dem Ziel einer SpO<sub>2</sub> von 90 – 95 % ein verbessertes Outcome zeigt (Geary et al. 2008). Die Retinopathia praematurorum ist gekennzeichnet durch eine pathologische retinale Gefäßentwicklung im Rahmen der Frühgeburtlichkeit. Pathogenetisch für die ROP sind laut Pelken und Maier die retinale Unreife und der toxische Effekt hoher

Sauerstoffpartialdrücke während der maschinellen Beatmung (Pelken und Maier 2008). Die Autoren schildern, dass sich die Retina des Fetus in einem intrauterin relativ hypoxischen Milieu entwickelt, weshalb ein Frühgeborenes postnatal einer unphysiologischen Hyperoxie ausgesetzt ist. Dies bedingt eine vaskuläre Kontraktion der retinalen Gefäße, was zur Minderversorgung der Retina und zur Suppression von retinalen Gefäßwachstumsfaktoren wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) führt (Heckmann 2008). Daraufhin obliterieren bereits bestehende Gefäße, das Gefäßwachstum sistiert und bestehende Gefäße können die wachsende Retina nicht ausreichend perfundieren, weshalb eine relative Gewebshypoxie einsetzt (Segerer und Speer 2016). Diese induziert wiederum die Expression von VEGF und Insulin-like-Growth-Factor-1, die eine retinale Neovaskularisation auslösen (Heckmann 2008). Die neugebildeten Gefäße wachsen auch in den Glaskörper ein und können bei Traktion eine Netzhautablösung verursachen (Segerer und Speer 2016). Pelken und Maier empfehlen deshalb die Überwachung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (Pelken und Maier 2008). Außerdem können Kryo- oder Laserablationen und eine Anti-VEGF-Therapie bei schweren Verläufen zur Verhinderung der retinalen Neovaskularisation eingesetzt werden (Segerer und Speer 2016).

Die Nekrotische Enterokolitis (NEK) ist eine weitere typische Morbidität Frühgeborener, die laut Höllwarth meist im Bereich des distalen Dünndarms und proximalen Kolon auftritt und multifaktorielle Ursachen hat (Höllwarth 2013). Eine bakterielle Fehlbesiedlung, ischämische Darmwandschädigung und die Zufuhr hyperosmolarer Nahrung zählen zu den entscheidenden Faktoren, die die Schädigung der Darmschleimhautbarriere und die Translokation von intestinalen Keimen begünstigen. Die Therapie besteht in einer sofortigen Umstellung der enteralen in eine parenterale Ernährung, Kreislaufstabilisierung und Antibiotikagabe (Genzel-Boroviczeny 2011). Eine absolute Indikation für die chirurgische Therapie ist eine vorliegende Perforation (Genzel-Boroviczeny 2011) oder bestehende nekrotische Darmabschnitte (Höllwarth 2013). Die Prophylaxe einer NEK ist durch die Gabe von Muttermilch und die Kombination derselben mit Probiotika möglich (Spiegler et al. 2016; Olsen et al. 2016).

### **3.2.3.3 Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) und Periventrikuläre Leukomalazie (PVL)**

Intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH) betreffen oft Frühgeborene < 30. Gestationswoche oder < 1000 g (Maier et al. 2017). Sie haben ihren Ursprung in der germinalen Matrix, einem posterolateral der Seitenventrikel gelegenen, fragilen Kapillar- und Arteriolen-system. Diese Matrix besteht zwischen der 24. – 34. Gestationswoche (Speer 2013). Begünstigende Faktoren für eine intraventrikuläre Hirnblutung sind Chorioamnionitis, fetaler Stress, niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht, respiratorische Morbiditäten, Hypotension und Blutdruckschwankungen (Perlman 2012). Bei ausgeprägten Hämorrhagien der germinalen Matrix ist auch eine Ventrikeleinblutung möglich, die konsekutiv einen Hydrocephalus occlusivus bedingen kann. Auch ein venöser hämorrhagischer Infarkt des periventrikulären Parenchyms kann resultieren, da der Abfluss der Vena terminalis durch eine Ventrikeleinblutung eingeschränkt werden kann (Speer 2013). Spätere neurologische Auffälligkeiten sind wahrscheinlicher, wenn das Parenchym infolge einer intraventrikulären Hämorrhagie beschädigt wird. Außerdem wird berichtet, dass spastische Hemiparesen der unteren Extremität bei einer Einblutung in das Hirnparenchym häufig sind. Eine kausale Therapie der IVH gibt es nicht, dennoch sollten kreislaufstabilisierende Maßnahmen, Beatmung und Hirnperfusion optimiert werden.

Eine schlecht eingestellte maschinelle Beatmung mit Hyperventilation und Hypokapnie kann zudem die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie (PVL) begünstigen. Die PVL äußert sich als periventrikuläre Nekrose der weißen Substanz mit anschließend zystischer Umwandlung auf dem Boden einer Ischämie. Weitere Ursachen können laut Speer pränatale Durchblutungsstörungen aufgrund maternaler Blutungen, Plazentalösung, Komplikationen einer Mehrlingsschwangerschaft oder postnatale Durchblutungsstörungen sein (Speer 2013). Sepsis, Chorioamnionitis oder Apnoen stehen bei Frühgeborenen pathogenetisch im Vordergrund (Maier et al. 2017). Die PVL kann vermieden werden, indem die Kausalitäten optimal behandelt werden (Speer 2013). Klinisch kann sich die PVL mit dem Bild einer infantilen Cerebralparese (CP), kognitiven und sozialen Defiziten sowie Verhaltensauffälligkeiten äußern, jedoch sind Prognosen über die späteren Auswirkungen spekulativ (Choi et al. 2016).



### **3.2.4 Nachsorgestrategien und Entwicklungsprognose**

Die aktuellen AWMF-Leitlinien empfehlen bei ELBW-Frühgeborenen engmaschige Kontrolluntersuchungen: Nach einem Erstvorstellungstermin sollte nach 6 Monaten, 12 Monaten, 2 Jahren, 3 Jahren und 5 Jahren ein Wiedervorstellungstermin in einer kinderärztlichen Praxis oder einem sozial-pädiatrischen Zentrum erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ) 2013). Diese verstehen sich laut den Autoren zusätzlich zu den gesetzlich vorgeschriebenen „U-Untersuchungen“ und sollten nach der Schuleinführung individuell vereinbart werden. Die Niedersächsische Frühgeborenen-Studie untersuchte das Langzeitoutcome und zeigte, dass es bei ehemaligen Frühgeborenen bis zum Alter von 5 Jahren eine große Variabilität in der kognitiven und motorischen Entwicklung gibt (Voss et al. 2016). Im Alter von 10 Jahren ist die Variabilität in der kognitiven Entwicklung vergleichbar mit der Variabilität im Alter von 5 Jahren. Die motorische Entwicklung verbesserte sich deutlich im Alter von 10 Jahren im Vergleich zum Entwicklungsstand im Alter von 5 Jahren. Die Entwicklung des Verhaltens ist laut den Autoren am wenigsten gut zu prognostizieren. Sie empfehlen eine präventive und frühzeitige Intervention durch das Sozialpädiatrische Zentrum (Voss et al. 2016). Als negative prognostische Faktoren für die Entwicklung einer CP oder einer eingeschränkten kognitiven Entwicklung identifizierten die Autoren das Ausmaß der Frühgeburtlichkeit (< 26. Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht < 750 g), eine diagnostizierte schwere Hirnschädigung oder eine maschinelle Beatmung von > 2 Wochen, aber auch sozioökonomische Faktoren wie einen geringen Bildungsstand der Mutter (Voss et al. 2016). Hofmann et al. berichteten, dass wichtige Nachsorgetermine, in diesem Fall zur bildgebenden MRT-Diagnostik, von den Eltern öfter aufgrund von sozioökonomischen Zuständen als aus medizinischer Sicht abgesagt werden (Hofmann et al. 2005). Dabei ist nicht nur die Compliance entscheidend, sondern auch die organisatorische Klarheit, inwieweit Fahrt-/Behandlungs-/Therapiekosten durch die Krankenkassen übernommen werden. Im Schulalter liegt der Entwicklungsfokus auf dem kognitiven Leistungsvermögen, während die ehemaligen Frühgeborenen in der Adoleszenz die soziale Integration unter Beweis stellen, die ihnen eine selbstständige Lebensführung ermöglicht (Singer 2012). Die follow-up-Rate bei Untersuchungen dieser Altersgruppe ist sehr schlecht, weshalb die Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen (Singer 2012).

### **3.2.5 Die Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik**

Hellbrügge veröffentlichte vor knapp 40 Jahren die Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED) für das erste Lebensjahr (Hellbrügge 1978). Ziel der MFED ist die Beurteilung der kindlichen Entwicklung im Säuglingsalter und das frühzeitige Erkennen von Entwicklungsdefiziten, um eine zeitnahe Förderung bei entsprechenden Einschränkungen zu indizieren. Der Test gliedert sich in 7 Entwicklungskategorien (Krabbelalter, Sitzalter, Laufalter, Greifalter, Perzeptionsalter, Sprechalter und Sozialalter), die wiederum monatliche Entwicklungsstufen beinhalten und einzeln abgeprüft werden. Zu Beginn der Untersuchung muss das korrigierte postnatale chronologische Alter bestimmt werden, indem bei Frühgeburtlichkeit die Wochendifferenz vom Tag der Geburt zum errechneten Geburtstermin vom postnatalen Untersuchungsalter in Wochen subtrahiert wird (Hellbrügge 1978). Variiert der Tag der Geburt nur um 1 - 2 Wochen vom errechneten Geburtstermin, kann diese Differenz vernachlässigt werden. Das korrigierte postnatale chronologische Alter soll in ganzen Monaten angegeben werden und wird gegebenenfalls auf- oder abgerundet, um einen Vergleich mit den monatlichen Entwicklungsstufen zu ermöglichen. Hellbrügge empfiehlt, die Überprüfung der monatlichen Entwicklungsstufen mit leichten Aufgaben eines Anforderungsniveaus von mindestens einem Monat vor dem korrigierten postnatalen chronologischen Alter zu beginnen (Hellbrügge 1978). Werden diese Einstiegsaufgaben gelöst, soll die Testung mit einer schwierigeren Aufgabe fortgesetzt und so lange durchgeführt werden, bis eine Aufgabe in der jeweiligen Kategorie nicht mehr bewältigt werden kann. Das Entwicklungsalter wird dann in der Monatsstufe angegeben, in der die letzte Aufgabe vollständig durchgeführt werden konnte. Werden die Einstiegsaufgaben nicht gelöst, wird die Testung mit niedrigeren Aufgaben fortgesetzt (Hellbrügge 1978). Prinzipiell wird ein Untersuchungsablauf von Aufgaben niedriger Entwicklungsstufen zu Aufgaben höherer Entwicklungsstufen empfohlen.

## 4 Ziele der Arbeit

Seit 1990 hat sich die Säuglingssterblichkeitsrate in Deutschland halbiert (Robert-Koch-Institut 2015). Dabei stieg in den letzten 25 Jahren der Anteil Frühgeborener unter 2500 g Geburtsgewicht an der Gesamtzahl Lebendgeborener. Ebenso stieg der prozentuale Anteil Frühgeborener unter 1500 g Geburtsgewicht (AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH 2015). Die Anforderungen an die bildgebende Diagnostik bei diesem fragilen Patientengut sind groß und bedürfen einer spezialisierten technischen Unterstützung. In der Vergangenheit war die MRT bei Frühgeborenen nur bedingt möglich, da das Risiko der raschen Auskühlung und damit einer Verschlechterung der Vitalwerte bestand. Zudem waren Transport und Überwachungsbedingungen im Standard-MRT für Früh- und Neugeborene wenig geeignet.

Der MR-kompatible Inkubator ermöglicht den sicheren Transport von der Neonatologie zur MRT-Einheit und eine MRT-Untersuchung mit konstantem Raumklima für Früh- und Neugeborene bis 4500 g Körpergewicht. Eine spezielle 8-Kanal-Kopfspule soll außerdem die Bildqualität bei Schädel-MRT-Untersuchungen positiv beeinflussen. Gegenwärtig sind in Deutschland nur vier MR-kompatible Inkubatoren im Einsatz und die Datenlage zu den praktischen Erfahrungen noch gering. Die Evaluation der MRT unter Verwendung des MR-kompatiblen Inkubators soll ein Teilziel dieser retrospektiven Studie sein und folgende Fragen klären:

1. Sind das Signal-To-Noise-Ratio und das Contrast-To-Noise-Ratio bei MRT-Untersuchungen des Schädels unter Verwendung des MR-Inkubators signifikant höher als bei MRT-Untersuchungen ohne MR-Inkubator?
2. Ist die subjektive Bildqualität der MRT-Untersuchungen mit MR-Inkubator höher als bei MRT-Untersuchungen ohne MR-Inkubator?
3. Treten Bewegungsartefakte unter Verwendung des MR-Inkubators häufiger auf? Schränken vorkommende Bewegungsartefakte die Beurteilbarkeit der MR-Bildgebung relevant ein?
4. Zeigen Magnetresonanztomografien des Schädels mit MR-Inkubator häufiger diagnostische Zusatzbefunde, die in einer vorangegangenen transfontanellären Sonografie nicht beschrieben wurden?
5. Ist die Untersuchungsdauer unter Verwendung des MR-Inkubators geringer als in der MRT ohne MR-Inkubator?

Eine Schädel-MRT zum errechneten Geburtstermin (ET) wird meist bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder als Verlaufskontrolle bei vorbekannter Hirnpathologie durchgeführt. Damit können hirmorphologische Veränderungen, die der transfontanellären Sonografie entgehen, frühzeitig erkannt und entsprechend therapiert werden. Kidokoro et al. entwickelten einen Score, um die MR-morphologische Hirnabnormität zum ET objektiv zu klassifizieren und Vergleiche zu ermöglichen (Kidokoro et al. 2013). Prognosen hinsichtlich der zu erwartenden Entwicklung anhand einer Schädel-MRT zum ET werden widersprüchlich diskutiert (Setänen et al. 2014, Manuck et al. 2014, Massaro 2015). Ob mithilfe der Schädel-MRT prognostische Aussagen möglich sind, ist Gegenstand aktueller Forschung und auch Teilziel der vorliegenden Arbeit:

6. Ist eine erhebliche globale Hirnabnormität gemäß Kidokoro et al. mit bestimmten perinatalen Risikofaktoren oder typischen Morbiditäten Frühgeborener assoziiert?
7. Ist eine erhebliche globale Hirnabnormität bei Patienten nach stattgehabter postnataler Intubation, Sauerstoffsupplementation und CPAP-Atemunterstützung häufiger vorhanden? Ist eine erhebliche globale Hirnabnormität mit einer längeren Beatmungsdauer assoziiert?

Die MFED ist ein entwicklungspsychologisches Testverfahren, das bereits im ersten Lebensjahr durchgeführt werden kann. Am Universitätsklinikum Jena wird die MFED im Rahmen der Nachsorgetermine im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) bei Säuglingen mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsdefizite angewandt. Inwieweit die morphologische Hirnabnormität in den MR-Untersuchungen mit den Testergebnissen der MFED im ersten Lebensjahr und der körperlichen Entwicklung korrelieren, soll als weiteres Studienziel mithilfe folgender Fragen überprüft werden:

8. Ist eine erhebliche globale Hirnabnormität mit perzentilenflüchtiger, körperlicher Entwicklung bis zum Alter von 6 Monaten assoziiert?
9. Korreliert die globale Hirnabnormität mit dem Ergebnis der MFED innerhalb des ersten Lebensjahres?

## 5 Methodik

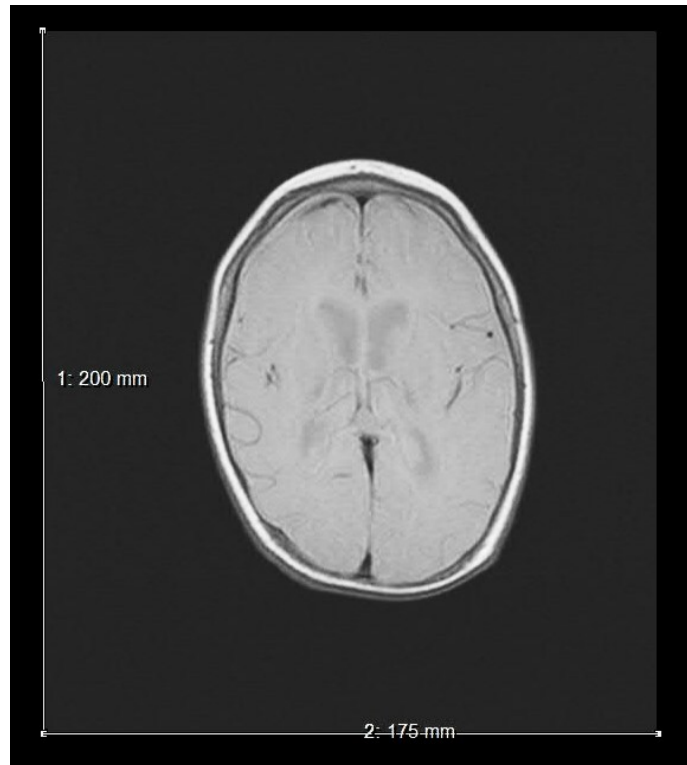
### 5.1 Patienten

Die Patientenselektion erfolgte mithilfe einer Suchanfrage im Radiologieinformationssystem (RIS) nach abgeschlossenen Schädel-MRT-Untersuchungen am Universitätsklinikum Jena zwischen 01.01.2013 und 31.12.2015. Ein weiteres Suchkriterium war ein Untersuchungsalter von  $\leq 6$  Monaten.

Insgesamt wurden 162 Schädel-MRT-Untersuchungen bei 125 Patienten im angefragten Zeitraum durchgeführt. Wenn Patienten im Studienzeitraum mehr als eine Schädel-MRT-Untersuchung erhalten hatten, wurden sie ebenfalls berücksichtigt. Für die Evaluationsanalysen waren aber nicht alle MRT-Untersuchungen geeignet, da die MRT-Untersuchungsprotokolle je nach Untersuchungsindikation und klinischem Zustand der Patienten variierten. Die Bestimmung der objektiven und subjektiven Bildqualität sollte bei möglichst ähnlichen MRT-Untersuchungsprotokollen durchgeführt werden. Deshalb war das Vorhandensein der vier häufigsten Standardsequenzen ein Einschlusskriterium: PD TSE transversal (entsprach dem 1. Echo der TSE Triple Sequenz) und T2 TSE transversal (entsprach dem 3. Echo der TSE Triple Sequenz), T2 TSE sagittal und T1 SE transversal. Ausschlusskriterium war das Fehlen von mindestens einer dieser Standardsequenzen ( $n = 62$ ). Insgesamt konnten 100 MRT-Untersuchungen von 79 Patienten eingeschlossen werden. Davon waren 34 weiblichen (43,04 %) und 45 männlichen (56,96 %) Geschlechts. Das mediane Untersuchungsalter lag bei einem (korrigierten) postmenstruellen Alter von 41 Wochen (Range: 26 – 66 Wochen). Das korrigierte postmenstruelle Alter wurde bei Frühgeborenen mit folgender Formel bestimmt:

$$\textit{korrigiertes Alter} = \textit{postnatales Alter (in Wochen)} - (40 - \textit{Gestationsalter zur Geburt}).$$

Die MRTs wurden an 1,5 Tesla MRT-Geräten der Firma Siemens (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt: MAGNETOM Sonata, MAGNETOM Symphony und MAGNETOM Avanto. Für jede der vier Standardsequenzen wurden die folgenden Sequenzparameter dokumentiert: Schichtdicke, Repetitionszeit, Echozeit, Flipwinkel, Schichtabstand, Field-Of-View und Matrix. Sie konnten am linken Bildschirmrand bei Aufruf der Sequenzen im RIS-PACS abgelesen werden.



**Abbildung 1**  
**Messung des Field-Of-Views**

Das FOV wurde bestimmt, indem je Sequenz die Länge und Breite eines Einzelbildes im RIS-PACS vermessen wurde (Abbildung 1).

Mithilfe des RIS-PACS wurden die Untersuchungsfragestellungen, die MRT-Befunde und die Gesamtdauer der MRT-Untersuchungen erfasst. Wurden innerhalb einer MRT-Untersuchungssitzung über den Schädel hinausgehende Regionen abgebildet, wurde dies entsprechend vermerkt. Weiterhin wurde dokumentiert, ob die MRT-Untersuchungen unter Verwendung des MR-kompatiblen Inkubators stattfanden und ob diese in Narkose, Sedierung oder in „feed-and-wrap“ Technik durchgeführt wurden. Während den meisten MRT ohne MRcl eine Narkoseeinleitung vorausging, wurden die Patienten mit MRcl vor der Untersuchung gefüttert und erhielten MiniMuffs® als Gehörschutz. Unruhige Säuglinge erhielten zusätzlich einige Tropfen Glucoselösung 5% oral oder wurden sediert. Der Sedierungswirkstoff und -dosierung zur MRT-Untersuchung wurde den Patientenakten entnommen. Unter Verwendung des MRcl wurde die zugehörige Kopfspule des MRcl verwendet und ohne MRcl eine Kniespule. Fand eine Sonografie durch die offene Fontanelle  $\leq 7$  Tage vor der Schädel-MRT-Untersuchung statt, wurde der sonografische Befund ebenfalls dokumentiert.

Mithilfe des SAP und ambulanter sowie stationärer Archivakten des Uniklinikums Jena wurden perinatale Komplikationen und das Vorhandensein einer abgeschlossenen

Lungenreifeinduktion ergänzt. Typische Morbiditäten Frühgeborener wurden den kodierten Diagnosen innerhalb des postnatalen stationären Aufenthaltes entnommen (Atemnotsyndrom, Persistierendes Foramen Ovale, Bronchopulmonale Dysplasie, Persistierender Ductus Arteriosus Botalli, Retinopathia Praematurorum, Intraventrikuläre Hämorrhagie, Periventrikuläre Leukomalazie, Nekrotisierende Enterokolitis, Neugeboreneninfektion). Ob und wie lange eine postnatale Intubation, postnataler Sauerstoffbedarf und CPAP-Atemunterstützung bestand, wurde in den Patientenkurven abgelesen.

Anhand der abgeschlossenen Schwangerschaftswochen wurden die Patienten in Reifgeborene (Gestationsalter 37 - 42 Wochen) sowie Frühgeborene (Gestationsalter < 37 Wochen) unterteilt. Körpergewicht, Größe und Kopfumfang zum Geburtstermin wurden dokumentiert und deren altersabhängigen Perzentilen nach Voigt et al. bestimmt (Voigt et al. 2014). Die Patienten wurden als perzentilenflüchtig bezeichnet, wenn ihre Werte unterhalb der 3. Perzentile oder oberhalb der 97. Perzentile lagen. Zum Wiedervorstellungstermin im Alter von 3 und 6 Monaten sowie zum Untersuchungszeitpunkt wurden ebenfalls die Körpermaße dokumentiert und die altersabhängigen Perzentilen bestimmt (Robert-Koch-Institut 2015). Daraus ergab sich eine Gruppierung in perzentilengerechtes ( $\geq 3.$  Perzentile;  $\leq 97.$  Perzentile) und perzentilenflüchtiges Wachstum ( $< 3.$  Perzentile;  $> 97.$  Perzentile). Fand innerhalb des ersten Lebensjahres ein Vorstellungstermin zur MFED bei der Heilpädagogin des Universitätsklinikums Jena statt, wurden diese Befunde ebenfalls dokumentiert.

Es wurde ein Formular zur Entbindung der Schweigepflicht für den weiterbehandelnden Arzt erstellt, um fehlende Körpermaße der Patienten nachtragen zu können. Dieses Formular wurde von den Eltern ausgefüllt, insofern sie einen Nachsorgetermin in den Einrichtungen des Universitätsklinikums Jena wahrgenommen hatten. Später wurde die Nachfrage bei den weiterbehandelnden Ärzten und die Entbindung der ärztlichen Schweigepflicht nicht notwendig, da bei diesen Patienten keine fehlenden Werte in der Dokumentation zu verzeichnen waren. Die Zustimmung des Ethikrats der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena zur Durchführung dieser retrospektiven Studie „Untersuchungen zum Einsatz des MR-Inkubators zur Bildgebung bei Früh- und Neugeborenen“ erfolgte am 16.07.2015 unter dem Aktenzeichen 4488-07/15 und für das Amendement am 09.05.2017 unter dem Aktenzeichen 5120-03/17.

## 5.2 Berechnung des SNR und des CNR

In der vorliegenden Arbeit wurde das SNR im rechten medialen Thalamus und im rechten parietooccipitalen Marklager bei den vier Standardsequenzen berechnet. Die Abgrenzbarkeit dieser beiden anatomischen Regionen wurde als CNR ausgedrückt.

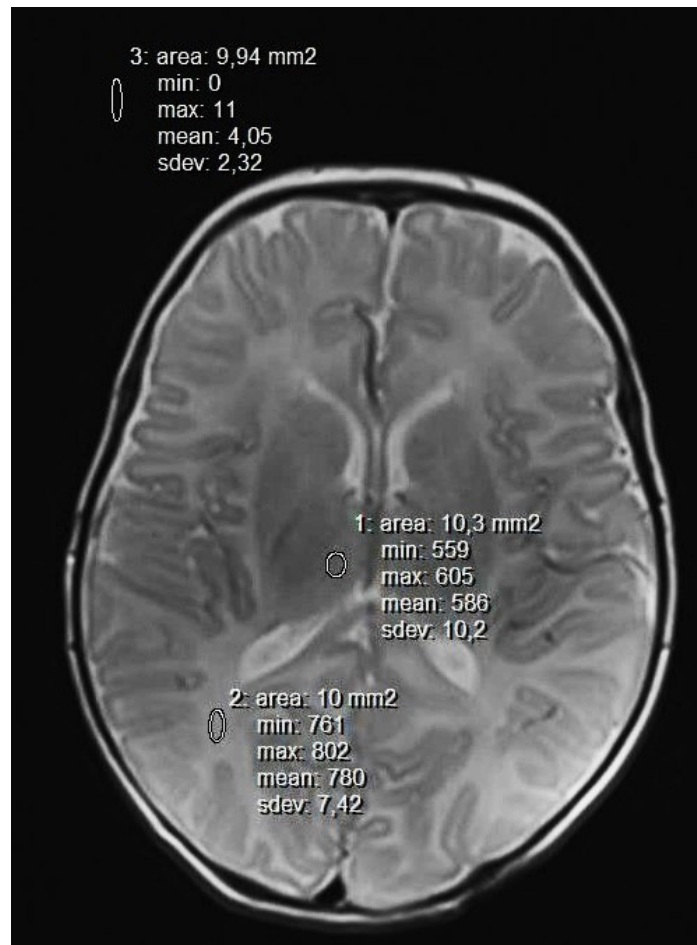
Zur Bestimmung des SNR wurden in allen vier Sequenzen elliptische „regions of interest“ (ROIs) der Größe  $10 \text{ mm}^2 \pm 0,5 \text{ mm}^2$  gezeichnet, die im rechten medialen Thalamus und im rechten parietooccipitalen Marklager platziert wurden. Adhoc wurde die mittlere Signalintensität SI („mean“, Abbildung 2, Punkt 1 und Punkt 2) im Bereich der ROI angezeigt. Eine weitere ROI der Größe  $10 \text{ mm}^2 \pm 0,5 \text{ mm}^2$  wurde außerhalb des Schädels platziert, um die Standardabweichung des Hintergrundrauschens („sdev“, Abbildung 2, Punkt 3) anzuzeigen.

Aus diesen Messwerten wurde das SNR für den rechten medialen Thalamus (SNR T) und für das rechtsseitige parietooccipitale Marklager (SNR WM) berechnet:

$$SNR T = \frac{mean SI T}{sdev}$$
$$SNR WM = \frac{mean SI WM}{sdev}.$$

Für die Messungen in transversalen Sequenzen wurde die Schnittebene gewählt, in der sich die Thalami maximal ausgedehnt darstellten (Abbildung 2).



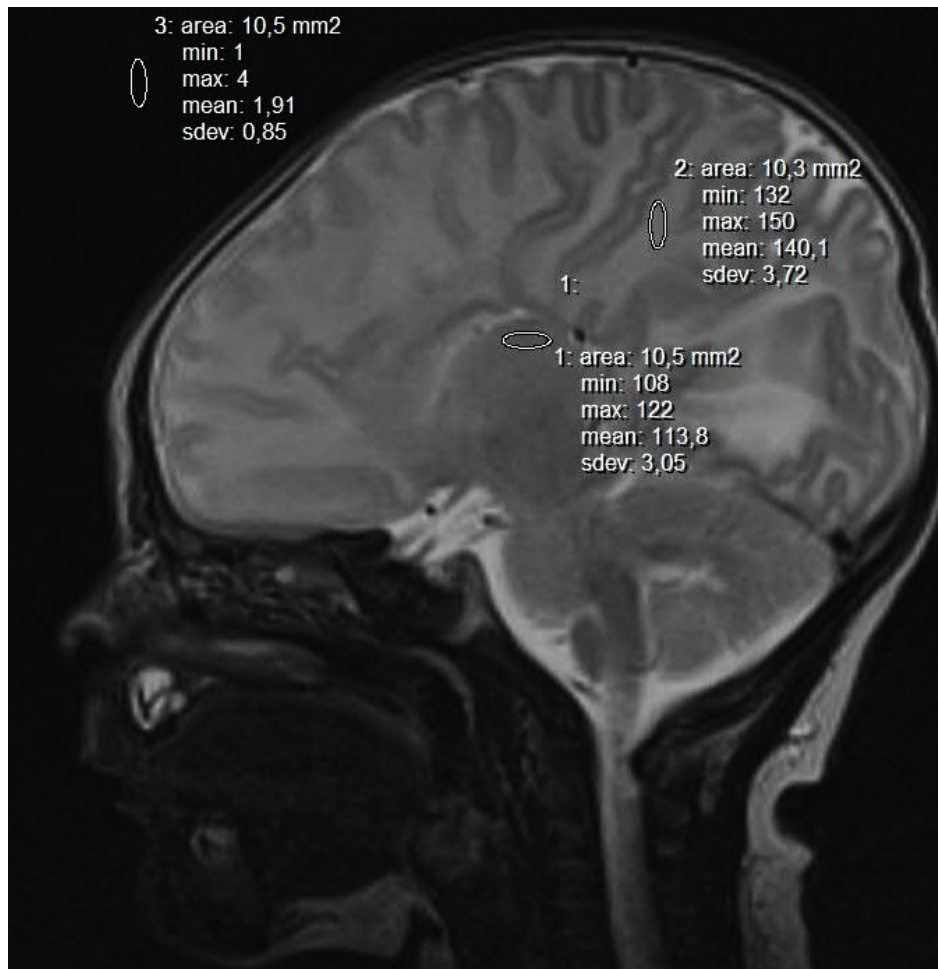


**Abbildung 2**  
**Platzierung der ROI in T2 TSE transversal**

Die sagittale Schnittebene wurde so gewählt, dass die gezeichnete ROI im Thalamus der transversalen Sequenz gekreuzt wurde. An diesem Kreuzungspunkt wurde in der sagittalen Sequenz die ROI des medialen rechten Thalamus gezeichnet (Abbildung 3). Waren der rechte mediale Thalamus oder das rechte parietooccipitale Marklager in den gewählten Schichten bildmorphologisch pathologisch verändert, wurde entweder in einer benachbarten Schicht gemessen oder gar nicht.

Die Berechnung des CNR erfolgte unter Verwendung der vorher ermittelten SNRs mit der Formel:

$$CNR = |SNR T - SNR WM|.$$



**Abbildung 3**  
Platzierung der ROI in T2 TSE sagittal

### 5.3 Einschätzung der subjektiven Bildqualität

Die Bewertung der subjektiven Bildqualität wurde von einem Kinderradiologen mit 25 Jahren Berufserfahrung und ohne Kenntnis, ob die MRT mit MR-kompatiblen Inkubator oder ohne stattfanden, durchgeführt.

Die subjektive Bildqualität wurde nach dem Vorbild der Studie von Sirin et al. (Sirin et al. 2013) anhand einer 5-stufigen Likert-Skala eingeschätzt (1 = nicht diagnostisch, 2 = schlecht aber teilweise diagnostisch, 3 = moderat, aber voll diagnostisch, 4 = gut, 5 = exzellent). Dabei wurde jede der vier Standardsequenzen einzeln bewertet.

Bewertungskriterien waren die diagnostische Qualität der Sequenz, die kortikomedulläre Differenzierung im Bereich des Sulcus centralis und des Sulcus temporalis, die Abgrenzbarkeit der Basalganglien und die Darstellungsqualität der Hirnstammmyelinisierung (Sirin et al. 2013).

#### **5.4 Bestimmung der Anzahl und Relevanz von Bewegungsartefakten**

Da Bewegungsartefakte maßgeblich zum subjektiven Qualitätsempfinden beitragen, wurden auch sie quantifiziert. So wurde die Anzahl der mit Bewegungsartefakten behafteten Sequenzen bestimmt und mit der Gesamtanzahl der durchgeführten Sequenzen ins Verhältnis gesetzt (Sirin et al. 2013). Bewegungsartefakte in einer MRT-Untersuchung sind häufig, beeinträchtigen aber nicht immer die diagnostische Aussagekraft. Daher empfahlen Sirin et al. auch die Relevanz der Bewegungsartefakte zu klassifizieren (1 = voll diagnostisch, 2 = relevante Bewegungsartefakte, aber noch diagnostisch, 3 = keine diagnostische Aussagekraft). Die Einschätzung des Ausmaßes der Bewegungsartefakte wurde von der Doktorandin vorgenommen; im Zweifelsfall erfolgte eine Bewertung gemeinsam mit dem erfahrenen Kinderradiologen.

#### **5.5 Vergleich mit der Sonografie durch die offene Fontanelle**

Um zu prüfen, ob die Schädel-MRTs bei den Patienten einen zusätzlichen Informationsgewinn lieferten, wurden die MRT-Befunde mit den Befunden der vorangegangenen transfontanellären Sonografie verglichen. Dabei durfte letztere nicht länger als 7 Tage zurückliegen. Ein Informationszuwachs durch die MRT-Untersuchung lag dann vor, wenn eine bisher nicht erfasste Pathologie im MRT-Befund beschrieben wurde. Es wurden zwei Gruppen gebildet: MRT-Untersuchungen mit und ohne MRcl, die hinsichtlich ihres Informationszuwachses verglichen wurden.

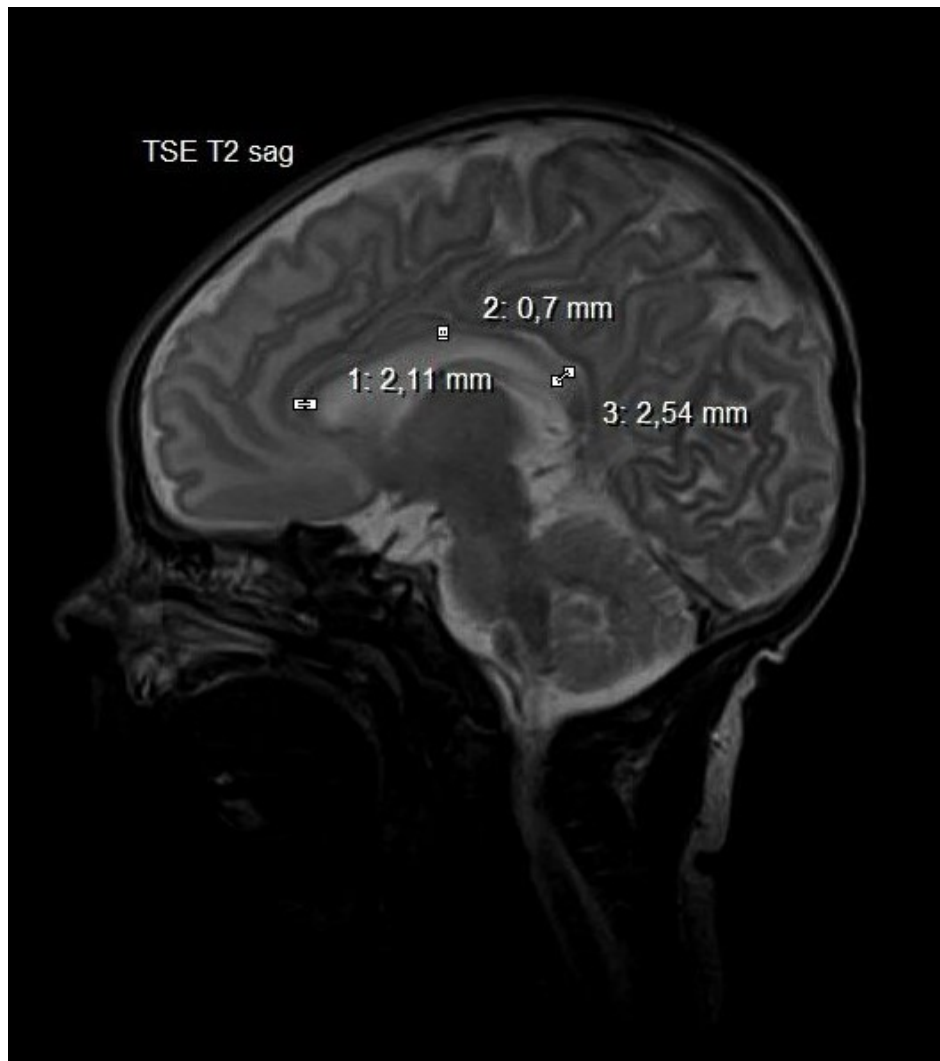
#### **5.6 Einteilung nach der MR-morphologischen Hirnabnormität**

Die morphologische Hirnabnormität in den Schädel-MRTs wurde anhand des Scores von Kidokoro et al. klassifiziert (Kidokoro et al. 2013). Dafür wurde die Hirnabnormität der weißen Substanz, der kortikalen grauen Substanz, der tiefliegenden grauen Substanz und des Cerebellums nach verschiedenen subjektiven und objektiven Kriterien beurteilt. Je höher die Punktzahl ausfiel, desto größer war die morphologische Abnormität der Hirnregion bzw. des globalen Cerebrums. Voraussetzung war ein postmenstruelles Untersuchungsalter der Patienten zwischen 37 Wochen und 42 Wochen. Wenn das postmenstruelle Alter zur MRT-Untersuchung kleiner als 40 Wochen war, wurden die altersabhängigen Größen gemäß den veröffentlichten Formeln von Kidokoro et al. korrigiert (Kidokoro et al. 2013).

### 5.6.1 Abnormität der weißen Substanz

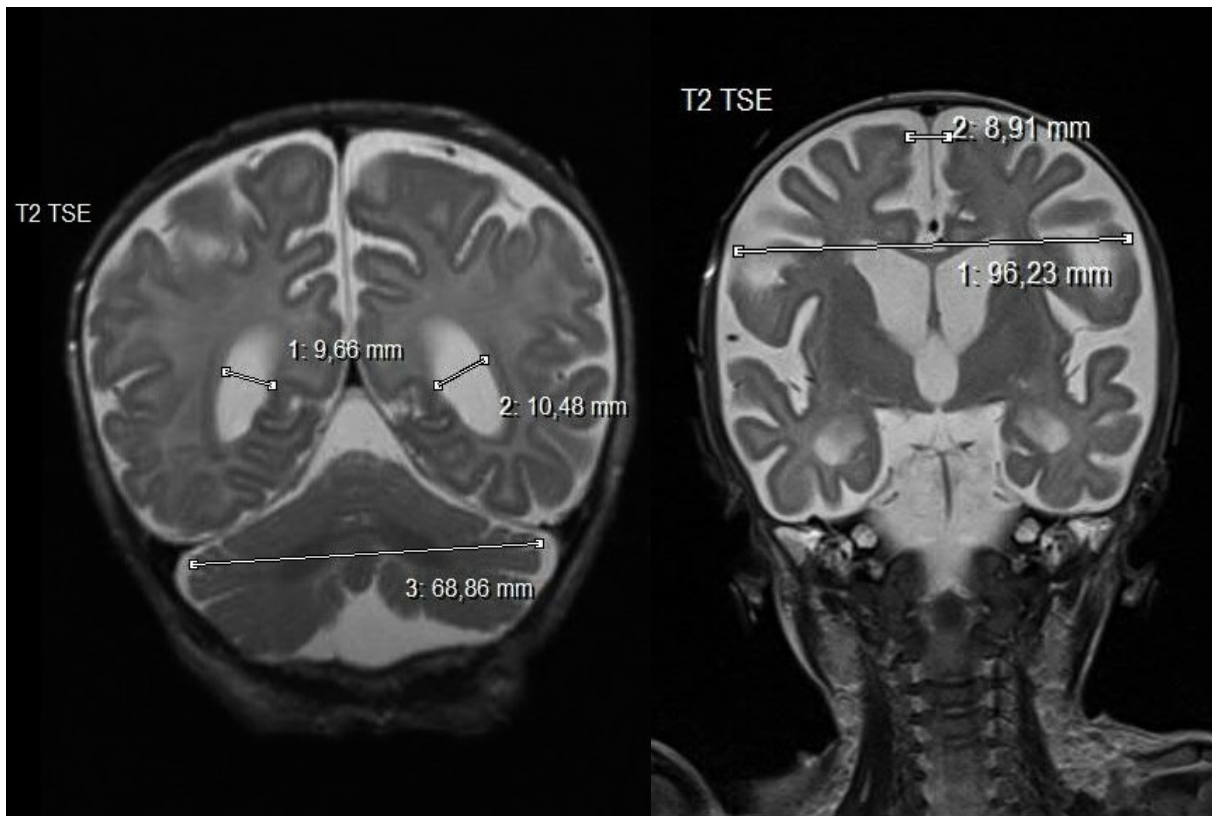
Zur Bestimmung der morphologischen Abnormität der weißen Substanz dienen die subjektiven Parameter zystische Läsionen, fokale Signalabnormitäten und verzögerte Myelinisierung (Tabelle 1).

Die objektiven Kriterien für die morphologische Abnormität in der weißen Substanz beinhalten die Dickenmessung des Corpus callosum (Abbildung 4), die in der mittleren sagittalen Schnittebene erfolgte.



**Abbildung 4**  
Messung des Corpus Callosum nach Kidokoro et al. 2013

Außerdem wurde die größtmögliche Weite der Seitenventrikel in einer koronaren Schnittebene bestimmt (Abbildung 5, Punkt 1 und 2), in der das Cerebellum im Durchmesser maximal ausgedehnt dargestellt war.



**Abbildung 5**

**Messungen in coronaren Schnittbildern nach Kidokoro et al. 2013**

**Links: Bestimmung des Ventrikeldiameters und des transcerebellären Durchmessers  
Rechts: Bestimmung der biparietalen Weite und des Interhemisphärenspalts**

Die biparietale Weite (BPW) wurde in einer koronaren Schnittebene bei Sichtbarkeit der Seitenventrikel, der Foramina interventriculares und des dritten Ventrikels auf Höhe der Seitenventrikeldächer gemessen. Da die biparietale Weite (BPW) vom Untersuchungsalter (UA, in Wochen) abhängt und mit steigendem Alter zunimmt, wurde die korrigierte biparietale Weite (cBPW) mit folgender Formel berechnet (Kidokoro et al. 2013):

$$cBPW = BPW + \left( \frac{1,4 \text{ mm}}{\text{Woche}} \times (40 - UA) \right).$$

**Tabelle 1**  
**Hirnabnormität der weißen Substanz nach Kidokoro et al. 2013**

Weißer Substanz	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Zystische Läsionen</b>	Keine	Fokal unilateral	Fokal bilateral	Extensiv unilateral	Extensiv bilateral
<b>Fokale Signalabnormitäten</b>	Keine	Fokal punktuell	Extensiv punktuell	Linear	
<b>Verzögerte Myelinisierung</b>	PLIC und Corona radiata myelinisiert	Nur PLIC myelinisiert	Minimal myelinisiert (kein PLIC)		
<b>Verschmälerung des Corpus Callosum</b>	Keine	Genu/Corpus < 1,3 mm oder Splenium < 2 mm	Genu/Corpus < 1,3 mm und Splenium < 2 mm		
<b>Erweiterte Seitenventrikel (Ventrikeldiameter)</b>	Bilateral < 7,5 mm	Unilateral 7,5 - 10 mm	Bilateral 7,5 - 10 mm oder Unilateral > 10 mm	Bilateral > 10 mm	
<b>Volumenreduktion (Biparietale Weite)</b>	> 77 mm	72 - 77 mm	67 - 72 mm	< 67 mm	

Abk.: PLIC = posterior limb internal capsule

### 5.6.2 Abnormität der kortikalen grauen Substanz

Subjektive Kriterien zur Bestimmung der morphologischen Abnormität der kortikalen grauen Substanz waren das Vorhandensein von Signalabnormitäten und Reife der Gyrierung. Objektiver Parameter war die Weite des Interhemisphärenspalts, die im selben Bildausschnitt wie die biparietale Weite gemessen wurde (Tabelle 2).

**Tabelle 2**  
**Hirnabnormität der kortikalen grauen Substanz nach Kidokoro et al. 2013**

Kortikale graue Substanz	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Signalabnormitäten</b>	Keine	Fokal unilateral	Fokal bilateral	Extensiv unilateral	Extensiv bilateral
<b>Reife der Gyrierung</b>	Verzögerung < 2 Wo.	Verzögerung 2 – 4 Wo.	Verzögerung > 4 Wo.		
<b>Vergrößerter extrazerebraler Raum (Interhemisphären-distanz)</b>	< 4 mm	4 – 5 mm	5 – 6 mm	> 6 mm	

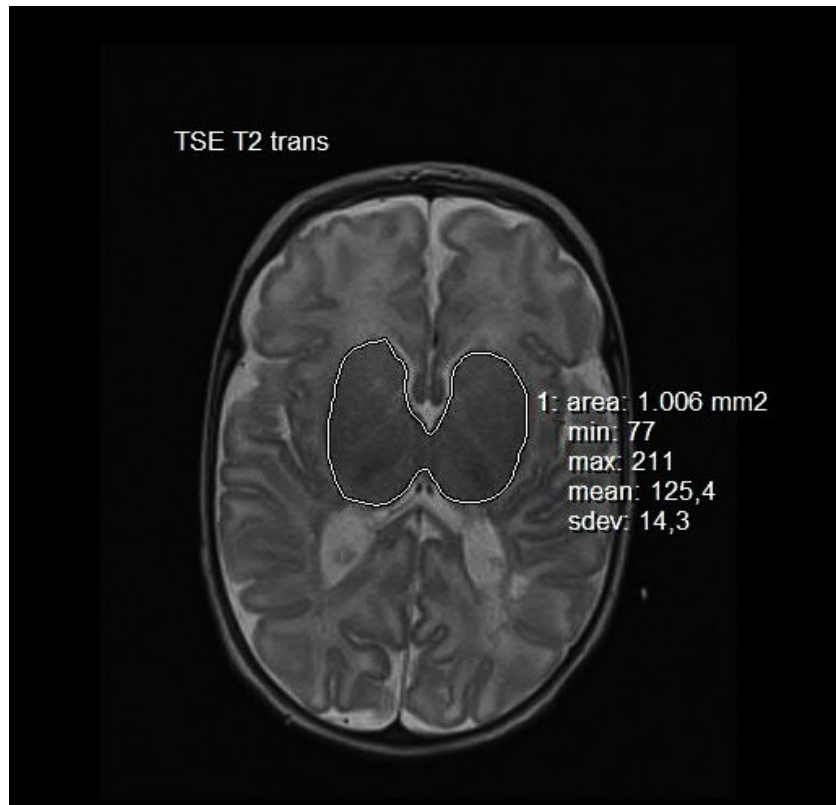
Abk.: Wo. = Wochen

### 5.6.3 Abnormität der tiefliegenden grauen Substanz

Subjektives Kriterium war das Vorhandensein von Signalabnormitäten in der tief liegenden grauen Substanz (Tabelle 3). Als objektiver Parameter diente die Bestimmung der Fläche der tiefliegenden grauen Substanz (deep grey matter area - DGMA) in einer transversalen Schnittebene, in der sich die Thalami maximal ausgedehnt darstellten (Abbildung 6). Die Fläche erfasste neben den beiden Thalami in dieser Schnittebene auch Putamen und Pallidum sowie den Nucleus caudatus.

Da die Fläche vom Untersuchungsalter (UA, in Wochen) der Patienten abhängig ist und sich mit steigendem Alter vergrößert, wurde die korrigierte Fläche (cDGMA) mit folgender Formel bestimmt (Kidokoro et al. 2013):

$$cDGMA = DGMA + \left( \frac{0,26 \text{ cm}^2}{\text{Woche}} \times (40 - UA) \right).$$



**Abbildung 6**  
Bestimmung der deep gray matter area  
nach Kidokoro et al. 2013

**Tabelle 3**  
Hirnabnormität der tiefliegenden grauen Substanz nach Kidokoro et al. 2013

Tiefliegende graue Substanz	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Signalabnormitäten</b>	Keine	Fokal unilateral	Fokal bilateral	Extensiv unilateral	Extensiv bilateral
<b>Volumenreduktion (deep gray matter area)</b>	> 9,5 cm <sup>2</sup>	8,5 - 9,5 cm <sup>2</sup>	7,5 – 8,5 cm <sup>2</sup>	< 7,5 cm <sup>2</sup>	



### 5.6.4 Abnormität des Cerebellums

Subjektives Kriterium war das Vorhandensein von cerebellären Signalabnormitäten (Tabelle 4). Objektives Kriterium war die Messung des transcerebellären Diameters, der in derselben koronaren Schnittebene wie die Ventrikelweite gemessen wurde (Abbildung 5). Da der transcerebelläre Diameter (TCD) ebenfalls positiv mit dem Untersuchungsalter (UA, in Wochen) korreliert, wurde der korrigierte transcerebelläre Diameter (cTCD) mit folgender Formel bestimmt (Kidokoro et al. 2013):

$$cTCD = TCD + \left( \frac{0,83 \text{ mm}}{\text{Woche}} \times (40 - UA) \right).$$

**Tabelle 4**  
**Hirnabnormität des Cerebellums nach Kidokoro et al. 2013**

Cerebellum	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
<b>Signalabnormitäten</b>	Keine	Punktuell unilateral	Punktuell bilateral	Extensiv unilateral	Extensiv bilateral
<b>Volumenreduktion (Transcerebellärer Diameter)</b>	> 50 mm	47 – 50 mm	44 – 47 mm	< 44 mm	

### 5.6.5 Bestimmung der globalen morphologischen Hirnabnormität

Die globale morphologische Hirnabnormität wurde berechnet, indem die Scores der Abnormität der weißen Substanz, der kortikalen grauen Substanz, der tiefliegenden grauen Substanz und des Cerebellums addiert wurden (Tabelle 5). Je nach Gesamtsumme wurde die globale Hirnabnormität in „keine“, „milde“, „moderate“ oder „erhebliche“ Abnormität eingeteilt (Kidokoro et al. 2013).

**Tabelle 5**  
**Globale Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013**

Globale Hirnabnormität	Keine Abnormität	Milde Abnormität	Moderate Abnormität	Erhebliche Abnormität
Summe aller Teilkriterien	0 - 3	4 - 7	8 - 11	> 11

### **5.6.6 Einteilung nach der Münchner funktionellen Entwicklungsdiagnostik**

Die MFED für das erste Lebensjahr wurde bei Säuglingen durchgeführt, die ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsdefizite hatten oder im Rahmen der zweiten Frühgeborenen-Nachuntersuchung vorgestellt wurden. Eine speziell ausgebildete Heilpädagogin am Universitätsklinikum Jena führte die MFED bei 25 Patienten dieser Studie durch. Der Untersuchungsablauf richtete sich nach den Empfehlungen von Hellbrügge et al. (Hellbrügge 1978). Wenn bei anderen Wiedervorstellungsterminen der Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres ein entsprechend ausführlicher Entwicklungsstatus dokumentiert wurde, erfolgte anhand dessen ebenfalls die Einordnung in die Kategorien der MFED. Abschließend wurde die Differenz zwischen dem biologischen Lebensalter und dem festgestellten Entwicklungsalter (in Monaten) berechnet und mit der globalen Hirnabnormalität nach Kidokoro et al. korreliert (Kidokoro et al. 2013).

### **5.7 Statistik**

Die Patientendaten wurden mithilfe von Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) in Tabellen dokumentiert und später in IBM SPSS Statistics Version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) übertragen sowie statistisch ausgewertet.

Da einige Patienten mehrfach untersucht wurden und sowohl in der Gruppe mit MRcl als auch in der Gruppe ohne MRcl berücksichtigt werden mussten, wurden linear gemischte Modelle für die Patientencharakteristik und die Auswertung der objektiven Bildqualität angewendet. Die je nach Sequenz variierenden Einstellungen (Schichtdicke, Repetitionszeit, Echozeit, Flipwinkel, Schichtabstand, Matrix und Field-Of-View) wurden als metrische Kovariaten einbezogen. Die verwendeten MRT-Geräte und der MR-Inkubator wurden als Randmittel deklariert, damit in der Auswertung gezeigt werden konnte, ob sie einen signifikanten Einfluss auf SNR oder CNR hatten. Dabei wurden funktionelle Zusammenhänge der metrischen Kovariaten und Randmittel in Bezug auf die abhängige Variable (SNR, CNR) berechnet. Mithilfe des Grundprinzips der Regression wurden die abhängigen Variablen so korrigiert, als wären die o.g. Kovariaten und Randmittel keine Einflussgrößen, d.h. alle MRT-Untersuchungen wären unter denselben Sequenzeinstellungen abgelaufen. Diese korrigierten abhängigen Variablen wurden dann als „geschätzte Mittelwerte“ ausgegeben. Die Auswertung der subjektiven Bildqualität erfolgte mit einer

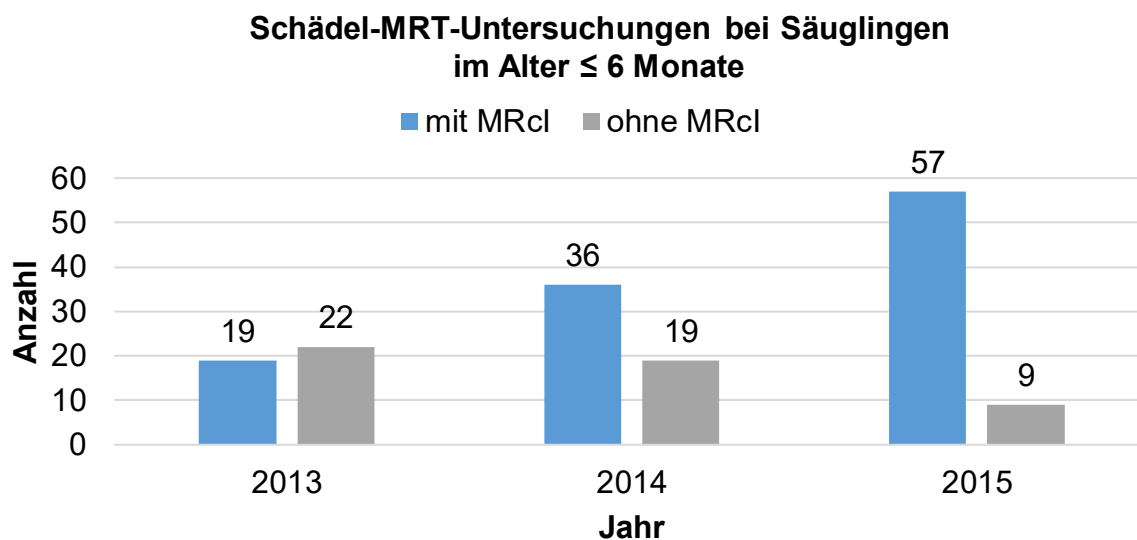
explorativen Datenanalyse im Gruppenvergleich mit und ohne MRcl. Das Risiko für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität wurde mit verallgemeinerten Schätzgleichungen berechnet. In den verallgemeinerten Schätzgleichungen wurde das binär-logistische Modell verwendet. Bewertungen  $\leq 2$  auf der Likert-Skala wurden als „nicht- oder nur teilweise diagnostisch“ und Bewertungen  $\geq 3$  als „voll diagnostisch“ kodiert. Zwischen diesen binären Variablen wurde das Risiko für nicht-diagnostische Bildqualität in jedem Kriterium der subjektiven Bildqualität berechnet und als OR ausgegeben. Ob Schädel-MRTs mit MRcl eine höhere Chance auf Informationszuwachs verglichen mit der Schädelsonografie haben, wurde ebenfalls mithilfe von ORs durch verallgemeinerte Schätzgleichungen ermittelt. Die Untersuchungsdauer wurde in beiden Gruppen mithilfe der linear gemischten Modelle auf Signifikanz geprüft.

Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben wurde zur Berechnung der Signifikanz zwischen der globalen Hirnabnormität und Lungenreifeinduktion, perinatalen Komplikationen, postnataler Intubation, Sauerstoffsupplementation, CPAP-Atemunterstützung und Körpermaßen zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten verwendet. Möglich war dieser Test, da dieses Subkollektiv keine Mehrfachuntersuchungen erhalten hatte. Weiterhin wurden Odds Ratios bestimmt, um perinatale Komplikationen, typische Morbiditäten Frühgeborener und Intubations-, Sauerstoffsupplementations- und CPAP-Anwendungsdauer als Risikofaktoren für eine erhebliche globale Hirnabnormität zu identifizieren. Die bivariate Korrelation der globalen Hirnabnormität und der MFED erfolgte mit dem Spearman-Test. Das Konfidenzintervall und das Signifikanzniveau lagen stets bei 95%.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patienten- und MRT-Untersuchungscharakteristik

Von 2013 – 2015 wurden 162 MRT-Untersuchungen des Schädels bei Säuglingen im korrigierten Alter von  $\leq 6$  Monaten durchgeführt. Wie Abbildung 7 zeigt, konnte sich die Anzahl der MRT-Untersuchungen unter Verwendung des MRcl von 2013 bis 2015 mehr als verdoppelt an. Die Anzahl der MRT-Untersuchungen ohne MRcl halbierte sich in diesem Zeitraum.



**Abbildung 7**  
**Jahrestrend der Schädel-MRT-Untersuchungen mit und ohne MR-Inkubator (MRcl)**

Von den dargestellten 162 MRT-Untersuchungen erfüllten 100 die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Punkt 5.1.). Bei diesen 100 MRT-Untersuchungen lag das mediane postmenstruelle Gestationsalter zum MRT-Untersuchungszeitpunkt bei korrigiert 41 Wochen (Range: 26 – 66 Wochen, mean 43,3 Wochen).

Insgesamt wurden 79 Patienten (45 männlich, 34 weiblich) in die Studie eingeschlossen. Bei 21 von 79 Patienten wurde die MRT-Untersuchung des Schädels wiederholt durchgeführt.

Diese 100 MRT-Untersuchungen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob sie unter Einsatz des MRcl ( $n = 76$ ) oder ohne MRcl ( $n = 24$ ) erfolgten. Erhielt ein Patient MRT-Untersuchungen sowohl mit als auch ohne MRcl, wurde er in beiden Gruppen berücksichtigt. In den statistischen Berechnungen wurde dieser mögliche intraindividuelle Effekt in den linear gemischten Modellen berücksichtigt.

**Tabelle 6**  
**Patientencharakteristik für die Evaluation des MRcl**

Patientencharakteristik	MRT mit MRcl n = 76	MRT ohne MRcl n = 24	Signifikanz p
Mittl. Gestationsalter zur Geburt [Wochen] ± SE	33,9 ± 0,6	37,1 ± 1,1	0,010
Mittl. Gestationsalter zur MRT [Wochen] ± SE	40,2 ± 0,8	53,1 ± 1,4	< 0,001
Mittl. Geburtsgewicht [Gramm] ± SE	2275 ± 140	2252 ± 254	0,936
Mittl. Untersuchungsgewicht [Gramm] ± SE	3243 ± 152	5939 ± 271	< 0,001
Narkose (%)	11 (14,5 %)	23 (95,8 %)	-
Sedierung (%)	53 (69,7 %)	1 (4,2 %)	-
„Feed-and-wrap“-Technik (%)	12 (15,8 %)	0 (0,0 %)	-
Schädelsonografie ≤ 7 Tage vor cMRT (%)	34 (44,7 %)	7 (29,2 %)	-
Zusätzliche Regionen zu cMRT untersucht (%)	13 (17,1 %)	5 (20,8 %)	-

Abk.: MRcl = MR-Inkubator, (c)MRT = (craniale) Magnetresonanztomografie, SE = Standardfehler

In Tabelle 6 wurden die Untersuchungen mit und ohne Anwendung des MRcl gegenübergestellt. Das mittlere Gestationsalter zur Geburt lag bei Untersuchungen mit MRcl signifikant niedriger als in der Gruppe ohne MRcl ( $p = 0,010$ ). Somit wird deutlich, dass vor allem Frühgeborene in der Gruppe mit MRcl untersucht wurden. Das mittlere postmenstruelle Untersuchungsalter unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant um ca. 13 Wochen ( $p < 0,001$ ). Dies zeigt ebenso den Vorteil des MRcl, der eine MRT in einem jüngeren Lebensalter ermöglicht hat. Dementsprechend lag auch das Untersuchungsgewicht in der Gruppe mit MRcl signifikant niedriger als in der Gruppe ohne MRcl ( $p < 0,001$ ). Weiterhin wurden die Untersuchungen ohne MRcl fast ausschließlich in Narkose durchgeführt (95,8 %), während mit MRcl die Mehrzahl der Untersuchungen in Sedierung erfolgten (69,7 %). Auch die MRT in „feed-and-wrap“-Technik war mit MRcl möglich und wurde in dieser Gruppe ähnlich oft wie die Narkose durchgeführt.

**Tabelle 7**  
**Anzahl der MR-Indikationen mit und ohne MRcl**

MR-Indikationen	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24
Asphyxie (%)	17 (22,4 %)	0 (0,0 %)
Hydrocephalus (%)	12 (15,8 %)	3 (12,5 %)
Malformation (%)	11 (14,5 %)	5 (20,8 %)
Hämorrhagie (%)	10 (13,2 %)	3 (12,5 %)
PVL (%)	10 (13,2 %)	1 (4,2 %)
Muskuläre Hypotonie (%)	5 (6,6 %)	2 (8,3 %)
Krampfanfall (%)	5 (6,6 %)	5 (20,8 %)
Infektion (%)	2 (2,6 %)	1 (4,2 %)
Cerebraler Infarkt (%)	2 (2,6 %)	1 (4,2 %)
Vigilanzminderung (%)	1 (1,3 %)	1 (4,2 %)
Raumforderung (%)	1 (1,3 %)	1 (4,2 %)
Prä-/Postoperativ (%)	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)

Abk.: MRcl = MR-Inkubator, PVL = Periventriculäre Leukomalazie

Die häufigste Indikation für die Schädel-MRT-Untersuchung mit MRcl war der Zustand nach einer perinatalen Asphyxie (Tabelle 7). Weitere häufige Indikationen der Untersuchungen mit MRcl waren die Beurteilung eines (meist posthämorrhagischen) Hydrocephalus (12/76; 15,8 %) und die Einschätzung von Hirnfehlbildungen (11/76; 14,5 %). Bei den Untersuchungen ohne MRcl stellten klinische Fragestellungen wie Zustand nach Krampfanfall (5/24; 20,8 %) und Fehlbildungen (5/24; 20,8 %) sowie Hydrocephalus (3/24; 12,5 %) und Hämorrhagie (3/24; 12,5 %) knapp die Hälfte der Indikationen dar. Eine Untersuchung ohne MRcl zur Beurteilung der Folgen einer perinatalen Asphyxie erfolgte in keinem Fall. Darüber hinaus wurde die MRT zur Beurteilung einer periventriculären Leukomalazie (PVL) mit MRcl (10/76; 13,2 %) häufiger durchgeführt als ohne MRcl (1/24; 4,2 %).

## 6.2 Objektive Bildqualität der Schädel-MRT mit und ohne MRcl

### 6.2.1 Sequenz PD TSE transversal

Die transversal akquirierte PD TSE T2-gewichtete Sequenz wurde mit folgenden mittleren Sequenzparametern aufgenommen: Schichtdicke 3,5 mm, Repetitionszeit 4247 ms, Echozeit 11,5 ms, Flipwinkel 161°, Schichtabstand 3,7 mm, Matrix 292 mm x 230 mm, FOV 169 mm x 134 mm. Anhand dieser mittleren Einstellungen wurden die SNRs und CNRs mithilfe der linear gemischten Modelle entsprechend modifiziert und miteinander vergleichbar gemacht.

**Tabelle 8**  
**Objektive Bildqualität in Sequenz PD TSE transversal**

PD TSE transversal	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	Signifikanz p
SNR medialer Thalamus	204,3 ± 15,0	150,2 ± 18,8	0,060
SNR parietooccipitales Marklager	214,0 ± 15,1	145,5 ± 19,0	0,019
CNR	14,7 ± 4,5	0,6 ± 5,7	0,103

Abk.: CNR = Contrast-To-Noise-Ratio, MRcl = MR-Inkubator, PD = proton density, SNR = Signal-To-Noise-Ratio, TSE = TurboSPINEcho

#### 6.2.1.1 SNR des medialen Thalamus

Die geschätzten Mittelwerte des SNR im medialen Thalamus lagen in der Gruppe mit MRcl bei  $SNR_T = 204,3 \pm 15,0$  und ohne MRcl bei  $SNR_T = 150,2 \pm 18,8$  (Tabelle 8). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,060$ ). Bei den Sequenzeinstellungen konnte ein signifikanter Einfluss der Variablen: Repetitionszeit ( $p < 0,001$ ), Echozeit ( $p < 0,001$ ), Schichtdicke ( $p = 0,031$ ) und Schichtabstand ( $p = 0,020$ ) auf die Höhe des SNR im Thalamus gezeigt werden. Weiterhin stellten die unterschiedlichen verwendeten MRT-Geräte eine signifikante Störvariable dar ( $p < 0,001$ ). Dabei war das SNR bei Verwendung des 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata signifikant höher als bei Einsatz des 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony ( $p = 0,002$ ) oder des 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto ( $p < 0,001$ ). Die Mehrzahl der MRTs ohne MRcl erfolgte unter Verwendung des 1,5 Tesla MAGNETOM Sonata (19/24), während die Mehrzahl der MRTs mit MRcl am 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto (68/76) durchgeführt wurden. Daher ist ein Einfluss des MRcl auf die Unterschiede des SNR zwischen den verschiedenen MRT-Geräten möglich.

### **6.2.1.2 SNR des parietooccipitalen Marklagers**

Im rechtsseitigen parietooccipitalen Marklager (White matter – WM) entsprach das mittlere geschätzte SNR in der Gruppe mit MRcl einem SNR WM =  $214,0 \pm 15,1$  und in der Gruppe ohne MRcl einem SNR WM =  $145,5 \pm 19,0$ . Das SNR WM in der Gruppe mit MRcl war signifikant höher ( $p = 0,019$ ). Bei den Sequenzeinstellungen zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Variablen: Repetitionszeit ( $p < 0,001$ ) und Echozeit ( $p < 0,001$ ). Ebenso war der Einfluss der verschiedenen 1,5 Tesla MRT-Geräte signifikant. So lieferte das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata signifikant höhere SNR als die Geräte 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony ( $p = 0,006$ ) und 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto ( $p < 0,001$ ). Die vergleichsweise hohen SNR-Werte erklären sich anhand der sequenztypischen Einstellungen, da bei PD-gewichteten Sequenzen charakteristisch hohe Repetitionszeiten mit gleichzeitig kurzen Echozeiten eingesetzt werden, die zu einer hohen Signalintensität führen.

### **6.2.1.3 CNR**

Der geschätzte Mittelwert des CNR lag in der Gruppe mit MRcl bei CNR =  $14,7 \pm 4,5$  und ohne MRcl bei CNR =  $0,6 \pm 5,7$ . Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz ( $p = 0,103$ ). Das CNR ist mathematisch als stets positive Größe definiert, weshalb der geschätzte Mittelwert des CNR ohne MRcl diskussionsbedürftig ist. Unter Beachtung des Standardfehlers wären negative Werte möglich. Durch die Anwendung der linear gemischten Modelle in der statistischen Auswertung hat eine Überkorrektur des CNR in der Gruppe ohne MRcl zugunsten der Gruppe mit MRcl stattgefunden. Jedoch konnte beim Vergleich der CNR zwischen den beiden Gruppen keine Signifikanz festgestellt werden ( $p = 0,103$ ). Weder die Sequenzeinstellungen noch die verschiedenen 1,5 Tesla MRT-Geräte zeigten einen signifikanten Einfluss auf das CNR.

## **6.2.2 Sequenz T2 TSE transversal**

In der transversalen T2-gewichteten TSE Sequenz wurden folgende mittlere Sequenzeinstellungen verwendet: Schichtdicke 3,5 mm, Repetitionszeit 4247 ms, Echozeit 130,9 ms, Flipwinkel  $161^\circ$ , Schichtabstand 3,7 mm, Matrix 289 mm x 229 mm, FOV 169 mm x 134 mm.



**Tabelle 9**  
**Objektive Bildqualität in Sequenz T2 TSE transversal**

T2 TSE transversal	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	Signifikanz p
SNR medialer Thalamus	117,2 ± 10,7	85,7 ± 14,2	0,141
SNR parietooccipitales Marklager	156,2 ± 13,0	98,9 ± 17,3	0,029
CNR	38,8 ± 4,2	13,0 ± 5,6	0,002

Abk.: CNR = Contrast-To-Noise-Ratio, MRcl = MR-Inkubator, SNR = Signal-To-Noise-Ratio, TSE = Turbospinecho

### 6.2.2.1 SNR des medialen Thalamus

Das mittlere geschätzte SNR lag in der Gruppe mit MRcl bei SNR T = 117,2 ± 10,7 und ohne MRcl bei SNR T = 85,7 ± 14,2 (Tabelle 9). Die deskriptive Überlegenheit in der Gruppe mit MRcl ergab keine statistische Signifikanz (p = 0,141). Bei den Sequenzeinstellungen hatten die Echozeit (p < 0,001), Länge und Breite der Matrix (p = 0,014; p = 0,029) sowie die Länge des FOV (p = 0,009) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR. Das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata zeigte eine signifikante Überlegenheit im SNR des medialen Thalamus gegenüber dem 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony (p < 0,001) sowie dem 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto (p < 0,001).

### 6.2.2.2 SNR des parietooccipitalen Marklagers

Das mittlere geschätzte SNR lag mit MRcl bei SNR WM = 156,2 ± 13,0 und ohne MRcl mit einem SNR WM = 98,9 ± 17,3 signifikant niedriger (p = 0,029). Dabei hatten Echozeit (p = 0,005), Länge und Breite der Matrix (p = 0,013; p = 0,023) sowie die Länge des FOV (p = 0,007) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR im parietooccipitalen Marklager. Das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata erzielte signifikant höhere SNR als das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony (p < 0,001) und das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto (p < 0,001).

### 6.2.2.3 CNR

Das mittlere geschätzte CNR lag in der Gruppe mit MRcl bei CNR = 38,8 ± 4,2 und somit signifikant höher (p = 0,002) als ohne MRcl (CNR = 13,0 ± 5,6).

Der Einfluss der verwendeten 1,5 Tesla MRT-Geräte war signifikant, wobei das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata signifikant höhere CNRs lieferte als das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony ( $p = 0,006$ ) und das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Avanto ( $p = 0,004$ ).

### 6.2.3 Sequenz T2 TSE sagittal

Die sagittal akquirierte T2-gewichtete TSE-Sequenz wurde mit folgenden mittleren Sequenzparametern aufgenommen: Schichtdicke 2,8 mm, Repetitionszeit 4495 ms, Echozeit 124 ms, Flipwinkel  $166^\circ$ , Schichtabstand 2,9 mm, Matrix 269 mm x 218 mm, FOV 186 mm x 150 mm.

**Tabelle 10**  
**Objektive Bildqualität in Sequenz T2 TSE sagittal**

T2 TSE sagittal	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	Signifikanz p
SNR medialer Thalamus	87,5 ± 8,3	37,9 ± 11,7	0,005
SNR parietooccipitales Marklager	121,9 ± 11,2	36,9 ± 15,9	< 0,001
CNR	35,6 ± 4,3	-1,5 ± 6,2	< 0,001

Abk.: CNR = Contrast-To-Noise-Ratio, MRcl = MR-Inkubator, SNR = Signal-To-Noise-Ratio, TSE = Turbospinecho

#### 6.2.3.1 SNR des medialen Thalamus

In der Gruppe mit MRcl lag das mittlere geschätzte SNR im medialen Thalamus bei  $SNR T = 87,5 \pm 8,3$  und war damit signifikant höher ( $p = 0,005$ ) als in der Gruppe ohne MRcl ( $SNR T = 37,9 \pm 11,7$ ). Bei den Sequenzeinstellungen zeigte die Echozeit ( $p = 0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR im medialen Thalamus (Tabelle 10). Der Einfluss der verwendeten MRT-Geräte war statistisch nicht signifikant.

#### 6.2.3.2 SNR des parietooccipitalen Marklagers

Das mittlere geschätzte SNR des parietooccipitalen Marklagers war in der Gruppe mit MRcl ( $SNR WM = 121,9 \pm 11,2$ ) signifikant höher als ohne MRcl ( $SNR WM = 36,9 \pm 15,9$ ;  $p < 0,001$ ). Dabei zeigte die Echozeit ( $p = 0,001$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR. Die verwendeten MRT-Geräte hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Die Sequenzeinstellungen von T2 TSE sagittal zeigten im Mittelwert einen Trend zu einer höheren Repetitionszeit (4495 ms vs. 4247 ms) sowie einem größeren FOV (186 mm x 150 mm vs. 169 mm x 134 mm) und einer leichtgradig niedrigeren Echozeit (124,0 ms vs. 130,9 ms) sowie einer kleineren Matrix (269 mm x 218 mm vs. 289 mm x 229 mm) als die Sequenzeinstellungen von T2 TSE transversal.

### 6.2.3.3 CNR

Beim Vergleich des CNR zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Gruppe mit MRcl (CNR =  $35,6 \pm 4,3$ ) gegenüber der Gruppe ohne MRcl (CNR =  $-1,5 \pm 6,2$ ,  $p < 0,001$ ). Die Negativität des geschätzten Mittelwertes ohne MRcl ergab sich wahrscheinlich durch eine Überkorrektur aufgrund der linear gemischten Modelle und durch einen zu geringen Unterschied der gemessenen Signalintensitäten (graue Substanz vs. weiße Substanz). Die Sequenzeinstellungen Echozeit ( $p = 0,009$ ) und Flipwinkel ( $p = 0,014$ ) hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Höhe des CNR. Es konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der verwendeten MRT-Geräte auf das CNR festgestellt werden.

### 6.2.4 Sequenz T1 SE transversal

Die transversale T1-gewichtete SE Sequenz wurde mit folgenden mittleren Sequenzeinstellungen aufgenommen: Schichtdicke 3,5 mm, Repetitionszeit 500 ms, Echozeit 10,4 ms, Flipwinkel  $85,9^\circ$ , Schichtabstand 3,6 mm, Matrix 488 mm x 387 mm, FOV 175 mm x 138 mm.

**Tabelle 11**  
**Objektive Bildqualität in Sequenz T1 SE transversal**

T1 SE transversal	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	Signifikanz p
SNR medialer Thalamus	$81,7 \pm 15,0$	$55,6 \pm 13,8$	0,197
SNR parietooccipitales Marklager	$71,5 \pm 12,4$	$47,7 \pm 11,4$	0,155
CNR	$10,0 \pm 3,3$	$7,0 \pm 3,1$	0,513

Abk.: CNR = Contrast-To-Noise-Ratio, MRcl = MR-Inkubator, SNR = Signal-To-Noise-Ratio, SE = Spinecho

#### **6.2.4.1 SNR des medialen Thalamus**

Zwischen dem mittleren geschätzten SNR in der Gruppe mit MRcl ( $\text{SNR T} = 81,7 \pm 15,0$ ) und dem der Gruppe ohne MRcl ( $\text{SNR T} = 55,6 \pm 13,8$ ;  $p = 0,197$ ) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 11). Weder die Sequenzeinstellungen noch die verwendeten MRT-Geräte hatten einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR im medialen Thalamus.

#### **6.2.4.2 SNR des parietooccipitalen Marklagers**

Die geschätzten Mittelwerte des SNR im parietooccipitalen Marklager lagen in der Gruppe mit MRcl bei  $\text{SNR WM} = 71,5 \pm 12,4$  und ohne MRcl bei  $\text{SNR WM} = 47,7 \pm 11,4$ . Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,155$ ). Die Sequenzeinstellungen zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Höhe des SNR im parietooccipitalen Marklager. Bei den verwendeten MRT-Geräten erzielte das 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Sonata gegenüber dem 1,5 Tesla Siemens MAGNETOM Symphony ( $p = 0,048$ ) signifikant höhere SNRs.

#### **6.2.4.3 CNR**

Das mittlere geschätzte CNR ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit MRcl ( $\text{CNR} = 10,0 \pm 3,3$ ) und ohne MRcl ( $\text{CNR} = 7,0 \pm 3,1$ ,  $p = 0,512$ ). Es konnte weder ein signifikanter Einfluss der Sequenzeinstellungen noch der verwendeten MRT-Geräte auf die Höhe des CNR festgestellt werden.

## **6.3 Subjektive Bildqualität der Schädel-MRT mit und ohne MRcl**

### **6.3.1 Sequenz PD TSE transversal**

Die mediane diagnostische Qualität in der Sequenz PD TSE transversal wurde in der Gruppe mit MRcl mit 2 ( $\hat{=}$  schlecht aber teilweise diagnostisch) und ohne MRcl mit 4 ( $\hat{=}$  sehr gut) auf der Likert-Skala (siehe 5.3.) bemessen. Die kortikomedulläre Differenzierung im Bereich der Sulci temporalis und centralis sowie die Abgrenzbarkeit der Basalganglien wurden in der Gruppe mit MRcl im Median mit 2 ( $\hat{=}$  schlecht aber teilweise diagnostisch) und ohne MRcl im Median mit 4 ( $\hat{=}$  sehr gut) bewertet. Die Darstellung der Hirnstammmyelinisierung unterschied sich von den anderen Ergebnissen. Dabei erreichte die Gruppe mit MRcl eine mediane Bewertung von 2 ( $\hat{=}$  schlecht aber teilweise diagnostisch) und ohne MRcl von 3 ( $\hat{=}$  moderat aber voll diagnostisch).

In Tabelle 12 ist die Anzahl der MR-Untersuchungen aufgeführt, die eine Bewertung von  $\leq 2$  auf der Likert-Skala erhielten und damit eine nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität aufwiesen. Um das Risiko einer nicht- oder nur teilweise diagnostischen Bildqualität bei MR-Untersuchungen mit MRcl anzugeben, wurde das OR berechnet. Da Patienten mit mehreren Untersuchungen sowohl in der Gruppe mit als auch ohne MRcl vorkamen, konnte das OR nicht anhand der absoluten Häufigkeiten berechnet werden. Stattdessen wurde die Option einer binär-logistischen (nicht- oder nur teilweise diagnostisch vs. voll diagnostisch) Schätzgleichung im SPSS genutzt, die die Effekte einer mehrfachen Bewertung eines Patienten und dessen Vorkommen in beiden Gruppen berücksichtigen konnte.

In allen Kriterien zur subjektiven Bildqualität ergab das OR eine erhöhte Quote und damit ein erhöhtes Risiko für nicht diagnostische oder nur teilweise diagnostische Bildqualität in der Gruppe mit MRcl. Wie in Tabelle 12 dargestellt, war das Risiko für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität in der Gruppe mit MRcl bei den einzelnen Kriterien zwischen 4,11-fach – 7,83-fach signifikant erhöht ( $p < 0,006$ ). Das Risiko einer schlechteren Darstellung der kortikomedullären Differenzierung im Bereich des Sulcus temporalis in der Gruppe mit MRcl war nicht signifikant erhöht ( $p = 0,053$ ).

**Tabelle 12**  
**Subjektive Bildqualität in PD TSE transversal**

Subjektive Bildqualität Likert-Skala ≤ 2	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	OR für nicht- diagnostische Bildqualität mit MRcl (95 % CI)
<b>Diagnostische Bildqualität</b>	47 (61,8 %)	6 (25,0 %)	5,23 (1,86 – 14,72) *
<b>KMD Sulcus temporalis</b>	40 (52,6 %)	6 (25,0 %)	2,87 (0,98 – 8,37)
<b>KMD Sulcus centralis</b>	55 (72,4 %)	7 (29,2 %)	7,83 (2,86 – 21,48) *
<b>Abgrenzbarkeit der Basalganglien</b>	44 (57,9 %)	6 (25,0 %)	4,26 (1,52 – 11,94) *
<b>Hirnstammmyelinisierung</b>	53 (69,7 %)	9 (37,5 %)	4,11 (1,62 – 10,40) *

Abk.: \* = statistisch signifikant  $p < 0,05$ , 95% CI = 95% Konfidenzintervall, KMD = kortikomedulläre Differenzierung, MRcl = MR-Inkubator, OR = Odds Ratio

### 6.3.2 Sequenz T2 TSE transversal

Alle Kriterien der subjektiven Bildqualität wurden in beiden Gruppen im Median mit 5 ( $\cong$  exzellent) bewertet. Die Häufigkeiten für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität lagen deutlich niedriger als in der Sequenz PD TSE transversal, wie Tabelle 13 erkennen lässt. Deskriptiv wurden MR-Untersuchungen mit MRcl auf der Likert-Skala häufiger mit Werten  $\leq 2$  bewertet als MR-Untersuchungen ohne MRcl. Die Berechnung des Risikos einer nicht- oder nur teilweise diagnostischen Bildqualität war nicht möglich. Im SPSS wurde die Berechnung verweigert, da von einer fast vollständigen Trennung der Daten oder einer Multikollinearität ausgegangen wurde. Grund dafür waren zu wenige Bewertungen  $\leq 2$  in der Gruppe ohne MRcl, was vermuten lässt, dass die MR-Untersuchungen ohne MRcl sehr stark mit einer Bewertung der Bildqualität von  $\geq 3$  auf der Likert-Skala korrelieren.

Die Anwendung der Schätzgleichung würde unzuverlässige Ergebnisse liefern und die Modellinterpretation wäre zweifelhaft. Die absoluten Bewertungen der subjektiven Bildqualität und die geringe Anzahl von Bewertungen von nicht- oder nur teilweise diagnostischer Bildqualität bezeugen die exzellente Bildqualität in Sequenz T2 TSE transversal in beiden Gruppen.

**Tabelle 13**  
**Subjektive Bildqualität in T2 TSE transversal**

<b>Subjektive Bildqualität Likert-Skala ≤ 2</b>	<b>Mit MRcl n = 76</b>	<b>Ohne MRcl n = 24</b>	<b>OR für nicht- diagnostische Bildqualität mit MRcl (95 % CI)</b>
<b>Diagnostische Bildqualität</b>	3 (3,9 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>KMD Sulcus temporalis</b>	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>KMD Sulcus centralis</b>	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>Abgrenzbarkeit der Basalganglien</b>	3 (3,9 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>Hirnstammmyelinisierung</b>	4 (5,3 %)	0 (0,0 %)	nm

Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, KMD = kortikomedulläre Differenzierung, MRcl = MR-Inkubator, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

### 6.3.3 Sequenz T2 TSE sagittal

Die mediane diagnostische Qualität, die kortikomedulläre Differenzierung im Bereich der Sulci temporalis und centralis sowie die Abgrenzbarkeit der Basalganglien wurden in beiden Gruppen im Median mit 5 ( $\hat{=}$  exzellent) bewertet. Die Darstellungsqualität der Hirnstammmyelinisierung erreichte in beiden Gruppen einen Median von 4 ( $\hat{=}$  sehr gut).

**Tabelle 14**  
**Subjektive Bildqualität in T2 TSE sagittal**

Subjektive Bildqualität Likert-Skala ≤ 2	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	OR für nicht- diagnostische Bildqualität mit MRcl (95 % CI)
<b>Diagnostische Bildqualität</b>	0 (0,0 %)	1 (4,2 %)	nm
<b>KMD Sulcus temporalis</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>KMD Sulcus centralis</b>	0 (0,0 %)	2 (8,3 %)	nm
<b>Abgrenzbarkeit der Basalganglien</b>	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>Hirnstammmyelinisierung</b>	5 (6,6 %)	1 (4,2 %)	1,59 (0,18 – 14,07)

Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, KMD = kortikomedulläre Differenzierung, MRcl = MR-Inkubator, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

In Tabelle 14 wurden die Häufigkeiten für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität in beiden Gruppen gegenübergestellt. Im Vergleich mit der Sequenz PD TSE transversal wurden deutlich weniger MR-Untersuchungen mit einem Wert ≤ 2 auf der Likert-Skala bewertet. Verglichen mit der Sequenz T2 TSE transversal lagen geringfügig mehr MR-Untersuchungen ohne MRcl im Bereich nicht-diagnostischer oder nur teilweise diagnostischer Bildqualität. In der Gruppe mit MRcl traten geringfügig weniger Bewertungen ≤ 2 auf. Ähnlich wie schon in der Sequenz T2 TSE transversal lagen in beiden Gruppen insgesamt nur wenige Bewertungen ≤ 2 auf der Likert-Skala vor.

Ebenso wie in der Sequenz T2 TSE transversal muss man hier die beinahe komplette Trennung der Daten und eine mögliche Multikollinearität berücksichtigen, die vorliegt, wenn zwei Variablen sehr stark miteinander korrelieren.



In diesem Fall korreliert eine hohe diagnostische Bildqualität sehr stark mit der Nutzung des MRcl, weshalb die Berechnung der ORs für nicht-diagnostische Bildqualität abgesehen vom OR zur Darstellungsqualität der Hirnstammmyelinisierung nicht möglich war. Das um 1,59-fach höhere Risiko für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität bei Anwendung des MRcl zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,679$ ). Die medianen hohen Bewertungen in allen Kriterien und die geringe Anzahl an nicht- oder nur teilweise diagnostischen MR-Untersuchungen verdeutlichen eine sehr gute und annähernd vergleichbare Bildqualität in beiden Gruppen.

#### **6.3.4 Sequenz T1 SE transversal**

Sowohl die diagnostische Qualität als auch die kortikomedulläre Differenzierung im Bereich des Sulcus centralis und die Abgrenzbarkeit der Basalganglien erreichten in der Gruppe mit MRcl eine mediane Bewertung von 4 ( $\hat{=}$  sehr gut) und ohne MRcl von 5 ( $\hat{=}$  exzellent). Die kortikomedulläre Differenzierung im Bereich des Sulcus temporalis zeigte in beiden Gruppen eine mediane Bewertung von 5 ( $\hat{=}$  exzellent). Die Darstellungsqualität der Hirnstammmyelinisierung lag in beiden Gruppen bei 4 ( $\hat{=}$  sehr gut).

Wie sich Tabelle 15 entnehmen lässt, lagen in der Gruppe mit MRcl häufiger Bewertungen  $\leq 2$  auf der Likert Skala vor als in der Gruppe mit MRcl bei den Sequenzen T2 TSE transversal und T2 TSE sagittal. In der Gruppe ohne MRcl lagen wie in Sequenz T2 TSE transversal und sagittal annähernd gleich viele Bewertungen  $\leq 2$  auf der Likert-Skala.

Das OR für nicht- oder nur teilweise diagnostische Bildqualität konnte aufgrund der niedrigen Anzahl schlechter Bewertungen nur im Kriterium „Kortikomedulläre Differenzierung im Sulcus temporalis“ berechnet werden. Dieses Ergebnis war ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,401$ ).

**Tabelle 15**  
**Subjektive Bildqualität in T1 SE transversal**

Subjektive Bildqualität Likert-Skala ≤ 2	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24	OR für nicht- diagnostische Bildqualität mit MRcl (95 % CI)
<b>Diagnostische Bildqualität</b>	3 (3,9 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>KMD Sulcus temporalis</b>	2 (2,6 %)	1 (4,2 %)	0,44 (0,07 – 2,99)
<b>KMD Sulcus centralis</b>	6 (7,9 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>Abgrenzbarkeit der Basalganglien</b>	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	nm
<b>Hirnstammmyelinisierung</b>	8 (10,5 %)	0 (0,0 %)	nm

Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, KMD = kortikomedulläre Differenzierung, MRcl = MR-Inkubator, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

#### **6.4 Bewegungsartefakte der Schädel-MRT mit und ohne MRcl**

In der Gruppe mit MRcl lag die relative Häufigkeit der Bewegungsartefakte (unabhängig von ihrer diagnostischen Relevanz) bei durchschnittlich 20,7 % ± 22,1 % (Range: 0,0 % – 83,3 %) und ohne MRcl bei 7,1 % ± 18,5 % (Range: 0,0 % – 71,4 %). Der Test auf Signifikanz mit den linear gemischten Modellen ergab in der Gruppe mit MRcl eine signifikant höhere Rate an Bewegungsartefakten als ohne MRcl ( $p = 0,007$ ).

**Tabelle 16**  
**Relevanz der Bewegungsartefakte mit und ohne MRcl**

Relevanz der Bewegungsartefakte einer Standardsequenz	Mit MRcl n = 76	Ohne MRcl n = 24
<b>1 - keine oder nicht relevant</b>	45 (59,2 %)	22 (91,7 %)
<b>2 - relevant, aber diagnostisch</b>	25 (32,9 %)	2 (8,3 %)
<b>3 - nicht diagnostisch</b>	6 (7,9 %)	0 (0,0 %)

Abk.: MRcl = MR-Inkubator

In Tabelle 16 wurden die Schädel-MRTs mit und ohne MRcl hinsichtlich der schwersten diagnostischen Einschränkung durch Bewegungsartefakte in einer Standardsequenz gegenübergestellt.

Die Gruppen mit MRcl und ohne MRcl wurden in jeweils drei weitere Untergruppen aufgeteilt, je nachdem ob die MRT in Narkose, Sedierung oder ohne jegliche Beruhigungsmittel („feed-and-wrap“) durchgeführt wurde. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl mit Bewegungsartefakten veränderter Sequenzen zwischen der Gruppe mit Narkose und MRcl (6,9 % ± 6,1%) und der Gruppe mit Narkose und ohne MRcl (6,7 % ± 4,2 %; p = 0,983).

In der Gruppe mit MRcl und Sedierung (19,9 % ± 2,8 %) konnte hinsichtlich der prozentualen Bewegungsartefakte im Vergleich zur Gruppe ohne MRcl und mit Sedierung (11,1 % ± 20,3 %) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,671). Der Standardfehler in der Gruppe ohne MRcl und mit Sedierung stellte sich sehr groß dar, da diese Gruppe aus nur einer Untersuchung gebildet wurde. Da keine MRT-Untersuchung ohne MRcl und mit „feed-and-wrap“ durchgeführt wurde, konnte kein Vergleich mit der Gruppe mit MRcl (37,4 % ± 5,9 %) gezogen werden. In Tabelle 17 wurde die Häufigkeit der relevanten Bewegungsartefakte in Abhängigkeit des Einsatzes des MRcl und der jeweiligen Beruhigungsmethode dargestellt. Auffällig ist, dass die meisten relevanten, aber noch diagnostischen und nicht diagnostischen Bewegungsartefakte in der Untersuchungsgruppe mit Sedierung und mit MRcl aufgetreten sind.

**Tabelle 17**

**Relevanz der Bewegungsartefakte in Abhängigkeit des MRCl und der Beruhigungsmethode**

<b>Mit MRCl</b> n = 76	<b>Narkose</b> n = 11/76	<b>Sedierung</b> n = 53/76	<b>„feed-and-wrap“</b> n = 12/76
<b>1 - keine oder nicht relevant</b>	10 (90,9 %)	31 (58,5 %)	4 (33,3 %)
<b>2 - relevant, aber diagnostisch</b>	1 (9,1 %)	17 (32,1%)	7 (58,3 %)
<b>3 - nicht diagnostisch</b>	0 (0,0 %)	5 (9,4%)	1 (8,3 %)
<b>Ohne MRCl</b> n = 24	<b>Narkose</b> n = 23/24	<b>Sedierung</b> n = 1/24	<b>„feed-and-wrap“</b> n = 0/24
<b>1 - keine oder nicht relevant</b>	21 (91,3 %)	1 (100 %)	0 (0,0 %)
<b>2 - relevant, aber diagnostisch</b>	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>3 - nicht diagnostisch</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Abk.: MRCl = MR-Inkubator

**6.5 Diagnostische Zusatzinformationen bei MRT-Untersuchungen mit MRCl im Vergleich zur Schädelsonografie durch die offene Fontanelle**

In der Gruppe mit MRCl fanden in 34 von 76 Fällen (44,7 %) Schädelsonografien bis zu 7 Tage vor der MRT statt. In der Gruppe ohne MRCl war dies in 7 von 24 Fällen (29,2%) erfolgt. Von den 34 MRT-Untersuchungen der Gruppe mit MRCl konnte in 28 Fällen (82,4 %) ein diagnostischer Informationszuwachs durch die MRT verzeichnet werden (Tabelle 18). Im Vergleich dazu konnten in 3 der 7 MRT-Untersuchungen ohne MRCl (42,9 %) diagnostische Zusatzinformationen gewonnen werden. Die Berechnung der ORs zeigte, dass die MRT mit MRCl eine um 5,69-fach höhere Chance (OR = 5,69; 95% CI: 1,15 – 28,24\*) auf diagnostische Zusatzbefunde hat, die in einer maximal 7 Tage vorangegangenen Sonografie nicht beschrieben wurden. Das berechnete OR ist im Konfidenzintervall von 95 % signifikant.

**Tabelle 18**  
**Diagnostische Zusatzinformationen mit und ohne MRcl**

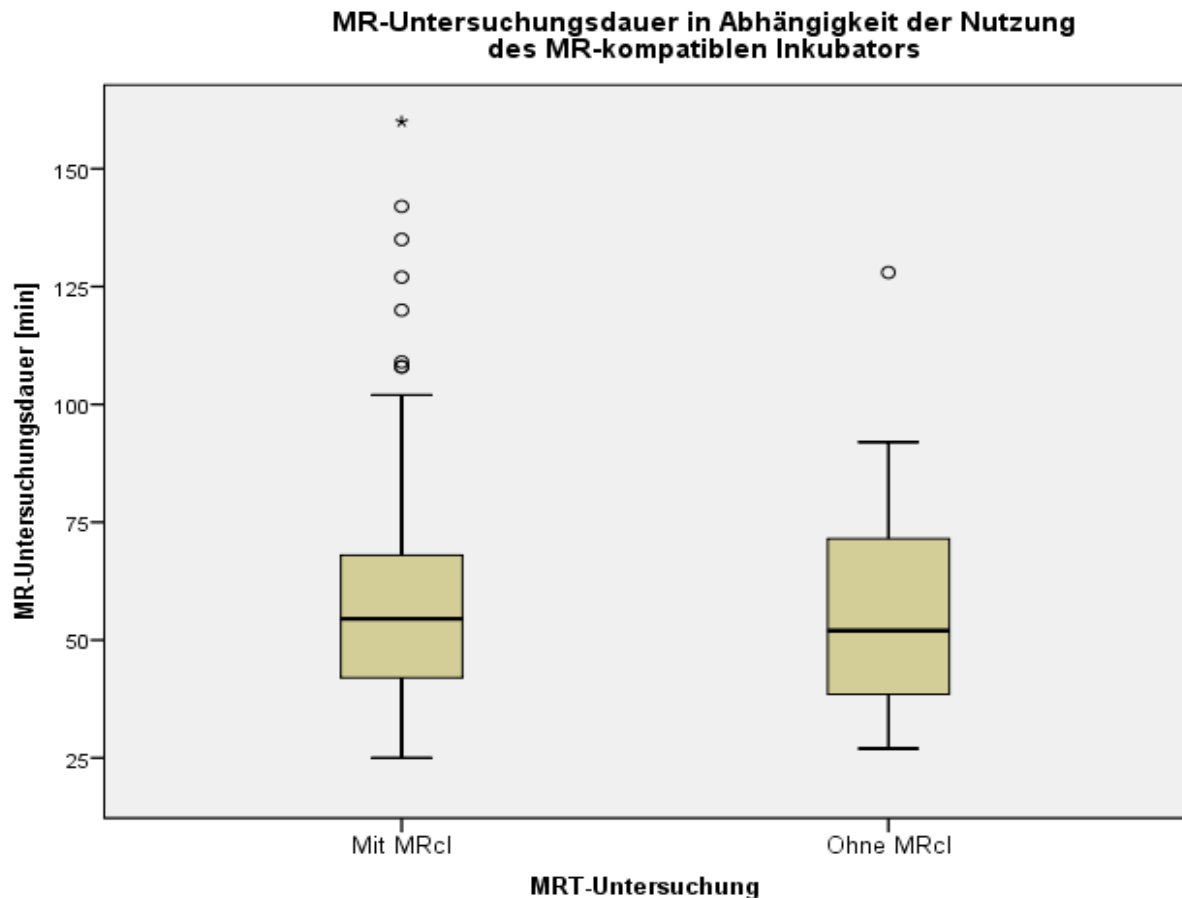
	Mit MRcl n = 34	Ohne MRcl n = 7	OR für Informationszuwachs bei Anwendung des MRcl (95 % CI)
<b>Diagnostische Zusatzinformationen nach MRT</b>	28 (82,4 %)	3 (42,9 %)	5,69 (1,15 – 28,24) *

Abk.: \* = statistisch signifikant  $p < 0,05$ , 95% CI = 95% Konfidenzintervall, MRcl = MR-Inkubator, OR = Odds Ratio

## 6.6 Einfluss des MRcl auf die MR-Untersuchungsdauer

Die MR-Untersuchungsdauer lag in der Gruppe mit MRcl im Median bei 54,5 min (Range: 25 min – 160 min) und ohne MRcl im Median bei 52 min (Range: 27 min – 128 min). Erfasst wurde aber nur die reine Untersuchungszeit im MRT von Anfertigung der Planungsscans (Survey) bis zum Ende der letzten Sequenz. Die Lagerungszeit („Tischzeit“) von Betreten des Untersuchungsraums bis zum Verlassen des Untersuchungsraums konnte in dieser retrospektiven Studie nicht analysiert werden. Um einen möglichen intrapersonellen Bias auszuschließen, wurde die Berechnung der Signifikanz mithilfe der linear gemischten Modelle durchgeführt. Der Vergleich der Mittelwerte zeigte in der Gruppe mit MRcl (59,0 min  $\pm$  3,3 min) und ohne MRcl (58,7 min  $\pm$  5,3 min) keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,948$ ).

Die Verteilung der Untersuchungsdauer in beiden Untersuchungsgruppen mit und ohne MRcl ist im Abbildung 8 als Box-Plot dargestellt.



**Abbildung 8**  
**MR-Untersuchungsdauer mit und ohne den MR- Inkubator (MRcl)**

Die Ausreißer hin zu einer längeren Untersuchungsdauer in der Gruppe mit MRcl sind größtenteils durch die MRT-Untersuchung weiterer Regionen bei diesen Patienten bedingt (n = 5). Bei dem Ausreißer der Gruppe ohne MRcl erfolgte ebenfalls die Darstellung weiterer Körperregionen, was am wahrscheinlichsten der Grund für die verlängerte Untersuchungsdauer war (n = 1). Ausreißer in Richtung einer kürzeren Untersuchungsdauer waren in keiner Gruppe vorhanden.

### **6.7 Globale Hirnabnormität bei perinatalen Komplikationen und typischen Morbiditäten Frühgeborener**

Für die Bestimmung der Hirnabnormität nach Kidokoro et al. musste eine Schädel-MRT-Untersuchung im korrigierten Untersuchungsalter von 37 – 42 Gestationswochen vorhanden sein (Kidokoro et al. 2013). Insgesamt konnten für diese Analyse 37 Schädel-MRT-Untersuchungen von 37 Patienten (17 weiblich, 20 männlich) rekrutiert werden. Die Patientencharakteristik ist in Tabelle 19 dargestellt.

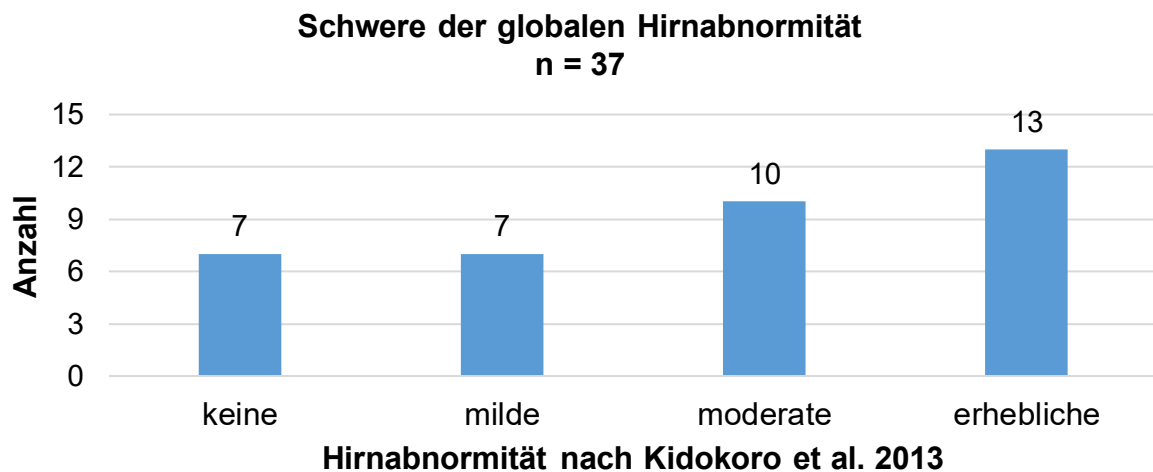
**Tabelle 19****Patientencharakteristik der nach Kidokoro et al. klassifizierten morphologischen Hirnabnormität**

	<b>Patientencharakteristik n = 37</b>
<b>Geschlecht</b>	
<b>Männlich (%)</b>	20 (54,1 %)
<b>Weiblich (%)</b>	17 (45,9 %)
<b>Lungenreifeinduktion (%)</b>	11 (29,7 %)
<b>Perinatale Komplikationen (%)</b>	27 (73,0 %)
<b>Postnatale Intubation (%)</b>	18 (48,6 %)
<b>Postnatale Intubation &gt; 14 d (%)</b>	7 (18,9 %)
<b>Sauerstoffsupplementation (%)</b>	23 (62,2 %)
<b>Sauerstoffsupplementation &gt; 14 d (%)</b>	11 (29,7 %)
<b>CPAP-Atemunterstützung (%)</b>	16 (43,2 %)
<b>CPAP-Atemunterstützung &gt; 14 d (%)</b>	9 (24,3 %)
<b>Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (%)</b>	25 (67,6 %)
<b>Geburtsmaße</b>	
<b>Mittl. Gestationsalter zur Geburt [Wochen] ± SD</b>	34,0 ± 5,8
<b>Mittl. Körpergewicht [g] ± SD</b>	2358 ± 1139 (n = 37)
<b>Mittl. Körperlänge [cm] ± SD</b>	45,4 ± 8,3 (n = 37)
<b>Mittl. Kopfumfang [cm] ± SD</b>	31,4 ± 5,3 (n = 37)
<b>Wiedervorstellung nach 3 Monaten</b>	
<b>Mittl. Körpergewicht [g] ± SD</b>	5541 ± 1191 (n = 22)
<b>Mittl. Körperlänge [cm] ± SD</b>	60,1 ± 4,4 (n = 22)
<b>Mittl. Kopfumfang [cm] ± SD</b>	39,0 ± 2,4 (n = 21)
<b>Wiedervorstellung nach 6 Monaten</b>	
<b>Mittl. Körpergewicht [g] ± SD</b>	7225 ± 1568 (n = 23)
<b>Mittl. Körperlänge [cm] ± SD</b>	67,5 ± 4,5 (n = 23)
<b>Mittl. Kopfumfang [cm] ± SD</b>	42,4 ± 2,5 (n = 23)

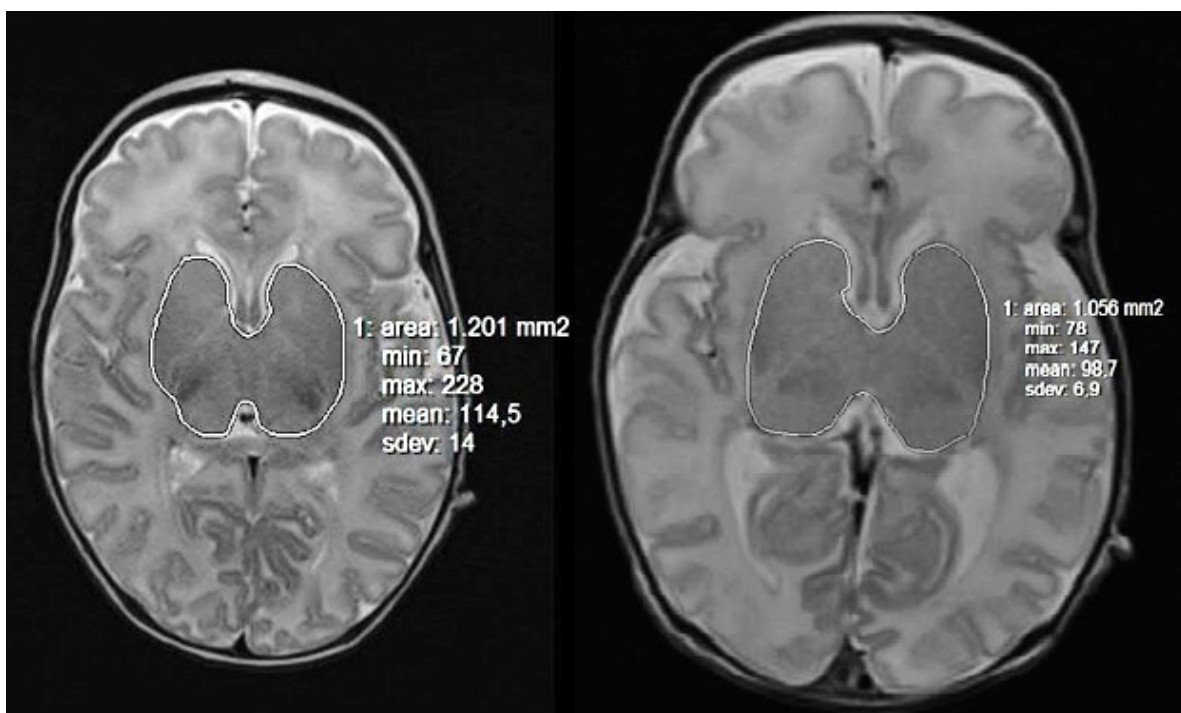
Abk.: CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, d = Tage, SD = Standardabweichung

Der Gesamtscore der Hirnabnormität („globale Hirnabnormität“) wurde durch Summierung der Teilkriterien: Abnormität der weißen, der kortikalen sowie der tiefliegenden grauen Substanz und des Cerebellums gebildet. Je nach Summe erfolgte die Einteilung in die Kategorien „normal“, „mild“, „moderat“ und „erheblich“ (siehe Abschnitt 5.7.5.).

Abbildung 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung in den Kategorien der Hirnabnormität im getesteten Patientenkollektiv. In den Abbildungen 10 und 11 sind exemplarisch transversale MRT-Aufnahmen der unterschiedlichen Stufen der Hirnabnormität nach Kidokoro et al. dargestellt.

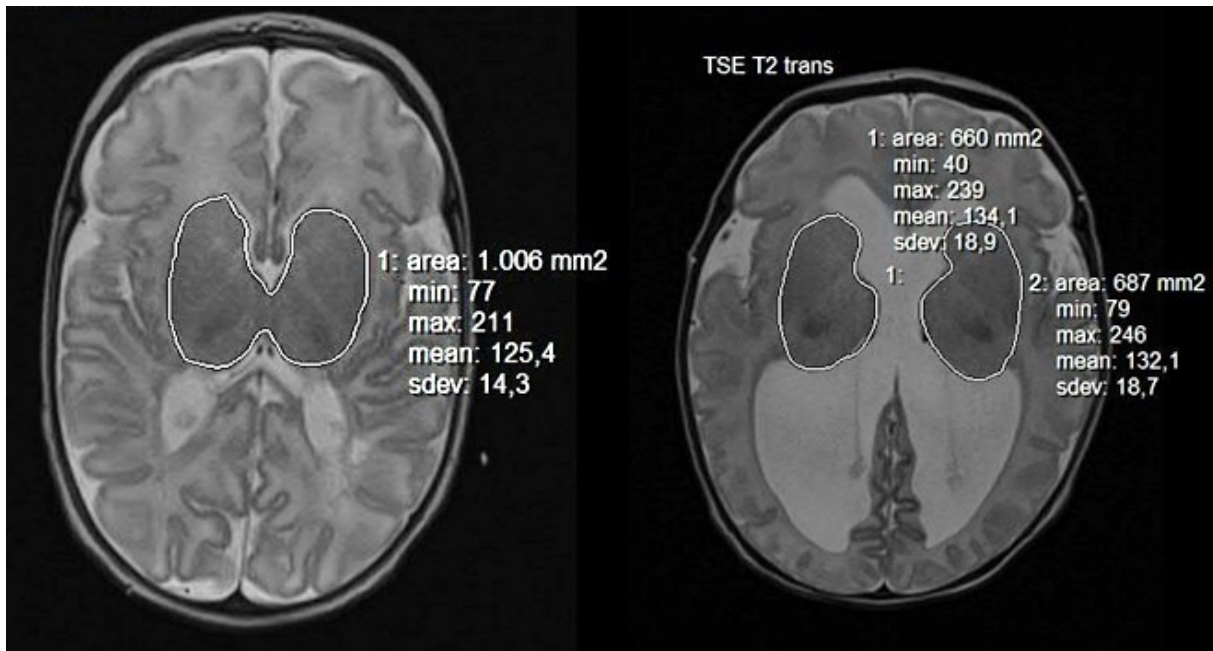


**Abbildung 9**  
Verteilung der Schwere der globalen Hirnabnormität



**Abbildung 10**  
Beispielaufnahmen für einen Normalbefund und eine milde Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013;  
Links: normal/keine Hirnabnormität (summierte Punktzahl 0 – 3)  
Rechts: milde Hirnabnormität (summierte Punktzahl 4 – 7)





**Abbildung 11**

**Beispielaufnahmen für eine moderate und erhebliche Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013**

**Links: moderate Hirnabnormität (summierte Punktzahl 8 – 11)**

**Rechts: erhebliche Hirnabnormität (summierte Punktzahl > 11)**

Die Mittelwerte der globalen Hirnabnormität ergaben in der Gruppe mit perinatalen Komplikationen ( $n = 27$ )  $10,5 \pm 6,1$  und ohne ( $n = 10$ )  $7,3 \pm 7,4$ . Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Hirnabnormität nicht signifikant ( $p = 0,190$ ). Die Mittelwerte der globalen Hirnabnormität lagen in der Gruppe mit erfolgter Lungenreifeinduktion ( $n = 11$ ) bei  $11,3 \pm 5,5$  und ohne Lungenreifeinduktion ( $n = 26$ ) bei  $8,9 \pm 6,9$  ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,322$ ).

Inwieweit spezifische perinatale Komplikationen und die Lungenreifeinduktion Risikofaktoren für eine erhebliche globale Hirnabnormität nach Kidokoro et al. (Kidokoro et al. 2013) darstellen, wurde durch die Berechnung der ORs bestimmt (Tabelle 20). Die Komplikationen „fetofetales Transfusionssyndrom“, „Fruchtblasenprolaps“, „Geburtseinleitung“, „Intrauterine Wachstumsverzögerung“, „Mekoniumaspiration“, „Plazenta praevia“ und „vorzeitige Plazentalösung“ konnten dabei keine Ergebnisse liefern, da alle Patienten entweder komplett in der Gruppe der normalen bis moderaten Abnormität oder der erheblichen Abnormität zugeordnet waren. Die weiteren Komplikationen zeigten keine signifikanten ORs und sind damit nicht signifikant mit einem Risiko für eine erhebliche morphologische Hirnabnormität assoziiert.

**Tabelle 20**  
**Perinatale Risikofaktoren für erhebliche globale Hirnabnormität**

<b>Perinatale Komplikationen</b>	<b>n</b>	<b>Normale bis moderate globale Abnormität n (%)</b>	<b>Erhebliche globale Abnormität n (%)</b>	<b>OR erhebliche vs. normale-mod. globale Abnormität (95 % CI)</b>
<b>Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013</b>				
<b>Alle Säuglinge</b>	<b>27</b>	<b>16 (59 %)</b>	<b>11 (41 %)</b>	
<b>Abweichende Geburtslage</b>	6	3 (50 %)	3 (50 %)	2,10 (0,36 – 12,31)
<b>Amnioninfektionssyndrom</b>	3	2 (67 %)	1 (33 %)	0,92 (0,08 – 11,18)
<b>Feto-fetales Transfusionssyndrom</b>	1	0 (0 %)	1 (100 %)	nm
<b>Fruchtblasenprolaps</b>	1	1 (100 %)	0 (0 %)	nm
<b>Geburtseinleitung</b>	1	1 (100 %)	0 (0 %)	nm
<b>Intrauterine Wachstumsverzögerung</b>	2	0 (0 %)	2 (100 %)	nm
<b>Lungenreifeinduktion</b>	11	7 (64 %)	4 (36 %)	1,08 (0,25 – 4,70)
<b>Fetale Malformation</b>	2	1 (50 %)	1 (50 %)	1,92 (0,11 – 33,41)
<b>Mehrlingsschwangerschaft</b>	4	1 (25 %)	3 (75 %)	6,90 (0,64 – 74,69)
<b>Mekoniumaspiration</b>	1	1 (100 %)	0 (0 %)	nm
<b>Mütterliche Erkrankung während Schwangerschaft</b>	6	2 (33 %)	4 (67 %)	4,89 (0,76 – 31,60)
<b>Pathologisches CTG</b>	8	6 (75 %)	2 (25 %)	0,55 (0,09 – 3,19)
<b>Plazenta Praevia</b>	1	1 (100 %)	0 (0 %)	nm
<b>Vorzeitiger Blasensprung</b>	5	4 (80 %)	1 (20 %)	0,42 (0,04 – 4,18)
<b>Vorzeitige Plazentalösung</b>	3	3 (100 %)	0 (0 %)	nm

Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, CTG = Cardiotocography, mod. = moderate, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

20 der 37 untersuchten Säuglinge waren Frühgeborene und erreichten eine mittlere globale Hirnabnormität von  $12,2 \pm 5,6$  nach Kidokoro et al. (Kidokoro et al. 2013), was als moderate Schädigung gewertet wurde.

In Tabelle 21 wurde das Risiko für eine erhebliche globale Hirnabnormität bei Vorliegen typischer Morbiditäten von Frühgeborenen bestimmt. „Periventrikuläre Leukomalazie“

war stets der erheblichen globalen Hirnabnormität zugeordnet und „Nekrotisierende Enterokolitis“ der normalen bis moderaten globalen Hirnabnormität. Daher konnte kein OR dieser möglichen Risikofaktoren berechnet werden. Die weiteren typischen Morbiditäten ergaben keine signifikanten ORs für eine erhebliche globale Hirnabnormität und konnten deshalb nicht als Risikofaktoren identifiziert werden.

**Tabelle 21**  
**Typische Morbiditäten Frühgeborener als Risikofaktoren für eine erhebliche Hirnabnormität**

Morbiditäten	n	Normale bis moderate globale Abnormität n (%)	Erhebliche globale Abnormität n (%)	OR erhebliche vs. normale-mod. globale Abnormität (95 % CI)
<b>Alle frühgeborenen Säuglinge</b>	<b>20</b>	<b>10 (50 %)</b>	<b>10 (50 %)</b>	
<b>Atemnotsyndrom</b>	17	9 (53 %)	8 (47 %)	0,44 (0,03 – 5,88)
<b>Persistierendes Foramen Ovale</b>	7	5 (71 %)	2 (29 %)	0,25 (0,03 – 1,82)
<b>Bronchopulmonale Dysplasie</b>	2	1 (50 %)	1 (50 %)	1,00 (0,00 – 0,00)
<b>Persistierender Ductus Arteriosus</b>	8	4 (50 %)	4 (50 %)	1,00 (0,00 – 0,00)
<b>Retinopathia Praematurorum</b>	4	3 (75 %)	1 (25 %)	0,26 (0,02 – 3,06)
<b>Intraventrikuläre Hämorrhagie</b>	10	4 (40 %)	6 (60 %)	2,25 (0,38 – 13,47)
<b>Periventrikuläre Leukomalazie</b>	4	0 (0 %)	4 (100 %)	nm
<b>Nekrotisierende Enterokolitis</b>	2	2 (100 %)	0 (0 %)	nm
<b>Neugeboreneninfektion</b>	10	4 (40 %)	6 (60 %)	2,25 (0,38 – 13,47)

Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, mod. = moderate, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

## **6.8 Globale Hirnabnormität bei postnataler Intubation, O<sub>2</sub>-Supplementation und CPAP-Atemunterstützung**

Bei Säuglingen, die postnatal intubiert waren (n = 18), lag die mittlere Hirnabnormität bei  $9,9 \pm 5,9$  und bei Säuglingen ohne postnatale Intubation (n = 19) bei  $9,4 \pm 7,2$ , was in beiden Fällen als moderate Hirnabnormität gilt und keinen signifikanten Unterschied darstellte (p = 0,685).

Bei Patienten, die postnatal eine Sauerstoffsupplementation benötigten (n = 23), lag die mittlere Hirnabnormität bei  $8,9 \pm 6,0$  und in der Gruppe ohne Sauerstoffsupplementation (n = 14) bei  $10,8 \pm 7,3$ . Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,506). In der Gruppe der Patienten, die eine CPAP-Atemunterstützung erhielten (n = 16), lag die mittlere Hirnabnormität bei  $10,0 \pm 5,8$  und in der Gruppe ohne CPAP-Atemunterstützung bei  $9,3 \pm 7,1$  ohne statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,514).

Weder Postnatale Intubation, Bedarf der Sauerstoffsupplementation noch CPAP-Atemunterstützung ergaben hinsichtlich der Schwere der Hirnabnormität einen signifikanten Unterschied. Darüber hinaus wurde geprüft, inwieweit diese Faktoren Risikofaktoren für die Ausprägung einer erheblichen Hirnabnormität darstellen. Eine erhebliche Hirnabnormität wurde von Kidokoro et al. ab einem Score von  $\geq 12$  definiert. In Tabelle 22 wurden die Odds Ratios für die Klassifizierung einer erheblichen Hirnabnormität berechnet (Kidokoro et al. 2013). Dabei konnten postnatale Intubation, Bedarf der Sauerstoffsupplementation und CPAP-Atemunterstützung nicht als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden. Weiterhin wurde geprüft, ob eine > 14-tägige Intubationsdauer, > 14-tägige Sauerstoffsupplementation und > 14-tägige CPAP-Atemunterstützung Risikofaktoren für eine erhebliche Hirnabnormität darstellten. Sie konnten nicht als Risikofaktoren nachgewiesen werden, da die ORs zwischen 0,25 – 0,90 lagen und keine statistische Signifikanz zeigten.

**Tabelle 22**  
**Postnatale Risikofaktoren für erhebliche Hirnabnormität**

Postnatale Risikofaktoren	n	Normale bis moderate globale Abnormität n (%)	Erhebliche globale Abnormität n (%)	OR erhebliche vs. normale-mod. globale Abnormität (95 % CI)
<b>Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013</b>				
<b>Alle Säuglinge</b>	<b>37</b>	<b>24 (65 %)</b>	<b>13 (35 %)</b>	
<b>Intubation</b>	18	12 (67 %)	6 (33 %)	0,86 (0,22 – 3,32)
<b>Intubation &gt; 14 d</b>	7	6 (86 %)	1 (14 %)	0,25 (0,03 – 2,35)
<b>O<sub>2</sub>-Supplementation</b>	23	16 (70 %)	7 (30 %)	0,58 (0,15 – 2,32)
<b>O<sub>2</sub>-Supplementation &gt; 14 d</b>	11	8 (73 %)	3 (27 %)	0,60 (0,13 – 2,81)
<b>CPAP-Atemunterstützung</b>	16	10 (63 %)	6 (37 %)	1,20 (0,31 – 4,67)
<b>CPAP-Atemunterstützung &gt; 14 d</b>	9	6 (67 %)	3 (33 %)	0,90 (0,18 – 4,40)

Abk.: Abk.: 95% CI = 95% Konfidenzintervall, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, d = Tage, nm = nicht möglich, OR = Odds Ratio

## **6.9 Globale Hirnabnormität bei perzentilenflüchtigen Körpermaßen zur Geburt und innerhalb der ersten 6 Lebensmonate**

Inwieweit sich die mittlere globale Hirnabnormität der Säuglinge bei perzentilenflüchtigen Körpermaßen unterscheidet, wurde in den Berechnungen der Tabellen 23, 24 und 25 deutlich. Deskriptiv lagen die Mittelwerte der globalen Hirnabnormität bei einem perzentilenflüchtigen Kopfumfang sowohl zur Geburt als auch beim Wiedervorstellungstermin nach 3 und 6 Monaten höher als bei einem perzentilengerechten Kopfumfang. Jedoch zeigte sich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Es konnte in keinem Körpermaß zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der globalen Hirnabnormität festgestellt werden. Die variierende Anzahl an untersuchten Patienten erklärt sich durch deren differierende Bereitschaft an den Frühgeborenen-Nachuntersuchungen und Verlaufskontrollen teilzunehmen.

**Tabelle 23**  
**Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße zur Geburt**

Körpermaße zur Geburt	Hirnabnormität bei perzentilengerechtem Wachstum	Hirnabnormität bei perzentilenflüchtigem Wachstum	Signifikanz p
<b>Gewicht</b>	9,9 ± 6,6 n = 34	6,7 ± 5,5 n = 3	0,472
<b>Länge</b>	10,0 ± 6,5 n = 34	5,7 ± 6,4 n = 3	0,293
<b>Kopfumfang</b>	9,5 ± 6,7 n = 35	12,5 ± 0,7 n = 2	0,330

**Tabelle 24**  
**Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße im Alter von 3 Monaten**

Körpermaße nach 3 Monaten ± 1 Monat	Hirnabnormität bei perzentilengerechtem Wachstum	Hirnabnormität bei perzentilenflüchtigem Wachstum	Signifikanz p
<b>Gewicht</b>	8,5 ± 5,4 n = 18	9,3 ± 4,3 n = 4	0,712
<b>Länge</b>	9,1 ± 5,3 n = 16	7,3 ± 4,8 n = 6	0,541
<b>Kopfumfang</b>	8,2 ± 6,0 n = 14	10,1 ± 2,5 n = 7	0,322

**Tabelle 25**  
**Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße im Alter von 6 Monaten**

Körpermaße nach 6 Monaten ± 1 Monat	Hirnabnormität bei perzentilengerechtem Wachstum	Hirnabnormität bei perzentilenflüchtigem Wachstum	Signifikanz p
<b>Gewicht</b>	11,1 ± 6,0 n = 16	7,4 ± 2,9 n = 7	0,118
<b>Länge</b>	9,8 ± 6,1 n = 17	10,3 ± 3,8 n = 6	0,562
<b>Kopfumfang</b>	8,8 ± 5,6 n = 13	11,5 ± 5,3 n = 10	0,343

## 6.10 Korrelation der globalen Hirnabnormität mit der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik im Ersten Lebensjahr

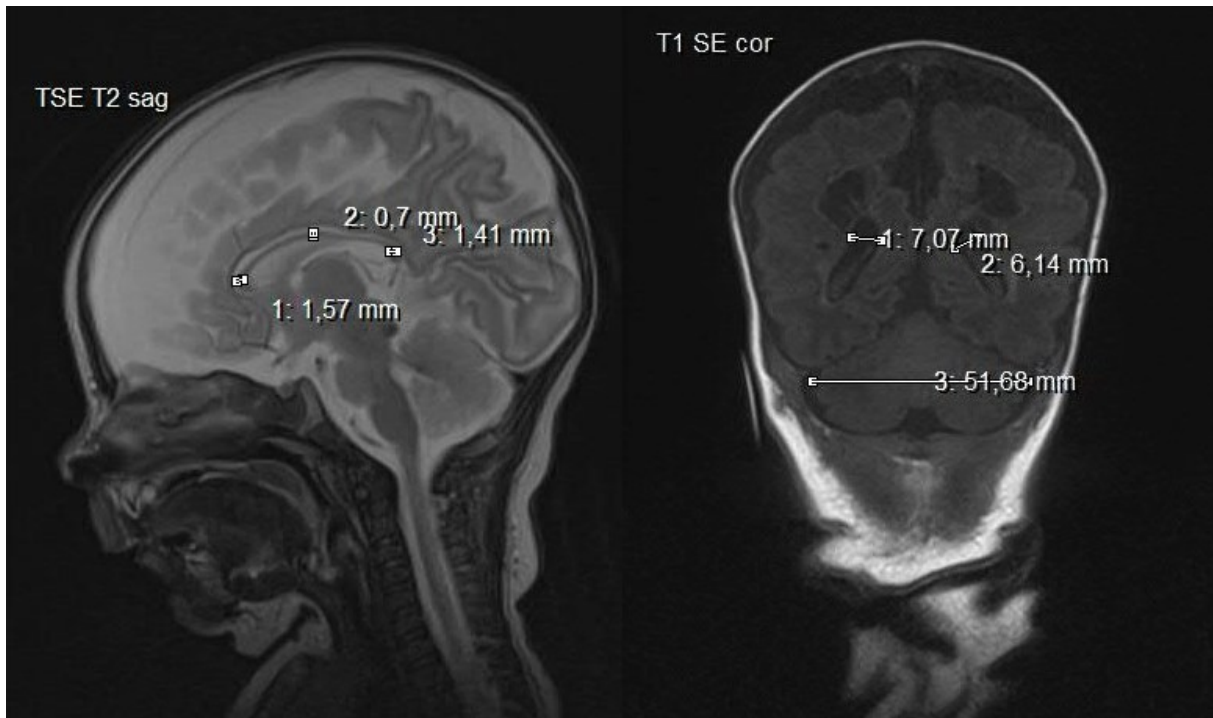
Die globale Hirnabnormität korrelierte signifikant um 0,570 ( $p = 0,021$ ) mit dem Entwicklungsdefizit in der Kategorie „Laufalter“ (Tabelle 26). Dies entspricht einer mittleren Korrelation (Fahrmeir et al. 2007). Eine große Hirnabnormität ging dabei mit einem erhöhten Entwicklungsdefizit einher. Die Kategorien „Krabbelalter“, „Sitzalter“, „Greifalter“, „Perzeptionsalter“ und „Sprechalter“ zeigten positive Korrelationen bis 0,425, welche jedoch nicht signifikant waren. Die Kategorie „Sozialalter“ ging mit einer negativen Korrelation von -0,062 zur Hirnabnormität einher, zeigte aber keine statistische Signifikanz ( $p = 0,777$ ).

**Tabelle 26**  
**Korrelation der globalen Hirnabnormität mit dem Entwicklungsdefizit gemäß Münchner Funktioneller Entwicklungsdiagnostik**

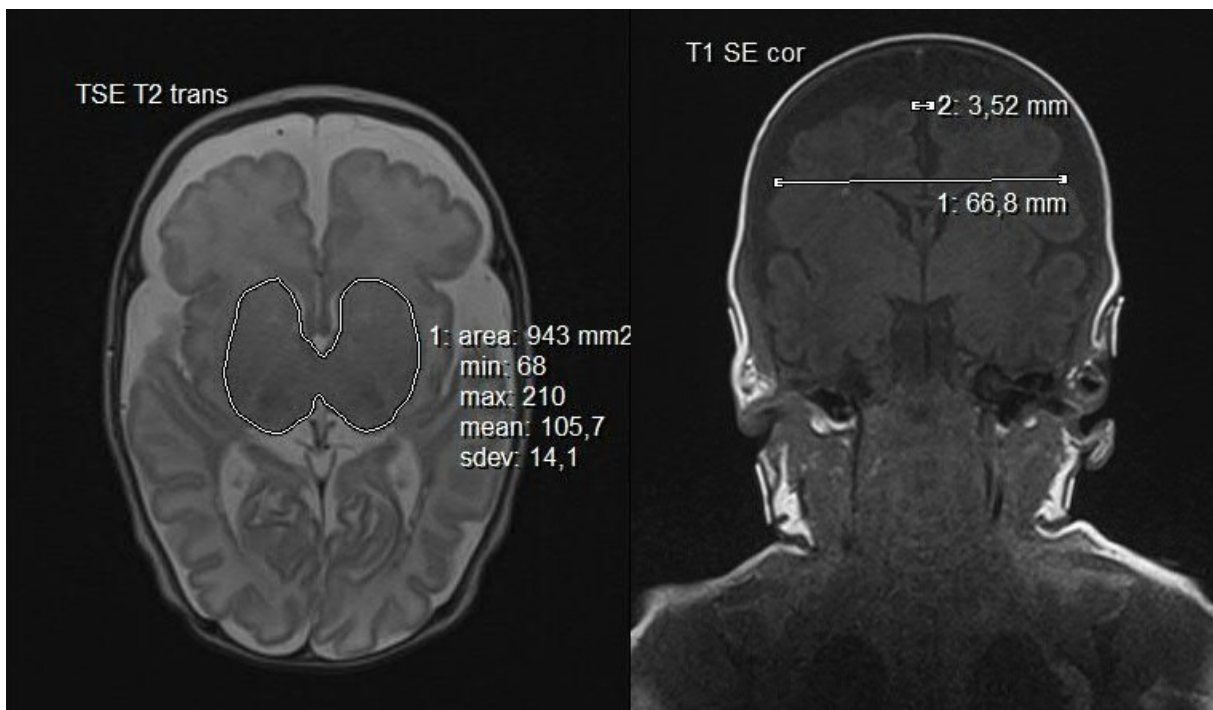
Korrelation des Scores der globalen Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013 mit dem Entwicklungsdefizit (in Monaten)	Patientenanzahl n = 25	Korrelationskoeffizient	Signifikanz p (zweiseitig)
„Krabbelalter“	24	0,038	0,862
„Sitzalter“	25	0,277	0,180
„Laufalter“	16	0,570	0,021*
„Greifalter“	22	0,186	0,407
„Perzeptionsalter“	18	0,425	0,079
„Sprechalter“	17	0,004	0,988
„Sozialalter“	23	-0,062	0,777

## 6.11 Beispieldarstellung einer erheblichen globalen Hirnabnormität

In den folgenden Abbildungen 12 – 14 sind die einzelnen Scoring-Ergebnisse eines Patienten mit einer erheblichen globalen Hirnabnormität gemäß Kidokoro et al. dargestellt.

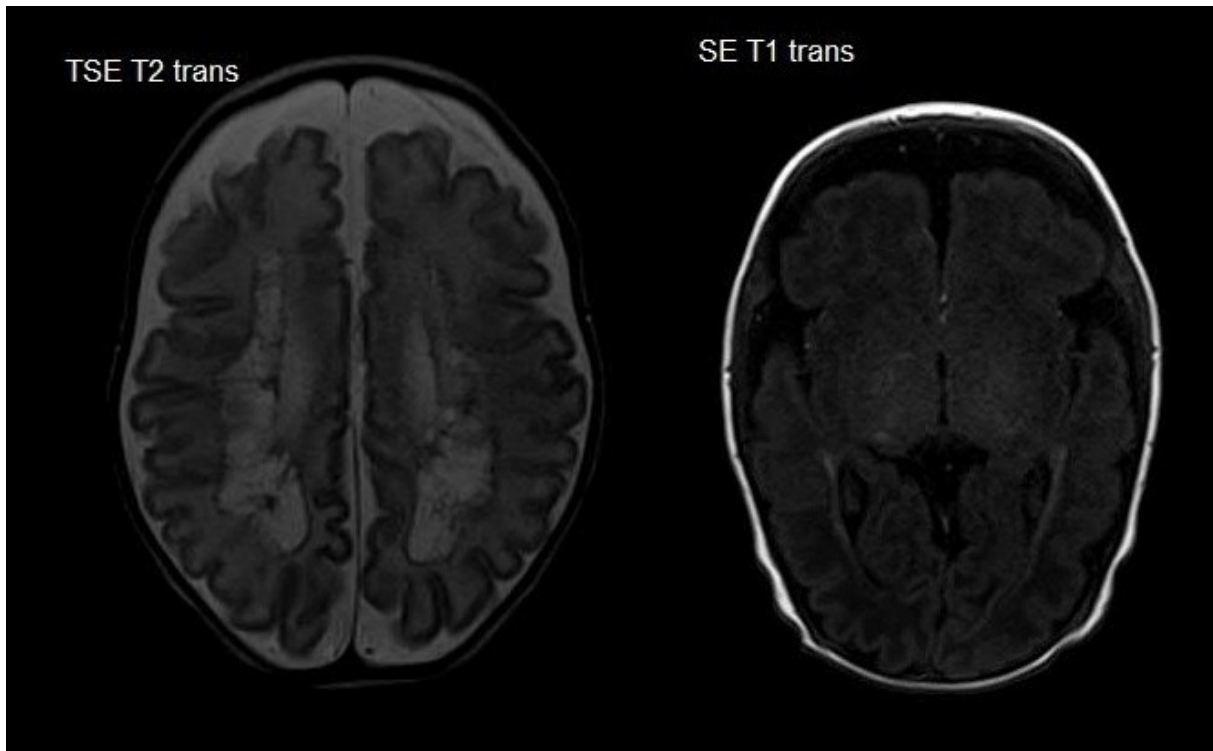


**Abbildung 12**  
 Beispielaufnahmen einer erheblichen globalen Hirnabnormität  
 Links: Dicke des Corpus Callosum Score 2  
 Rechts: VD Score 0, TCD Score 0, cerebelläre Signalabnormitäten Score 0



**Abbildung 13**  
 Beispielaufnahmen für eine erhebliche globale Hirnabnormität  
 Links: Signalabnormitäten der tiefliegenden grauen Substanz Score 0, DGMA Score 0  
 Rechts: Interhemisphärendistanz Score 0, biparietale Weite Score 2, Reife der Gyrierung Score 1, Signalabnormitäten der kortikalen grauen Substanz Score 0





**Abbildung 14**  
**Beispielaufnahmen für eine erhebliche globale Hirnabnormität**  
**Links: zystische Läsionen Score 4**  
**Rechts: verzögerte Myelinisierung Score 1, Signalabnormitäten der weißen Substanz Score 3**

Im vorliegenden Patientenbeispiel wurde die Abnormität der weißen Substanz insgesamt mit einem Score von 12 bewertet (Zystische Läsionen, Signalabnormitäten, Verschmälerung des Corpus Callosum, Ventrikeldiameter, biparietale Weite, verzögerte Myelinisierung), die Abnormität der kortikalen grauen Substanz erreichte einen Score von 1. Die tiefliegende graue Substanz und das Cerebellum zeigten keine Abnormität und wurden mit einem Score von 0 bewertet. Insgesamt konnte eine globale Hirnabnormität mit einem Summenscore von 13 festgestellt werden, was als erhebliche Veränderung laut Kidokoro et al. einzustufen ist (Kidokoro et al. 2013).

Weiterhin wurde bei diesem Patienten anhand der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik eine Verzögerung des Laufalters von 2 Monaten festgestellt. Dieses Bildbeispiel verdeutlicht die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Korrelation zwischen Verzögerungen im Laufalter und einer erheblichen globalen Hirnabnormität.

## 7 Diskussion

### 7.1 Signal-To-Noise Ratio und Contrast-To-Noise Ratio unter Verwendung des MRcl

Nachdem der MR-Inkubator bereits seit über 10 Jahre medizinisch genutzt wird, sind bisher nur wenige Studien über Qualität und Nutzen erschienen.

Blüml et al. veröffentlichten 2004 ihre ersten Erfahrungswerte mit dem MRcl hinsichtlich der Patientensicherheit und der diagnostischen Bildqualität (Blüml et al. 2004). Insgesamt wurden 13 Neonaten (9 männlich, 4 weiblich) mit MRcl untersucht, wobei 9 Schädel-MRTs, 2 Kardio-MRTs und 2 Becken-MRTs durchgeführt wurden. Als Kontrollgruppe dienten 6 altersgleiche Patienten, die eine MRT-Untersuchung ohne MRcl erhalten hatten. 12 Patienten wurden mit Chloralhydrat sediert, 1 Patient erhielt eine Narkose mit Propofol. Verwendet wurde ein 1,5 Tesla Cvi Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, USA) und der MR-kompatible Inkubator von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany). Das SNR wurde in der gesunden weißen Substanz in einer T2- und PD-gewichteten Sequenz bestimmt. In der PD-gewichteten MR-Spektroskopie (TR 1500 ms, TE 35 ms) erreichten Untersuchungen mit MRcl ein um 2,8-fach höheres SNR. Auch in der transversalen T2-gewichteten FSE-Sequenz (TR 3500 ms, TE 85, Matrix 256 x 192) stieg das SNR in der Gruppe mit MRcl signifikant um einen Faktor von 2,3. Trotzdem wurde eine leichte Verschlechterung der Bildqualität durch Bewegungsartefakte festgestellt. Bewegungsartefakte seien jedoch laut Blüml et al. bei leicht sedierten Neugeborenen häufig zu beobachten und nicht im Zusammenhang mit der Nutzung des MRcl zu interpretieren (Blüml et al. 2004). Das verbesserte SNR ist gemäß den Autoren durch die für Neonaten ausgelegte kleinere Kopfspule des MRcl zu erklären. Sie kann durch die nähere Platzierung am kindlichen Schädel ein stärkeres MR-Signal detektieren. Außerdem gilt: Je kleiner der Spulendurchmesser ist, desto größer ist das Empfangssignal (Weishaupt et al. 2014). Folglich wird eine technische Signalverstärkung und ein damit verbundenes Risiko auf Rauscheffekte verringert, was sich zugunsten höherer SNRs auswirkt. Bei einem hohen SNR können konsekutiv die MR-Parameter so verändert werden, dass sich die räumliche Auflösung verbessert oder die Messzeit verringert werden kann (Blüml et al. 2004). Die sagittale T2 TSE Sequenz zeigte in der vorliegenden Arbeit bei Anwendung des MRcl eine signifikant verbesserte Bildqualität bei hohen SNRs und CNRs sowie exzellenter subjektiver

Qualität. Auch die transversale T2 TSE Sequenz in dieser Arbeit erzielte mit MRcl im parietooccipitalen Marklager signifikant höhere SNRs. Das SNR im medialen Thalamus war nicht signifikant höher. Im Vergleich zur PD-gewichteten Sequenz zeigten sich die SNRs in der transversalen T2-gewichteten Sequenz niedriger, was in der T2-spezifischen Sequenzeinstellung begründet ist. Sowohl Repetitionszeit als auch Echozeit wurden länger gewählt. Eine lange Repetitionszeit begünstigt das SNR, wohingegen eine lange Echozeit ein schlechteres SNR hervorruft. Auch die Schichtdicke hat einen nachgewiesenen Effekt auf das SNR. Diese lag in der sagittalen T2-gewichteten TSE-Sequenz (SD = 2,8 mm) niedriger als in der transversalen T2-gewichteten TSE-Sequenz (SD = 3,5 mm), was die tendenziell niedrigeren SNRs der sagittalen T2 TSE-Sequenz in dieser Arbeit erklären kann.

Ursächlich für die höheren SNRs mit MRcl könnte weiterhin die Spulengeometrie der Kopfspule des MRcl sein. Als phased-array-Spule besitzt sie bauartbedingt ein inhomogenes Messvolumen, weshalb das SNR von der spulennahen Schädeloberfläche bis zur Schädelmitte deutlich abfallen kann (Nitz 2007). Die Messposition des SNR im medialen Thalamus könnte in sagittaler Orientierung näher an der Spule liegen und daher ein besseres Empfangssignal liefern als bei transversaler Orientierung. Dies erklärt auch die kleineren SNRs im medialen Thalamus im Vergleich zum parietooccipitalen Marklager bei Anwendung des MRcl. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Zentrierung der Spule zur MRT-Untersuchung, die bei inakkuratere Positionierung ein verändertes Gefälle des SNR auslösen und zu Messungenauigkeiten führen kann.

Kritisch zu betrachten ist die bei Blüml et al. vorliegende geringe Fallzahl von 9 Patienten mit Schädel-MRTs. Im Vergleich dazu kann die vorliegende Arbeit mit 76 Patienten in der Gruppe mit MRcl ein reliableres Ergebnis liefern. Dabei zeigte sich bei Anwendung des MRcl, kohärent zu den Ergebnissen von Blüml et al., ein verbessertes SNR im Bereich des Marklagers in der PD-gewichteten Sequenz.

Sirin et al. untersuchten neben der Sicherheit und dem Handling auch die Bildqualität von MRT-Untersuchungen mit dem MRcl (Sirin et al. 2013). Dabei nutzten sie einen 3,0 Tesla Magnetom Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) und den MR-kompatiblen Inkubator von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany). Insgesamt wurden 100 Untersuchungen bei 84 Säuglingen (39 männlich, 45 weiblich; mittleres Gestationsalter 32,2 Wochen, mittleres postmenstruelles Alter zur

Untersuchung 40,6 Wochen) unter Verwendung des MRcl untersucht. Weitere 17 Untersuchungen fanden ohne MRcl mit einer herkömmlichen Kopfspule bei 13 Säuglingen statt (8 männlich, 5 weiblich; mittleres Gestationsalter 35,1 Wochen, postmenstruelles Alter zur Untersuchung 47,8 Wochen). Die Ermittlung des SNR erfolgte in der Sequenz T2 TSE transversal (TR 8000 ms, TE 160 ms) im rechten Thalamus. Bei pathologischer Veränderung des rechten Thalamus fand keine Messung des SNR statt. Bei Nutzung des MRcl lag das SNR bei  $171,6 \pm 54,5$  und ohne MRcl bei  $80,5 \pm 19,8$ . Sirin et al. konnten eine signifikante Überlegenheit des SNR bei Verwendung des MRcl feststellen ( $p < 0,001$ ).

Im Gegensatz zum SNR des parietooccipitalen Marklagers zeigte das SNR des Thalamus in der transversalen T2-gewichteten TSE-Sequenz in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied. In beiden Messregionen war das SNR bei Verwendung des MRcl deskriptiv stets überlegen, weshalb die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von Sirin et al. bestätigt. Die Patientenzahl lag in der Studie von Sirin et al. mit 100 Schädel-MRTs mit MRcl höher als in der vorliegenden Arbeit. Jedoch erwies sich die Kontrollgruppe bei Sirin et al. mit 17 Untersuchungen im Vergleich zu dieser Arbeit kleiner. Außerdem lag das mittlere Untersuchungsalter der Gruppe ohne MRcl in der vorliegenden Arbeit mit  $53,1 \pm 9,6$  Wochen höher als bei Sirin et al. Aus diesem Grund müssen altersbedingte Abweichungen der Signalintensitäten, bspw. durch den veränderten Wassergehalt des Cerebrums in Betracht gezogen werden (Holland et al. 1986).

Cho et al. verglichen die MRT-Untersuchungen von Frühgeborenen unter Nutzung des MRcl ( $n = 154$ , mittleres Gestationsalter 28,0 Wochen, postmenstruelles Untersuchungsalter 36,0 Wochen) mit MRT-Untersuchungen im Zeitraum von 5 Jahren vor Einführung des MRcl ( $n = 65$ , mittleres Gestationsalter 28,0 Wochen, postmenstruelles Untersuchungsalter 38,0 Wochen; Cho et al. 2016). Die Patienten der Gruppe mit MRcl in der Studie von Cho et al. waren zum Untersuchungszeitpunkt signifikant jünger (27 - 46 Wochen vs. 32 - 47 Wochen;  $p < 0,001$ ). Zum Einsatz kam der MRcl von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany). Die quantitative Bildanalyse umfasste die Bestimmung der Signalintensitäten im Thalamus, in der periventrikulären weißen Substanz, im Liquor und in der Luft in einer transversalen T2-gewichteten Sequenz. Dabei wurden Variabilitätskoeffizienten ermittelt, indem die Standardabweichung der Signalintensität in Relation zur mittleren Signalintensität in einer ROI gesetzt wurde. In der Gruppe mit MRcl konnten signifikant geringere

Variabilitätskoeffizienten festgestellt werden (Luft 20,1 % vs. 42,91 %,  $p < 0,001$  – weiße Substanz 1,06 % vs. 1,62 %,  $p < 0,001$  – graue Substanz 2,08 % vs. 2,44%,  $p = 0,003$  – Liquor 1,2 % vs. 1,94 %  $p < 0,001$ ). Kritisch ist an dieser Arbeit zu betrachten, dass die Vergleichsgruppe in einer 5-Jahresspanne betrachtet wurde. In einem solchen langen Zeitraum sind die Fortschritte der MRT-Technik sowie Updates der Sequenzeinstellungen wahrscheinlich und können einen nicht unerheblichen Effekt auf die Ergebnisse haben. Besser wäre eine Kontrollgruppe im gleichen Untersuchungszeitraum, um diese Fehlerquelle möglichst gering zu halten. Weiterhin ist nicht ersichtlich, welcher MR-Tomograf verwendet wurde und ob dieser auch in der Zeitspanne vor 5 Jahren eingesetzt wurde. Zwar ist das Standardprotokoll der Sequenzen angegeben, jedoch fehlen Angaben zu den genauen Sequenzeinstellungen, welche sich auf die Bildqualität und die räumliche Auflösung auswirken. Diese potenziellen Störgrößen können nicht eingeschätzt werden. Dennoch sprechen die Ergebnisse von Cho et al. und Sirin et al. auch für eine in der vorliegenden Arbeit festgestellte verbesserte Bildqualität bei Anwendung des MRcl (Cho et al. 2016, Sirin et al. 2013).

Dass die Angabe der Sequenzeinstellungen die Höhe der SNR und damit die Bildqualität beeinflussen, stellten O'Regan et al. in ihrer Studie an 49 Früh- und Reifgeborenen (mittleres Gestationsalter 38 Wochen, mittleres postnatales Alter 13 Tage) fest (O'Regan et al. 2012). Dabei wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe A ( $n = 15$ ) bestand aus Untersuchungen mit Kniespule und ohne MRcl, Gruppe B ( $n = 15$ ) aus Untersuchungen mit MRcl und integrierter Kopfspule und Gruppe C ( $n = 9$ ) aus Untersuchungen mit MRcl und speziell für den MRcl entwickelten Sequenzeinstellungen. In den Gruppen A und B wurden gleiche Sequenzeinstellungen (TR 4750 ms, TE 140 ms, SD 4 mm, FOV 18 cm x 18 cm, Matrix 216 x 384) genutzt, während in Gruppe C eine niedrigere Repetitions- und Echozeit und Matrix sowie eine größere Schichtdicke und FOV angewendet wurden (TR 4000 ms, TE 118 ms, SD 5 mm, FOV 20 cm x 20 cm, Matrix 192 x 256). Verwendet wurde ein 1,5 Tesla Magnetom Avanto (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) und der MRcl von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany). Das SNR wurde in der frontalen weißen Substanz ermittelt. Um das SNR der Untersuchungen mit Kniespule mit der MRcl integrierten Kopfspule zu vergleichen, wurde im Vorfeld eine Phantomstudie bei zwei unterschiedlichen Repetitionszeiten (TR 4000 ms, TR 4750 ms) durchgeführt. Die

Phantomstudie ergab, dass das SNR der Spulen bei den Repetitionszeiten jeweils vergleichbar war (TR = 4750 ms: SNR Kniespule = 93, SNR integrierte Kopfspule = 69; TR = 4000: SNR Kniespule = 217, SNR integrierte Kopfspule = 239).

Die SNR der frontalen weißen Substanz in den Gruppen A und B unterschieden sich nicht signifikant (Gruppe A SNR = 70, Gruppe B SNR = 76). In Gruppe C lag das SNR signifikant höher (Gruppe C SNR = 216). Folglich führten nicht der MRcl oder die eingesetzten Spulen, sondern eher die modifizierten Sequenzeinstellungen zu einem erhöhten SNR und einer verbesserten Bildqualität. O'Regan et al. zeigten damit, wie abhängig das SNR von den Sequenzeinstellungen ist und, dass dort ein großes Potenzial zur weiteren Verbesserung der Bildqualität liegt.

Zusammenfassend konnte eine Verbesserung der objektiven Bildqualität durch die Nutzung des MRcl festgestellt werden. In Abhängigkeit der Sequenzeinstellungen und Untersuchungsbedingungen war die Bildqualität in der vorliegenden Arbeit sogar signifikant besser als die der MRT-Untersuchungen ohne MRcl. Die Ursachen hierfür könnten neben dem Spulendesign auch die angepassten Sequenzparameter sein. Aufgrund der Überkorrekturen der CNRs durch die linear gemischten Modelle als statistische Berechnungsgrundlage wären weitere Arbeiten von Interesse um die Überlegenheit des MRcl zu bestätigen. In einem prospektiven Studiendesign unter standardisierten Untersuchungsbedingungen und gleichen Sequenzeinstellungen könnten valide Ergebnisse ohne nachträgliche Modifikation erzielt werden.

## **7.2 Subjektive Bildqualität unter Verwendung des MRcl**

Bereits im Jahr 1989 warnten Kaufman et al. vor der Anwendung des SNR als alleinigen Parameter zur Quantifizierung der Bildqualität in MRT-Untersuchungen (Kaufman et al. 1989). Die Betrachtung des Kontrastes und das Vorkommen von Bewegungsartefakten sind mindestens genauso wichtig, wenn nicht sogar wichtiger als das SNR. Deshalb sei die Beurteilung der subjektiven Bildqualität durch einen erfahrenen Radiologen ein wichtiges und notwendiges Mittel, um die Aussagekraft verschiedener Methoden einzuschätzen. In der vorliegenden Arbeit konnte in 3 Sequenzen kein signifikanter Unterschied in der subjektiven Bildqualität bei Schädel-MRTs mit MRcl und ohne MRcl nachgewiesen werden.

In der PD-gewichteten TSE-Sequenz zeigten sich bei Anwendung des MRcl häufiger schlechtere Bewertungen der subjektiven Bildqualität und ein signifikant erhöhtes Risiko für nicht-diagnostische Bildqualität.

Eine mögliche Ursache dafür könnten die Bewegungsartefakte sein, die mit MRcl signifikant häufiger vorkamen (siehe 6.4.). Da die PD-gewichtete TSE-Sequenz fast ausschließlich zu Beginn der MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, könnten die Vorbereitungen für die Untersuchung (Lagerung mit Ausrichtung des Patientenkopfes in der Spule, Shimmen, Survey, Tischbewegung) zum kurzzeitigen Aufwachen des Patienten geführt und Unruhe provoziert haben. Dies könnte sich in Bewegungsartefakten und subjektiv verminderter Bildqualität äußern. Außerdem fanden 15,8 % der MRTs mit MRcl unter „feed-and-wrap“-Technik und 69,7 % in Sedierung statt. Im Gegensatz dazu wurden alle Untersuchungen ohne MRcl, mit Ausnahme eines mit Chloralhydrat per os sedierten Patienten, in Narkose (95,8 %) durchgeführt. Diese heterogene Verteilung der Beruhigungsmethoden könnte das häufigere Vorkommen von Bewegungsartefakten bei Untersuchungen mit MRcl erklären. Die schlechter bewertete subjektive Bildqualität der Untersuchungen mit MRcl und die gleichzeitig höheren SNRs und CNRs stehen im Widerspruch zueinander, jedoch können Bewegungsartefakte nicht ausreichend mit SNRs und CNRs erfasst werden. Die Verringerung der Bewegungsartefakte und eine Steigerung des Bildkontrastes, soweit es die Sequenzeinstellungen zulassen, könnte die subjektive Bildqualität erhöhen. Dies sollte vor allem in der transversalen PD-gewichteten TSE-Sequenz angestrebt werden.

Auch Sirin et al. bewerteten die diagnostische Bildqualität in vier Sequenzen (T2 TSE transversal, T1 3D FLASH sagittal, SWI transversal und DWI transversal) mit der in der vorliegenden Arbeit angewendeten Kriterien und einer 5-stufigen Likert-Skala (Sirin et al. 2013). Die beste diagnostische Qualität und räumliche Abgrenzbarkeit zeigte die transversale T2-gewichtete TSE-Sequenz. Nachdem alle Untersuchungen mit Bewegungsartefakten ausgeschlossen wurden, war die Bildqualität in der T2-gewichteten TSE-Sequenz in der Gruppe mit MRcl ( $4,8 \pm 0,4$ ) signifikant besser als ohne MRcl ( $4,3 \pm 0,8$ ;  $p = 0,047$ ). Ebenso verbesserte sich die räumliche Abgrenzbarkeit in der Gruppe mit MRcl ( $4,7 \pm 0,4$ ) signifikant gegenüber der Gruppe ohne MRcl ( $4,2 \pm 0,6$ ;  $p = 0,011$ ). Diese Ergebnisse bestätigen den Einfluss von Bewegungsartefakten auf die subjektive Bildqualität und die Resultate der vorliegenden Arbeit. Die T2-gewichteten TSE-Sequenzen konnten in beiden Gruppen die besten Bewertungen aufweisen, unterschieden sich jedoch nicht signifikant in den Gruppen mit und ohne MRcl.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Blüml et al., als sie die räumliche Abgrenzbarkeit von grauer und weißer Substanz in einer FSE T2-gewichteten Sequenz bei Untersuchungen mit und ohne MRcl analysierten (Blüml et al. 2004). Zwei unabhängige und verblindete Gutachter bewerteten alle 9 Schädel-MRTs mit MRcl signifikant besser als die MRTs der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ).

Eine Überlegenheit des MRcl konnten auch O'Regan et al. bestätigen, indem sie die räumliche Abgrenzbarkeit der Basalganglien sowie der grauen und weißen Substanz mit und ohne Einsatz des MRcl bewerteten (O'Regan et al. 2012). 89 % der MRTs mit MRcl und speziell angepassten Sequenzeinstellungen waren von guter diagnostischer Qualität, verglichen mit 66% der MRTs mit MRcl unter Standardsequenzeinstellungen und 50% der MRTs ohne MRcl mit Standardsequenzeinstellungen. Die häufigsten Gründe für nicht-diagnostische Bildqualität waren laut O'Regan et al. Bewegungsartefakte und eine unscharfe Abgrenzbarkeit von grauer und weißer Substanz. O'Regan et al. zeigten abermals, dass speziell für den MRcl angepasste Sequenzeinstellungen die diagnostische Bildqualität noch steigern können. In der vorliegenden Arbeit waren die Turbospinechosequenzen (TSE) sowohl in der transversalen als auch in der sagittalen Orientierung von exzellenter Bildqualität, weshalb keine Modifikation notwendig erscheint und die Anwendung mit dem MRcl zu empfehlen ist.

Die Parameter der transversalen T1-gewichtete SE-Sequenz waren in beiden Gruppen annähernd gleich, obwohl sie für Schädel-MRTs ohne MRcl konzipiert wurden, was den geringen, aber nicht signifikanten Unterschied in den medianen Bewertungen erklären könnte. Die Anpassung der Sequenzeinstellungen bei Einsatz des MRcl könnte die subjektive Bildqualität gemäß den Ergebnissen von O'Regan et al. noch optimieren. Trotzdem ist die Bildqualität des MRcl in der vorliegenden Arbeit bei Berücksichtigung der Untersuchungsumstände, insbesondere der vorwiegend sedierten und in „feed-and-wrap“-Technik untersuchten Säuglinge, als zufriedenstellend zu beurteilen.

Whitby et al. untersuchten bei 7 nicht sedierten Säuglingen (Gestationsalter zur Untersuchung 24 – 40 Wochen) die Bildqualität unter Verwendung des MRcl und schneller Untersuchungssequenzen: T1 SE-Sequenz, SSFSE T2-Sequenz, 3D-Fourier Transfer GE-Sequenz, DWI-Sequenz und FLAIR-Sequenz verwendet – in 4 Fällen außerdem eine TOF Angiografie (Whitby et al. 2004). Die MRTs fanden an 1,5 Tesla Edge Eclipse (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) mit einem



MR-kompatiblen Inkubator von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany) statt. Zwei Neuroradiologen und ein Kinderradiologe bewerteten die Bildqualität im Konsens. Die T1- und T2-gewichteten Sequenzen erzielten in allen Untersuchungen eine gute oder exzellente Bildqualität, was die Ergebnisse der vorliegenden Studie vollumfänglich bestätigt.

In der bereits vorgestellten Studie von Cho et al. wurde die subjektive Bildqualität einer transversalen Sequenz anhand einer 5-stufigen Skala und die räumliche Auflösung anhand einer 3-stufigen Skala eingeschätzt (Cho et al. 2016). Die subjektive Bildqualität in der Gruppe mit MRcl war dabei signifikant besser ( $4,01 \pm 0,41$  vs.  $2,88 \pm 0,62$ ;  $p < 0,001$ ) und die räumliche Auflösung mit MRcl signifikant höher ( $1,3 \pm 0,49$  vs.  $0,97 \pm 0,41$ ;  $p < 0,001$ ). Dennoch war nicht ersichtlich welche transversale Sequenz bewertet wurde (T2 TSE transversal oder T1 SE transversal). In dieser Arbeit konnte eine, mit Ausnahme der PD-gewichteten Sequenz, stets hochwertige subjektive Bildqualität mit und ohne MRcl festgestellt werden. Da die räumliche Auflösung bei Cho et al. mit einer 3-stufigen Skala und in der vorliegenden Arbeit mit einer 5-stufigen Skala bewertet wurde, könnten Qualitätsunterschiede bei Cho et al. schlechter diskriminiert worden sein.

Außerdem sind in der vorliegenden Studie Teilkriterien zur Bestimmung der räumlichen Auflösung bzw. Abgrenzbarkeit von Hirnstrukturen vorhanden und erlauben die genauere Einschätzung der subjektiven Bildqualität.

### **7.3 Bewegungsartefakte unter Verwendung des MRcl**

Das Vorkommen von Bewegungsartefakten ist abhängig von der Beruhigungsmethode (Narkose, Sedierung, „feed-and-wrap“) während der MRT-Untersuchung. Auch Sirin et al. analysierten die Häufigkeit der mit Bewegungsartefakten behafteten Sequenzen mit und ohne MRcl und bewerteten die Bewegungsartefakte hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz (Sirin et al. 2013). Insgesamt waren in der Gruppe mit MRcl (5,9 %) weniger Sequenzen mit Bewegungsartefakten behaftet als in der Gruppe ohne MRcl (10,8 %).

Außerdem waren in der Gruppe mit MRcl und ohne Sedierung (28,0 %) häufiger Sequenzen mit Bewegungsartefakte aufgetreten als mit MRcl und mit Sedierung (5,1 %). In der vorliegenden Studie konnte die Häufigkeit von Bewegungsartefakten zwischen den Gruppen mit ( $n = 11$ ) und ohne MRcl ( $n = 23$ ) nur bei narkotisierten

Patienten verglichen werden, da diese in beiden Gruppen eine aussagekräftige Fallzahl aufwiesen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit von Sequenzen mit Bewegungsartefakten festgestellt werden (mit MRcl  $6,9 \% \pm 6,1\%$  und ohne MRcl  $6,7\% \pm 4,2\%$ ;  $p = 0,983$ ).

Zwar waren die Sequenzen mit Bewegungsartefakten in der vorliegenden Arbeit bei Untersuchungen mit MRcl und ohne Sedierung („feed-and-wrap“-Technik) erwartungsgemäß am häufigsten, jedoch lag dieser Prozentsatz auch wesentlich höher als bei Sirin et al. ( $37,4 \%$  vs.  $28,0 \%$ ). Auch in der Gruppe mit MRcl und mit Sedierung waren häufiger Bewegungsartefakte aufgetreten als bei Sirin et al. ( $19,9 \%$  vs.  $5,1 \%$ ). Ein möglicher Grund ist die zur Sedierung verabreichte Dosis von Chloralhydrat. Sirin et al. beschreiben eine Dosierung von  $61,6 \pm 25,1$  mg/kg KG Chloralhydrat in der Gruppe mit MRcl und  $68,8 \pm 14,2$  mg/kg KG Chloralhydrat in der Gruppe ohne MRcl ( $p = 0,322$ ). In der vorliegenden Arbeit wurde eine durchschnittliche Dosis von  $46,6 \pm 13,8$  mg/kg KG Chloralhydrat in der Gruppe mit MRcl ( $n = 40$ ) und  $29,61$  mg/kg KG Chloralhydrat ohne MRcl ( $n = 1$ ) verabreicht. Da ohne MRcl aber nur eine Untersuchung unter Sedierung stattfand, ist dieser Wert nicht reliabel.

Wesentlich ist die in der vorliegenden Arbeit niedrigere Chloralhydrat-Dosierung verglichen mit Sirin et al. Neben Chloralhydrat, wurden auch Phenobarbital, Midazolam und Gamma-Hydroxybutyrat zur Sedierung verwendet. Bei einer Sedierung mit Phenobarbital traten in 2 von 7 Untersuchungen nicht-diagnostische Sequenzen durch Bewegungsartefakte auf ( $28,6 \%$ ). Wurden Phenobarbital und Midazolam verwendet, enthielten 2 von 4 Untersuchungen nicht-diagnostische Sequenzen aufgrund von Bewegungsartefakten ( $50 \%$ ). Nur 1 von 41 Sedierungen mit Chloralhydrat führte zu einer nicht-diagnostischen Bildqualität aufgrund von Bewegungsartefakten ( $2,4 \%$ ), weshalb die Sedierung mit Chloralhydrat am geeignetsten erscheint. Ein weiterer Grund für die vermehrt aufgetretenen Bewegungsartefakte in dieser Studie liegt in der Methodik. Während Sirin et al. die Sequenzen zählten, bei denen Bewegungsartefakte die Bildqualität relevant einschränkten, wurden in der vorliegenden Arbeit alle mit Bewegungsartefakten behafteten Sequenzen, unabhängig ihrer Relevanz für die diagnostische Bildqualität, gezählt. Diese Methodik wurde gewählt, da die Einschätzung einer relevanten Einschränkung der Bildqualität stark untersucherabhängig ist, wohingegen Bewegungsartefakte als solche klar zu identifizieren sind. Es ist anzunehmen, dass der Anteil der Bewegungsartefakte,

welche die Bildqualität relevant einschränken, in dieser Studie wesentlich geringer war als der ermittelte Anteil aller aufgetretenen Bewegungsartefakte.

O'Regan et al. analysierten die Anwesenheit von Bewegungsartefakten in einer transversalen T2-gewichteten FSE-Sequenz (O'Regan et al. 2012). In Gruppe A waren in 73 % der transversalen T2 FSE-Sequenzen Bewegungsartefakte zu verzeichnen, während in Gruppe B 47 % und in Gruppe C 44 % Bewegungsartefakte enthielten. Durch die Einführung des MRcl konnte die Anzahl an Bewegungsartefakten verringert werden. Jedoch wird aus den Ergebnissen nicht ersichtlich ob und wie viele Patienten während der Untersuchung sediert oder narkotisiert waren. In der Diskussion erwähnen die Autoren, dass eine Sedierung bei Untersuchungen mit MRcl keine Routine ist.

Die Autoren Cho et al. evaluierten ebenfalls das Vorhandensein von Bewegungsartefakten (Cho et al. 2016). Diese wurden anhand einer Skala von 0 ( $\hat{=}$  nicht vorhanden) bis 3 ( $\hat{=}$  erheblich) bewertet. Die Gruppe mit MRcl hatte signifikant weniger Bewegungsartefakte ( $0,53 \pm 0,53$ ) als ohne MRcl ( $1,29 \pm 0,72$ ,  $p < 0,001$ ).

Die Autoren beschreiben, dass das orale Sedativum Chloralhydrat, sowie intravenöses Midazolam oder Ketamin zur Untersuchung verabreicht wurden. Jedoch wurde nicht beschrieben, welche und wie viele Patienten eine Sedierung oder Narkose erhalten hatten.

Sirin et al., O'Regan et al. und Cho et al. stellten ein verringertes Auftreten von Bewegungsartefakten bei Anwendung des MRcl fest. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Ein wesentlicher Einflussfaktor für auftretende Bewegungsartefakte war die Beruhigungsmethode zur MR-Untersuchung. Bei gleicher Beruhigungsmethode waren Bewegungsartefakte mit und ohne MRcl gleich häufig vorgekommen. Dennoch zeigten die Untersuchungen trotz Bewegungsartefakten und unter Einsatz des MRcl im Median diagnostisch beurteilbare Sequenzen.

#### **7.4 Korrelation von pathologischen MRT-Befunden mit Befunden aus der Schädelsonografie**

Bekiesińska-Figatowska et al. verglichen die Befunde einer Schädel-MRT unter Einsatz des MRcl von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany) bei 27 Neugeborenen (12 weiblich, 15 männlich, mittleres Gestationsalter zur Untersuchung 36,0 Wochen) mit den Befunden der transfontanellären Sonografie (Bekiesińska-

Figatowska et al. 2014). Dabei wurde ein 1,5 Tesla Signa HDxT (GE Medical Systems, Milwaukee, USA) verwendet. Nachdem 6 Patienten ausgeschlossen wurden, wurde in 18 von 21 Fällen (85,7 %) festgestellt, dass die MRT mit MRcl subjektiv zusätzliche diagnostische Informationen ergänzend zur Sonografie liefert.

In einer weiteren Studie von Bekiesińska-Figatowska et al. wurde diese Fragestellung erneut bei 47 Säuglingen (20 weiblich, 27 männlich, mittleres Gestationsalter zur Untersuchung 37,5 Wochen) unter Verwendung derselben Geräte untersucht (Bekiesińska-Figatowska et al. 2016). 5 von 6 Säuglingen, die eine pränatale MRT erhalten hatten, zeigten in der postnatalen MRT mit dem MRcl zusätzliche diagnostische Informationen (83,3 %). Bei 39 Säuglingen fand eine transfontanelläre Sonografie statt, die in 32 Fällen (82,0 %) durch eine MRT mit MRcl um diagnostische Informationen ergänzt wurde (bspw. die Diagnose einer Sinusthrombose, hypoxisch-ischämischen Läsionen oder Myelinisierungsstörungen). Fraglich ist jedoch, ob der Gewinn von zusätzlichen diagnostischen Informationen durch die MRT mit der Nutzung des MRcl assoziiert ist.

Rona et al. analysierten retrospektiv die MRT mit und ohne MRcl hinsichtlich Untersuchungsfrequenz, Zeitaufwand pro Untersuchung, Dosierung sowie Häufigkeit der Sedierung zur MRT und ob durch die MRT eine Änderung der Diagnose oder Therapie erfolgt ist (Rona et al. 2010). Bei 99 Untersuchungen (mittleres Gestationsalter 38,8 Wochen) wurde der MRcl von LMT (Lammers Medical Technology, Lübeck, Germany) verwendet, 30 Untersuchungen fanden ohne MRcl statt (mittleres Gestationsalter 43,0 Wochen). Die Patienten in der Gruppe mit MRcl waren signifikant jünger (38,8 Wochen vs. 43,0 Wochen;  $p = 0,015$ ). Verwendet wurde ein 1,5 Tesla Intera MRT (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) und eine Kniespule in der Gruppe ohne MRcl. In beiden Gruppen wurden standardisierte Untersuchungsprotokolle genutzt. Kriterien für ein verändertes Therapiemanagement waren: Beginn oder Beendigung einer Medikamentengabe aufgrund der MRT-Befunde oder Änderung der therapeutischen Strategie (operative Intervention, postoperatives Decision-Making). Kriterien für eine Änderung der sonografisch festgestellten Diagnose waren: keine Bestätigung der Diagnose oder Vorliegen zusätzlicher diagnostische Informationen. In 58 % der Untersuchungen wurde das klinische Management nach den Erkenntnissen der MRT geändert. In 57 % der Untersuchungen wurde die initiale Diagnose der Sonografie verändert oder näher beschrieben. Dabei bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und

ohne MRcl. Im Gegensatz dazu konnte die vorliegende Arbeit eine um 5,7-fach höhere Chance auf Informationszuwachs durch die MRT mit MRcl feststellen (OR = 5,69; p = 0,033), weswegen den Ergebnissen von Rona et al. nur teilweise zugestimmt werden kann. Jedoch war die Gruppe ohne MRcl in der vorliegenden Arbeit mit 7 Patienten sehr klein. Um die Vermutung einer Überlegenheit des MRcl stichhaltig bestätigen zu können, müssten geeignete Vergleichsgruppen unter gleichen Untersuchungsbedingungen (für die MRT und die transfontanelläre Sonografie) in einem prospektiven Studiendesign geschaffen werden. Weiterhin ist es eine Tatsache, dass die MRT eine sehr hohe räumliche Auflösung besitzt, während die Sonografie nur eine begrenzte Eindringtiefe ermöglicht (Hofmann et al. 2005). Unter diesem Gesichtspunkt wäre ein Zusatzgewinn an diagnostischen Informationen durch die MRT methodisch bedingt. Inwieweit das Therapiemanagement mit dem MRcl beeinflusst werden kann, ist bei einer großen Bandbreite der MRT-Indikationen wie bei Rona et al. oder in der vorliegenden Arbeit schwierig einzuschätzen.

Bei Rona et al. war die Inzidenz der MRT-Indikationen in den Gruppen mit und ohne MRcl nicht signifikant verschieden. In der vorliegenden Arbeit waren die MRT-Indikationen in den Gruppen mit und ohne MRcl heterogen verteilt, was einerseits durch das unterschiedliche Untersuchungsalter und andererseits durch den höheren Anteil an Frühgeborenen in der Gruppe mit MRcl begründet liegt. Möglicherweise sind die MRT-Indikationen der Gruppe mit MRcl ausschlaggebend für häufigere zusätzliche Befunde durch eine MRT. Demzufolge würden Patienten mit Asphyxie, Hydrocephalus, Malformation, Hämorrhagie und PVL eine größere Chance auf zusätzliche Befunde durch die MRT mit MRcl verglichen mit der transfontanellären Sonografie haben. Diese Hypothese müsste jedoch in einer separaten Studie auf ihre Gültigkeit überprüft werden.

## **7.5 MRT-Untersuchungsdauer unter Verwendung des MRcl**

Um die wirtschaftliche Nutzung des MRT zu gewährleisten und kritisch kranke Patienten durch die Untersuchung nicht zusätzlich zu gefährden, sind kurze MRT-Untersuchungszeiten zweckmäßig und sollten durch den Einsatz des MRcl nicht verlängert werden.

Die Studie von Rona et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied in der MRT-Untersuchungsdauer bei Verwendung des MRcl (mit MRcl 30,29 min, ohne MRcl

34,43 min;  $p = 0,113$ ) und dem Routineprotokoll aus 6 Sequenzen (Rona et al. 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen O'Regan et al., die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der MRT-Untersuchungsdauer bei der Verwendung des MRcl (mit MRcl 15 min, ohne MRcl 14 min, mit MRcl und veränderten Sequenzeinstellungen 17,5 min) und einem Routineprotokoll aus 5 Sequenzen feststellten (O'Regan et al. 2012). Dem stimmten auch Sirin et al. zu, die keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen mit und ohne MRcl (mit MRcl 34 min  $\pm$  15 min, ohne MRcl 34 min  $\pm$  12 min;  $p = 0,528$ ) feststellten (Sirin et al. 2013). Das Routineprotokoll der MRT-Untersuchung bei Sirin et al. beinhaltete 4 Sequenzen, wobei je nach Pathologie andere oder zusätzliche Sequenzen verwendet wurden.

Darüber hinaus ergab die Studie von Cho et al. bei einem Routineprotokoll von 7 Sequenzen in der Gruppe mit MRcl sogar eine signifikant kürzere MRT-Untersuchungsdauer als ohne MRcl (mit MRcl 21,4 min  $\pm$  4,5 min, ohne MRcl 25,4 min  $\pm$  5,5 min,  $p < 0,001$ ; Cho et al. 2016).

In der Studie von Blüml et al. wurde eine Untersuchungszeit von 47 min  $\pm$  14 min mit MRcl angegeben, jedoch gab es kein Routineprotokoll und keinen Vergleich mit der MRT-Untersuchungsdauer ohne MRcl (Blüml et al. 2004). Whitby et al. dokumentierten eine Untersuchungszeit zwischen 10 – 21 Minuten bei 3 routinemäßig durchgeführten Sequenzen (4 Patienten erhielten zusätzliche Sequenzen) mit dem MRcl (Whitby et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit lag die Untersuchungsdauer in beiden Gruppen wesentlich höher als bei den veröffentlichten Zahlen der angeführten Autoren. Jedoch wurden im Durchschnitt auch mehr Sequenzen durchgeführt (durchschnittlich mit MRcl 10,6 Sequenzen und ohne MRcl 9,7 Sequenzen;  $p = 0,231$ ). Weiterhin muss beachtet werden, dass die Untersuchungsdauer nicht nur von der Anzahl der Sequenzen, sondern auch vom Typus der durchgeführten Sequenz abhängt. So dauern bspw. SE-Sequenzen länger als TSE-Sequenzen (Möller 2006). Ein weiterer Grund für die längere Untersuchungsdauer liegt in der Dokumentation, da in der vorliegenden Arbeit die gesamte Untersuchungsdauer inklusive der Vorbereitungs- und Platzierungszeit dokumentiert wurde.

Die Anzahl der durchgeführten Sequenzen kann außerdem wesentlich höher liegen, da nur Sequenzen im RIS-PACS gespeichert werden, die nach einer abgeschlossenen MRT ins System geladen worden sind. Wiederholte Sequenzen werden nicht immer abgespeichert. Zusätzlich wurden in 23,7 % der MRTs neben dem Schädel noch weitere Regionen untersucht, was die Untersuchungszeit verlängert haben könnte. Da

die dokumentierte Untersuchungszeit die komplette MRT erfasst, fällt sie bei der MRT mehrerer Regionen entsprechend länger aus. Die Untersuchung zusätzlicher Regionen kam in der Gruppe mit und ohne MRCl ähnlich häufig vor. Trotzdem konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Untersuchungsdauer zwischen den Gruppen mit und ohne MRCl festgestellt werden. Daher stimmt die vorliegende Arbeit den Autoren Sirin et al., Rona et al. und O'Regan et al. zu.

## **7.6 Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit perinatalen Komplikationen und klinischen Diagnosen**

Viele zerebrale Pathologien Früh- und Neugeborener sind ätiologisch mit perinatalen Komplikationen assoziiert. Beispielsweise brachten die Autoren Wu und Colford eine Chorioamnionitis signifikant in Zusammenhang mit der Entwicklung einer CP und PVL bei Frühgeborenen (Wu und Colford 2000).

Auch Chang et al. proklamierten perinatale Infektionen neben Frühgeburt und chronischer Plazentainsuffizienz als Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP (Chang 2015). Widersprüchlich dazu sind die Ergebnisse von Miyazaki et al., die bei 5849 Frühgeborenen (< 1500 g Geburtsgewicht) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen zerebralen Erkrankungen, wie IVH, PVL oder CP und einer histologisch gesicherten Chorioamnionitis feststellen konnten (Miyazaki et al. 2016).

Xu et al. konnten wiederum mütterliche perinatale Infektion, ein Geburtsgewicht < 1500 g, intrauteriner Stress, schwere Asphyxie und ventilationsassoziierte Pneumonien bei 205 beatmeten Frühgeborenen als Risikofaktoren für peri- oder intraventrikuläre Hämorrhagien identifizieren (Xu et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit stellten das Amnioninfektionssyndrom oder eine mütterliche Erkrankung keine signifikanten Risikofaktoren für eine erhebliche morphologische Hirnabnormität in der Kohorte Früh- und Reifgeborener dar, sodass Miyazaki et al. zugestimmt werden kann.

Azria et al. verglichen in der EPIPAGE- („Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels“) Studie das entwicklungsneurologische Outcome von 1188 ehemaligen Frühgeborenen (Gestationsalter zur Geburt 27 – 32 Wochen) je nach Geburt in Steißlage oder Schädellage (Azria et al. 2016). Das kognitive Outcome sowie die Morbidität und Prävalenz der CP waren nicht signifikant verschieden. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikant höheres Risiko für eine erhebliche

morphologische Hirnabnormität bei Patienten mit einer schwierigen Geburtslage festgestellt werden.

Keunen et al. verglichen in einer Metaanalyse aus 16 prospektiven Studien die Hirnvolumina ehemaliger Frühgeborener mit Reifgeborenen (Keunen et al. 2012). Sie stellten fest, dass IUGR, Schädigungen der weißen Substanz, IVH, postnatale Kortikoidtherapie und chronische Lungenerkrankungen häufiger mit pathologischen Veränderungen der Hirnvolumina einhergingen. In der vorliegenden Studie wiesen alle Patienten mit einer IUGR auch eine erhebliche globale Hirnabnormität auf, was die Ergebnisse von Keunen et al. bestätigt.

Frühgeborene mit den Diagnosen IVH und Neugeboreneninfektion hatten in der vorliegenden Arbeit ein erhöhtes, wenn auch nicht signifikant erhöhtes Risiko für eine erhebliche morphologische Hirnabnormität. Die PVL dagegen war stets mit einer erheblichen morphologischen Hirnabnormität assoziiert.

Das alleinige Vorliegen einer PVL würde im Score nach Kidokoro et al. keine erhebliche Hirnabnormität erlangen, weshalb bei diesen vier Patienten weitere Pathologien vorgelegen haben: Schädigungen der weißen Substanz, eine verringerte biparietale Weite und eine pathologisch veränderte tiefliegende graue Substanz waren begleitend aufgetreten. Es wird deutlich, dass der Score von Kidokoro et al. die zu Grunde liegenden Diagnosen von der zerebralen Morphologie entkoppelt und die unterschiedlichen Diagnosen homogenisiert. Folglich könnten Diagnosen wie CP oder PVL einen niedrigen anstatt einen erheblichen Hirnabnormitäten-Score aufweisen. In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit perinatalen Komplikationen einen höheren, aber nicht signifikant unterschiedlichen Hirnabnormitäten-Score verglichen mit Patienten ohne perinatale Komplikationen (mittlere globale Hirnabnormität mit perinatalen Komplikationen 10,48 vs. 7,30 ohne perinatale Komplikationen;  $p = 0,091$ ). Das Risiko für eine erhebliche globale Hirnabnormität war bei einzelnen perinatalen Komplikationen nicht signifikant erhöht ( $p > 0,082$ ). Die fehlende Signifikanz könnte in der geringen Patientenzahl ( $n = 37$ ) und dem gemischten Patientenkollektiv von 20 Frühgeborenen und 17 Reifgeborenen begründet sein, da in den meisten Studien die perinatalen Komplikationen Frühgeborener analysiert werden.

Einige Studien sehen die Lungenreifeinduktion mit Steroiden bei drohender Frühgeburt als Risikofaktor für eine nachteilige zerebrale Entwicklung. Tierstudien an Schafen postulierten nach einmaliger und mehrfacher Gabe antenataler Steroide ein geringeres Hirngewicht im Alter von 3,5 Jahren (Moss et al. 2005). Außerdem sind bei Primaten



Verzögerungen in der zerebralen Myelinisierung bei mehrfacher Gabe antenataler Steroide nachweisbar (Shields et al. 2012). Wapner et al. untersuchten das Outcome von 556 Kindern, deren Mütter pränatal einmalig und wöchentlich Betamethason intramuskulär erhielten (Wapner et al. 2007). Sie stellten keinen signifikanten Unterschied im entwicklungsneurologischen Outcome im Alter von 2 – 3 Jahren fest. Die Inzidenz der CP lag bei Kindern mit wöchentlicher Betamethason-Gabe höher, jedoch ohne Signifikanz. Die Autoren warnten trotzdem vor der wiederholten antenatalen Glukokortikoid-Gabe, da die Datenlage zum langfristigen Outcome noch gering ist. Asztalos et al. verglichen das 5-Jahres-Outcome von Patienten in 3 Altersklassen (Gestationsalter < 30 Wochen, 30 – 36 Wochen und ≥ 37 Wochen) je unterteilt, ob eine mehrfache oder singuläre antenatale Glukokortikoid-Gabe erfolgte (Asztalos et al. 2014).

In den beiden Gruppen der ehemaligen Frühgeborenen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Outcomes gezeigt werden. In der Gruppe der Reifgeborenen war jedoch das Risiko für eine schwere Behinderung oder postnatalen Exitus bei mehrfacher Glukokortikoid-Gabe um 69 % im Vergleich zur einmaligen Gabe erhöht (OR = 1,69; 95 % CI: 1,04 – 2,77).

Aktuelle Studien zeigen wiederum, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Lungenreifeinduktion und einem entwicklungsneurologischen Defizit gibt. Alexander et al. untersuchten das Langzeitoutcome von 97 Reifgeborenen im Alter von 6 – 11 Jahren, deren Mütter ein synthetisches Glukokortikoid aufgrund drohender Frühgeburt erhielten (Alexander et al. 2016). Das Outcome wurde mit einer Kontrollgruppe von Reifgeborenen verglichen, deren Mütter bei drohender Frühgeburt ohne Glukokortikoide behandelt wurden (n = 36). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Intelligenzquotienten (IQ) gefunden werden. Jedoch unterschieden sie sich signifikant um 6-7 IQ-Punkte von der Kontrollgruppe ohne Geburtskomplikationen (n = 89). Alexander et al. schlussfolgerten, dass weniger die Behandlung mit Glukokortikoiden, sondern die drohende Frühgeburt einen Effekt auf das Langzeitoutcome hat. Dementsprechend könnte das erhöhte Risiko für eine schwere Behinderung bei Reifgeborenen mit mehrfacher antenataler Glukokortikoid-Gabe, was Asztalos et al. feststellten, auch mit einer längeren Exposition der Feten gegenüber intrauterinem Stress erklärt werden.

Eriksson et al. prüften ebenfalls das Outcome von 5632 ehemaligen Frühgeborenen (Gestationsalter 24 – ≤ 33 Wo.) zwischen 1976 – 1997, die antenatale Glukokortikoide erhalten hatten (Eriksson et al. 2009). Als Kontrollgruppe dienten 2195 ehemalige Frühgeborene, die im gleichen Zeitraum keine antenatalen Steroide erhalten hatten. Obwohl die männlichen Patienten mit antenataler Glukokortikoid-Gabe ein erhöhtes Risiko für Epilepsie hatten, konnte insgesamt kein erhöhtes Risiko für ein entwicklungsneurologisches Defizit bewiesen werden.

Eher im Gegenteil wird eine antenatale Glukokortikoid-Gabe durch Dexamethason bzw. Betamethason mit einem verringerten Risiko für psychomotorische Behinderung sowie verringerter Mortalität und Morbidität assoziiert. In der 2015 veröffentlichten Metaanalyse von Sotiriadis et al. wurden 14 Studien hinsichtlich der antenatalen Glukokortikoid-Gabe und dem entwicklungsneurologischen Outcome beurteilt (Sotiriadis et al. 2015).

Bei antenataler Glukokortikoid-Gabe konnte ein signifikant verringertes Risiko für die Entwicklung einer CP (RR 0,68; 95 % CI 0,56 – 0,82), schweren Behinderung (RR 0,79; 95 % CI 0,73 – 0,85) und psychomotorischer Entwicklungsverzögerung (RR 0,829; 95 % CI 0,737 – 0,933) aufgezeigt werden. Außerdem konnte das gesunde Überleben bei Kindern mit antenataler Glukokortikoid-Gabe signifikant gesteigert werden (RR 1,19; 95% CI 1,06 – 1,33). Die mentale Entwicklung und geringe Behinderungen unterschieden sich nicht signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich die Anwendung antenataler Glukokortikoide insbesondere durch den respiratorischen Benefit und die konsekutiv verringerte Inzidenz von IVH und psychomotorischen Entwicklungsstörungen auszeichnet.

Laut bisherigem Forschungsstand sind Betamethason und Dexamethason gleichwertige Medikamente zur Lungenreifeinduktion, wobei Daten zum langfristigen Outcome fehlen (Brownfoot et al. 2013, Crowther et al. 2013). Laut Sotiriadis et al. untersuchen die meisten Studien das Outcome von ehemaligen Frühgeborenen < 34. Gestationswoche in Bezug auf die Lungenreifeinduktion, weshalb Aussagen für die sogenannten „späten“ Frühgeborenen (34. – 36. Gestationswoche) kaum möglich sind (Sotiriadis et al. 2015). Stutchfield et al. konnten bei 217 solcher „späten“ Frühgeborenen (Gestationsalter 35,7 – 41,0 Wochen), die Betamethason erhalten hatten, verglichen mit einer Kontrollgruppe aus 190 Patienten (Gestationsalter 35,9 – 42,0 Wochen) ohne Betamethason-Substitution kein Entwicklungsdefizit im Alter von 8 – 15 Jahren feststellen (Stutchfield et al. 2013). Diese Studie wurde jedoch mithilfe

eines von den Eltern ausgefüllten Fragebogens durchgeführt und ist daher mit Ergebnissen aus objektiven klinischen Nachuntersuchungen nur bedingt vergleichbar. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für erhebliche Hirnabnormität zum ET bei antenataler Glukokortikoid-Gabe zur Lungenreifeinduktion ermittelt werden. Inwieweit die mehrfache Gabe antenataler Glukokortikoide ein erhöhtes Risiko für entwicklungsneurologisches Defizit birgt, bleibt weiterhin forschungsrelevant.

## **7.7 Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit dem Bedarf einer postnatalen Atemunterstützung**

Inwieweit eine längere Beatmungsdauer mit einem morphologischen bzw. einem neurologischen Entwicklungsdefizit assoziiert ist, ist umstritten.

Argyropoulou et al. bestimmten bei 33 ehemaligen Frühgeborenen (Gestationsalter 26 – 36 Wochen) mit diagnostizierter PVL die Fläche des Corpus Callosum und des Vermis, den antero-posterioren Diameter des Pons und das Kleinhirnvolumen im Alter von 0,4 – 5,5 Jahren (Argyropoulou et al. 2003). Als Kontrollgruppe dienten 27 Reifgeborene. Dabei korrelierten der antero-posteriore Diameter des Pons ( $r_1 = -0,65$ ,  $r_2 = -0,42$ ), die Fläche des Vermis ( $r_1 = -0,57$ ;  $r_2 = -0,51$ ) und das Kleinhirnvolumen ( $r_1 = -0,73$ ,  $r_2 = -0,56$ ) signifikant negativ mit der Beatmungsdauer ( $r_1$ ) und der Dauer der O<sub>2</sub>-Supplementation ( $r_2$ ). Folglich ist ein eingeschränktes Hirnwachstum in diesen Strukturen mit einer längeren Beatmungsdauer bzw. längeren O<sub>2</sub>-Supplementation assoziiert gewesen. Kritisch zu betrachten ist die Kontrollgruppe aus Reifgeborenen und die große Spanne des Untersuchungsalters.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Autoren Tich et al., die den biparietalen, bifrontalen und transcerebellären Durchmesser bei 187 Frühgeborenen < 30. Gestationswochen und/oder < 1250 g Geburtsgewicht zum ET bestimmten und diese Daten mit dem entwicklungsneurologischen Outcome im korrigierten Alter von 2 Jahren korrelierten (Tich et al. 2011). Eine kürzere Beatmungsdauer, ein höheres Geburtsgewicht und ein fortgeschrittenes, postmenstruelles Alter zur Untersuchung waren jeweils signifikant mit höheren Durchmessern verbunden. Der biparietale Durchmesser zeigte eine prognostische Wertigkeit hinsichtlich der kognitiven und motorischen Entwicklung.

Biran et al. verglichen die Inzidenz und Risikofaktoren von Kleinhirnschäden bei 148 Frühgeborenen (Untersuchungsalter um den ET) mit einer altersäquivalenten Kontrollgruppe ohne pathologische Hirnveränderungen (Biran et al. 2011). Die Beatmungsdauer bei Patienten mit Kleinhirnschädigung war signifikant länger (19,5 Tage vs. 16,5 Tage;  $p = 0,03$ ). Das entwicklungsneurologische Outcome im Alter von 2 Jahren war nicht signifikant unterschiedlich.

Demgegenüber beurteilten Neubauer et al. das entwicklungsneurologische Outcome von 135 Frühgeborenen (Geburtsgewicht  $< 1000$  g) im medianen Alter von 8,4 Jahren (Neubauer et al. 2008). Eine Beatmungsdauer  $\geq 14$  Tage stellte dabei einen signifikanten Risikofaktor für eine schwere Behinderung im Schulalter dar. Außerdem waren sonografisch diagnostizierte IVH III°/IV° und eine PVL signifikante Risikofaktoren für eine schwere Behinderung im Schulalter. Neubauer et al. kritisierten, dass die Untersucher bei den follow-up Untersuchungen nicht verblindet waren und eine entsprechende Kontrollgruppe gefehlt hat, weshalb die Ergebnisse lediglich als Kohortenanalyse gewertet werden können.

In einer weiteren Studie von Neubauer et al. wurden Schädel-MRTs von 300 Frühgeborenen (Gestationsalter zur Geburt  $< 32$  Wochen) zwischen 10/2010 – 12/2015 hinsichtlich Kleinhirnblutungen (CBH), IVH und Schädigungen der weißen Substanz analysiert (Neubauer et al. 2017). Die Gabe antenataler Glukokortikoide, die längere Beatmungsdauer und nasale CPAP-Atemunterstützung sowie der Bedarf an O<sub>2</sub>-Supplementation am 28. Lebenstag und in der 36. Gestationswoche waren signifikant mit CBH assoziiert. Die Beatmungsdauer und der Bedarf an O<sub>2</sub>-Supplementation korrelierten mit einer vorhandenen IVH. Eine Schädigung der weißen Substanz war insgesamt mit weniger Risikofaktoren behaftet als CBH und IVH. Außerdem waren CBH und IVH signifikant mit einem jüngeren Gestationsalter der Patienten assoziiert. Das jüngere Gestationsalter erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten typischer Morbiditäten, insbesondere bei Frühgeborenen, was konsekutiv eine postnatale Atemunterstützung erfordert und das Risiko für zerebrale Pathologien erhöht.

Die Assoziation einer langen Beatmungsdauer mit PVL und CP stellten Powell et al. und Silveira et al. fest. Powell et al. zeigten in ihrer retrospektiven Analyse an 161 Frühgeborenen (Geburtsgewicht  $< 1500$  g), dass die Beatmungsdauer, neben IVH III°/IV° und PVL, ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer CP (Inzidenz 28 %) ist. Wiederum war eine O<sub>2</sub>-Supplementation im Alter von 36 Wochen nicht

signifikant mit der Entwicklung einer CP assoziiert (Powell et al. 2006). Silveira et al. identifizierten in einer Kohorte von 88 Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) neonatale Sepsis und maschinelle Beatmung > 24 Stunden als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVL (Silveira et al. 2008). Dem gegenüber steht die Studie von Tsai et al., in der 728 Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1000 g) ohne postnatal diagnostizierte Hirnschädigung anhand der maschinellen Beatmungsdauer in 3 Gruppen unterteilt wurden (Tsai et al. 2014). Die Diagnose einer CP war in der Gruppe der Patienten mit einer maschinellen Beatmung von  $\geq 15$  Tagen trotz postnatal fehlender Hirnschädigung, signifikant erhöht (adjusted hazard ratio: 2,66; 95% CI: 1,50 – 4,59;  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden die hier aufgeführten Studien an einer Population aus Frühgeborenen durchgeführt, die bereits aufgrund ihrer Unreife ein erhöhtes Risiko für eine zerebrale Morbidität (IVH oder PVL) oder respiratorische Syndrome wie ANS/RDS haben. Diese erfordern häufig eine maschinelle Beatmung und haben ein erhöhtes Risiko für zerebrale Folgeschäden. Inwieweit die Beatmungsdauer per se einen Effekt auf die zerebrale Morphologie und mögliche kognitive, motorische und sensorische Behinderungen hat, ist unklar. Weiterhin waren die Studiendesigns unterschiedlich, weshalb die Beatmungsdauer auch unterschiedlich definiert wurde: teils metrisch (Argyropoulou et al. 2003, Tich et al. 2011), gemischt metrisch und nominal (Powell et al. 2006, Neubauer et al. 2017) sowie ausschließlich nominal (Neubauer et al. 2008). Dabei wurden einerseits eine Beatmungsdauer > 6 Stunden (Neubauer et al. 2017) und andererseits eine Beatmungsdauer > 14 Tage als Risikofaktor definiert (Neubauer et al. 2008). Darüber hinaus waren Kontrollgruppen in den Studien unterschiedlich definiert oder fehlten (Tich et al. 2011, Neubauer et al. 2008). Die hier vorliegende Studie bestand aus einer gemischten Kohorte Früh- und Reifgeborener, bei denen eine zerebrale Pathologie vermutet wurde und eine MRT erforderte. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erheblichen Hirnabnormität und Beatmungsdauer, O<sub>2</sub>-Supplementation sowie CPAP-Atemunterstützung festgestellt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Autoren Domizio et al., die bei 79 Frühgeborenen (medianes Gestationsalter 30,2 Wochen) Schädel-MRTs zum ET durchführten (Domizio et al. 2005). Die Patienten wurden anhand ihres MRT-Befundes in eine Kontrollgruppe ohne pathologische Veränderungen ( $n = 35$ ), in eine Gruppe mit DEHSI (diffuse excessive high-signal intensity;  $n = 17$ ) und in eine Gruppe mit anderen

Schädigungsmustern der weißen Substanz (n = 37) eingeteilt. In einem 2-Jahres-follow-up wurden die Bayley Scales of Infant Development angewendet. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Beatmungsdauer bei Patienten mit DEHSI und der gesunden Kontrollgruppe sowie der Gruppe mit anderen Schädigungen der weißen Substanz. Miller et al. untersuchten die Schädigung der weißen Substanz bei 53 Frühgeborenen (Gestationsalter zur Geburt 24 - ≤ 28 Wo.) im medianen Gestationsalter von 31,1 Wochen und beurteilten die Assoziation von Risikofaktoren (Miller et al. 2006). Weder die Beatmungsdauer, noch die pränatale Gabe von Betamethason zur Lungenreife und das Vorhandensein einer systemischen Infektion waren signifikant mit einer Schädigung der weißen Substanz assoziiert.

Die Studien von Domizio et al. und Miller et al. sind gekennzeichnet von einer geringen Patientenzahl, die wiederum die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Sie stellen Kohortenanalysen dar, in denen das Vorhandensein bestimmter Morbiditäten kein Unterscheidungsmerkmal der Gruppen war, sondern ausschließlich das Vorhandensein von pathologischen Veränderungen in der weißen Substanz. Die Ergebnisse von Domizio et al. und Miller et. al. sind deshalb am ehesten mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar und bestätigen die Unabhängigkeit von Beatmungsdauer und zerebraler, morphologischer Pathologie.

## **7.8 Korrelation von MR-morphologischer Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin mit der körperlichen Entwicklung**

Einen Zusammenhang zwischen körperlicher Entwicklung und morphologischer Hirnabnormität bzw. zerebraler Schädigung konnten auch Powell et al. nicht feststellen (Powell et al. 2006). Bei Frühgeborenen < 1500 g bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und einer CP.

Neubauer et al. beschreiben, dass die Zunahme des Kopfumfanges um < 6 mm pro Woche bis zum errechneten Geburtstermin bei Frühgeborenen (Geburtsgewicht von < 1000 g) ein signifikanter Risikofaktor für eine schwere Behinderung im Schulalter ist (Neubauer et al. 2008). Jedoch waren ein Geburtsgewicht < 750 g bzw. < 10. Perzentile keine Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Entwicklung.

Widersprüchlich dazu ermittelten Tich et al. bei Frühgeborenen (Gestationsalter zur Geburt < 30 Wochen oder Geburtsgewicht < 1250 g) einen signifikanten

Zusammenhang zwischen höherem Geburtsgewicht und größeren bifrontalen, biparietalen und transcerebellären Durchmessern (Tich et al. 2011). In der Studie von Argyropoulou et al. konnte ebenfalls eine signifikant größere Fläche des Vermis und ein gesteigertes Kleinhirnvolumen bei Patienten mit einem höheren Geburtsgewicht festgestellt werden (Argyropoulou et al. 2003). Zerebrale Pathologien, wie CBH oder IVH, zeigten sich bei Frühgeborenen in der Studie von Neubauer et al. signifikant mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert (Neubauer et al. 2017). Die signifikanten Assoziationen zwischen Geburtsgewicht und Größe des Gehirns sind naheliegend. Sie sind jedoch nicht mit einer vorliegenden Hirnabnormität gleichzusetzen, obwohl Größe und Durchmesser zerebraler Strukturen auch Teil des angewendeten Scores von Kidokoro et al. waren.

In derselben von Tich et al. untersuchten Kohorte konnten Cheong et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Kopfumfang und motorischer sowie kognitiver Entwicklung zum errechneten Geburtstermin und im Alter von 1 Jahr nachweisen (Cheong et al. 2008). Dennoch war die neurokognitive Entwicklung im Alter von 2 Jahren bei einem geringeren Kopfumfang signifikant schlechter. Diese Ergebnisse bestätigten auch Badr et al., die bei 59 Frühgeborenen mit perinataler Hirnschädigung unter anderem den Kopfumfang als signifikanten Prädiktor für die kognitive und motorische Entwicklung im Alter von 18 Monaten feststellten (Badr et al. 2009). Der Zusammenhang zwischen einem geringeren Kopfumfang und einer schlechteren kognitiven und motorischen Entwicklung im Alter von 2 Jahren konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da Körpermaße bis zu einem korrigierten Alter von 6 Monaten dokumentiert wurden. In diesem Alter konnten auch Cheong et al. noch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Kopfumfang und eingeschränkter neurokognitiver Entwicklung feststellen. Kidokoro et al. identifizierten bei einem Drittel der Frühgeborenen (Gestationsalter  $\leq$  32 Wochen) eine verringerte biparietale Weite und einen konsekutiv vergrößerten Interhemisphärenspalt (Kidokoro et al. 2014). Dies wurde als Folge eines insuffizienten Hirnwachstums bzw. eines disproportionalen Wachstums des Gehirns, verglichen mit dem normalen Schädelwachstum, interpretiert. Der Kopfumfang, der lediglich das knöcherne Wachstum abbildet, kann laut Kidokoro et al. nicht ausreichend mit dem neurokognitiven Outcome korreliert werden. Eine geringere biparietale Weite war wiederum mit einem kognitiven Defizit assoziiert. In der vorliegenden Studie

unterschied sich die globale Hirnabnormität nach Kidokoro et al. nicht bei Patienten mit perzentilengerechten Körpermaßen im Vergleich zu Patienten mit perzentilenflüchtigen Körpermaßen (Gewicht, Länge, Kopfumfang). Die Fallzahlen fielen mit zunehmendem Alter der Patienten geringer aus, da nicht alle Patienten follow-up-Untersuchungen im Universitätsklinikum Jena wahrnahmen, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist. Weiterhin stieg der prozentuale Anteil der Patienten mit perzentilenflüchtigem Wachstum vom Zeitpunkt der Geburt zum Wiedervorstellungstermin im Alter von 6 Monaten. Dies ist durch ein fehlendes Aufholwachstum Frühgeborener, die allmähliche Manifestation von Stoffwechselerkrankungen oder genetischen Syndromen sowie als Ausdruck schwerer Krankheitsverläufe, beispielsweise asphyktischer Reifgeborener mit notwendiger neonatologischer Intensivtherapie, zu erklären.

Außerdem wurde in der vorliegenden Studie die globale Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin bestimmt, wobei zu beachten ist, dass die Folgen einer prä- oder perinatalen Hirnschädigung bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollkommen ausgeprägt sein können. Möglicherweise könnte im Kleinkindalter eine verzögerte körperliche Entwicklung im Zusammenhang mit einer zerebralen Pathologie und verzögerter neurokognitiver Entwicklung nachgewiesen werden. Dafür müsste der Hirnabnormitäten-Score nach Kidokoro et al. jedoch modifiziert werden.

## **7.9 Korrelation der MR-morphologischen Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin und dem Entwicklungsalter**

Ein retardiertes Laufalter korrelierte in der vorliegenden Arbeit signifikant mit einer erheblichen MR-morphologischen Hirnabnormität. Patienten, die die Entwicklungsstufen für das Laufalter nicht erfüllten, hatten Probleme in der Streck- und Stützfunktion ihrer Beine, was dem klinischen Bild einer Cerebralparese entspricht. Die schlussfolgernde Annahme einer Korrelation zwischen der Entwicklung einer CP und einem rückständigem Laufalter gemäß MFED muss in einer separaten Studie geprüft werden.

Eine Korrelation zwischen CP und schwerer Hirnschädigung wurde bereits in der Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchung aufgezeigt (Voss et al. 2016). Dabei wurde eine schwere Hirnschädigung, im Sinne einer abgelaufenen IVH III°, einer periventrikulären Hirnblutung oder einer PVL, als größter Risikofaktor (OR = 38,28; p 90



< 0,001) für die Entwicklung einer CP identifiziert. Auch Tsai et al. zeigten, dass Ventrikulomegalie, IVH und extensive Hirnblutungen (mindestens 3 Lobi betreffend), die durch eine Sonografie oder eine MRT im Patientenalter von < 42 Tagen diagnostiziert wurden, Risikofaktoren für die Entwicklung einer CP darstellen (Tsai et al. 2014).

Skovgaard und Zachariassen untersuchten, ob sonografisch erfasste Hirnschädigungen bei Frühgeborenen (Gestationsalter  $\leq$  32. Wochen) Prädiktoren für die Entwicklung einer CP sind (Skovgaard und Zachariassen 2017). Hirnblutungen der Germinalmatrix, IVH III $^\circ$ , PVL und periventrikulärer hämorrhagischer Infarkt (jeweils  $p = 0,000$ ) sowie männliches Geschlecht ( $p = 0,03$ ) waren signifikant mit einer CP assoziiert (Inzidenz 6,4 %). Dies bestätigten auch Kidokoro et al., die 325 Frühgeborene (Gestationsalter  $\leq$  32 Wochen) aus drei geografisch getrennten Kohorten zum errechneten Geburtstermin mittels MRT untersucht und eine Entwicklungsdiagnostik (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) im korrigierten Alter von 2 Jahren durchgeführt haben (Kidokoro et al. 2014). Die Prävalenz einer schweren Hirnschädigung (PVL, IVH oder CBH) war mit 10 % eher gering. Dennoch war eine PVL III $^\circ$ /IV $^\circ$  und eine IVH IV $^\circ$  signifikant mit einem motorischen und kognitiven Entwicklungsdefizit, sowie einer erhöhten Inzidenz für CP assoziiert. Laut Kidokoro et al. wurde die motorische Entwicklung nur durch eine vorliegende Hirnschädigung eingeschränkt, während die kognitive Entwicklung sowohl durch eine Hirnschädigung als auch durch retardiertes und disproportionalen Hirnwachstum negativ beeinflusst wurde. Dies äußerte sich in einer verringerten biparietalen Weite bzw. einem vergrößerten Interhemisphärenspalt, wenn ein normales Schädelwachstum bei verringertem Hirnwachstum vorlag.

Der Zusammenhang zwischen perinatalen Risikofaktoren und Hirnvolumina sowie dem entwicklungsneurologischen Outcome bei ehemaligen Frühgeborenen ( $\leq$  32 Gestationswochen) wurde auch von Young et al. untersucht (Young et al. 2016). Sie stellten keine signifikante Korrelation zwischen der MR-tomografisch diagnostizierten Hirnschädigung (Läsion der weißen Substanz, Blutungen der Germinalmatrix bzw. IVH) und dem kognitiven Outcome im Alter von 2 Jahren fest. Jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verhaltensstörungen im Alter von 2 Jahren und Schädigung der weißen Substanz zum errechneten Geburtstermin aufgezeigt werden. Folglich könnte eine zerebrale Schädigung zum errechneten Geburtstermin erst im

Kleinkindalter funktionell an Bedeutung gewinnen. Inwieweit auch Entwicklungen im Schul- oder Jugendalter davon betroffen sind und ob die zerebrale Bildgebung zum errechneten Geburtstermin einen prognostischen Wert hat, bleibt weiter forschungsrelevant.

Die MFED ist kein verbreitetes Instrument zur Feststellung eines Entwicklungsdefizits. In der Vergangenheit wurde die niedrige Spezifität der MFED kritisiert, da die Entwicklungsstufen so konzipiert sind, dass 90% der gleichaltrigen Kinder diese erfüllen könnten. Folglich werden bereits Kinder  $\leq 10$ . Perzentile als auffällig eingestuft (Reuner 2006). Vor allem sei laut Reuner die Aussagekraft durch eine schwache und veraltete Normierung der Kriterien sehr gering. Dennoch ist die MFED ein durch aktuelle Leitlinien anerkanntes Screeningverfahren für die sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Neugeborener im 1. Lebensjahr (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ) 2013). Ein genaueres Testverfahren sind die Bayley Scales of Infant and Toddler Development-II, welche auch am Universitätsklinikum Jena bei Frühgeborenen im korrigierten Alter von 2 Jahren durchgeführt werden. Obwohl diese ursprünglich für den englischsprachigen Raum konzipiert sind, ist eine deutsche Version mit einer spezifischen Normierung veröffentlicht worden (Reuner et al. 2008). Bewertet werden sowohl die motorische und mentale Entwicklung, als auch das Verhalten während der Untersuchung, was die Validität der Ergebnisse steigert (Reuner 2006). Mittlerweile gibt es bereits eine neue Auflage, der in der deutschen Version noch validiert wird und bislang noch kein Standardverfahren darstellt (Macha und Petermann 2015).

Jedoch zeigten Voss et al. im Rahmen des Niedersächsischen Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekts, dass Prognosen aus den Bayley Scales of Infant and Toddler Development-II (Mental Scale) nach 2 Jahren nicht unbedingt Gültigkeit besitzen, da sich vor allem Motorik und Kognition bis zum Alter von 5 Jahren wesentlich veränderten (Voss et al. 2016). 40,4 % der Fünfjährigen hatten Sprachstörungen, während 33,1 % Verhaltensauffälligkeiten zeigten. Außerdem wurde bei 72,5 % der ehemaligen Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren eine Heilmittel- oder Frühfördertherapie durchgeführt. Spracherwerb und Sozialverhalten waren in der Entwicklung bis zum 1. Lebensjahr nur eingeschränkt zu beurteilen, da das gezeigte Verhalten zum Untersuchungstermin nur bedingt das alltägliche Verhalten widerspiegelte und die Untersuchungsergebnisse durch die anamnestischen Aussagen der Eltern maßgeblich verfälscht werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit korrelierten die Ergebnisse der MFED „Krabbelalter“, „Sitzalter“, „Greifalter“, „Sprechalter“ und „Sozialalter“ nicht signifikant mit der MR-tomografischen, morphologischen Hirnabnormität. Das „Perzeptionsalter“ korrelierte zwar schwach, aber ohne Signifikanz. Eine Korrelation wäre nachvollziehbar, da neben der CP andere sensorische Störungen, wie Hör- oder Sehstörungen, eine häufige Morbidität bei Frühgeborenen darstellen (Rogers und Hintz 2016). Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz ist die geringe Patientenzahl ( $n = 25$ ), die durch die Vorselektion zur Evaluation des MRci und die zum Erhebungszeitpunkt noch ausstehenden Ergebnisse der MFED bedingt war. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können die Basis für zukünftige prospektive Analysen bezüglich der Korrelation von MFED und der MR-morphologisch festgestellten zerebralen Pathologie bilden.

## 7.10 Limitationen der Studie

In dieser retrospektiven Studie wurde der MR-kompatible Inkubator evaluiert und die prognostische Bedeutsamkeit der MRT bei Säuglingen um den errechneten Geburtstermin untersucht.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist auch die Evidenz der vorliegenden Studie eingeschränkt. Einerseits könnte ein Recall-Bias aufgetreten sein, da archivierte Daten dem SAP, RIS-PACS und Patientenakten entnommen wurden, die möglicherweise fehlerhaft dokumentiert wurden. Andererseits wurden Patienten nicht randomisiert, sondern anhand von Einschlusskriterien selektiert. Einige Patienten hatten bis zum korrigierten Lebensalter von 6 Monaten mehr als eine Schädel-MRT erhalten, die teilweise sowohl mit als auch ohne MRcl stattfanden. Alle Untersuchungen wurden in den Evaluationsanalysen des MRcl berücksichtigt. Weiterhin stellt der Untersuchungszeitraum von 2013 bis 2015 eine relativ große Zeitspanne dar, in der Untersuchungsprotokolle und -sequenzen optimiert wurden. Im Jahr 2013 gab es für die Untersuchung unter Einsatz des MRcl noch kein Standardprotokoll, wohingegen bis zum Jahr 2015 Standardsequenzen etabliert wurden. Außerdem wurden im o.g. Zeitraum drei verschiedene MRT-Geräte verwendet. Diese könnten die Bildqualität trotz gleicher Feldstärke aufgrund technischer Unterschiede und individueller Fehlertoleranzen beeinflusst haben. Um diese heterogenen Untersuchungsbedingungen zu berücksichtigen, wurden in der Statistik die linear gemischten Modelle verwendet (Cnaan et al. 1997, Jones et al. 2013).

Ferner ist zu beachten, dass das Untersuchungsalter in den Gruppen mit und ohne MRcl signifikant verschieden war. Ursächlich ist die Anwendungsmöglichkeit des MRcl bei Frühgeborenen und kritisch kranken Reifgeborenen, die auf die schützende Atmosphäre und das gleichbleibende Klima innerhalb des MRcl angewiesen sind. Untersuchungen ohne MRcl sind hingegen erst bei älteren bzw. stabilen Neugeborenen und Säuglingen ohne Gefahr der Unterkühlung möglich. Da das Gehirn Frühgeborener einen höheren Wassergehalt besitzt und die Myelinscheiden nur gering ausgeprägt sind oder fehlen, könnte die Signalintensität des Marklagers entsprechend geringer sein und folglich auch einen geringeren Kontrast zum Thalamus bedingen. Des Weiteren sind Inhomogenitäten des MR-Signals durch den hohen Wasseranteil des neonatalen Gehirns möglich. Diesen Einflussfaktor konnten wir in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht feststellen, da auch die MRT Frühgeborener im Mittel um den

errechneten Geburtstermin durchgeführt wurden und die Gehirne in der Mehrzahl bereits reif entwickelt erschienen. Dennoch könnten Unterschiede in der Bildqualität aufgrund des Altersunterschieds der Gruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgetreten sein.

Die subjektive Bildqualität wurde von einem Untersucher bewertet. Eine höhere Reliabilität der Ergebnisse wäre mit weiteren Untersuchern möglich gewesen. Das Skalenniveau der angewendeten Likert-Skala wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Viele Autoren interpretieren die Likert-Skala als Verhältnisskala, die eine Berechnung von Mittelwerten ermöglicht (Sirin et al. 2013, Cho et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde die 5-stufige Likert-Skala als Ordinalskala interpretiert, da man nicht voraussetzen kann, dass die einzelnen Items jeweils in gleichem Abstand zueinander wahrgenommen werden und die Voraussetzung für die Interpretation als Intervallskala folglich nicht gegeben war. Daher wurden bei der Einschätzung der subjektiven Bildqualität keine Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, sondern Mediane, um die korrekte Definition der Skalenniveaus zu berücksichtigen.

Darüber hinaus könnte bei der Bestimmung der Hirnabnormität nach Kidokoro et al. ein Selektionsbias aufgetreten sein, da nur Schädel-MRTs von Patienten ausgewertet wurden, die die Einschlusskriterien der Evaluation des MRci erfüllten und deren Gestationsalter zur Untersuchung zwischen 37 und 42 Wochen lag (Kidokoro et al. 2013). Die Korrelation der Hirnabnormität zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins mit der späteren Entwicklung im ersten Lebensjahr ist kritisch zu betrachten, da einerseits eine geringe Patientenzahl vorlag und andererseits im Zeitraum zwischen der MR-Bildgebung und der Entwicklungsdiagnostik zusätzliche Hirnpathologien mit Einfluss auf die Entwicklung des Säuglings aufgetreten sein könnten. Eine spätere Verlaufsanalyse der Schädel-MRTs könnte diesen Einfluss näher bestimmen. Außerdem ist die Güte der MFED für das erste Lebensjahr aufgrund der niedrigen Spezifität umstritten.

## 7.11 Ausblick

Mit der Einführung des MR-kompatiblen Inkubators wurde die sichere MRT kritisch kranker Früh- und Reifgeborener ermöglicht. Die diagnostischen Möglichkeiten des MR-Inkubators und der Schädel-MRT unterliegen einer ständigen Optimierung und Weiterentwicklung. So erläutern Anderson et al., dass volumetrische Berechnungen nach erfolgter Bildgebung die Ausdehnung und Oberfläche bestimmter Hirnregionen farblich und 3D-rekonstruiert darstellen können (Anderson et al. 2015). Die Traktografie unter Einsatz von Diffusion Tensor Imaging (DTI) gestattet zudem eine Darstellung von Bahnen der weißen Substanz. Die funktionelle MRT wurde bei Neugeborenen bisher kaum verwendet. Da sie keine gezielten Aufgaben während der fMRT lösen können, kann das Gehirn nur in Ruhe, im sog. resting-state, untersucht werden. Noch gibt es keine Studien zur Korrelation zwischen der funktionellen Konnektivität des Gehirns während des resting-state und dem entwicklungsneurologischen Outcome. Ein ebenfalls innovatives MR-Verfahren ist die Spektroskopie, die die Konzentration bestimmter körpereigener Metabolite in der untersuchten Hirnregion darstellen kann (Anderson et al. 2015). Unter Einsatz dieser neueren MR-Techniken kann der MR-kompatible Inkubator Anwendung in der Diagnose von komplexen Stoffwechselerkrankungen erhalten; die beschriebenen Bewegungsartefakte könnten hier allerdings (wie auch bei DTI) hinderlich sein. Die Sequenzeinstellungen der Routinesequenzen wurden kliniksintern bereits für den MRcl angepasst, um eine optimale Bildqualität zu erzielen. Wünschenswert ist die Entwicklung hin zum Standard einer MRT mit dem MRcl ohne Narkose oder Sedierung. Außerdem ist eine Anwendung des MRcl auch bei Fragestellungen bezüglich der Wirbelsäule, Thorax oder Abdomen möglich. Der Untersuchungsablauf selbst wurde bereits durch den Einsatz des MRcl optimiert. Beispielsweise führten Paley et al. eine MRT innerhalb von 25 Minuten durch und erreichten inklusive der Transportzeiten eine Gesamtdauer von weniger als einer Stunde (Paley et al. 2012). Dies ermöglicht die schnellere Weiterbehandlung Früh- und Neugeborenen auf der neonatologischen Intensivstation und fördert die wirtschaftliche Nutzung und Verfügbarkeit des MRT.

Eine Alternative zum MRcl stellten die Autoren Benavente-Fernández et al. vor (Benavente-Fernández et al. 2010). Sie verwendeten während der MRT eine vorgewärmte Gelmatratze, die sich an die Körperform der Neonaten anpasst und eine konstante Form hält. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit auf Bewegungsartefakte und erspart eine Sedierung. Die Vitalfunktionen wurden während der Untersuchungen

dokumentiert und unterschieden sich nicht signifikant, weshalb die Anwendung der Gelmatratze als sicher deklariert wurde. Außerdem sind die Anschaffungskosten gegenüber denen des MRcl deutlich niedriger, weshalb die Gelmatratze bei Nachweis eines vergleichbaren Vorteils eine mögliche Alternative gerade für kleinere Kliniken darstellt.

Prognosen hinsichtlich der zu erwartenden Entwicklung Frühgeborener oder kritisch kranker Reifgeborener bleiben vage und können nicht valide getroffen werden. Aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren auf die motorische, sensorische und kognitive Entwicklung verlieren einzelne Risikofaktoren im Laufe des Lebens womöglich an Bedeutung. Diese Zusammenhänge sind bis heute unzureichend geklärt und bedürfen weiterer follow-up-Studien an großen Patientenpopulationen unter Berücksichtigung der individuellen Morbidität, des sozialen Umfelds und interventioneller Maßnahmen. Beispielhaft ist das Frühgeborenen-Nachuntersuchungsprojekt (Voss et al. 2016) oder das German Neonatal Network (Göpel und Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2015). Inwieweit morphologische Hirnabnormitäten mit späteren Entwicklungsdefiziten korrelieren, sollte in longitudinalen Studien durch mehrfache Bildgebung validiert werden. Korrelationen von fetaler und postnataler MR-Bildgebung wurden bereits erfolgreich durchgeführt (Dhouib et al. 2011). Jedoch ist eine Prognose hinsichtlich der späteren Entwicklung mit der fetalen Bildgebung bisher nicht möglich (Blondin et al. 2008).

Ob Schädel-MRTs bei diesem Patientenkollektiv künftig als diagnostischer Standard genutzt werden sollten, ist abzuwägen, da die transfontanelläre Sonografie günstiger, schneller durchführbar und besser verfügbar ist. Die Indikationsstellung für eine MRT bei Früh- und Reifgeborenen bleibt stets streng und unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenz zu stellen, um eine Überdiagnostik zu verhindern und die diagnostischen Ressourcen optimal zu nutzen. In jedem Falle bleibt diese Entscheidung individuell zu treffen und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Pädiatern und Kinderradiologen.

## 8 Schlussfolgerung

In den letzten 25 Jahren stieg der Anteil Frühgeborener mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Geburtsgewicht. Diese instabilen und oftmals kritisch kranken Patienten stellen einen hohen Anspruch an die medizinische Versorgung. Wird eine bildgebende Diagnostik notwendig, entscheidet häufig der klinische Status des Patienten über die Wahl der diagnostischen Bildgebung.

Der MR-kompatible Inkubator erlaubt die sichere MRT für Frühgeborene und kritisch kranke Reifgeborene. Die integrierten Spulen des MRcl ermöglichen eine höhere objektive Bildqualität als MR-Untersuchungen ohne MRcl. In vergleichbaren Untersuchungsmodi herrscht mit und ohne MRcl eine hochwertige subjektive Bildqualität. Bei den meisten Schädel-MRTs mit MRcl kann mittlerweile auf Narkose oder Sedierung verzichtet werden, wodurch den Patienten eine zusätzliche Medikation und mögliche Nebenwirkungen erspart werden. Zwar treten in der Folge häufiger Bewegungsartefakte auf, jedoch wird die diagnostische Qualität der Untersuchung dadurch nicht relevant beeinträchtigt. Verglichen mit der transfontanellären Schädelsonografie ermöglicht der MRcl einen diagnostischen Informationszuwachs. Inwieweit auch therapeutische Entscheidungen durch die MR-Bildgebung beeinflusst werden, wurde bislang noch nicht ausreichend geklärt. So stellt die Schädelsonografie bis heute den Goldstandard in der zerebralen Diagnostik bei Früh- und Reifgeborenen dar. Die Indikation für eine zusätzliche MRT des Schädels sollte abgewogen werden und bleibt weiterhin individuell zu treffen.

Nicht zuletzt erhofft man sich von der Schädel-MRT prognostische Aussagen hinsichtlich der zu erwartenden Entwicklung der jungen Patienten. Diese beruhen meist auf Erfahrungswerten der befundenden Radiologen, da valide objektive Kriterien zur Prognoseabschätzung zurzeit noch fehlen. Eine erhöhte MR-morphologische Hirnabnormität zum errechneten Geburtstermin korrelierte in dieser Studie signifikant mit einem Entwicklungsdefizit des Laufens innerhalb des ersten Lebensjahres. Dennoch unterliegt die Kindsentwicklung zahlreicher Einfluss- und Risikofaktoren, die ebenfalls noch nicht geklärt sind. Folglich ist eine Prognose der zu erwartenden Entwicklung allein durch die morphologische Hirnabnormität nicht möglich. Weitere Studien an großen Patientenpopulationen mit einem longitudinalen Studiendesign sind notwendig, um den Benefit des MR-Inkubators in Bezug auf therapeutische Entscheidungen und Prognose abschließend zu klären.



## 9 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alexander N, Rosenlocher F, Dettenborn L, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, Miller R, Kliegel M, Kirschbaum C. 2016. Impact of Antenatal Glucocorticoid Therapy and Risk of Preterm Delivery on Intelligence in Term-Born Children. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2):581-589.
- Anderson PJ, Cheong JL, Thompson DK. 2015. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol*, 39 (2):147-158.
- Antonov NK, Ruzal-Shapiro CB, Morel KD, Millar WS, Kashyap S, Lauren CT, Garzon MC. 2016. Feed and Wrap MRI Technique in Infants. *Clin Pediatr (Phila)*.
- AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. 2015. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014, 16/1 – Geburtshilfe, Qualitätsindikatoren [Internet]. Erstellt am 23.06.2015 [zitiert am 25.09.2017]. URL: [https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu\\_Gesamt\\_16N1-GE BH\\_2014.pdf](https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_16N1-GE BH_2014.pdf)
- Argyropoulou MI, Xydis V, Drougia A, Argyropoulou PI, Tzoufi M, Bassounas A, Andronikou S, Efremidis SC. 2003. MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. *Neuroradiology*, 45 (10):730-734.
- Arthurs OJ, Edwards A, Austin T, Graves MJ, Lomas DJ. 2012. The challenges of neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol*, 42 (10):1183-1194.
- Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, Armson A, Kelly E, Delisle MF, Gafni A, Lee S, Sananes R, Rovet J, Guselle P, Amankwah K, Group M-C. 2014. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth*, 14:272.
- Azria E, Kayem G, Langer B, Marchand-Martin L, Marret S, Fresson J, Pierrat V, Arnaud C, Goffinet F, Kaminski M, Ancel PY, group Es. 2016. Neonatal Mortality and Long-Term Outcome of Infants Born between 27 and 32 Weeks of Gestational Age in Breech Presentation: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS One*, 11 (1):e0145768.
- Badr LK, Bookheimer S, Purdy I, Deeb M. 2009. Predictors of neurodevelopmental outcome for preterm infants with brain injury: MRI, medical and environmental factors. *Early Hum Dev*, 85 (5):279-284.
- Bekiesińska-Figatowska M, Helwich E, Rutkowska M, Stankiewicz J, Terczyńska I. 2016. Magnetic resonance imaging of neonates in the magnetic resonance compatible incubator. *Arch Med Sci*, 12 (5):1064-1070.
- Bekiesińska-Figatowska M, Szkudlińska-Pawlak S, Romaniuk-Doroszevska A, Duczkowski M, Iwanowska B, Duczkowska A, Mądzik J, Brągoszevska H. 2014. First Experience with Neonatal Examinations with the Use of MR-Compatible Incubator. *Pol J Radiol*, 79:268-274.
- Benavente-Fernández I, Lubián-López PS, Zuazo-Ojeda MA, Jiménez-Gómez G, Lechuga-Sancho AM. 2010. Safety of magnetic resonance imaging in preterm infants. *Acta Paediatr*, 99 (6):850-853.

- Biran V, Bodiou AM, Zana E, Gaudin A, Farnoux C, Hovhannisyann S, Alison M, Elmaleh M, Oury JF, Maury L, Baud O. 2011. [Cerebellar injury in premature infants less than 30 weeks of gestation]. *Arch Pediatr*, 18 (3):261-266.
- Blondin D, Schaper J, Klee D, Reihls T, Hammer R, Modder U, Messing-Junger M. 2008. [Evaluation of malformations of the fetal central nervous system using fetal MRI]. *Rofo*, 180 (8):715-721.
- Blüml S, Friedlich P, Erberich S, Wood JC, Seri I, Nelson MD. 2004. MR imaging of newborns by using an MR-compatible incubator with integrated radiofrequency coils: initial experience. *Radiology*, 231 (2):594-601.
- Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. 2013. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, (8):CD006764.
- Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern). 2000. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnet-Resonanz-Tomographie : gemäß Beschluss des Vorstandes d. Bundesärztekammer: Gemäß Beschluss des Vorstandes d. Bundesärztekammer vom 29.01.1999. [Internet] 29.September 2000 [zitiert am 25.09.2017].  
URL: <http://www.drg.de/media/document/1688/MagnetResonanz.pdf>
- Byers JF, Waugh WR, Lowman LB. 2006. Sound level exposure of high-risk infants in different environmental conditions. *Neonatal Netw*, 25 (1):25-32.
- Chang E. 2015. Preterm birth and the role of neuroprotection. *BMJ*, 350:g6661.
- Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW. 2008. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics*, 121 (6):e1534-1540.
- Cho HH, Kim IO, Cheon JE, Choi YH, Lee SM, Kim WS. 2016. Changes in brain magnetic resonance imaging patterns for preterm infants after introduction of a magnetic resonance-compatible incubator coil system: 5-year experience at a single institution. *Eur J Radiol*, 85 (9):1564-1568.
- Choi JY, Rha DW, Park ES. 2016. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol*, 31 (5):603-612.
- Cnaan A, Laird NM, Slasor P. 1997. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*, 16 (20):2349-2380.
- Crowther CA, Harding JE, Middleton PF, Andersen CC, Ashwood P, Robinson JS, Group ASS. 2013. Australasian randomised trial to evaluate the role of maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone prior to preterm birth to increase survival free of childhood neurosensory disability (A\*STEROID): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13:104.
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ). 2013. AWMF-Leitlinien Sozialpädiatrische Nachsorge extrem unreifer Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter 1000 Gramm. [Internet] Erstelldatum: November 2013 [zitiert am 25.09.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/073-003l\\_S2k\\_Sozialp%C3%A4diatrische\\_Nachsorge\\_extrem\\_unreifer\\_Fr%C3%BChgeborener\\_2013-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/073-003l_S2k_Sozialp%C3%A4diatrische_Nachsorge_extrem_unreifer_Fr%C3%BChgeborener_2013-11.pdf)
- de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. 2013. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology*, 55 Suppl 2:13-22.

- Dhouib A, Blondiaux E, Moutard ML, Billette de Villemeur T, Chalard F, Jouannic JM, Ducou le Pointe H, Garel C. 2011. Correlation between pre- and postnatal cerebral magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38 (2):170-178.
- DiFrancesco MW, Rasmussen JM, Yuan W, Pratt R, Dunn S, Dardzinski BJ, Holland SK. 2008. Comparison of SNR and CNR for in vivo mouse brain imaging at 3 and 7 T using well matched scanner configurations. *Med Phys*, 35 (9):3972-3978.
- Domizio S, Barbante E, Puglielli C, Clementini E, Domizio R, Sabatino GM, Albanese A, Colosimo C, Sabatino G. 2005. Excessively high magnetic resonance signal in preterm infants and neuropsychobehavioural follow-up at 2 years. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 18 (2):365-375.
- Duerden EG, Taylor MJ, Miller SP. 2013. Brain development in infants born preterm: looking beyond injury. *Semin Pediatr Neurol*, 20 (2):65-74.
- Erberich SG, Friedlich P, Seri I, Nelson MD, Blüml S. 2003. Functional MRI in neonates using neonatal head coil and MR compatible incubator. *Neuroimage*, 20 (2):683-692.
- Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. 2009. Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7,827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88 (8):933-938.
- Fahrmeir L, Künstler R, Pigeot I, Tutz G. 2007. *Statistik: Der Weg zur Datenanalyse*. Springer Berlin Heidelberg. 139.
- GBE-Bund. 1999. Schwangerschaften mit Frühgeburten in % der Schwangerschaften (Primärquelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung, Dokumentation über Mutterschaftsvorsorge und Entbindungen). [zitiert am 06.10.2017]. URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=4614::Fr%FChgeborene#tab8](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=4614::Fr%FChgeborene#tab8)
- Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. 2008. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*, 121 (1):89-96.
- Genzel-Boroviczeny O. 2011. Leitlinie zur nekrotisierenden Enterokolitis (NEK). *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159 (10):968-976.
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). 2011. AWMF-Leitlinien Symptomatischer Ductus arteriosus des Frühgeborenen - Diagnostik und Therapie. [Internet] Erstelldatum: August 2011 (in Überarbeitung) [zitiert am 19.12.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-015l\\_S2k\\_Ductus\\_arteriosus\\_Fruehgeborene\\_2011-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-015l_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf)
- Göpel W, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin L. 2015. Das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk - German Neonatal Network (GNN) : Abschlussbericht der ersten Förderphase (November 2008 – April 2015).
- Heckmann M. 2008. Pathogenese der Retinopathia praematurorum. *Der Ophthalmologe*, 105 (12):1101.
- Hellbrügge TF. 1978. Münchner Funktionelle Entwicklungsdiagnostik: erstes Lebensjahr; 18 Tabellen. 39-41; 70-81; 212-225.
- Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF. 2005. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Stuttgart New York: Thieme Verlag.

- Holland BA, Haas DK, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. 1986. MRI of normal brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 7 (2):201-208.
- Höllwarth M. 2013. Nekrotisierende Enterokolitis. In: von Schweinitz D, Ure B, Hrsg. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 369-381.
- Horsch S, Roll C. 2012. Zerebrale Bildgebung bei Früh- und Reifgeborenen. *pädiatrie hautnah*, 24 (1):16-22.
- Hüning B, Sirin S, Schweiger B, Schara U, Felderhoff-Mueser U. 2014. Zerebrale Bildgebung in der Neonatologie: Bedeutung der MRT. *Neuropädiatrie*, 13:70-80.
- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovskva V, Turski L, Olney JW. 1999. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283 (5398):70-74.
- Jobe AH, Bancalari E. 2001. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (7):1723-1729.
- Jones BC, Nair G, Shea CD, Crainiceanu CM, Cortese IC, Reich DS. 2013. Quantification of multiple-sclerosis-related brain atrophy in two heterogeneous MRI datasets using mixed-effects modeling. *Neuroimage Clin*, 3:171-179.
- Kaufman L, Kramer DM, Crooks LE, Ortendahl DA. 1989. Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging. *Radiology*, 173 (1):265-267.
- Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Isgum I, de Vries LS, Benders MJ. 2012. Brain tissue volumes in preterm infants: prematurity, perinatal risk factors and neurodevelopmental outcome: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 Suppl 1:89-100.
- Kidokoro H, Neil JJ, Inder TE. 2013. New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34 (11):2208-2214.
- Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. 2014. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics*, 134 (2):e444-453.
- Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. 2016. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21 (2):80-88.
- Lane A, Chuk LM, Colditz PB, Coulthard A. 2013. The MRI-compatible neonatal incubator in practice. *J Paediatr Child Health*, 49 (9):E377-380.
- LMT Medical Systems GmbH. 2017. nomag® IC Produktbroschüre [Internet]. Revision 1.0 [zitiert am 25.09.2017]. URL: [https://lmt-medicalsystems.com/de/produkte/mr-diagnostik-inkubator-system.html?file=files/contentelemets/downloads/brochures/Brochure\\_german.pdf](https://lmt-medicalsystems.com/de/produkte/mr-diagnostik-inkubator-system.html?file=files/contentelemets/downloads/brochures/Brochure_german.pdf)
- Macha T, Petermann F. 2015. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition - Deutsche Fassung. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 63 (2):1-5.
- Magnotta VA, Friedman L, BIRN F. 2006. Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN Multicenter Imaging Study. *J Digit Imaging*, 19 (2):140-147.
- Maier RF, Obladen M, Stiller B. 2017. *Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung*. Springer Berlin Heidelberg.
- Manuck TA, Sheng X, Yoder BA, Varner MW. 2014. Correlation between initial neonatal and early childhood outcomes following preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 210 (5):426.e421-429.

- Massaro AN. 2015. MRI for neurodevelopmental prognostication in the high-risk term infant. *Semin Perinatol*, 39 (2):159-167.
- Mathur AM, Neil JJ, McKinstry RC, Inder TE. 2008. Transport, monitoring, and successful brain MR imaging in unsedated neonates. *Pediatr Radiol*, 38 (3):260-264.
- Maunu J, Lehtonen L, Lapinleimu H, Matomaki J, Munck P, Rikalainen H, Parkkola R, Haataja L, Group PS. 2011. Ventricular dilatation in relation to outcome at 2 years of age in very preterm infants: a prospective Finnish cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 53 (1):48-54.
- Miller SP, Mayer EE, Clyman RI, Glidden DV, Hamrick SE, Barkovich AJ. 2006. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics*, 117 (5):1626-1631.
- Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, Ariagno RL. 2004. Neonatal Brain Magnetic Resonance Imaging Before Discharge Is Better Than Serial Cranial Ultrasound in Predicting Cerebral Palsy in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatrics*, 114 (4):992-998.
- Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. 2016. Impact of chorioamnionitis on short- and long-term outcomes in very low birth weight preterm infants: the Neonatal Research Network Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29 (2):331-337.
- Möller H. 2006. Grundlagen der MRT. 2. Auflage Aufl. Stuttgart: Thieme. 2-23.
- Moss TJ, Doherty DA, Nitsos I, Sloboda DM, Harding R, Newnham JP. 2005. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (1):146-152.
- Neubauer AP, Voss W, Kattner E. 2008. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr*, 167 (1):87-95.
- Neubauer V, Djurdjevic T, Griesmaier E, Biermayr M, Gizewski ER, Kiechl-Kohlendorfer U. 2017. Routine Magnetic Resonance Imaging at Term-Equivalent Age Detects Brain Injury in 25% of a Contemporary Cohort of Very Preterm Infants. *PLoS One*, 12 (1):e0169442.
- Nitz WR. 2007. Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele. Thieme.
- Nitz WR, Attenberger UI. 2011. Praxiskurs MRT Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele. 2., überarb. und erw. Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme. 32-35.
- Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. 2016. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology*, 109 (2):105-112.
- O'Regan K, Filan P, Pandit N, Maher M, Fanning N. 2012. Image quality associated with the use of an MR-compatible incubator in neonatal neuroimaging. *Br J Radiol*, 85 (1012):363-367.
- Orman G, Benson JE, Kweldam CF, Bosemani T, Tekes A, de Jong MR, Seyfert D, Northington FJ, Poretti A, Huisman TA. 2015. Neonatal head ultrasonography today: a powerful imaging tool! *J Neuroimaging*, 25 (1):31-55.
- Paley MN, Hart AR, Lait M, Griffiths PD. 2012. An MR-compatible neonatal incubator. *Br J Radiol*, 85 (1015):952-958.

- Pelken L, Maier RF. 2008. Risikofaktoren und Prävention der Retinopathia praematurorum. *Der Ophthalmologe*, 105 (12):1108-1114.
- Perlman JM. 2012. *Neurology: Neonatology Questions and Controversies Series E-Book*. Elsevier Health Sciences. 27-30.
- Powell K, Kerkerling KW, Barker G, Rozycki HJ. 2006. Dexamethasone dosing, mechanical ventilation and the risk of cerebral palsy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19 (1):43-48.
- Pschyrembel Redaktion. 2017. Fontanelle [Internet]. Letzte Aktualisierung dieses Artikels: 21.06.2017 [zitiert am 25.09.2017]. URL: <https://www.pschyrembel.de/fontanelle/K081S/doc/>
- Pschyrembel Redaktion. 2017. Frühgeborenes [Internet]. Letzte Aktualisierung dieses Artikels: 20.06.2017 [zitiert am 25.09.2017]. URL: <https://www.pschyrembel.de/fr%C3%BChgeborenes/K088L/doc/>
- Reuner G. 2006. Entwicklungsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindalter. *Monatsschr Kinderheilkd*, 154:305-313.
- Reuner G, Rosenkranz J, Pietz J, Horn R. 2008. Bayley-II. Deutsche Version Frankfurt: Pearson.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg). 2015. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS, Gesundheit in Deutschland [Internet]. Berlin, November 2015 [zitiert am 25.09.2017]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/02\\_gesundheit\\_in\\_deutschland.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/02_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile)
- Rogers EE, Hintz SR. 2016. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*, 40 (8):497-509.
- Rona Z, Klebermass K, Cardona F, Czaba CD, Brugger PC, Weninger M, Pollak A, Prayer D. 2010. Comparison of neonatal MRI examinations with and without an MR-compatible incubator: advantages in examination feasibility and clinical decision-making. *Eur J Paediatr Neurol*, 14 (5):410-417.
- Schleussner E. 2013. The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (13):227-235; quiz 236.
- Schröder C, Oppermann H-C. 1996. Schädelsonographie von Neugeborenen und Säuglingen. In: Schuster W, Färber D, Benz-Bohm G, Dellling G, Dörr U, Ebel KD, Fliegel CP, Greinacher I, Hauke H, Hayek HW, Horwitz AE, Kemperdic H, Klingmüller V, Lenz JC, Meradji M, Oppermann HC, Reither M, Riebel T, Schneider K, Schröder C, Schumacher R, Traupe H, Tröger J, Willich E, Zieger M, Hrsg. *Kinderradiologie 1: Bildgebende Diagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 455-467.
- Segerer FJ, Speer CP. 2016. [Lung Function in Childhood and Adolescence: Influence of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 220 (4):147-154.
- Setänen S, Lahti K, Lehtonen L, Parkkola R, Maunu J, Saarinen K, Haataja L. 2014. Neurological examination combined with brain MRI or cranial US improves prediction of neurological outcome in preterm infants. *Early Hum Dev*, 90 (12):851-856.
- Shields A, Thomson M, Winter V, Coalson J, Rees S. 2012. Repeated courses of antenatal corticosteroids have adverse effects on aspects of brain development in naturally delivered baboon infants. *Pediatr Res*, 71 (6):661-667.
- Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. 2008. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*, 84 (3):211-216.

- Singer D. 2012. Langzeitüberleben von Frühgeborenen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 55 (4):568-575.
- Sirin S, Goericke SL, Huening BM, Stein A, Kinner S, Felderhoff-Mueser U, Schweiger B. 2013. Evaluation of 100 brain examinations using a 3 Tesla MR-compatible incubator-safety, handling, and image quality. *Neuroradiology*, 55 (10):1241-1249.
- Skiold B, Vollmer B, Bohm B, Hallberg B, Horsch S, Mosskin M, Lagercrantz H, Aden U, Blennow M. 2012. Neonatal magnetic resonance imaging and outcome at age 30 months in extremely preterm infants. *J Pediatr*, 160 (4):559-566 e551.
- Skovgaard AL, Zachariassen G. 2017. Cranial ultrasound findings in preterm infants predict the development of cerebral palsy. *Dan Med J*, 64 (2).
- Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. 2015. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 125 (6):1385-1396.
- Speer CP. 2013. Neonatologie. In: Koletzko B, Hrsg. *Kinder- und Jugendmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 49-105.
- Speer CP, Gahr M. 2009. *Pädiatrie*. Springer.
- Spiegler J, Preuss M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Gopel W, German Neonatal N, German Neonatal Network GNN. 2016. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*, 169:76-80 e74.
- Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. 2013. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 98 (3):F195-200.
- Taddio A, Shah V, Hancock R, Smith RW, Stephens D, Atenafu E, Beyene J, Koren G, Stevens B, Katz J. 2008. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *CMAJ*, 179 (1):37-43.
- Tich SN, Anderson PJ, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE. 2011. Neurodevelopmental and perinatal correlates of simple brain metrics in very preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165 (3):216-222.
- Tocchio S, Kline-Fath B, Kanal E, Schmithorst VJ, Panigrahy A. 2015. MRI evaluation and safety in the developing brain. *Semin Perinatol*, 39 (2):73-104.
- Trotter A, Schnakenburg C, Pohlandt F. 2014. [Infant mortality in Germany (2008-2012)--lower in the former German Democratic Republic?]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 218 (4):153-162.
- Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. 2014. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol*, 34 (5):399-404.
- Voigt M, Rochow N, Schneider K, Hagenah H-P, Straube S, Scholz R, Hesse V, Hentschel R, Olbertz D. 2014. Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Zwillinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 218 (06):254-260.
- Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G. 2016. The Development of Extremely Premature Infants. *Dtsch Arztebl Int*, 113 (51-52):871-878.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG, National Institute of Child H, Human

- Development Maternal-Fetal Medicine Units N. 2007. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*, 357 (12):1190-1198.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B, Fröhlich JM. 2014. Wie funktioniert MRI? eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen Berlin [u.a.]: Springer. 29-40.
- Whitby EH, Griffiths PD, Lonneker-Lammers T, Srinivasan R, Connolly DJ, Capener D, Paley MN. 2004. Ultrafast magnetic resonance imaging of the neonate in a magnetic resonance-compatible incubator with a built-in coil. *Pediatrics*, 113 (2):e150-152.
- World Health Organization. 2016. Preterm birth [Internet]. Reviewed November 2016 [zitiert am 25.09.2017]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
- Wu YW, Colford JM, Jr. 2000. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*, 284 (11):1417-1424.
- Xu FL, Duan JJ, Zhang YH, Zhang XL, Guo JJ. 2012. [Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants treated with mechanical ventilation]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 14 (11):838-841.
- Young JM, Morgan BR, Powell TL, Moore AM, Whyte HE, Smith ML, Taylor MJ. 2016. Associations of Perinatal Clinical and Magnetic Resonance Imaging Measures with Developmental Outcomes in Children Born Very Preterm. *J Pediatr*, 170:90-96.



## 10 Anhang

### 10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Messung des Field-Of-Views .....	24
Abbildung 2	Platzierung der ROI in T2 TSE transversal .....	27
Abbildung 3	Platzierung der ROI in T2 TSE sagittal .....	28
Abbildung 4	Messung des Corpus Callosum nach Kidokoro et al. 2013 .....	30
Abbildung 5	Messungen in coronaren Schnittbildern nach Kidokoro et al. 2013 ...	31
Abbildung 6	Bestimmung der deep gray matter area nach Kidokoro et al. 2013 ...	34
Abbildung 7	Jahrestrend der Schädel-MRT-Untersuchungen mit und ohne MR- Inkubator (MRcl) .....	38
Abbildung 8	MR-Untersuchungsdauer mit und ohne den MR- Inkubator (MRcl) ...	56
Abbildung 9	Verteilung der Schwere der globalen Hirnabnormität .....	58
Abbildung 10	Beispielaufnahmen für einen Normalbefund und eine milde Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013 .....	58
Abbildung 11	Beispielaufnahmen für eine moderate und erhebliche Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013 .....	59
Abbildung 12	Beispielaufnahmen einer erheblichen globalen Hirnabnormität .....	66
Abbildung 13	Beispielaufnahmen einer erheblichen globalen Hirnabnormität .....	66
Abbildung 14	Beispielaufnahmen einer erheblichen globalen Hirnabnormität .....	67

### 10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Hirnabnormität der weißen Substanz nach Kidokoro et al. 2013 .....	32
Tabelle 2	Hirnabnormität der kortikalen grauen Substanz nach Kidokoro et al. 2013 .....	33
Tabelle 3	Hirnabnormität der tiefliegenden grauen Substanz nach Kidokoro et al. 2013 .....	34
Tabelle 4	Hirnabnormität des Cerebellums nach Kidokoro et al. 2013 .....	35
Tabelle 5	Globale Hirnabnormität nach Kidokoro et al. 2013 .....	35
Tabelle 6	Patientencharakteristik für die Evaluation des MRcl .....	39
Tabelle 7	Anzahl der MR-Indikationen mit und ohne MRcl .....	40
Tabelle 8	Objektive Bildqualität in Sequenz PD TSE transversal .....	41
Tabelle 9	Objektive Bildqualität in Sequenz T2 TSE transversal .....	43

Tabelle 10	Objektive Bildqualität in Sequenz T2 TSE sagittal .....	44
Tabelle 11	Objektive Bildqualität in Sequenz T1 SE transversal .....	45
Tabelle 12	Subjektive Bildqualität in PD TSE transversal .....	48
Tabelle 13	Subjektive Bildqualität in T2 TSE transversal .....	49
Tabelle 14	Subjektive Bildqualität in T2 TSE sagittal .....	50
Tabelle 15	Subjektive Bildqualität in T1 SE transversal .....	52
Tabelle 16	Relevanz der Bewegungsartefakte mit und ohne MRcl .....	53
Tabelle 17	Relevanz der Bewegungsartefakte in Abhängigkeit des MRcl und der Beruhigungsmethode .....	54
Tabelle 18	Diagnostische Zusatzinformationen mit und ohne MRcl .....	55
Tabelle 19	Patientencharakteristik der nach Kidokoro et al. klassifizierten morphologischen Hirnabnormität .....	57
Tabelle 20	Perinatale Risikofaktoren für erhebliche globale Hirnabnormität .....	60
Tabelle 21	Typische Morbiditäten Frühgeborener als Risikofaktoren für eine erhebliche Hirnabnormität .....	61
Tabelle 22	Postnatale Risikofaktoren für erhebliche Hirnabnormität .....	63
Tabelle 23	Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße zur Geburt .....	64
Tabelle 24	Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße im Alter von 3 Monaten .....	64
Tabelle 25	Hirnabnormität in Abhängigkeit der Körpermaße im Alter von 6 Monaten .....	64
Tabelle 26	Korrelation der globalen Hirnabnormität mit dem Entwicklungsdefizit gemäß Münchner Funktioneller Entwicklungsdiagnostik .....	65

### **10.3 Danksagung**

Abschließend möchte ich mich recht herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Leiter der Sektion Kinderradiologie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums in Jena, für die Übertragung des Themas, der intensiven Betreuung und Mithilfe bei der radiologischen Auswertung bedanken. Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. Hans Proquitté, Leiter der Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums in Jena, für die Erarbeitung des klinischen Themas und die hilfreichen Konsultationen. Einen herzlichen Dank möchte ich Herrn Dr. rer. pol. Thomas Lehmann, Mitarbeiter des Instituts für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, für die ausgiebige statistische Beratung aussprechen. Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. Karl-Heinz Hermann, Mitarbeiter der Medical Physics Group am Universitätsklinikum Jena, für die Erklärungen der physikalischen Zusammenhänge in der medizinischen Bildgebung. Ebenfalls danke ich Frau Denise Schulz, Heilpädagogin am Universitätsklinikum Jena, für die Hospitationsmöglichkeit bei der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik. Ein herzliches Dankeschön gilt Frau Anne Fischer, Sekretärin in der Abteilung für Kinderradiologie, für die Organisation aller Termine und Unterlagen rund um die Promotion.

Ein besonderer Dank gilt meinen Großeltern, Eltern und Geschwistern sowie meinem Freund Maximilian für die tatkräftige, emotionale Unterstützung, die offenen Ohren und die motivierenden Wochenenden. Insbesondere danke ich Johanna, Michelle und Maximilian für die geistigen Anregungen und die kritische Auseinandersetzung mit der Dissertation. Außerdem danke ich meiner gesamten Seminargruppe, die mich während der Promotion und der Studienzeit durch alle Lebenslagen begleitet hat.

#### **10.4 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel (Sektion Kinderradiologie, IDIR, Universitätsklinikum Jena), Prof. Dr. med. Hans Proquitté (Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena), Dr. rer. pol. Thomas Lehmann (Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universitätsklinikum Jena), Dr. rer. nat. Karl-Heinz Hermann (Medical Physics Group, IDIR, Universitätsklinikum Jena),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift