

Aus der  
Klinik für Neurochirurgie  
Städtisches Klinikum Solingen

Chefarzt : Prof. Dr. med. Michael Schirmer

Vermessung der kortikalen grauen Substanz bei  
Frühgeborenen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thorsten Reith  
2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Michael Schirmer  
Korreferent : Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger

<b>Einleitung</b>	5
Historischer Rückblick zur periventrikulären Leukomalazie	5
Grundlagen zerebraler Schäden bei Frühgeborenen	8
Radiologische Darstellung der Periventrikulären Leukomalazie	11
Fragestellung	12
<b>Methoden</b>	14
Technische Grundlagen	14
Elektronische Bild- und Datenverarbeitung	14
3D Slicer	14
MRT Aufnahmen	17
Bearbeitung der Daten	18
MRT Grundlagen	20
Patientenkollektiv	21
Stichprobengewinnung	21
Einschlusskriterien	22
Frühgeborene mit klinisch gesicherter periventrikulärer Leukomalazie	23
Frühgeborene Kinder ohne hirnorganische Auffälligkeiten	24
Normkollektiv – gesunde Termingeborene	25
Patientencodierung	26
Anatomie der Schnitte	26
Parcellierung nach dem Talairach Schema	26
Beurteilung der MRT-Aufnahmen	30
Messungen und Messmethoden	31
Statistische Analyse	31
<b>Ergebnisse</b>	32
Kortikale graue Substanz	32
Intrakranieller Raum	33
Quotient aus CGM und ICC – Schädelrelation	34
Parcellierung nach dem Talairach Schema in 16 Abschnitte	35
Kortikale Dickenmessung	38
Observer – Studie	39
Interobserver	39
Intraobserver	41
<b>Diskussion</b>	42
Methodenkritik	49
<b>Literaturverzeichnis</b>	52
<b>Lebenslauf</b>	61
<b>Danksagung</b>	62
<b>Zusammenfassung</b>	63

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

Abb. 1: Open MR Scanner GE Medical mit 3D-Slicer Display	15
Abb. 2: Segmentierungsarbeit mit dem 3D – Slicer, Sun Ultra 10	16
Abb. 3: Dreidimensionale Rekonstruktion des Gehirns / gesund Termingeborener	17
Abb. 4 : Ablauf der Bearbeitung mit STAPLE, schematische Darstellung	19
Abb. 5: Termingeborenes in Vakuum Matratze	22
Abb. 6: Axial T2 spin-echo MR (3000/160) Scan eines Frühgeborenen mit PVL (Gestationsalter 32 Woche)	24
Abb. 7: Sagittale Darstellung	24
Abb. 8: Axial T2 spin-echo MR (3000/160) Scan eines Frühgeborenen (Gestationsalter 31 Woche)	25
Abb. 9: Axial T2 spin-echo MR (3000/160) Scan eines Termingeborenen (Gestationsalter 40 Woche)	26
Abb. 10: TALAIRACH Schema in dreidimensionaler Darstellung	28
Abb. 11: TALAIRACH Schema Fabcodiert in saggitaler, axialer, koronaler Darstellung	28
Abb. 12: Verlauf der AC-PC Linie	29
Abb. 13: Saggitale Schnittrichtung, vor und nach der Rotation in die standardisierte Position	29
Abb. 14: WMI Index Einteilung	30
Abb. 15: Volumen der kortikalen grauen Substanz für die drei Gruppen	32
Abb. 16: Intrakranieller Raum (ICC) der drei Gruppen	33
Abb. 17: P-Wert Darstellung der 30 Fälle für 3 Bearbeiter	40

### Tabellen

Tab. 1: Referenzebenen des TALAIRACH-Schemas	27
Tab. 2: Volumen der kortikalen grauen Substanz für die drei Gruppen	32
Tab. 3: Volumina des intrakraniellen Raumes (ICC) für alle Gruppen	34
Tab. 4: CGM / ICC Quotient für alle Gruppen	34
Tab. 5: Bereiche mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz	36
Tab. 6: Bereiche mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz nach Normalisierung	37
Tab. 7: Bereiche mit signifikant geringeren mittleren kortikalen Dicken	38
Tab. 8: Interobserver - Mittelwerte der 30 Fälle für jede Wiederholung	39
Tab. 9: Intraobserver - Mittelwerte der 30 Fälle für jede Wiederholung	41

## **Einleitung**

### **1.1 Historischer Rückblick zur periventrikulären Leukomalazie**

Im Jahre 1861 zeigte W.J.Littel [1] in einer Studie mit 47 Kindern, die spastische Lähmungen in den Beinen entwickelt hatten, den engen Zusammenhang zwischen Komplikationen vor, während und direkt nach der Geburt und dem Entstehen von Hirnschäden, insbesondere dem Auftreten von infantilen Zerebralpareesen. Er betonte, dass eine neonatale Asphyxie und die daraus entstehenden Schäden des Gehirnes, die Ursache für diese Lähmungen darstellten.

1867 beschrieb Virchow [2] bei verstorbenen Neugeborenen, deren Mütter an Syphilis oder Pocken erkrankt waren, große Ansammlungen von weiß-gelben Zellen in der periventrikulär gelegenen weißen Substanz. Seine weiteren Untersuchungen zeigten eine Gliazellhyperplasie sowie eine Hyperämie, die er auf eine akute Infektion zurückführte. Virchow beschrieb aber einschränkend, dass nicht bei allen verstorbenen Neugeborenen, die er untersuchte, eine Infektion der Mutter nachgewiesen wurde.

Darauf aufbauend veröffentlichte Hayem [3] 1868 seine Ergebnisse. Er hatte dieselben Läsionen wie Virchow gefunden, doch er widersprach der inflammatorischen Theorie von Virchow und stellte Ernährungsdefizite als Ursache für diese Läsionen in den Vordergrund. Im selben Jahr stellte Virchow [4] erneut seine Theorie über die inflammatorische Grundlage der Läsionen in einer Arbeit vor. Die umfangreichsten Beschreibungen der von Virchow und Hayem beschriebenen pathologischen Veränderungen veröffentlichte Parrot [5-14] in den Jahren 1868 – 1877 in verschiedenen Artikeln. Er beschrieb die klinisch auffälligen Symptome der Neugeborenen wie eine Hyperaktivität, spastische Lähmungen, Krämpfe und

respiratorische Komplikationen und betonte, dass das Auftreten dieser Symptome gefördert wird durch Frühgeburtlichkeit oder allgemeine Schwächung der Neugeborenen. Die pathologischen Veränderungen umschrieb er als Infarzierung und Blutungen der periventrikulären weißen Hirnsubstanz. Dabei kritisierte er die Theorie von Virchow, indem er herausstellte, dass die Zellen in den periventrikulären Zonen bei jeder normalen Hirnentwicklung vorkommen und somit kein Grund für eine inflammatorische Genese besteht. In seinen Ergebnissen traten die Läsionen zentral in der weißen Hirnsubstanz auf, der Cortex sowie die Basalganglien waren nicht betroffen. Daraus folgte Parrot eine partielle Anfälligkeit der unausgereiften weißen Hirnsubstanz für Kreislaufprobleme sowie Ernährungsdefizite. Er fand heraus, dass die betroffenen Bereiche weit entfernt waren zum nächsten Blutgefäß und somit die ischämische Komponente im Vordergrund stehe.

In den folgenden Jahren wurden die Theorien von Virchow und Parrot immer wieder diskutiert.

Ab dem Jahr 1924 veröffentlichte Schwartz [15-18] seine Arbeiten, in denen er die Genese von Erweichungen der zerebralen weißen Substanz diskutierte. Er beschrieb, dass die gefundenen Läsionen ähnlich denen seien, die er bei ischämischen Prozessen von erwachsenen Personen gefunden hatte. Er postulierte, dass der Geburtsmechanismus nach hydrodynamischen Gesetzen abläuft. Er ging davon aus, dass sich der Druck, der durch die Uteruskontraktionen entsteht, über die Amnionflüssigkeit auf den Fetus überträgt. Seiner Vermutung nach sind der Schädel und das Gehirn die Bereiche, die durch den Druck am ehesten geschädigt werden. Folge des Druckes sei ein Sistieren des fetalen zerebralen Blutflusses mit nachfolgenden zerebralen Schäden.

Rydberg [19] veröffentlichte 1932 eine Studie, in der er beschrieb, dass der Druck während des Geburtsvorganges nicht ausreichen würde, größere Gefäße direkt zu

schädigen. Er ging vielmehr davon aus, dass durch einen Blutdruckanfall während der Geburt die Gefäßweite verändert würde und hierdurch eine Minderversorgung in verschiedenen Hirnbereichen resultieren würde.

Der Begriff „Periventrikuläre Leukomalazie“ wurde 1962 von Banker und Larroche [20] geprägt. Sie stellten die Abfolge der histologischen Veränderungen vor. Zu Beginn eine Koagulationsnekrose mit Verflüssigung, gefolgt von einer erhöhten Makrophagenaktivität. Endstadium stellt nach circa zwei Wochen eine Zyste dar. Diese Zysten wurden erstmals ab 1982 mit Ultraschallgeräten untersucht [21].

In aktuellen Studien [22] wird darauf hingewiesen, dass besonders die schnelle und genaue Diagnostik zerebraler Hirnschäden ein Problem darstellt. Bis heute gibt es keine zuverlässigen Methoden, die hypoxisch-ischämisch geschädigte Hirnareale (wie die bei der intrauterinen Asphyxie) frühzeitig darstellen. Zudem weisen die Autoren darauf hin, dass z.B. bei Frühgeborenen klinische Zeichen eines zerebralen Insultes fehlen bzw. sehr diskret ausfallen können.

Alexander [23] konnte zeigen, dass eine Chorioamnionitis ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie ist. Auch nachfolgende Studien von Baud [24] und Leviton [25] konnten dieses Ergebnis weiter stützen.

Yoon [26] zeigte im Jahr 2003, dass die Konzentration von Interleukin-6 im Nabelschnurplasma signifikant mit der Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie korreliert. Somit konnte auch diese Studie zeigen, dass entzündliche Amnionprozesse die Entwicklung der periventrikulären Leukomalazie fördern.

## 1.2 Grundlagen zerebraler Schäden bei Frühgeborenen

Die Anoxie ist eine akute Unterbrechung der Sauerstoffversorgung, die durch einen plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst wird. Bei rezidivierenden oder protrahierten Sauerstoffmangelzuständen, wie sie z.B. auch im Rahmen einer längeren Wiederbelebungsmaßnahme oder bei einem schweren Atemnotsyndrom des Neugeborenen auftreten können, besteht nicht nur ein Mangel an Sauerstoff, sondern das Gewebe wird auch von Blut versorgt, das mit Kohlensäure und sauren Stoffwechselprodukten angereichert ist. Diese Situation wird als Asphyxie bezeichnet und ist die häufigste Form der Sauerstoffmangelsituationen. In Tierexperimenten zur Beurteilung von Folgen dieser Vorgänge im Gehirn ist beschrieben worden, dass bei einer Anoxie das Gehirn vor allem im Bereich der Basalganglien und im Hirnstamm, bei einer Asphyxie vor allem im Bereich der Großhirnrinde geschädigt wird [27]. Durch die Asphyxie und die nachfolgende Azidose werden aber nicht nur die Nerven und Nervenzellmembranen, sondern auch die Wände der Kapillaren geschädigt. Die Bluthirnschranke bricht zusammen, Wasser tritt aus dem Gefäßsystem in das interstitielle Gewebe ein; ein Hirnödem entsteht. Dieses führt zu einer Hirnschwellung mit sekundärer Verminderung der Hirndurchblutung (sekundäre Ischämie) z.B. im Bereich des motorischen Cortex [28, 29]. Diese Hirnschwellungszustände fanden Pryse-Davies et al. [30, 31] vor allem bei reifen Neugeborenen.

Durch diese komplexen Vorgängen kann sich eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie [29, 32, 33] in den ersten Stunden oder Tagen nach einer schweren Asphyxie entwickeln. Diese Symptomatik ist u.a. gekennzeichnet durch Lähmungen oder kognitive Störungen. Mit zunehmendem Schweregrad dieser Symptomatik verschlechtert sich die Prognose bezüglich der geistigen und körperlichen Entwicklung.

Ursachen von ischämischen Zuständen als Grundlagen für diese Veränderungen

sind eine Kreislaufinsuffizienz oder eine regionale Minderdurchblutung z.B. nach einer thrombotischen Verlegung der arteriellen Gefäße. Eine sekundäre Ischämie kann durch eine Hirnschwellung, durch eine Anämie bzw. Blutverlust des Kindes vor und unter der Geburt (z.B. vorzeitige Lösung der Plazenta) oder durch respiratorisch bedingte Komplikationen verursacht sein [34, 35].

Die Prädisposition von Frühgeborenen, eine periventrikuläre Leukomalazie zu entwickeln ist die Folge von anatomischen Besonderheiten des noch nicht ausgereiften Gehirns. Von der Pia Mater ausgehend bilden sich Blutgefäße, wobei ein Teil subkortikal endet (sogenannte short penetrators) und andere bis in die periventrikuläre weiße Substanz reichen (sogenannte long penetrators). Vor der 32. Entwicklungswoche sind Anastomosen zwischen den Gefäßbereichen noch unzureichend ausgebildet [36-39]. Die Durchblutung der weißen Substanz ist demnach bei Frühgeborenen im Gegensatz zu Reifgeborenen deutlich vermindert [40], vor allem im Grenzbereich der Anastomosen. Dementsprechend findet man bei Frühgeborenen eine deutlich geringere Toleranz der weißen Substanz gegenüber Blutdruckschwankungen. Bei gesunden Reifgeborenen wird der zerebrale Blutfluss relativ konstant gehalten, unabhängig vom Blutdruck. Bei Frühgeborenen ist diese Autoregulation häufig gestört und ein geringer Blutdruckabfall kann bereits zu Zellnekrosen in der weißen Substanz führen [40-42].

Vor der 32 Entwicklungswoche sind über 90 % der myelinbildenden Oligodendrozyten noch unreife Vorstufen, sog. Prä-Oligodendrozyten [43]. Diese Vorläuferzellen sind relativ empfindlich gegenüber Ischämiezuständen [44-47]. Der genaue Grund dieser Empfindlichkeit ist nicht bekannt, jedoch wird vermutet, dass die Zellen noch keinen ausreichenden Schutz gegenüber freien Radikalen haben. Zudem finden man bei Ischämiezuständen lokal erhöhte Eisenkonzentrationen, die

ebenfalls die Zellen schädigen [44-47].

Volpe konnte zeigen, dass Desferrioxamin und Vitamin E (als Chelat-Bilder und Antioxidans) die Zerstörung dieser Vorläuferzellen verhindern können [37].

Ein weiterer Effekt der Ischämie ist die Schädigung von Axonen und Neuronen, welche daraufhin Glutamat in den Extrazellulärraum freisetzen. In Anwesenheit von Glutamat ist die Schädigung durch freie Radikale erhöht [37, 44].

Vor allem können Hirnregionen des unreifen Neugeborenen bzw. des noch ungeborenen Kindes, in denen die Bahnsysteme verlaufen, welche später myelinisiert werden, erheblich geschädigt werden. Diese Bahnsysteme verbinden die Hirnrinde mit den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Rückenmark und verlaufen periventrikulär entlang dem Ventrikelsystem.

Die Prä-Oligodendrozyten, die Vorläuferzellen der späteren myelinbildenden Oligodendrozyten, werden nekrotisch und stehen dann für die Myelinisierung nicht mehr zur Verfügung [48]. Ein großer Anteil dieser Bahnsysteme ist das extra- und pyramidale motorische System.

Eine Chorioamnionitis findet sich bei 66 % der Frühgeborenen die um die 24 Woche geboren werden und bei nur noch 16 % die um die 34. Woche geboren werden [49].

Bei Kindern mit einer periventrikulären Leukomalazie findet sich häufig auch eine Chorioamnionitis [50, 51]. Eine Chorioamnionitis kann nach vaginalen Infektionen entstehen, wobei die Infektion auf die Amnionflüssigkeit übergreift [52].

Bemerkenswert ist, dass bei Plazenten mit Chorioamnionitis konventionelle mikrobiologische Tests häufig negativ ausfallen [53]. Mögliche Gründe hierfür können eine virale oder eine bisher unbekannte bakterielle Genese sein.

Da eine Chorioamnionitis häufig bei Frühgeborenen vor der 30. Woche vorkommt, aber nur ein geringer Anteil eine PVL entwickelt, muss man die Chorioamnionitis als

nur einen Risikofaktor betrachten [52, 54-56].

Im Rahmen einer Infektion produziert der Fetus Zytokine. Diese erhöhen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und ermöglichen ein Eindringen von Keimen und Zytokinen in das Gehirn, wo weitere Zytokine produziert werden [26]. Deutlich erhöhte Zytokin-Konzentrationen finden sich häufig im Rahmen einer PVL [26, 57, 58].

Mittels MRT Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Chorioamnionitis und hohe Zytokin-Konzentrationen deutlich assoziiert sind mit Schädigungen der weißen Substanz [59, 60].

### **1.3 Radiologische Darstellung der Periventrikulären Leukomalazie**

1982 wurde die Periventrikuläre Leukomalazie erstmals mittels Ultraschall-Untersuchungen genauer dargestellt [21]. Die zystischen Veränderungen der PVL konnten so über einen längeren Zeitraum untersucht werden und brauchten nicht mehr nur an Präparaten in der Pathologie erforscht werden. Zudem ist die Ultraschall-Untersuchung schnell am Patientenbett durchführbar, sie ist kostengünstig und die Patienten werden nicht durch ionisierende Strahlung belastet. Allerdings zeigte sich in den folgenden Jahren, dass die im Ultraschall gefundenen Veränderungen nur unzureichend das tatsächliche pathologische Geschehen widerspiegeln [21, 57, 61, 62].

Inder et.al. konnten zeigen, dass in 55 % der Fälle, in denen man im MRT deutliche Veränderungen der weißen Substanz sowie zystische Veränderungen beobachten konnte, im Ultraschall keine oder nur kaum auffällige Veränderungen sichtbar waren [62].

In den folgenden Jahren hat sich die MRT - Bildgebung zur Darstellung von hirnrorganischen Veränderungen mehr und mehr durchgesetzt. In der Folge dieser

Entwicklung konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der weißen Substanz deutlich häufiger auftreten als bisher angenommen [63].

Mittels der MRT - Bildgebung kann man seitdem sehr detailliert die Strukturen des noch unterentwickelten Gehirns darstellen [64, 65].

Nachteile der MRT - Bildgebung liegen in der aufwändigen technischen Ausstattung, den hohen Untersuchungskosten und der problematischen Untersuchungssituation.

Diese problematische Situation zeigt sich vor allem bei teilweise schwer kranken Frühgeborenen. Enge Untersuchungsbedingungen und die große Lautstärke der MRT-Geräte sind nach wie vor Nachteile dieser Methode. So wurden in dieser Studie die Kinder mit größter Sorgfalt überwacht und auf einen sicheren Gehörschutz geachtet, um die Lärmbelastung zu minimieren.

Heute wird die Ultraschall-Untersuchung häufig zur primären Einschätzung der Gehirnentwicklung genutzt, jedoch ist eine MRT-Untersuchung bei dem Verdacht auf eine Hirnschädigung unerlässlich [66].

#### **1.4. Fragestellung**

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass zu früh geborene Kinder im Vergleich zu Termingeborenen anatomische Auffälligkeiten zeigen. Es zeigen sich unter anderem ventrikuläre Erweiterungen, Schäden in der weißen Substanz oder auch Substanzverluste im Corpus-Callosum [67-70]. In verschiedenen Studien wird weiterhin erwähnt, dass zu früh geborene Kinder häufiger an periventrikulärer Leukomalazie, Blutungen im Bereich der Basalganglien und Ventrikel, verspäteter Myelinisierung oder auch Abnormalitäten am Hirnstamm leiden [71-75].

Inder et al. konnten zeigen, dass die kortikale graue Substanz bei Kindern, die eine PVL entwickelt haben, global vermindert ist [76] jedoch ohne Lokalisationsangabe.

Auch die Behandlung mit Dexamethason scheint einen negativen Einfluß auf die

Entwicklung der grauen Substanz zu haben [77]. In bisherigen Studien wurden automatische bzw. halbautomatische Algorithmen zur Vermessung der MRT Daten genutzt [57, 76, 78-80].

Langzeitstudien über die Entwicklung von sehr früh geborenen Kindern konnten zeigen, dass die Mehrheit dieser Kinder neben signifikanten motorischen und kognitiven Defiziten auch Verhaltensauffälligkeiten zeigt [40, 57, 78].

Ziel der hier vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob die Reduktion der kortikalen grauen Substanz ein globaler oder lokalisierter Prozess ist. Dies könnte Hinweise geben auf die spätere motorische und kognitive Entwicklung.

Dazu wurden Unterschiede in der Entwicklung der grauen Hirnsubstanz zwischen gesunden Reifgeborenen, sehr früh geborenen gesunden Kindern und Kindern mit periventrikulärer Leukomalazie herausgearbeitet. Es wurden 3D-MRT Techniken und Software zur volumetrischen Vermessung von verschiedenen Hirnarealen genutzt. Im Gegensatz zu früheren Studien wurden manuelle Bearbeitungsmethoden genutzt und diese kritisch bewertet.

## **2. Methoden**

### **2.1. Technische Grundlagen**

#### **2.1.1 Elektronische Bild- und Datenverarbeitung**

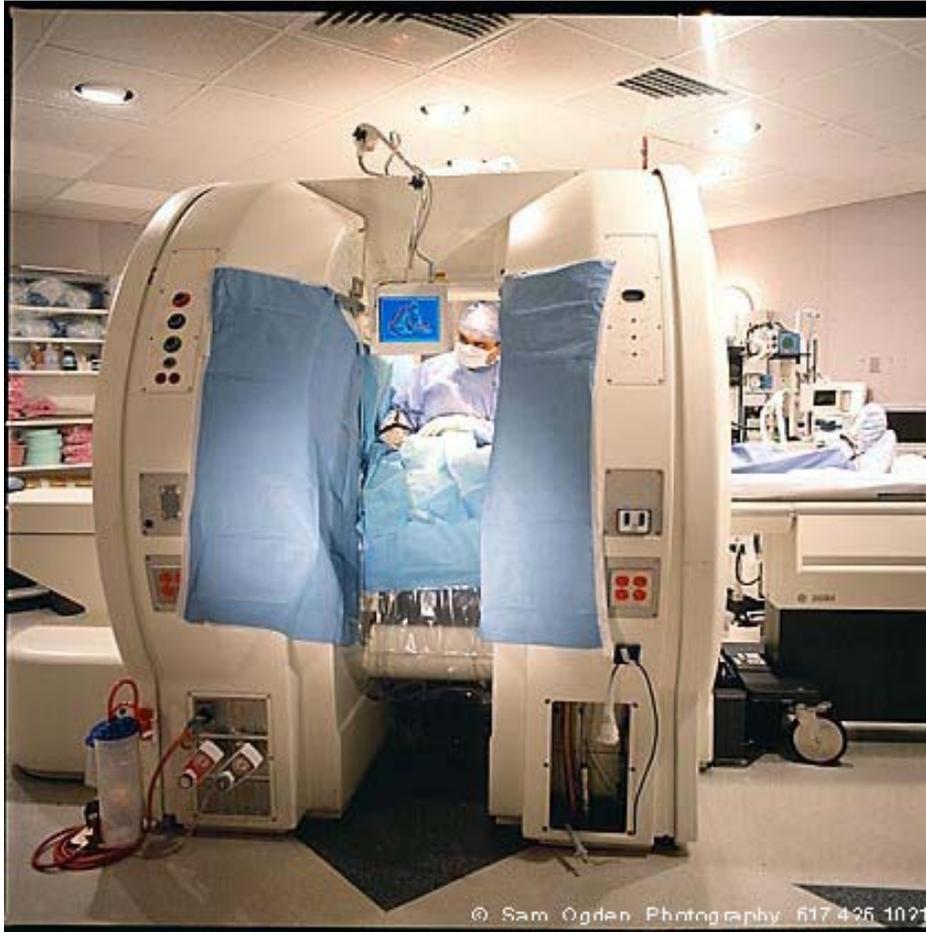
Zur elektronischen Bild- und Datenverarbeitung standen Computer der Firma SUN Microsystems (Mountain View, Kalifornien USA) zur Verfügung. Es wurden hauptsächlich Sun Ultra 10 Computer mit Creator 3D oder Elite 3D Grafikkarten verwendet. Diese Rechner boten Zugriff auf zentrale Bildspeicher des Brigham and Women`s Hospital Boston. Das Speichern der gewonnenen Ergebnisse erfolgte ebenfalls auf den zentrale Rechnern des Brigham and Women`s Hospital Boston. Die MRT - Datensätze wurden mit dem 3D-Slicer Version 2.2[81] bearbeitet.

#### **2.1.2. 3D Slicer**

Der 3D-Slicer wurde im Surgical Planning Laboratory Boston / Massachusetts in Kooperation mit dem MIT Artificial Intelligence Lab Boston entwickelt.

Mit dem 3D Slicer können verschiedenste radiologische Daten eingelesen und bearbeitet werden, u.a. CT - und MRT - Bilder. Daten können segmentiert, registriert, visualisiert, modelliert und berechnet werden.

Der 3D-Slicer wurde primär entwickelt, um Chirurgen prä-, intra- und postoperativ zu unterstützen. Bei Hirntumor-Operationen war es bisher z.B. nicht möglich, intraoperativ neue MRT - Bilder des Patienten anzufertigen, die den Fortschritt der Operation darstellen. Der 3D-Slicer wurde mit dem Open-MR Scanner von GE Medical Systems Milwaukee kombiniert, um Echtzeitinformationen während der Operation zu erhalten und zu bearbeiten. So wurde z.B. die intraoperative dreidimensionale Darstellung von Hirntumorreduktionen ermöglicht [82, 83].



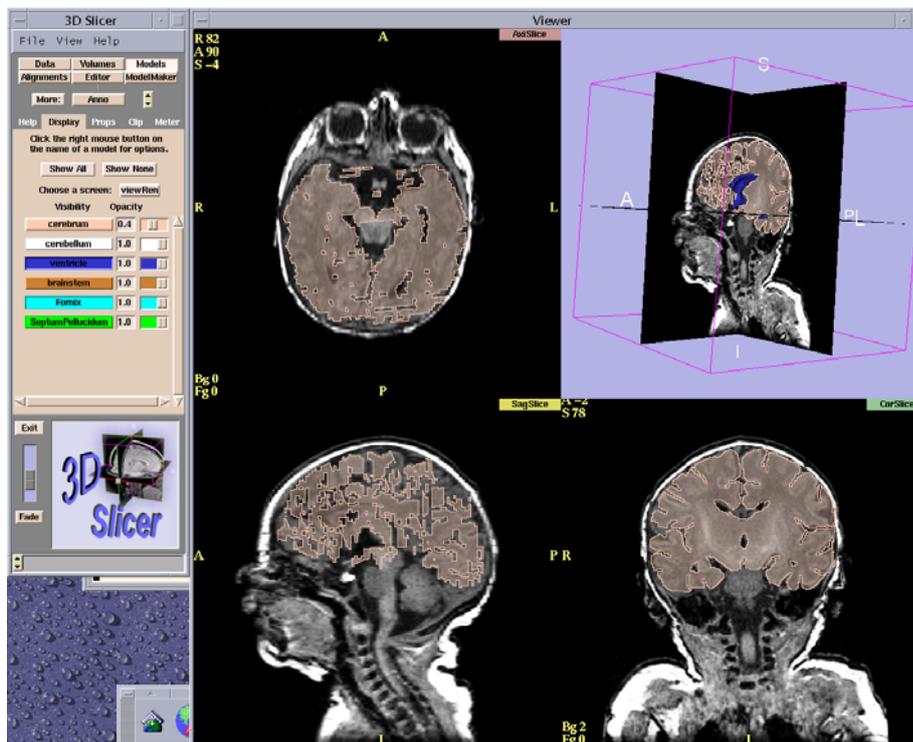
(Abb. 1: Open MR Scanner GE Medical mit 3D-Slicer Display[82])

Von Beginn an wurde der 3D-Slicer als „Open-Source-Software“ entwickelt, um neue Module und Erweiterungen schnell und einfach zu integrieren. So wurde der 3D-Slicer nicht mehr nur für neurochirurgische Zwecke genutzt, sondern es entstanden neue Anwendungsmöglichkeiten für verschiedenste Organsysteme, wie den Beckenboden, die Gefäß- und Herzchirurgie oder auch den HNO-Bereich. Der 3D-Slicer wird bisher ausschließlich im Rahmen von Forschungsarbeiten genutzt. Es werden nur kontrollierte Studien durchgeführt. Eine generelle klinische Anwendung ist durch die Lizenzbestimmungen untersagt. Einer der Gründe hierfür liegt in der ständigen, täglichen Weiterentwicklung, so dass einige Module nicht immer stabil arbeiten.

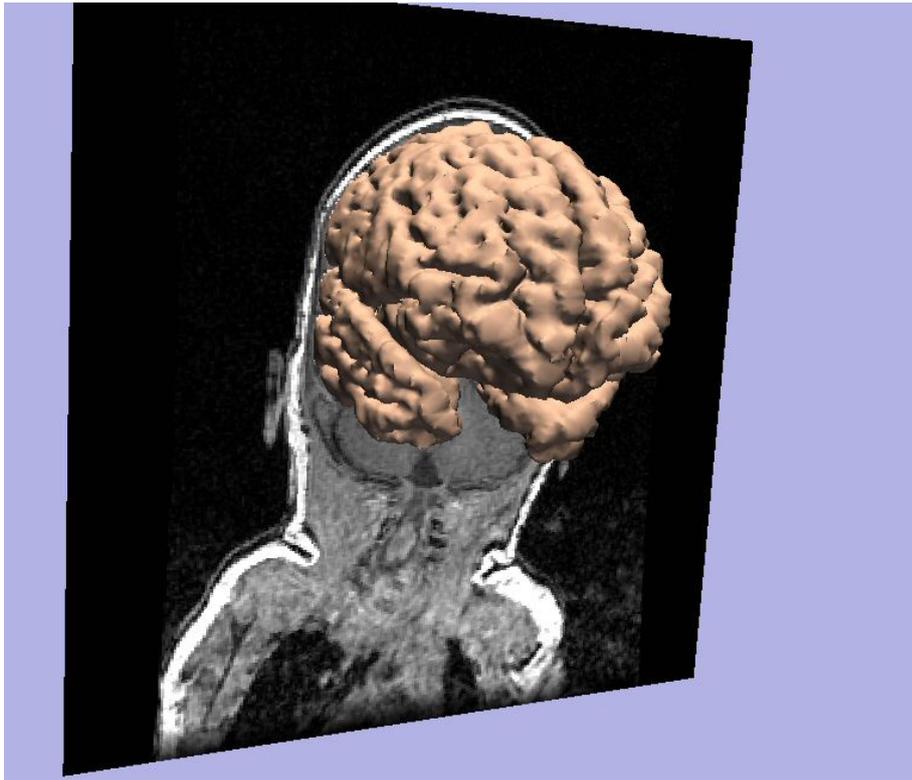
In der hier vorliegenden Studie wurde der 3D-Slicer genutzt, um MRT - Daten zu

segmentieren und um Volumenmessungen in verschiedenen Gehirnarealen durchzuführen

Die MRT-Daten wurden mit dem 3D-Slicer geöffnet. Anschließend wurden die relevanten Strukturen manuell segmentiert.



(Abb. 2: Segmentierungsarbeit mit dem 3D – Slicer, Sun Ultra 10)



(Abb. 3: Dreidimensionale Rekonstruktion eines Gehirns / gesund Termingeborener)

In dieser Studie wurde speziell die graue Substanz herausgearbeitet.

Anhand der gewonnenen Daten wurden Parameter wie die kortikale Schichtdicke und das Volumen der grauen Substanz berechnet.

### **2.1.3. MRT Aufnahmen**

Alle Probanden wurden mit einem 1.5 Tesla Gerät der Firma General Electrics Systems (Milwaukee, USA) untersucht.

Für diese Studie wurden zwei verschiedene MRT - Sequenzen angefertigt. Einerseits die SPGR - Sequenz (1,5 mm coronal-slices, flip angle  $45^\circ$ , Repetitionszeit 35 ms, Echozeit 5 ms, field of view 18 cm) und andererseits double-echo [40] – spin echo - Sequenz (DE) (3 mm axial-slices, Repetitionszeit 3,000 ms, Echozeit 36 und 162 ms, field of view 18 cm). Die Voxel-Größe für die SPGR - Sequenz war  $0.7 \times 0.7 \times 1.5$  mm, für die spin-echo - Sequenz  $0.7 \times 0.7 \times 3.0$  mm.

Die Bildmatrix lag jeweils bei 256 mal 256 Bildpunkten.

#### **2.1.4. Bearbeitung der Daten**

Die Untersuchungen wurden durch einen radiologischen Facharzt begleitet. Alle MRT-Aufnahmen wurden direkt auf dem zentralen Bildspeicher des Brigham and Women`s Hospital Boston abgespeichert.

Die Bearbeitung und volumetrische Auswertung der gewonnenen Daten wurde auf Sun Workstations (Sun Microsystems Mountain View, USA) durchgeführt.

Jeder MRT Schnitt wurde manuell einzeln bearbeitet und es wurden folgende Strukturen herausgearbeitet :

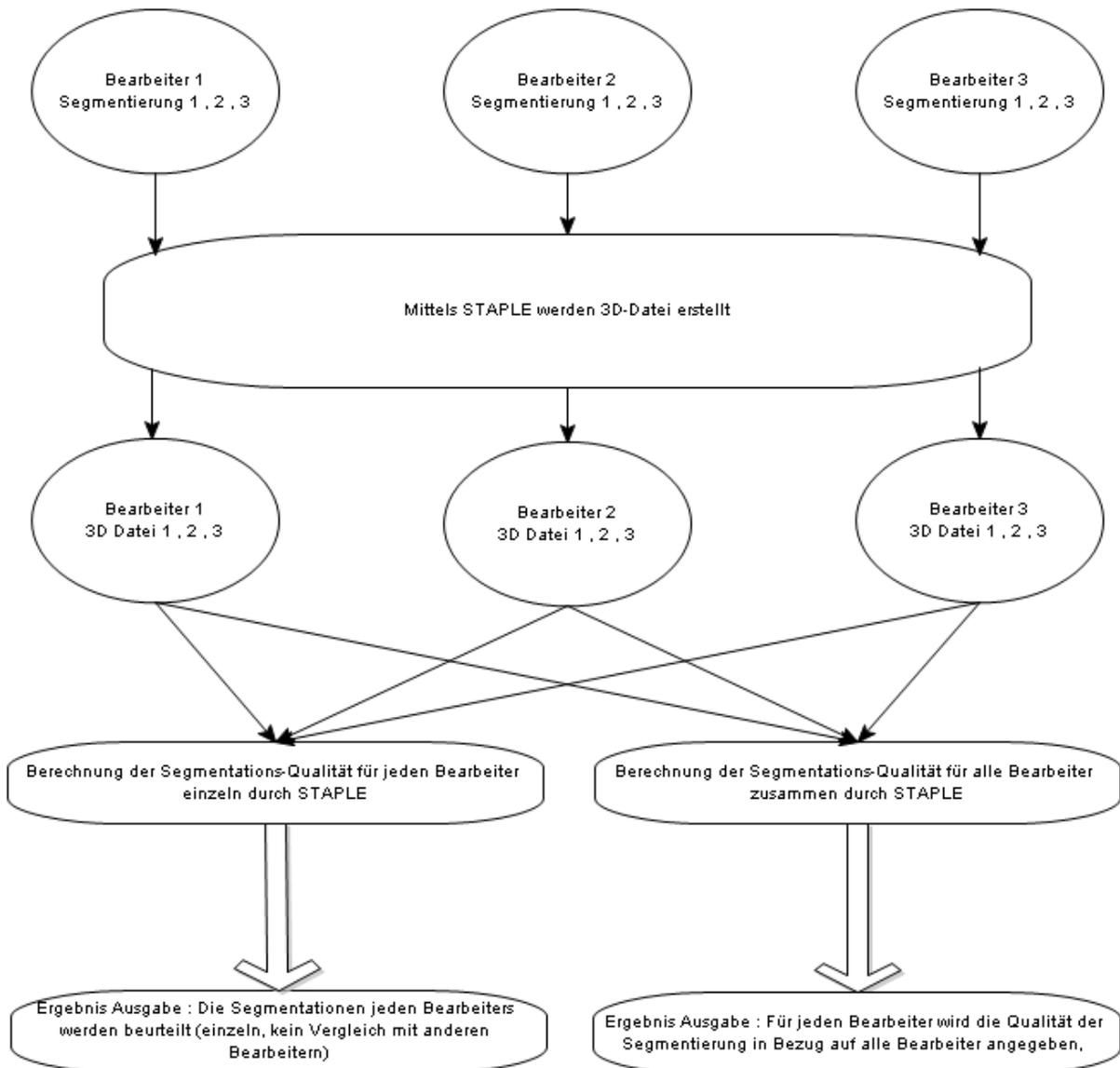
- graue Substanz / Kortex,
- myelinisierte weiße Substanz,
- unmyelinisierte weiße Substanz,
- Liquor cerebrospinalis.

Das absolute Volumen jeder Struktur wurde berechnet.

Um individuelle Unterschiede in der Schädelgröße zu berücksichtigen wurde das absolute Volumen zusätzlich auf die gesamte Schädelgröße (total intracranial cavity (ICC)) bezogen. Somit konnte der relative Prozentanteil der einzelnen Strukturvolumen in Bezug auf den intrakraniellen Raum berechnet werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten manuell segmentiert. Um intra- / und interindividuelle Segmentierungsprobleme darzustellen, wurde von allen Datensätzen jeweils ein zufällig ausgewählter MRT-Schnitt von zwei zusätzlichen Personen bearbeitet. Dieser MRT-Schnitt wurde zudem randomisiert dreimal bearbeitet. Die Auswertung dieser Daten erfolgte mit dem STAPLE – Tool [84]. Das STAPLE – Tool bildet aus allen Segmentierungen eines Datensatzes ein

Vergleichsmodell, welches mit dem jeweiligen Untersucher / Bearbeiter verglichen wird .



(Abb. 4 : Ablauf der Bearbeitung mit STAPLE, schematische Darstellung)

Bevor die Segmentierungen vorgenommen wurden, nahmen alle Bearbeiter an einer Schulung teil, in der relevante Strukturen erläutert wurden.

## 2.2. MRT Grundlagen

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ist ursprünglich eine Methode aus der Chemie. Beim Einsatz in der medizinischen Diagnostik sind allem die Wasserstoffatomkerne von Interesse, die im menschlichen Körper mit großer Häufigkeit vorkommen. Die Wasserstoffatomkerne (Protonen) drehen sich ständig um eine Achse, was man auch als „Spin“ bezeichnet. In einem starken Magnetfeld richten sich diese Rotationsachsen entlang des Magnetfeldes aus.

Die Stärke des Magnetfeldes ist geräteabhängig unterschiedlich, die in der Radiologie verwendeten Hochfeldmagneten haben eine Stärke von 1 bis 1,5 Tesla. Die Anforderungen an das Magnetfeld sind groß, da für die Bildgebung ein homogenes Magnetfeld erforderlich ist und das Magnetfeld in kleinen Stufen schnell veränderbar sein muss. Unterschieden werden Permanentmagneten, Elektromagneten und supraleitende Magneten. Letztere haben den Vorteil eines sowohl hohen Magnetfeldes als auch einer hervorragenden Homogenität. Bei supraleitenden Magneten wird der Stromkreislauf des Magneten durch Helium auf ca. 4 Grad Kelvin knapp oberhalb des absoluten Nullpunktes heruntergekühlt.

Bei der eigentlichen Messung wird mit Hochfrequenzwellen mit einer Frequenz im Kurzwellenbereich der zu untersuchenden Körperteil bestrahlt. Dadurch kommt es zu einer Anregung der Atom-Spins, die dann zu kreisenden Kreisbewegungen führt. Nach Abschalten des Radio-Impulses richten sich die Spins wieder entlang des Magnetfeldes aus. Dabei senden die Atomkerne winzige Radioimpulse zurück, die durch Antennen, sog. Spulen, empfangen werden. Durch die unterschiedliche Dichte der Wasserstoffprotonen in den unterschiedlichen Geweben (Fett z.B. hat viele Wasserstoffkerne und Kalk sehr wenig) ist eine Differenzierung gut möglich. Damit verwertbare Bilder auf dem Monitor bzw. dem Film entstehen, bedarf es einer

Umwandlung der empfangenen Signale mit Hilfe mathematischer Berechnungen, ähnlich der Computertomografie.

## **2.3. Patientenkollektiv**

### **2.3.1 Stichprobengewinnung**

In dem Zeitraum vom 01.06.2001 bis 31.12.2002 wurden insgesamt 124 MRT Untersuchungen an Säuglingen am Brigham and Women`s Hospital Boston durchgeführt und archiviert.

Aus dem Archiv wurden in die hier vorliegende Studie 10 Frühgeborene mit gesicherter PVL, 10 frühgeborene Kinder ohne klinische Auffälligkeiten und 10 gesunde Termingeborene aufgenommen. Die Studie wurde genehmigt durch das Institutional Human Subjects Research Committee. Die Eltern haben die Zustimmung für die Untersuchungen erteilt. Eine Sedierung der Patienten war nicht notwendig.

Die Patienten wurden in einer Vakuum Matratze (VacFix, S&S Xray Products, Brooklyn, USA) gelagert.



(Abb. 5: Termingeborenes in Vakuum Matratze)

Eine ununterbrochene Überwachung mittels EKG und Pulsoxymeter war gewährleistet, ein Neonatologe war bei jeder Untersuchung anwesend. Alle Untersuchungen für die hier vorliegende Studie wurden ohne Zwischenfall durchgeführt.

### **2.3.2 Einschlusskriterien**

Ein Patient konnte dann in die Studie aufgenommen werden, wenn die gesamte Auswertung des MRT-Schädels einen Befund ergab, der eine Zuordnung in eine der drei Gruppen zuließ.

Die MRT-Untersuchungen der Frühgeborenen mit klinisch gesicherter periventrikulärer Leukomalazie (Gruppe 1) sollten keine anderen pathologischen Auffälligkeiten aufweisen.

Die MRT-Untersuchungen der frühgeborenen Kinder (Gruppe 2) und der gesunden Termingeborenen (Gruppe 3) durften keinerlei pathologische Auffälligkeiten zeigen. Weiterhin mussten die Bildserien der verschiedenen Gruppen vergleichbare Schnittführungen enthalten.

Ein Neuroradiologe hat alle MRT - Sequenzen beurteilt. Nur Mütter und Kinder ohne pathologische Befunde wurden akzeptiert. Ausschlusskriterien waren medizinische und psychiatrische Erkrankungen der Mutter, Langzeitmedikation, jeglicher Substanzmissbrauch, Kinder mit kongenitalen Anomalien, Infektionen, bekannten pränatalen Hirnläsionen (außer PVL) und neonatalen Insulten.

### **2.3.3. Frühgeborene mit klinisch gesicherter periventrikulärer Leukomalazie**

10 Frühgeborenen wurden untersucht, bei denen eine periventrikuläre Leukomalazie durch ein MRT diagnostiziert wurde.

Das Gestationsalter zur Geburt lag zwischen der 24 und 31 Woche, im Mittel 27,45 Woche. Das mittlere Gestationsalter bei der MRT Untersuchung lag in der 40,3 Wochen.

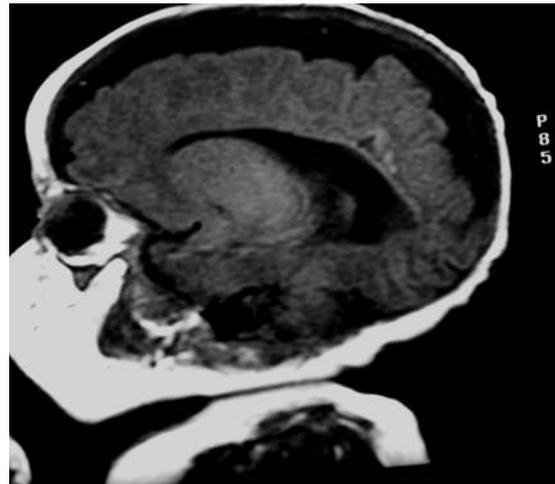
Das Geburtsgewicht der Probanden lag unter 1300 g (500 g – 1300 g).

Das Durchschnittsgewicht bei Geburt lag bei 924,3 g, das Durchschnittsgewicht bei der MRT Untersuchung lag bei 3004,08 g.

Es wurden 4 weibliche und 6 männliche Patienten in die Studie aufgenommen.



(Abb. 6: Axial T2 spin-echo MR (3000/160)  
Scan eines Frühgeborenen mit PVL  
(Gestationsalter 32 Woche)



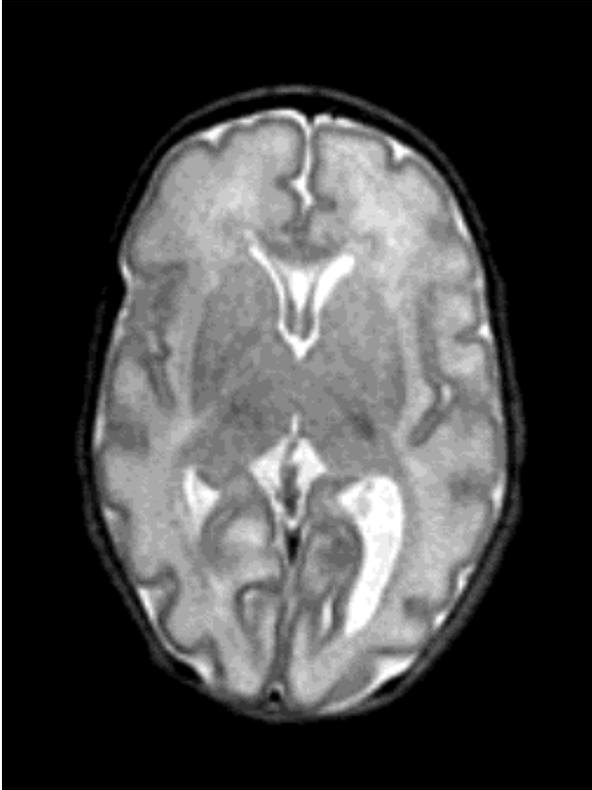
(Abb. 7: Sagittale Darstellung)

#### **2.3.4. Frühgeborene Kinder ohne hirnrorganische Auffälligkeiten**

10 frühgeborene Kinder, bei denen keine medizinischen Auffälligkeiten festgestellt werden konnten. Das Gestationsalter zur Geburt lag zwischen der 27 und 31 Woche, im Mittel 30,0 Woche.

Die MRT Untersuchung wurde im Mittel zur 40,8 Woche durchgeführt.

Das Geburtsgewicht der Probanden lag unter 1300 g (764 g – 1280 g). Die Gruppe zeigte ein mittleres Geburtsgewicht von 1090,6 g, mittleres Gewicht bei der MRT Untersuchung 3093,08 g.



(Abb. 8: Axial T2 spin-echo MR (3000/160) Scan eines Frühgeborenen (Gestationsalter 31 Woche)

### **2.3.5. Normkollektiv – gesunde Termingeborene**

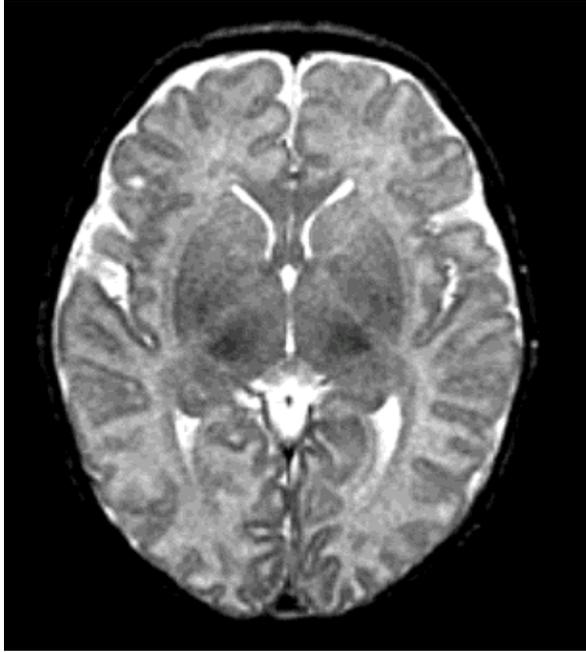
Das zum Vergleich stehende Normkollektiv bestand aus 10 gesunden Termingeborenen.

Das Gestationsalter zur Geburt lag zwischen der 37 und 41 Woche, im Mittel 38,4 Woche.

Das mittlere Gestationsalter bei der MRT Untersuchung lag bei 40,6 Wochen.

Das Geburtsgewicht lag zwischen 2345 g und 4290 g (mittleres Geburtsgewicht 3352,1 g), das Durchschnittsgewicht bei der MRT Untersuchung lag bei 3369 g.

Die Neugeborenen zeigten bei den medizinischen Folgeuntersuchungen keine Auffälligkeiten.



(Abb. 9: Axial T2 spin-echo MR (3000/160) Scan eines Termingeborenen (Gestationsalter 40 Woche)

#### **2.4. Patientencodierung**

Um die Daten anonym zu behandeln, erhielt jeder der für die Studie ausgewählten Probanden eine eigene individuelle Probandennummer, mit der im Verlauf der Studie gearbeitet wurde. Die Probandennummer enthielt Informationen über das Geschlecht (m für männlich, w für weiblich) sowie eine individuelle vierstellige Nummer (zwischen 0000 bis 9999). Mit dieser Nummer wurde auch die Zugehörigkeit zu den Gruppen organisiert.

#### **2.5 Anatomie der Schnitte**

Die MRT - Aufnahmen wurden jeweils in axialer Schnittrichtung angefertigt. Es wurde jeweils der komplette Schädel aufgenommen. Der 3D – Slicer ermöglichte eine komplette Darstellung aller Ebenen sowie die Bearbeitung in allen drei Ebenen.

#### **2.6. Parcellierung nach dem Talairach - Schema**

Das stereotaktische Koordinatensystem von TALAIRACH et al. [85, 86] wurde ursprünglich für die Neurochirurgie entwickelt. In gleicher Weise

können jedoch auch pathologische und physiologische Prozesse in ihrer Lokalisation standardisiert beschrieben werden. Die anatomischen Strukturen aus diesem Atlas bilden die Grundlage für die Parcellierung, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde.

Der „TALAIRACH-Atlas“ benutzt senkrecht oder parallel zueinander angeordnete Hilfs- oder Referenzebenen.

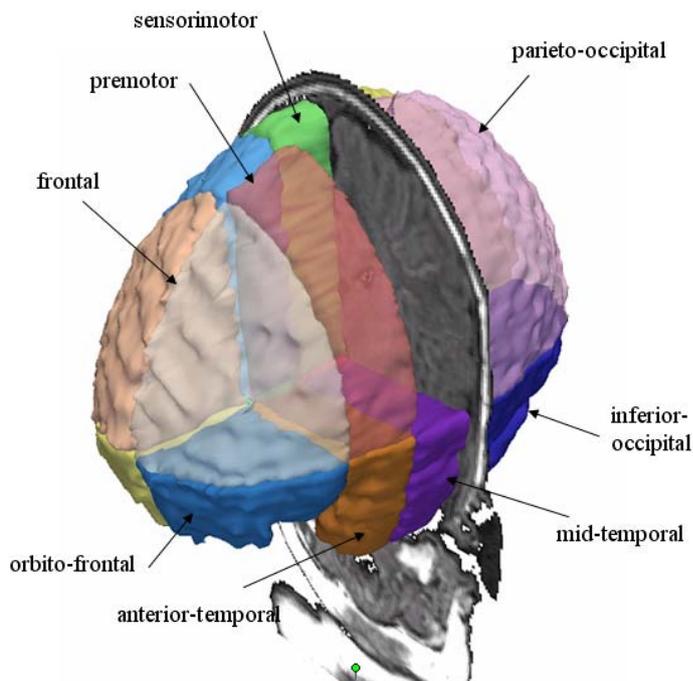
- 1. Die axiale Ebene (AC-PC) durch den Oberrand der vorderen Kommissur (AC) und den Unterrand der hinteren Kommissur (PC),**
- 2. die midsagittale Ebene,**
- 3. die koronare Ebene durch den Hinterrand der vorderen Kommissur (VAC),**
- 4. die koronare Ebene durch den Hinterrand der hinteren Kommissur (VPC),**
- 5. die koronare Ebene durch den das Genu Corpus Callosum**

(Tab. 1: Referenzebenen des TALAIRACH-Schemas)

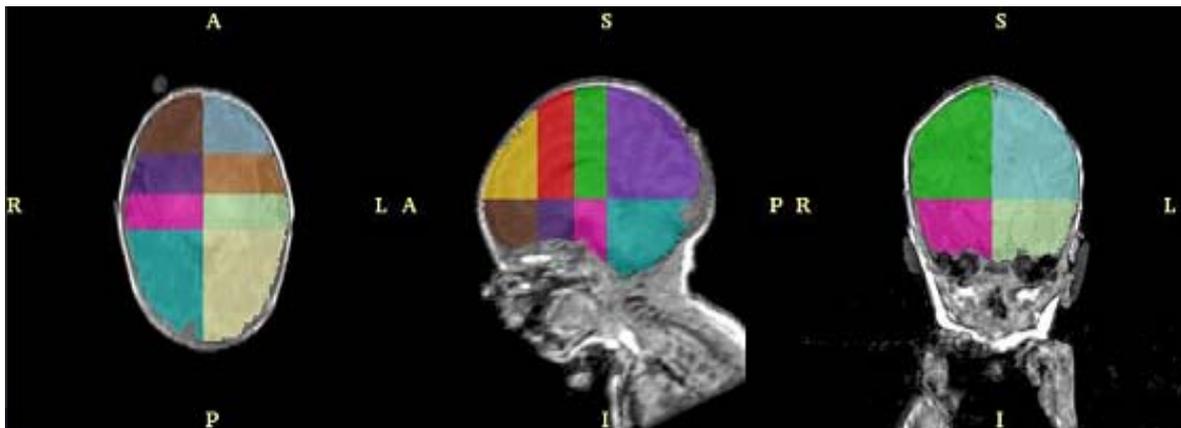
Durch diese Einteilung erhält man 16 Bereiche, deren Ausdehnung die interindividuellen Unterschiede der Ausdehnung des Gehirns in drei Dimensionen berücksichtigt.

Die acht Bereiche jeder Hemisphäre sind

- frontal,
- prämotorisch,
- sensomotorisch,
- parieto-occipital,
- inferior-occipital,
- mid-temporal,
- anterior-temporal,
- orbito-frontal.



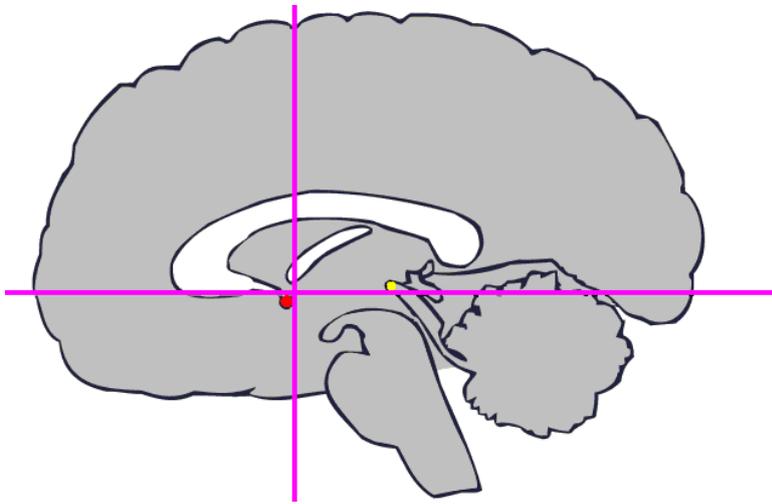
(Abb. 10: TALAIRACH - Schema in dreidimensionaler Darstellung)



(Abb. 11: TALAIRACH - Schema Fabcodiert in saggitaler, axialer, koronaler Darstellung)

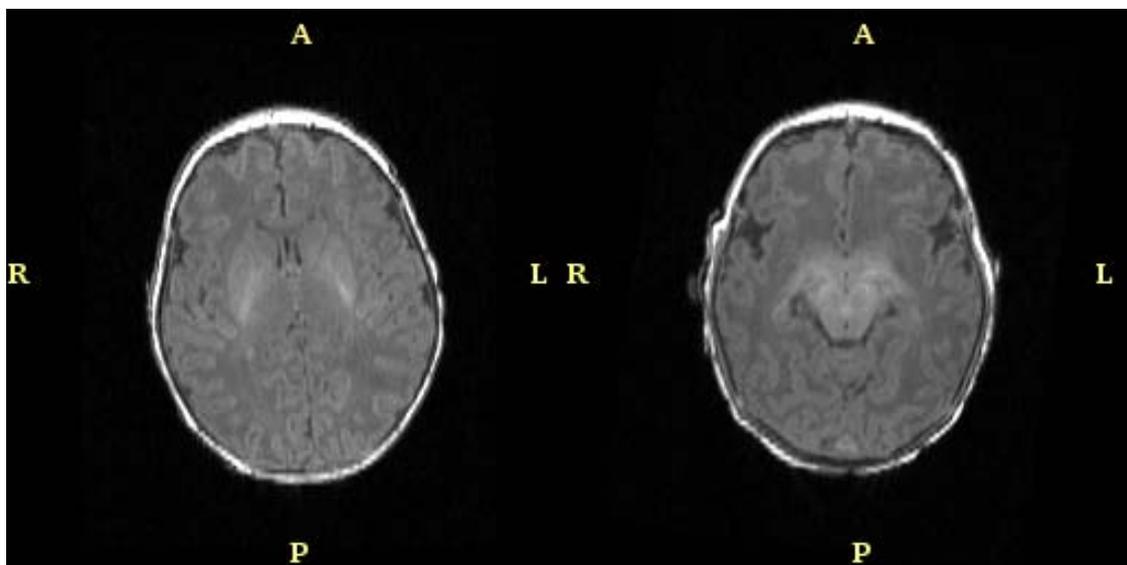
Situationsbedingt konnten nicht alle MRT - Aufnahmen in der gleichen Rotation angefertigt werden. Aus diesem Grund wurden vor der weiteren Bearbeitung mit dem TALAIRACH - Schema alle Datensätze in eine standardisierte Position rotiert. Diese Bearbeitung der Datensätze wurde mit dem 3D-Slicer 2.2 vorgenommen. In sagittaler Schnittrichtung wurde der Hemisphärenspalt möglichst in 0° Stellung gedreht. In axialer Richtung wurden die Datensätze so gedreht, dass eine gedachte horizontale

Linie durch den Oberrand der vorderen Kommissur (AC) und den Unterrand der hinteren Kommissur (PC) verlief (Abb. 12).



(Abb. 12: Verlauf der AC-PC Linie)

In koronaler Schnittrichtung wurden anschließend evtl. nötige Rotationen vorgenommen, um die Hemisphärentrennung möglichst in 0° Stellung zu erreichen.



(Abb. 13: Saggiitale Schnittrichtung, vor und nach der Rotation in die standardisierte Position)

Das Parcellierungs-Schema nach TALAIRACH wurde in verschiedenen Studien bereits genutzt [87-91].

## 2.7. Beurteilung der MRT-Aufnahmen

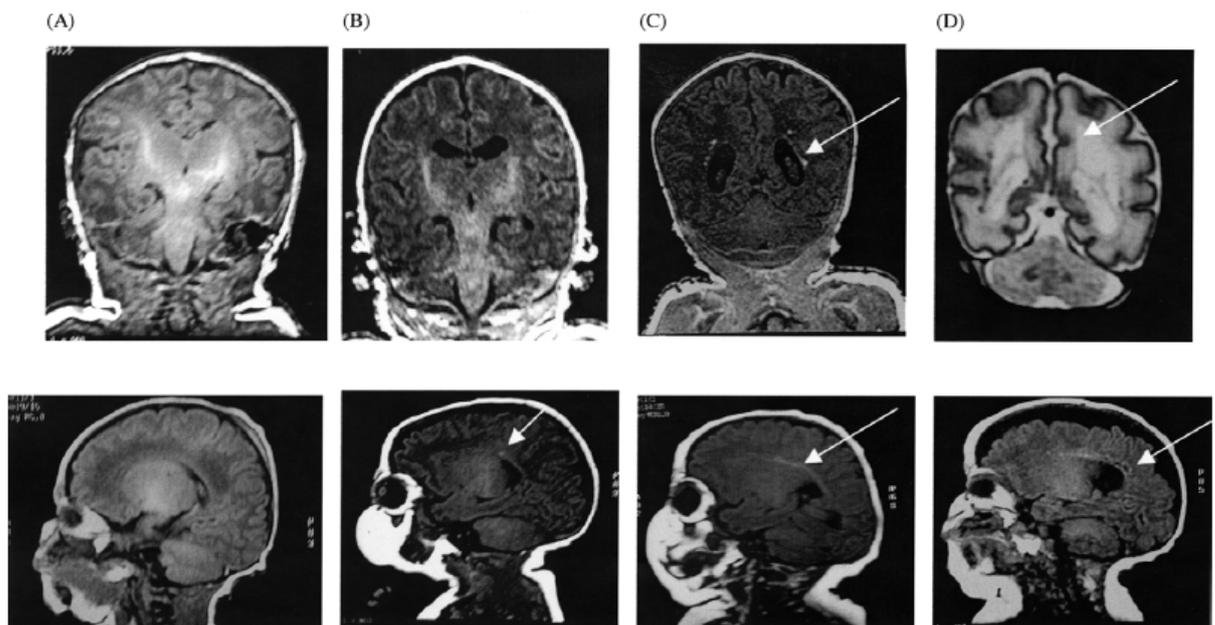
Alle MRT-Aufnahmen wurden neuroradiologisch beurteilt. Um die Patienten unterschiedlichen Gruppen zuordnen zu können, erfolgte die Beurteilung anhand der weißen Substanz und es wurde ein WMI-Index[57] (white-matter-injury Index) erstellt.

WMI 1 = normaler Befund,

WMI 2 = milde ventrikuläre Erweiterung und/oder extra-axial fluid space,

WMI 3 = vermehrte ventrikuläre Erweiterung und/oder extra-axial fluid space und/oder white matter signal change,

WMI 4 = schwere Zystische ventrikuläre Erweiterungen und/oder extra-axial fluid space und/oder zystische Veränderungen der weißen Substanz.



**Fig 1.** Representative MRI (coronal images, top row, and sagittal T1 images, lower row) of the four grades of white matter abnormality in the premature infants on MRI at term: **A**, normal; **B**, mild white matter abnormality with ventricular dilatation, focal signal change (lower sagittal image, *arrow*), and thinning of the corpus callosum; **C**, moderate white matter abnormality with more diffuse signal changes (upper and lower images, *arrows*); and **D**, severe white matter abnormality (extensive cystic abnormality, upper T2 coronal image and lower sagittal T1 images, *arrows*).

(Abb. 14: WMI Index Einteilung[57])

Die Termgeborenen wurde komplett als WMI 1 beurteilt.

Bei den Frühgeborenen mit PVL wurden fünf Probanden als WMI 2 und fünf als WMI 3 beurteilt.

Bei den frühgeborenen Kindern wurden sechs Patienten als WMI 1 und vier

Patienten als WMI 2 beurteilt.

## **2.8. Messungen und Messmethoden**

Anhand der manuell erstellten Segmentationen konnten für jeden parcellierten Abschnitt verschiedene Parameter berechnet werden.

Die Berechnung jeden parcellierten Abschnittes wurde mit dem 3D-Slicer bzw. mit verschiedenen Modulen für die 3D-Slicer durchgeführt.

Für jeden Abschnitt wurden folgende Parameter berechnet:

- mittlere kortikale Dicke,
- minimale kortikale Dicke,
- maximale kortikale Dicke,
- Volumenmessung graue Substanz,
- Volumenmessung des kompletten intrakraniellen Raumes (ICC) eines jeden Abschnittes.

Die gewonnenen Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet.

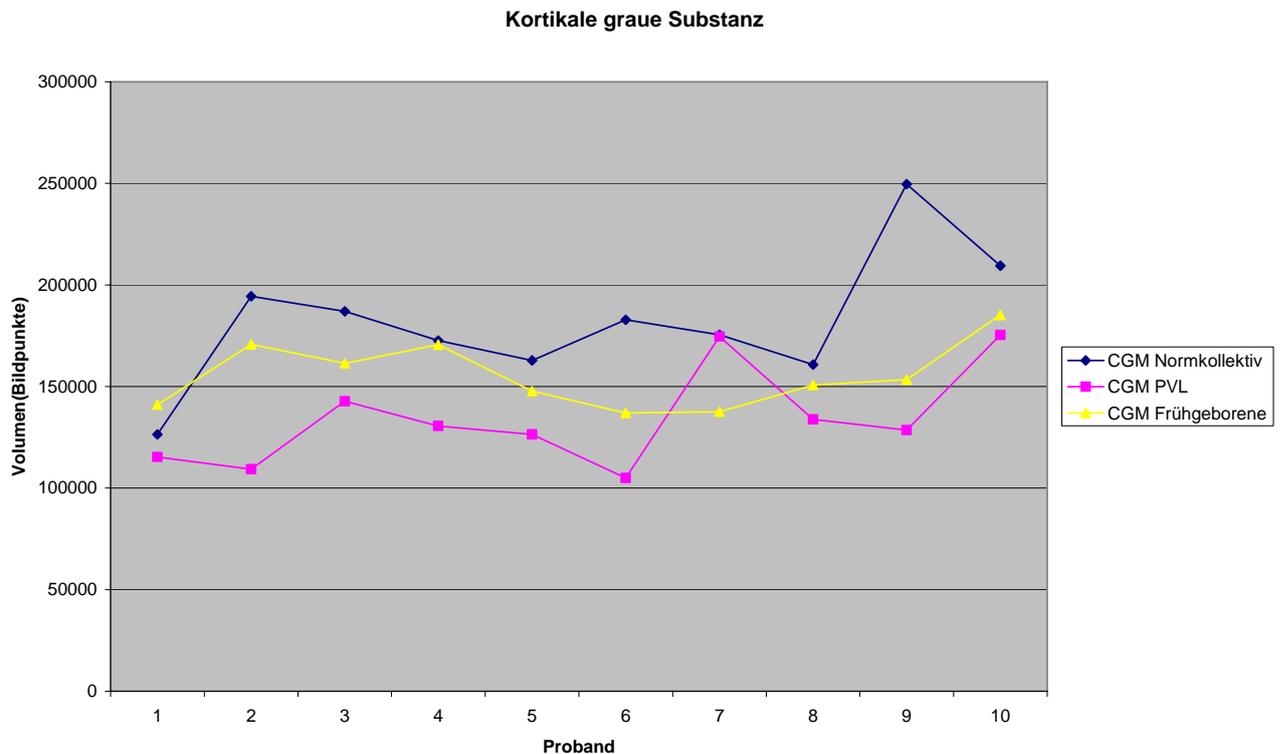
## **2.9. Statistische Analyse**

Zum statistischen Vergleich wurde der Student's t-Test mit der Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche durchgeführt, sowie der ANOVA-Test als einfaktorielle Varianzanalyse. Änderungen waren signifikant, wenn der P-Wert kleiner als 0,05 war. Mittelwertangaben mit Angabe plus/minus Standardabweichung.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Kortikale graue Substanz

Die absoluten Volumina für die kortikale graue Substanz sind in Abbildung 15 dargestellt.



(Abb. 15: Volumen der kortikalen grauen Substanz für die drei Gruppen)

Proband (n = 10 je Gruppe)	Gruppe 1 CGM PVL	Gruppe 2 CGM Frühgeborene	Gruppe 3 CGM Normkollektiv
1	115324	141078	126470
2	109327	170703	194368
3	142774	161334	187001
4	130511	170590	172606
5	126387	147705	162836
6	104985	136946	182771
7	174621	137543	175453
8	133821	150700	160716
9	128522	153323	249632
10	175397	185256	209400

(Tab. 2: Volumen der kortikalen grauen Substanz für die drei Gruppen)

Im Mittel liegt die kortikale graue Substanz beim Normkollektiv bei  $182125,3 \pm 32554,60$  in der Gruppe der Frühgeborenen bei  $155517,8 \pm 24358,60$  und in der PVL Gruppe bei  $134166,9 \pm 16129,79$  (Angabe jeweils in Voxelpunkten).

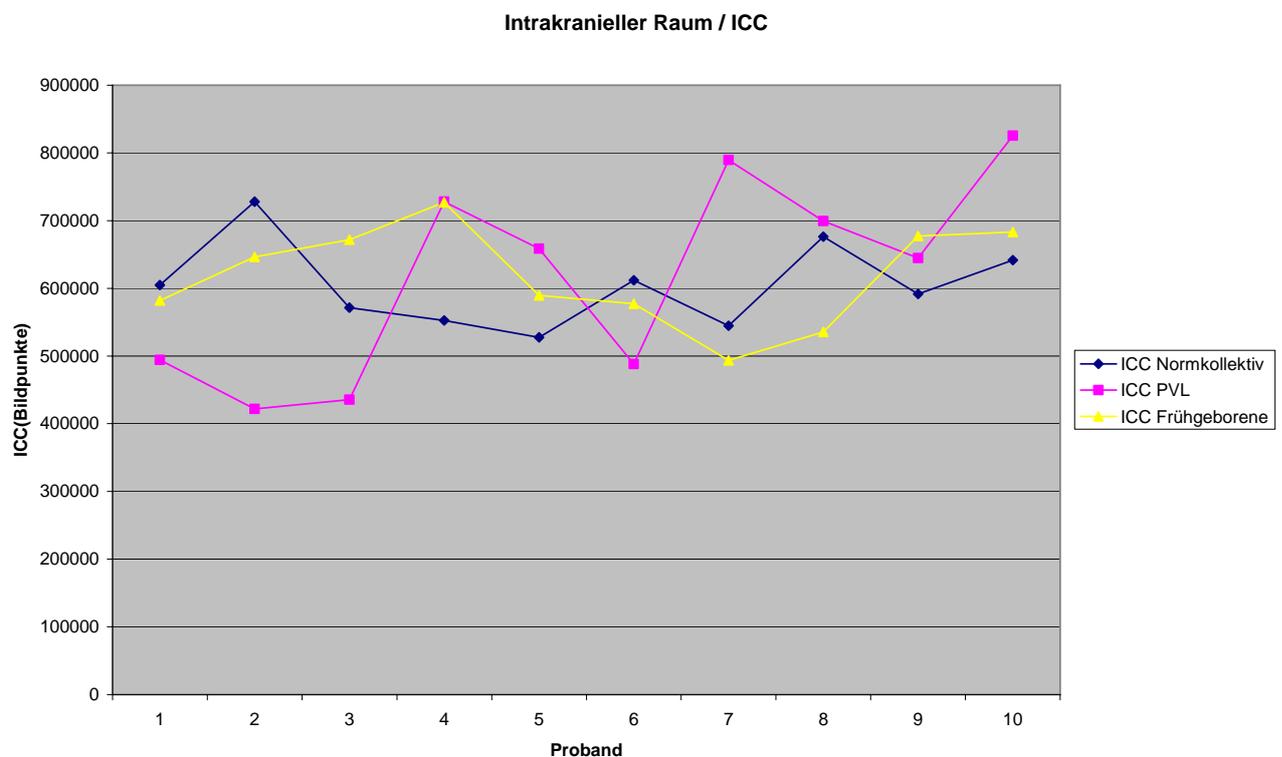
Der t-Test zeigte für den Vergleich Normkollektiv und Frühgeborene eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,03$  und für den Vergleich Normkollektiv und PVL – Gruppe eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,001$ .

Dieses Ergebnis wird durch den Test nach ANOVA bestätigt mit  $p < 0,00098$

Der Vergleich der Frühgeborenen mit PVL und der gesunden Frühgeborenen zeigt im t-Test eine statistische Signifikanz mit  $p < 0,03$ .

### 3.2 Intrakranieller Raum

Die Volumina für den intrakraniellen Raum sind in Abbildung 16 dargestellt.



(Abb. 16: Intrakranieller Raum (ICC) der drei Gruppen)

Die Messung des intrakraniellen Volumens ergab folgende Ergebnisse :

Proband (n =10 je Gruppe)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	ICC PVL	ICC Frühgeborene	ICC Normkollektiv
1	494225	581757	605087
2	421826	646136	728083
3	436590	671995	571418
4	727888	727207	552446
5	658698	589499	527746
6	488136	577023	612004
7	789658	493665	544753
8	699411	535565	676325
9	644709	677220	591555
10	825485	683131	641611

(Tab. 3: Volumina des intrakraniellen Raumes (ICC) für alle Gruppen)

Im Mittel zeigten sich minimal größere ICC Volumina für die PVL – Gruppe (Mittel 618562,6 ± 148147,33) und die Gruppe der Frühgeborenen (Mittel 618319,8 ± 74117,76) als für das Normkollektiv (Mittel 605102,8 ± 62622,61), jedoch ohne statistische Signifikanz (Angabe jeweils in Voxelpunkten). Der T-Test zeigte für den Vergleich Normkollektiv und Frühgeborene  $p > 0,67$  und für den Vergleich Normkollektiv und PVL – Gruppe  $p > 0,79$ .

Auch der Test nach ANOVA bestätigte das Ergebnis.

### 3.3 Quotient aus CGM und ICC – Schädelrelation

Der Quotient aus CGM und ICC ergab folgende Werte :

Proband (n =10 je Gruppe)	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
	CGM/ICC PVL	CGM/ICC Frühgeborene	CGM/ICC Normkollektiv
1	0,233343113	0,242503313	0,209011266
2	0,259175584	0,264190511	0,266958575
3	0,327771528	0,240082143	0,327257804
4	0,179300936	0,23458245	0,312439587
5	0,19187397	0,250560221	0,308549946
6	0,215073258	0,237331961	0,298643473
7	0,221134972	0,278616066	0,322078079
8	0,191333851	0,281385079	0,237631316
9	0,199348854	0,226400579	0,421992883
10	0,212477513	0,271186639	0,326365976

(Tab. 4: CGM / ICC Quotient für alle Gruppen)

Es wurde der statistische Test nach ANOVA genutzt, um die drei Gruppen untereinander zu vergleichen. Hierbei zeigten sich signifikant verringerte relative Volumina für die Frühgeborenen- und die PVL-Gruppe.

**Frühgeborene** : Mittelwert 0.25 , **PVL** : Mittelwert 0.22 , **Normkollektiv** : Mittelwert 0.30 ; **p=0.001**;

Der Vergleich der Frühgeborenen mit PVL und der gesunden Frühgeborenen zeigt im t-Test keine statistische Signifikanz mit  $p > 0,06$ , jedoch der Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit dem Normkollektiv  $p < 0,002$  und der Vergleich der Frühgeborenen mit dem Normkollektiv  $p < 0,01$ .

### **3.4 Parcellierung nach dem Talairach Schema in 16 Abschnitte**

Um regionale Unterschiede der kortikalen grauen Substanz genauer darzustellen, wurden im Anschluss daran die nach dem Talairach Schema parcellierten Abschnitte untersucht.

Betrachtet man isoliert die Volumina der kortikalen grauen Substanz, so ergeben für folgende Gehirnareale signifikant verringerte Volumina :

Gehirnabschnitte mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz im Vergleich		Normkollektiv zu PVL und Frühgeborenen		
Statistischer Test : ANOVA				
Bereich	Mittelwert Normkollektiv	Mittelwert PVL	Mittelwert Frühgeborenen	p
orbito frontal links	5030,3 ± 1425,42	3714,6 ± 1107,20	3644,5 ± 746,13	0,01654651
prämotorisch links	11343,3 ± 3210,85	6572,8 ± 1303,68	8435,6 ± 1113,65	0,00010621
prämotorisch rechts	11525,4 ± 2817,31	6818,7 ± 1495,22	8669,8 ± 1007,48	4,01E-05
anterior temporal links	5834,9 ± 1300,88	3574,1 ± 1161,82	3816,5 ± 641,16	9,15E-05
anterior temporal rechts	6457,9 ± 1515,28	3851,1 ± 1309,17	4403,3 ± 679,80	0,00013239
sensomotorisch links	14871,7 ± 5019,81	10179,4 ± 1345,68	12304,4 ± 1539,73	0,00899805
sensomotorisch rechts	15232,5 ± 4651,26	10464,7 ± 1477,44	12389,7 ± 1644,63	0,00493579
mittemporal links	6670,6 ± 1862,92	5331,9 ± 1642,54	5188,6 ± 791,84	0,06939934
mittemporal rechts	7062,3 ± 2521,86	5061,4 ± 1535,50	4924,6 ± 556,13	0,01696335
parieto occipital links	28115,6 ± 3878,72	23810 ± 4704,79	27715,3 ± 2467,90	0,0319409
parieto occipital rechts	28165 ± 4477,30	22976,5 ± 4759,92	26688,3 ± 3460,13	0,03198592
inferior occipital links	8109,5 ± 1720,55	6841,4 ± 1530,28	9270,8 ± 1040,99	0,00370747

(Tab. 5: Bereiche mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz)

Betrachtet man das Normkollektiv mit der PVL Gruppe im T-Test zeigt sich das

gleiche Bild, mit Ausnahme folgender Bereiche ( $p > 0.05$ ) :

- Mittemporal links,
- Inferior occipital links.

Betrachtet man das Normkollektiv mit der Frühgeborenen-Gruppe im T-Test zeigt

sich ebenfalls das gleiche Bild mit folgenden Ausnahmen ( $p > 0.05$ ) :

- Sensomotorisch links und rechts,
- Parieto occipital links und rechts,
- Inferior occipital links.

Betrachtet man die PVL-Gruppe und die Frühgeborenen-Gruppe im T-Test untereinander zeigen sich signifikante Werte für folgende Abschnitte ( $p < 0.05$ ):

- Prämotorisch links und rechts,
- Sensomotorisch links und rechts,
- Parieto occipital links,
- Inferior occipital links und rechts.

Im Anschluss wurde die ICC für jeden Abschnitt berechnet.

Die Berechnungen der kompletten ICC bestätigten sich nach Berechnung der einzelnen 16 Abschnitte.

Lediglich im frontalen und anterior-temporalen Schädelbereich zeigen sich größere Volumina für die PVL - und Frühgeborenen – Gruppe ( $p < 0.05$ )

Betrachtet man die einzelnen Abschnitte nach Normalisierung (Bezug der kortikalen grauen Substanz auf die Schädelgröße) ergeben sich signifikant verringerte Volumina in folgenden Bereichen:

Gehirnabschnitte mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz nach Normalisierung Statistischer Test : ANOVA				
Bereich	Mittelwert $\pm$ SD : Normlollektiv	Mittelwert $\pm$ : PVL	Mittelwert $\pm$ SD : Frühgeborenen	p
frontal links	0,315627057 $\pm$ 0,056030124	0,211931255 $\pm$ 0,04654278	0,251903382 $\pm$ 0,0292019	9,43E-05
frontal rechts	0,307279867 $\pm$ 0,057753053	0,216978655 $\pm$ 0,0456303	0,257294939 $\pm$ 0,030180643	0,00066865
orbito frontal links	0,283291074 $\pm$ 0,047472015	0,202827634 $\pm$ 0,038982157	0,247013433 $\pm$ 0,035066853	0,00065467
orbito frontal rechts	0,272073822 $\pm$ 0,064228038	0,203811851 $\pm$ 0,042205563	0,259795678 $\pm$ 0,038121421	0,01066845
prämotorisch links	0,288161516 $\pm$ 0,070284576	0,1977651 $\pm$ 0,032001612	0,246299382 $\pm$ 0,024970554	0,00083595
prämotorisch rechts	0,294351627 $\pm$ 0,070898242	0,201359344 $\pm$ 0,031525661	0,245296428 $\pm$ 0,026839718	0,00069634
anterior temporal rechts	0,289235841 $\pm$ 0,045488045	0,227829301 $\pm$ 0,048593956	0,267087597 $\pm$ 0,030352204	0,01048888
sensomotorisch links	0,320143878 $\pm$ 0,100250411	0,220399647 $\pm$ 0,036427376	0,268503622 $\pm$ 0,024773217	0,00597922
sensomotorisch rechts	0,32966755 $\pm$ 0,104203482	0,231031027 $\pm$ 0,038620745	0,263918078 $\pm$ 0,020051356	0,00731066
mittemporal rechts	0,27240049 $\pm$ 0,085846549	0,219524643 $\pm$ 0,055656089	0,208174657 $\pm$ 0,019827196	0,05455716
parieto occipital links	0,33249504 $\pm$ 0,050061066	0,257641248 $\pm$ 0,03436194	0,294991899 $\pm$ 0,023185539	0,00057964
parieto occipital rechts	0,335007128 $\pm$ 0,059158985	0,25938161 $\pm$ 0,042963752	0,296064766 $\pm$ 0,02453451	0,0030896
inferior occipital links	0,188731558 $\pm$ 0,034409677	0,15209997 $\pm$ 0,025355972	0,186938221 $\pm$ 0,017118783	0,0068165
inferior occipital rechts	0,185330786 $\pm$ 0,047049566	0,14608844 $\pm$ 0,023496485	0,165294989 $\pm$ 0,019927582	0,0394623

(Tab. 6: Bereiche mit signifikant verringerten Volumina der kortikalen grauen Substanz nach Normalisierung)

### 3.5 Kortikale Dickenmessung

Neben dem Volumen (CGM) wurde die Dicke der kortikalen grauen Substanz berechnet.

Die mittlere kortikale Dicke betrug für das Normkollektiv 2,46 mm  $\pm$  0,21 mm, für die PVL - Gruppe 2,24 mm  $\pm$  0,18 mm, für die Gruppe der Frühgeborenen 2,21 mm  $\pm$  0,16 mm,  $p < 0,01$  nach ANOVA. Für den Vergleich der PVL - Gruppe mit der Gruppe der Frühgeborenen zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,46$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen anatomischen Bereiche finden sich folgenden Bereiche mit signifikant geringeren mittleren kortikalen Dicken (ANOVA):

Gehirnabschnitte mit signifikant geringeren mittleren kortikalen Dicken Statistischer Test : ANOVA				
Bereich	Mittelwert $\pm$ SD : Normkollektiv	Mittelwert $\pm$ : PVL	Mittelwert $\pm$ SD : Frühgeborenen	p
orbito frontal rechts	2,031341 $\pm$ 0,19	1,840218 $\pm$ 0,16	1,881855 $\pm$ 0,16	0,04580973
prämotorisch links	2,27417 $\pm$ 0,25	2,028419 $\pm$ 0,15	1,982873 $\pm$ 0,10	0,00250223
prämotorisch rechts	2,290845 $\pm$ 0,27	2,043086 $\pm$ 0,12	1,979442 $\pm$ 0,10	0,00185617
anterior temporal links	2,086837 $\pm$ 0,14	1,941451 $\pm$ 0,12	1,928993 $\pm$ 0,17	0,04307296
sensomotorisch links	2,23653 $\pm$ 0,20	2,076395 $\pm$ 0,13	2,049864 $\pm$ 0,18	0,05555431
sensomotorisch rechts	2,257108 $\pm$ 0,20	2,087321 $\pm$ 0,14	1,974937 $\pm$ 0,11	0,00182956
mittemporal links	2,191519 $\pm$ 0,15	2,0705969 $\pm$ 0,17	1,96669 $\pm$ 0,11	0,009477
mittemporal rechts	2,206054 $\pm$ 0,14	2,051895 $\pm$ 0,19	1,894246 $\pm$ 0,10	0,0004271
parieto occipital rechts	2,097178 $\pm$ 0,17	2,066035 $\pm$ 0,19	1,900959 $\pm$ 0,13	0,03126194

(Tab. 7: Bereiche mit signifikant geringeren mittleren kortikalen Dicken)

### 3.6 Observer - Studie

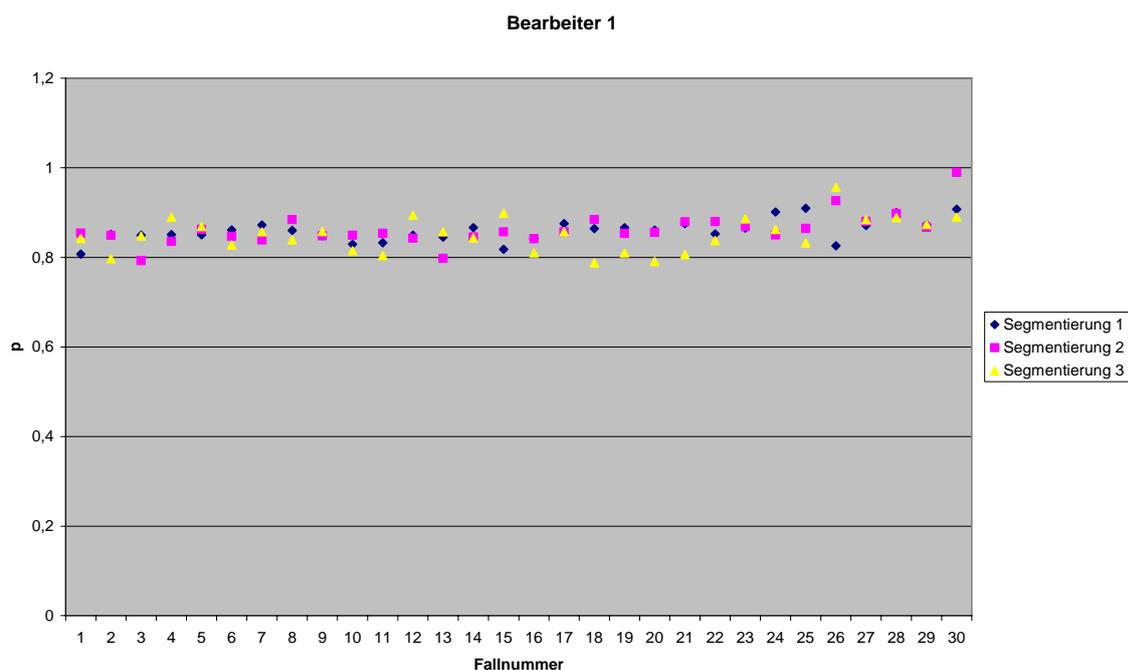
#### 3.6.1 Interobserver

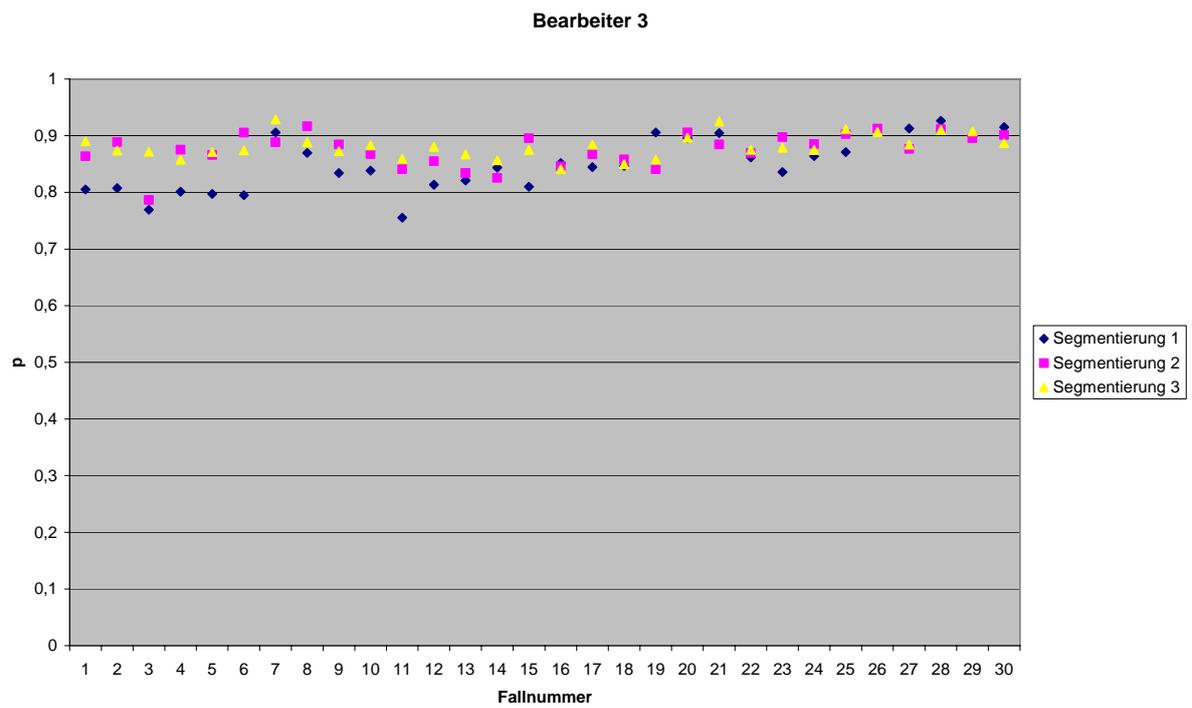
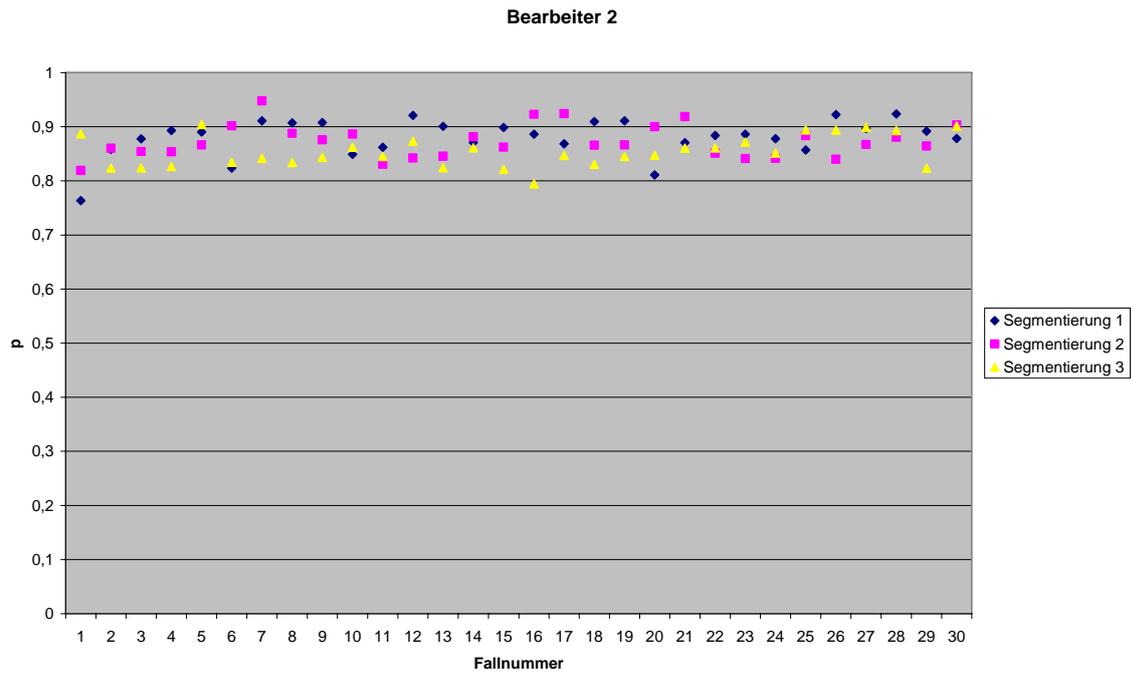
In der Interobserver-Studie wurden die Segmentierungen der einzelnen Bearbeiter jeweils mit den Segmentierungen der anderen Bearbeiter verglichen.

Der P-Wert entspricht der Qualität der Segmentierung. Ein P-Wert von 1,0 entspricht einer 100 % gleichen Segmentierung im Vergleich zu den vorherigen Segmentierungen.

<i>Bearbeiter - Wiederholung</i>	<i>P-Wert</i>
1-1	0.832
1-2	0.817
1-3	0.861
2-1	0.869
2-2	0.839
2-3	0.823
3-1	0.855
3-2	0.825
3-3	0.839

(Tab. 8: Interobserver - Mittelwerte der 30 Fälle für jede Wiederholung)





(Abb. 17: P-Wert Darstellung der 30 Fälle für 3 Bearbeiter)

### 3.6.2. Intraobserver

In der Intraobserver-Studie wurden die Segmentierungen des einzelnen Bearbeiters verglichen, es fand kein Vergleich der Bearbeiter untereinander statt.

<b>Bearbeiter – Wiederholung</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Bearbeiter – Wiederholung</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Bearbeiter – Wiederholung</b>	<b>P-Wert</b>
1-1	0.908	2-1	0.912	3-1	0.890
1-2	0.928	2-2	0.905	3-2	0.923
1-3	0.915	2-3	0.909	3-3	0.913

(Tab. 9: Intraobserver - Mittelwerte der 30 Fälle für jede Wiederholung)

#### **4. Diskussion**

Es wurde die kortikale graue Substanz bei Frühgeborenen mit periventrikulärer Leukomalazie, bei gesunden Frühgeborenen und bei gesunden Termingeborenen untersucht.

3 – 15 % der frühgeborenen Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 g und 1500 g entwickeln eine periventrikuläre Leukomalazie [40, 92]. In 50 % der Fälle bleiben neurokognitive Defizite bis in die Schulzeit und das Erwachsenenalter bestehen [93-96]. Es entwickeln sich Lernprobleme verbunden mit Hyperaktivität, motorische Probleme (wie Lähmungen) sowie Hör – und Sehdefizite [40, 57].

Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich zwischen der dreißigsten und vierzigsten Woche der kindlichen Entwicklung die graue Substanz nahezu verdreifacht [80]. Das totale Gehirnvolumen zeigt einen linearen Zuwachs ab der 29. Woche [80].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass Frühgeborene mit PVL und Frühgeborene ohne PVL im Vergleich zu Termingeborenen global deutlich reduzierte Volumina der kortikalen grauen Substanz haben [76].

Diese Studie sollte mit dazu beitragen, das derzeit noch ungenaue Bild der pathologischen Abläufe in Gehirnen von Frühgeborenen weiter aufzuklären und darzustellen, in welchen Hirnregionen sich Unterschiede in der Entwicklung der verschiedenen Gruppen zeigen. Ein genaues Verständnis der Abläufe ist für derzeitige und zukünftige Therapien notwendig.

Mit dieser Studie konnte dargestellt werden, dass Neugeborene mit periventrikulärer Leukomalazie als auch Frühgeborene ohne hirnorganische Vorerkrankungen sowohl eine verringerte kortikale graue Substanz als auch eine geringere kortikale Dicke im Vergleich zu gesunden Termingeborenen aufweisen.

Global war die kortikale graue Substanz bei Frühgeborenen mit PVL um 26,3 % und bei der Gruppe der Frühgeborenen um 14,6 % geringer als im Vergleich zum Normkollektiv. Es zeigte sich auch, dass Frühgeborene mit PVL ein signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz haben als Frühgeborenen ohne hirnanorganische Störungen ( $p < 0,03$ ). Dies Ergebnis bestätigt die Studie von Inder et al. [76], hier wurden Differenzen von 28,0 % und 11,3 % im Vergleich zu Termingeborenen gefunden.

Betrachtet man die einzelnen anatomischen Bereiche, ist dieser Prozess vor allem im frontalen Kortex, sensomotorischen Kortex, im prämotorischen Kortex, temporalen und teilweise occipitalen Bereichen lokalisiert, wobei Frühgeborene mit einer periventriculären Leukomalazie überwiegend geringere Volumina aufweisen als Frühgeborene ohne hirnanorganische Schäden.

Für Frühgeborenen mit PVL haben im Mittel 42 % prämotorisch, 31,4 % sensomotorisch, 31,5 % temporal, 29,2 % frontal und 16 % occipital geringere Volumina. Für Frühgeborene ohne hirnanorganische Vorerkrankung ergeben sich folgende Werte: 25 % prämotorisch, 29,5 % temporal, 18,2 % sensomotorisch und 13,9 % frontal.

Vergleicht man nur das Normkollektiv mit der Gruppe der Frühgeborenen zeigten sich keine signifikant verringerten Volumina in sensomotorischen Bereichen sowie occipitalen Bereichen. Normalisiert man die Daten anhand des intrakraniellen Raumes zeigen sich auch signifikant verringerte Werte im sensomotorischen Kortex. Im sensomotorischen Bereich, in dem u.a. Rezeptorinformationen aus der Peripherie zur Bewegungsplanung verarbeitet werden, wurde auch eine Verringerung der kortikalen Substanz erwartet.

Die Vermessung des intrakraniellen Raumes zeigte im Mittel keine Unterschiede in den Gruppen ( $p > 0,05$ ), dies war nicht zu erwarten. Jedoch zeigten sich deutliche

individuelle Unterschiede innerhalb der Gruppen. Im Mittel sind diese Unterschiede nicht mehr sichtbar, diese wären bei größeren Probandenzahlen evtl. deutlicher.

Bezieht man die Volumen der grauen Substanz auf die Schädelgröße bestätigen sich die Ergebnisse. Es zeigen sich nun auch signifikant verringerte Volumina in frontalen Bereichen.

Somit konnten nicht nur die Ergebnisse früherer Studien [76, 77, 80] bestätigt werden, sondern auch die Regionen, in denen sich vorwiegend verringerte Volumina der grauen Substanz zeigen, dargestellt werden.

Es konnte erstmals auch die genaue mittlere kortikale Dicke ausgewertet werden. Hier zeigte sich ebenfalls im Mittel eine signifikante Verringerung bei den Frühgeborenen mit periventrikulärer Leukomalazie wie auch bei den Frühgeborenen ohne periventrikulärer Leukomalazie. Frühgeborene mit PVL haben eine 8,9 % geringere kortikale Dicke, Frühgeborene ohne PVL eine 10,1 % geringere Dicke. Ein signifikanter Unterschied innerhalb dieser beiden Gruppen konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es zeigte sich eine Betonung prä- und sensomotorischer sowie mittemporaler Bereiche.

Die mittlere kortikale Dicke betrug für das Normkollektiv  $2,46 \text{ mm} \pm 0,21 \text{ mm}$ , für die PVL - Gruppe  $2,24 \text{ mm} \pm 0,18 \text{ mm}$ , für die Gruppe der Frühgeborenen  $2,21 \text{ mm} \pm 0,16 \text{ mm}$ . Prämotorisch wurde mit  $2,28 \text{ mm}$  im Vergleich zu  $2,03 \text{ mm}$  und  $1,98 \text{ mm}$  (Normkollektiv/PVL/Frühgeborene) eine geringere kortikale Dicke gefunden. Zudem sensomotorisch  $2,24 \text{ mm}$  vs.  $2,08 \text{ mm}$  vs.  $2,01 \text{ mm}$  und mittemporal  $2,19 \text{ mm}$  vs.  $2,06 \text{ mm}$  vs.  $1,92 \text{ mm}$  (Normkollektiv/PVL/Frühgeborene).

Vorherige Studien [71-75] konnten neben der periventrikulären Leukomalazie eine Vielzahl anderer hirnnorganischer Probleme aufzeigen, die bei Frühgeborenen auftreten. Hierzu zählen Einblutungen in die Basalganglien und die weiße Substanz,

verspätete Myelinisierung, Thalamusverletzungen, ventrikuläre Erweiterungen, Gehirnatrophie oder auch Hirnstammläsionen. Nach Han [97] sind diese Probleme im Vergleich zur periventrikulären Leukomalazie aber mit einem relativ geringeren Risiko für spätere neurokognitive Defizite verknüpft. In verschiedenen retrospektiven Studien wurde der Einfluss dieser Ereignisse auf die Entwicklung des Kindes untersucht [67-69, 74, 98]. Die Arbeitsgruppe um Guit [74] konnte den erheblichen Einfluss einer periventrikulären Leukomalazie auf die spätere Entwicklung aufzeigen. Er beschreibt dies als erhebliche Beeinträchtigung, leider ohne genauere Differenzierung. Ein Nachteil dieser Studie ist auch die fehlende Differenzierung des Stadiums z.B. in Form des WMI. So ist nicht nachvollziehbar, ob es sich um eine diffuse leichte oder schwere zystische Form der PVL handelte. Han [97] nahm eine genauere Differenzierung vor und zeigte dass 73 % der Patienten mit zystischer PVL schwere Defizite entwickeln und 70 % der Patienten mit milder Form der PVL (ohne Zysten) im weiteren Verlauf nur geringe neurokognitive Probleme aufweisen. Zwei vorherige Studien konnten im Gegensatz dazu keine Unterschiede in der Entwicklung aufzeigen [99, 100]. In der hier vorliegenden Studie wurden Frühgeborene mit PVL und einem WMI zwischen 2 und 3 untersucht. Auf Frühgeborene mit schweren zystischen Veränderungen wurde aus verschiedenen Gesichtspunkten verzichtet. Diese Patienten sind in der Regel schwer erkrankt und weisen eine Reihe von anderen medizinischen Problemen auf. Dies sind z.B. respiratorische Störungen die zeitweise mit Steroiden behandelt werden. Steroide haben einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der grauen Substanz [77]. Weiterhin wurde auf eine Sedierung während der Untersuchung verzichtet. Der Einsatz von sedierenden Medikamenten wurde bei schlafenden Säuglingen als nicht notwendig ersehen. Eine Beeinflussung sedierender Medikamente auf die Entwicklung konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Frühgeborene mit

zystischer PVL sind in der Regel unruhiger, so dass eine MRT-Untersuchung ohne Sedierung kaum möglich gewesen wäre.

Die Studie der Arbeitsgruppe um Olsén [69] ergab, dass Frühgeborene (mit und ohne periventrikuläre Leukomalazie) einen geringeren IQ-Wert und Lernschwierigkeiten aufweisen.

Stewart [67] konnte zeigen, dass Frühgeborene ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von neurokognitiven Problemen, wie z.B. einer Leseschwäche, haben.

Die Probanden wurden bei ihm zu Beginn mittels Ultraschall und erst in den späteren Entwicklungsstadien mittels MRT untersucht, was zumindest die primäre Einschätzung der anatomischen Veränderungen schwierig macht.

In Falle der hier vorliegenden Studiengruppe werden erst zukünftige Untersuchungen die Entwicklung und eventuell entstehende Defizite aufzeigen müssen.

Die von uns gefundenen Veränderungen der Volumen für die graue Substanz im prä- und sensomotorischen Kortex passen gut zu den Daten retrospektiver Studien, die u.a. motorische Probleme bei Frühgeborenen (mit und ohne PVL) beschreiben. Auch die verringerten Volumina im frontalen - und orbito-frontalen Kortex können motorische Unruhe, Aufmerksamkeits- Konzentrations- und Lernstörungen erklären. Das limbischen System, das eng mit diesen Bereichen zusammenarbeitet, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Jedoch sollte dies in einer weiteren Studie erfolgen, um darzustellen ob auch hier verringerte Volumen vorliegen.

Verringerte Volumen der grauen Substanz in occipitalen Bereichen könnten Hinweise auf Sehstörungen dieser Kinder liefern.

In der Studie von Kesler [101] wurden in der sensomotorischen Region sogar größere Volumen für die Gruppe der Frühgeborenen gefunden. Allerdings wurden in

dieser Studie die Daten anders bearbeitet und die anatomische Einteilung war nicht so detailliert. Eine Erklärung für diese Auffälligkeit konnte Kesler nicht finden.

Die mittlere kortikale Dicke war vor allem in prä- und sensomotorischen Kortex sowie mittemporalen Bereichen verringert. Die Konzentration auf diese Bereiche unterstreicht die Krankheitsbilder der Patienten mit motorischen Defiziten, Aufmerksamkeits- Konzentrations- und Lernstörungen

In unserer Studie haben wir insgesamt 30 Neugeborene untersucht. Insgesamt mussten 4 Probanden aus der Studie ausgeschlossen werden. Zwei auf Grund von erweiterten Hirnläsionen mit intraventrikulärer Hämorrhagie und zwei auf Grund von deutlichen Bewegungsartefakten in den MRT - Aufnahmen. Diese Daten wurden durch neue Daten anderer Probanden ersetzt.

Die Gewinnung und Auswahl der Daten stellte ein Problem dieser Studie dar. Um homogene Gruppen zu erzeugen, musste eine große Zahl von Daten eingesehen und bewertet werden.

Die Datengewinnung stellte auch insofern ein Problem dar, als weil es sich um Neugeborene handelte und die Indikation für eine MRT – Untersuchung streng gestellt werden sollte.

Hier wurde besonderen Wert darauf gelegt, dass eine Sedierung nicht nötig wurde.

Die Kinder haben während der Untersuchung meist geschlafen. Sie wurden bequem gelagert und die Kopfposition wurde in einem besonders angefertigten Vakuum Kissen stabilisiert.

In früheren MRT-Studien gab es Probleme mit der Bildqualität, Darstellung und Bearbeitung verschiedener Hirnstrukturen [102]. Volumenmessungen wurden anhand von Intensitätsunterschieden nur ungenau durchgeführt [102].

In unserer Studie wurden die Daten manuell bearbeitet. Fehlinterpretationen durch fälschlicherweise korrekt angenommene Intensitätsunterschiede sollten so minimiert werden. Nach unserem Wissen gibt es keine Studien, die dies genauer untersuchen. Die Vorteile dieser Studie liegen zudem in der genauen Darstellung verschiedener Gehirnbereiche. Hierbei haben wir das Schema mit Referenzebenen nach TALAIRACH genutzt. Somit wurde eine standardisierte Betrachtung der Daten möglich. Um die Daten in das TALAIRACH -Schema zu bringen, mussten alle Datensätze in eine standardisierte Position rotiert werden. Den Vorteil der nun vorliegenden gleichen Ausrichtung aller Datensätze muss man den Nachteil des dadurch erzeugten Bildqualitätsverlustes entgegenstellen. Durch die Nutzung neuester Versionen und Module des 3D-Slicers wurde versucht, diesen Qualitätsverlust auf ein Minimalmaß zu reduzieren.

Minimale Bildqualitätsverluste entstanden durch die Neuberechnung der Bilddaten nach Rotierung, nach unseren Erkenntnissen hatte dies jedoch keinen Einfluss auf die Segmentierungen. Die periventrikuläre Leukomalazie ist nach heutigem Kenntnisstand nicht heilbar.

Bisher wurden die betroffenen Kinder mit gezielter Ergotherapie gefördert und z.B. motorische Defizite zu bessern. Frühgeburtlichkeit ist ein Risikofaktor für die Entstehung der periventrikulären Leukomalazie. Doch nicht nur frühgeborene Kinder, die eine periventrikuläre Leukomalazie entwickelt haben, sondern auch die Frühgeburtlichkeit (ohne PVL) an sich geht mit verringerten kortikalen Volumina einher. Daher muss ein Ziel die Prävention der Frühgeburtlichkeit sein. Lamont [103] konnte zeigen, dass intravaginal verabreichtes Clindamycin in der Frühschwangerschaft die Frühgeburtlichkeit bei Müttern mit veränderter vaginaler Flora verhindern kann. Auch gibt es Zeichen dafür, dass eine Antibiotikatherapie bereits vor der Schwangerschaft hilfreich sein kann [104, 105].

Bei zu früh geborenen Kindern muss auf verschiedene Vitalparameter geachtet werden. Ein niedriger Blutdruck mit anschließendem Gebrauch von Medikamenten zur Blutdrucksteigerung kann einen schädlichen Einfluss auf die Gehirnentwicklung haben [57].

Eine milde Hypothermie scheint protektive Effekte auf die Gehirnentwicklung zu haben [106], eine Hyperthermie eher negative Effekte [57].

### **Methodenkritik**

Soweit bekannt ist dies die erste Studie, in der MRT - Daten in hoher Auflösung komplett manuell segmentiert und parcelliert wurden. Hierdurch wollten wir Fehlsegmentierungen der halb-automatischen Algorithmen vermeiden.

Von der ersten Auswahl eines MRT Datensatzes bis zur vollständigen Segmentierung ist dies ein sehr aufwändiges und zeitintensives Verfahren. Kann man mittels halb-/automatischen Algorithmen die Segmentierung innerhalb kurzer Zeit vornehmen, benötigt man für die manuelle Bearbeitung eines Datensatzes ca. 2 Wochen. Pro Fall mussten zirka 110 MRT Schnitte bearbeitet werden. Im Verlauf der Arbeit zeigte sich, dass man gewisse Strukturen (wie z.B. kleine Gyri) nach mehreren Wochen eventuell minimal anders segmentieren würde, als im ersten Bearbeitungsschritt. Diese Effekte wurden in der Intra- und Inter-Observer-Studie untersucht. Hierdurch sollten Probleme manueller Segmentierungen aufgedeckt werden. Zur Auswertung wurde das STAPLE-Tool genutzt, welches bereits in anderen Studien zum Vergleich von Segmentierungen verwendet wurde[107-109]. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Personen dieselben anatomischen Strukturen mit einer Wahrscheinlichkeit von 77 – 86 % gleich darstellen, im Mittel liegt die Segmentationsgleichheit bei 84 %. Vergleicht man nur die Segmentationen der einzelnen Bearbeiter zeigt sich eine

Segmentationsgleichheit um 91 % im Mittel. Zwischen der Intra- und Inter-Observerstudie ergibt sich eine Differenz von 7 % im Mittel. Diese ist u.a. durch die teilweise sehr komplexen und kleinen Gehirnstrukturen zu erklären, die jeder Bearbeiter minimal unterschiedlich segmentiert. In anderen Segmentationsstudien wurden Strukturen wie die Prostata bearbeitet. In diesen Studien wurden aufgrund der klareren Organstruktur höhere Intra- und Interobserver-Werte erreicht [84]. In Hinblick auf die komplexen Gehirnstrukturen bewerten wir die in dieser Studie erreichten Segmentationsergebnisse aber als gut.

Bisherige halb-/ automatische Segmentierungsverfahren haben die Strukturen nach Farbintensitätsunterschieden segmentiert. Dies führte zu reproduzierbar gleichen Ergebnissen. Nach unserer Kenntnis gibt es aber keine Studie, die tatsächliche Segmentationsfehler dieser Methode aufdeckt.

Da derzeit neue automatische Segmentierungsverfahren entwickelt werden, die nicht mehr nur nach Farbintensitätsunterschieden eine Bearbeitung vornehmen, sondern auch nach anatomischen Struktureigenschaften, müssen zukünftige Vergleichsstudien zeigen, wo die Vor- und Nachteile der manuellen Bearbeitung liegen.

Die Parcellierung nach dem TALAIRACH –Schema kann derzeit nur manuell vorgenommen werden. Automatische Algorithmen sind erst in der Entwicklung. Da die Parcellierung nach eindeutig festgelegten Regeln und anhand von definierten anatomischen Landmarken erfolgt, konnten wir hier wesentlich seltener Probleme in der Bearbeitung feststellen. Als problematisch erwiesen sich nur die Fälle, in denen man aufgrund der Bildinformationen die anatomischen Landmarken nicht eindeutig identifizieren konnte. Dies trat in 5 Fällen auf, jedoch wurde hier mit Fachärzten der Radiologie ein Konsens gefunden, wo die Landmarken zu finden sind.

Auch hier müssen zukünftige Studien zeigen, wie gut automatische im Vergleich zu manuellen Verfahren arbeiten.

## Literaturverzeichnis

1. Little, W.J., *The Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth and Asphyxia Neonatorum, on the Mental and Physical Condition of the Child*. Trans. Obstet. Soc. London, 1861. **3**: p. 293-344.
2. Virchow, R., *Zur pathologischen Anatomie des Gehirns: 1 Congenitale encephalitis und Myelitis*. Virchow Arch. Path. Anat., 1867. **38**: p. 129-142.
3. Hayem, G., *Etudes sur les diverses formes d'encéphalitis (Anatomie et physiologie pathologiques)*. 1868: Paris.
4. Virchow, R., *Über die interstitielle Encephalitis*. Virchow Arch. Path. Anat., 1868. **44**: p. 472-476.
5. Parrot, J., *Sur la Stéatose viscerale par inanition chez le nouveau-ne*. C.R. Acad. Sci. (Par.), 1868. **67**: p. 412-414.
6. Parrot, J., *Etude sur l'encéphalopathie urémique et le tétanos*. Arch. Gen. Med. (Par.), 1872. **19**: p. 257-275.
7. Parrot, J., *Etude sur l'encéphalopathie urémique et le tétanos*. Arch. Gen. Med. (Par.), 1872. **20**: p. 158-191.
8. Parrot, J., *Etude sur le ramollissement de l'encéphale che le nouveau-né*. Arch. Physiol. Norm. Path. (Par.), 1873. **5**: p. 59-73.
9. Parrot, J., *Etude sur le ramollissement de l'encéphale che le nouveau-né*. Arch. Physiol. Norm. Path. (Par.), 1873. **5**(176-195).
10. Parrot, J., *Etude sur le ramollissement de l'encéphale che le nouveau-né*. Arch. Physiol. Norm. Path. (Par.), 1873. **5**: p. 283-303.
11. Parrot, J., *Sur deux Cas de tubulhématie rénale chez de nouveau-nés*. Arch. Physiol. Norm. Path. (Par.), 1873. **5**: p. 512-533.
12. Parrot, J., *Troubles digestifs, muguet, mort. stéatose viscérale, coagulation dans les artères pulmonaires, ramollissement des poumons (chez le nouveau-né)*. C.R. Soc. Biol. (Par.), 1873. **5**: p. 175-179.
13. Parrot, J., *Etude sur l'hémorragie encéphalique chez le nouveau-né*. Arch. de Tocologie, 1875. **2**: p. 140-149.
14. Parrot, J., *Clinique de nouveau-nés*. L'Arthrepsie Masson & Cie. 1877. 281-345.
15. Schwartz, P., *Erkrankungen des zentralnervensystems nach traumatischer Geburtsschädigung*. Z. Neurol. Psychiat., 1924. **90**: p. 263-468.

16. Schwartz, P., *Birth Injuries of the Newborn : Morphology, Pathogenesis, Clinical Pathology, and Prevention of Birth Injuries of the Newborn*. Arch. Pediat., 1956. **73**: p. 429-450.
17. Schwartz, P., *Virchow`s Cingenital Encephalomyelitis of the Newborn: A Basic but Neglected Problem*. Arch. Pediat., 1958. **75**: p. 175-202.
18. Schwartz, P., *Birth Injuries of the Newborn: Morphology, Pathogenesis, Clinical Pathology, and Prevention*. 1961, New York: Hafner Publishing Company Inc. 1-384.
19. Rydberg, E., *Cerebral Injury in Newborn Children Concequent on Birth Trauma: With an Inquiry into the Normal and Pathological Anatomy of the Neuroglia*. Acta. Path. Microbiol. Scand., 1932(Suppl. 7 - 10): p. 1-247.
20. Banker, B.Q. and J.C. Larroche, *Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy*. Arch Neurol, 1962. **7**: p. 386-410.
21. Hill, A., et al., *Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real time ultrasound and correlation with autopsy findings*. Pediatrics, 1982. **69**(3): p. 282-4.
22. du Plessis, A.J. and J.J. Volpe, *Perinatal brain injury in the preterm and term newborn*. Curr Opin Neurol, 2002. **15**(2): p. 151-7.
23. Alexander, J.M., et al., *Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(5 Pt 1): p. 725-9.
24. Baud, O., et al., *Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants*. N Engl J Med, 1999. **341**(16): p. 1190-6.
25. Leviton, A., et al., *Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. Developmental Epidemiology Network Investigators*. Pediatr Res, 1999. **46**(5): p. 566-75.
26. Yoon, B.H., C.W. Park, and T. Chaiworapongsa, *Intrauterine infection and the development of cerebral palsy*. Bjog, 2003. **110 Suppl 20**: p. 124-7.
27. Myers, R.E., *Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence*. Am J Obstet Gynecol, 1972. **112**(2): p. 246-76.
28. Volpe, J.J., *Normal and abnormal human brain development*. Clin Perinatol, 1977. **4**(1): p. 3-30.

29. Volpe, J.J. and J.F. Pasternak, *Parasagittal cerebral injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical and neuroradiologic features*. J Pediatr, 1977. **91**(3): p. 472-6.
30. Pryse-Davies, J., *Brain swelling in the newborn: artefact, development, or pathology*. Arch Dis Child, 1973. **48**(2): p. 161-2.
31. Pryse-Davies, J. and R.W. Beard, *A necropsy study of brain swelling in the newborn with special reference to cerebellar herniation*. J Pathol, 1973. **109**(1): p. 51-73.
32. Sarnat, H.B. and M.S. Sarnat, *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol, 1976. **33**(10): p. 696-705.
33. Volpe, J.J., *Perinatal hypoxic-ischemic brain injury*. Pediatr Clin North Am, 1976. **23**(3): p. 383-97.
34. Calvert, S.A., et al., *Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia*. Acta Paediatr Scand, 1987. **76**(2): p. 254-9.
35. Naeye, R.L. and E.C. Peters, *Antenatal hypoxia and low IQ values*. Am J Dis Child, 1987. **141**(1): p. 50-4.
36. Takashima, S. and K. Tanaka, *Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia*. Arch Neurol, 1978. **35**(1): p. 11-6.
37. Volpe, J.J., *Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant*. Pediatr Res, 2001. **50**(5): p. 553-62.
38. De Reuck, J., *The cortico-subcortical arterial angio-architecture in the human brain*. Acta Neurol Belg, 1972. **72**(5): p. 323-9.
39. De Reuck, J., *The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions*. Eur Neurol, 1971. **5**(6): p. 321-34.
40. Blumenthal, I., *Periventricular leucomalacia: a review*. Eur J Pediatr, 2004. **163**(8): p. 435-42.
41. Dammann, O., et al., *Systemic hypotension and white-matter damage in preterm infants*. Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(2): p. 82-90.
42. Collins, M.P., et al., *Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants*. Pediatr Res, 2001. **50**(6): p. 712-9.

43. Back, S.A., et al., *Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury.* J Neurosci, 2001. **21**(4): p. 1302-12.
44. Back, S.A., et al., *Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion.* J Neurosci, 1998. **18**(16): p. 6241-53.
45. Chao, C.C., et al., *Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism.* J Immunol, 1992. **149**(8): p. 2736-41.
46. Colton, C.A. and D.L. Gilbert, *Microglia, an in vivo source of reactive oxygen species in the brain.* Adv Neurol, 1993. **59**: p. 321-6.
47. Haynes, R.L., et al., *Nitrosative and oxidative injury to premyelinating oligodendrocytes in periventricular leukomalacia.* J Neuropathol Exp Neurol, 2003. **62**(5): p. 441-50.
48. Leviton, A. and N. Paneth, *White matter damage in preterm newborns--an epidemiologic perspective.* Early Hum Dev, 1990. **24**(1): p. 1-22.
49. Lahra, M.M. and H.E. Jeffery, *A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth.* Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(1): p. 147-51.
50. Redline, R.W., et al., *Placental lesions associated with neurologic impairment and cerebral palsy in very low-birth-weight infants.* Arch Pathol Lab Med, 1998. **122**(12): p. 1091-8.
51. Kumazaki, K., et al., *Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia.* Pediatrics, 2002. **109**(4): p. 650-5.
52. Goldenberg, R.L., J.C. Hauth, and W.W. Andrews, *Intrauterine infection and preterm delivery.* N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1500-7.
53. Blackwell, S., et al., *Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **14**(3): p. 151-7.
54. Perlman, J.M., R. Risser, and R.S. Broyles, *Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors.* Pediatrics, 1996. **97**(6 Pt 1): p. 822-7.
55. Zupan, V., et al., *Periventricular leukomalacia: risk factors revisited.* Dev Med Child Neurol, 1996. **38**(12): p. 1061-7.
56. Debillon, T., et al., *Intrauterine infection induces programmed cell death in rabbit periventricular white matter.* Pediatr Res, 2000. **47**(6): p. 736-42.

57. Inder, T.E., et al., *Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study.* J Pediatr, 2003. **143**(2): p. 171-9.
58. Kadhim, H., et al., *Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia.* Neurology, 2001. **56**(10): p. 1278-84.
59. De Felice, C., et al., *Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis.* J Pediatr, 2001. **138**(1): p. 101-4.
60. Duggan, P.J., et al., *Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions.* Lancet, 2001. **358**(9294): p. 1699-700.
61. Adcock, L.M., et al., *Correlation of ultrasound with postmortem neuropathologic studies in neonates.* Pediatr Neurol, 1998. **19**(4): p. 263-71.
62. Inder, T.E., et al., *White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term.* AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(5): p. 805-9.
63. Volpe, J.J., *Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think.* Pediatrics, 2003. **112**(1 Pt 1): p. 176-80.
64. Battin, M.R., et al., *Magnetic resonance imaging of the brain in very preterm infants: visualization of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding.* Pediatrics, 1998. **101**(6): p. 957-62.
65. Childs, A.M., et al., *Cerebral maturation in premature infants: quantitative assessment using MR imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1577-82.
66. Resta, M., N. Burdi, and N. Medicamento, *Magnetic resonance imaging of normal and pathologic fetal brain.* Childs Nerv Syst, 1998. **14**(4-5): p. 151-4.
67. Stewart, A.L., et al., *Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm.* Lancet, 1999. **353**(9165): p. 1653-7.
68. Olsen, P., et al., *Magnetic resonance imaging of periventricular leukomalacia and its clinical correlation in children.* Ann Neurol, 1997. **41**(6): p. 754-61.
69. Olsen, P., et al., *Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging.* Pediatrics, 1998. **102**(2 Pt 1): p. 329-36.

70. Cooke, R.W. and L.J. Abernethy, *Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. **81**(2): p. F116-21.
71. Keeney, S.E., E.W. Adcock, and C.B. McArdle, *Prospective observations of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy*. Pediatrics, 1991. **87**(4): p. 431-8.
72. de Vries, L.S., et al., *Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy*. Neuropediatrics, 1993. **24**(5): p. 263-8.
73. Barkovich, A.J. and S.K. Sargent, *Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(9): p. 1837-46.
74. Guit, G.L., et al., *Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant: MR-staged myelination compared with cranial US*. Radiology, 1990. **175**(1): p. 107-9.
75. Huppi, P.S., et al., *Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants*. Pediatr Res, 1996. **39**(5): p. 895-901.
76. Inder, T.E., et al., *Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term*. Ann Neurol, 1999. **46**(5): p. 755-60.
77. Murphy, B.P., et al., *Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease*. Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 217-21.
78. Peterson, B.S., et al., *Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants*. Jama, 2000. **284**(15): p. 1939-47.
79. Peterson, B.S., et al., *Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. 939-48.
80. Huppi, P.S., et al., *Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns*. Ann Neurol, 1998. **43**(2): p. 224-35.
81. MIT Artificial Intelligence Laboratory and the Surgical Planning Laboratory at Brigham and Women's Hospital, a.t.a.o.H.M.S.B., *3D Slicer*. 1999-2006, MIT / SPL: Boston.

82. Gering, D., *A System for Surgical Planning and Guidance using Image Fusion and Interventional MR*, in *Departement of Electrical Engineering and Computer Science*. 1999, Harvard Medical School: Boston.
83. Jolesz, F.A., *1996 RSNA Eugene P. Pendergrass New Horizons Lecture. Image-guided procedures and the operating room of the future*. *Radiology*, 1997. **204**(3): p. 601-12.
84. Warfield, S.K., K.H. Zou, and W.M. Wells, *Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation*. *IEEE Trans Med Imaging*, 2004. **23**(7): p. 903-21.
85. Talairach, J., Tournoux, P., *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
86. Talairach, J., Szikla, G., Tournoux, P., Prossalenti, A., Bordas-Ferrer, M., Covello, and I. L., M., Mempel, E., *Atlas of stereotaxic anatomy of the telencephalon. Anatomico-radiological studies*. 1967, Paris: Masson & Cie.
87. Jernigan, T.L., G.A. Press, and J.R. Hesselink, *Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging*. *Arch Neurol*, 1990. **47**(1): p. 27-32.
88. Jernigan, T.L. and P. Tallal, *Late childhood changes in brain morphology observable with MRI*. *Dev Med Child Neurol*, 1990. **32**(5): p. 379-85.
89. Filipek, P.A., et al., *The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis*. *Cereb Cortex*, 1994. **4**(4): p. 344-60.
90. Caviness, V., Meyer J., Makris N., Kennedy DN., *MRI-based topographic parcellation of human neocortex: an anatomically specified method with estimate of reliability*. *J Cogn Neurosci*, 1996. **8**: p. 566-587.
91. Kennedy, D.N., et al., *Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance*. *Cereb Cortex*, 1998. **8**(4): p. 372-84.
92. Perlman, J.M., *White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome*. *Early Hum Dev*, 1998. **53**(2): p. 99-120.
93. Hack, M., et al., *Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. **154**(7): p. 725-31.
94. Hack, M., et al., *Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(3): p. 149-57.

95. Hoekstra, R.E., et al., *Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center*. Pediatrics, 2004. **113**(1 Pt 1): p. e1-6.
96. Wood, N.S., et al., *Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth*. EPICure Study Group. N Engl J Med, 2000. **343**(6): p. 378-84.
97. Han, T.R., et al., *Risk factors of cerebral palsy in preterm infants*. Am J Phys Med Rehabil, 2002. **81**(4): p. 297-303.
98. Stewart, A. and V. Kirkbride, *Very preterm infants at fourteen years: relationship with neonatal ultrasound brain scans and neurodevelopmental status at one year*. Acta Paediatr Suppl, 1996. **416**: p. 44-7.
99. Forfar, J.O., et al., *Low birthweight: a 10-year outcome study of the continuum of reproductive casualty*. Dev Med Child Neurol, 1994. **36**(12): p. 1037-48.
100. Teplin, S.W., et al., *Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001 grams*. J Pediatr, 1991. **118**(5): p. 768-77.
101. Kesler, S.R., et al., *Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm children*. Pediatr Neurol, 2004. **31**(5): p. 318-25.
102. Toft, P.B., et al., *Volumetric analysis of the normal infant brain and in intrauterine growth retardation*. Early Hum Dev, 1995. **43**(1): p. 15-29.
103. Lamont, R.F., et al., *Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(3): p. 516-22.
104. Hannah, M., *Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour?* Lancet, 2001. **357**(9261): p. 973-4.
105. Paul, D.A., et al., *Maternal antibiotics and decreased periventricular leukomalacia in very low-birth-weight infants*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(2): p. 145-9.
106. Battin, M.R., et al., *Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia*. Pediatrics, 2001. **107**(3): p. 480-4.
107. Bharatha, A., et al., *Evaluation of three-dimensional finite element-based deformable registration of pre- and intraoperative prostate imaging*. Med Phys, 2001. **28**(12): p. 2551-60.
108. Warfield, S.K., et al., *Adaptive, template moderated, spatially varying statistical classification*. Med Image Anal, 2000. **4**(1): p. 43-55.

109. Kaus, M.R., et al., *Automated segmentation of MR images of brain tumors*.  
Radiology, 2001. **218**(2): p. 586-91.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Reith  
Vorname: Thorsten  
Geburtsdatum/-ort: 10.10.1978 in Hilden  
Anschrift: Auf dem Rheindamm 31  
40223 Düsseldorf  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung**

08/1985 – 08/1989 St. Elisabeth Grundschule Düsseldorf  
08/1989 – 08/1998 Dietrich – Bonhoeffer – Gymnasium Hilden

### **Hochschulausbildung**

10/1998 – 05/2005 Universität Düsseldorf: Studiengang Medizin  
03/2001 Ärztliche Vorprüfung  
04/2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/2004-03/2005 Praktisches Jahr am Evangelischen Krankenhaus  
Düsseldorf  
05/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Berufliche Tätigkeit**

Seit Juli 2005 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesie und  
operative Intensivmedizin, Städtisches Klinikum  
Solingen

## Danksagung

Zuerst möchte ich Dr. Simon Warfield für seine Betreuung danken, für die Überlassung des Themas, die wertvolle Unterstützung und die allzeit konstruktive Kritik.

Besonderer Dank gebührt Dr. Ron Kikinis, er hat mir die unvergessliche Zeit in Boston ermöglicht und hatte immer ein offenes Ohr für Probleme.

Herzlichen Dank auch der gesamten Arbeitsgruppe. Die Zusammenarbeit war sehr produktiv, Hans Fernandes einen großen Dank für die Bearbeitung der Observer – Daten.

Weiterhin möchte ich herzlich Herrn Prof. Dr. Michael Schirmer für die Unterstützung danken.

Schließlich danke ich meinen Eltern, ohne sie wäre das Studium nicht möglich gewesen und ich kann mich immer auf sie verlassen.

Meiner Freundin Andrea möchte ich dafür danken, dass sie immer für mich da ist und die Bearbeitung der Observer – Daten mit übernommen hat.

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Die kortikale graue Substanz ist nach Frühgeburt und Erkrankung mit periventrikulärer Leukomalazie verringert. Es wurde untersucht, ob dieser Effekt nur in bestimmten Gehirnregionen auftritt.

**Methodik:** 10 Termingeborene, 10 Frühgeborene mit periventrikulärer Leukomalazie und 10 Frühgeborene ohne hirnorganische Erkrankung wurden mittels MRT untersucht. Anhand der Daten wurde die kortikale graue Substanz manuell mit dem 3D – Slicer segmentiert, nach dem Talairach-Schema parcelliert und die anatomischen Bereiche wurden vermessen. Die Auswertung der Observer-Studie erfolgte mit dem STAPLE – Tool.

**Ergebnisse:** Global war die kortikale graue Substanz bei Frühgeborenen mit PVL um 26,3 % und bei der Gruppe der Frühgeborenen um 14,6 % geringer als im Vergleich zum Normkollektiv ( $p < 0,03$ ). Der intrakranielle Raum war in alle drei Gruppen nahezu gleich groß ( $p > 0,05$ ). Für Frühgeborenen mit PVL ergeben sich geringere Volumina in folgenden Bereichen: 42 % prämotorisch, 31,4 % sensomotorisch, 31,5 % temporal, 16 % occipital. Für Frühgeborene ohne hirnorganische Vorerkrankung ergeben sich geringere Volumina in folgenden Bereichen: 25 % prämotorisch, 29,5 % temporal und keine signifikanten Unterschiede sensomotorisch und occipital. Die mittlere kortikale Dicke betrug für das Normkollektiv  $2,46 \text{ mm} \pm 0,21 \text{ mm}$ , für die PVL - Gruppe  $2,24 \text{ mm} \pm 0,18 \text{ mm}$ , für die Gruppe der Frühgeborenen  $2,21 \text{ mm} \pm 0,16 \text{ mm}$ ,  $p < 0,01$ . Auffällige Bereiche fanden sich prämotorisch  $2,28/2,03/1,98 \text{ mm}$  (Normkollektiv/PVL/Frühgeborene), sensomotorisch  $2,24/2,08/2,01 \text{ mm}$  und mittemporal  $2,19/2,06/1,92 \text{ mm}$ .

**Schlussfolgerung:** Frühgeburtlichkeit (vor allem in Kombination mit PVL) geht einher mit geringerer kortikaler grauer Substanz in bestimmten Gehirnbereichen und erhöht somit vermutlich u.a. das Risiko für motorische Störungen, Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, Lern- und Sehstörungen.

Prof. Dr. M. Schimmer  
Chirurgen  
Städt. Klinikum Solingen  
Neurochirurgische Klinik  
Güterstraße 1  
42653 Solingen

30.8.2006 