Aus der Abteilung für Neonatologie
(Leiter: Universitäts - Prof. Dr. med. Ch. Fusch)
des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Fusch)
der Medizinischen Fakultät der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Hirnentwicklung Frühgeborener: Einfluss peripartaler Pathologien

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald 2007

vorgelegt von:
Philippe Pfeifer
geb. am: 07.09.1975
in: Nürtingen

Die vorliegende Arbeit basiert auf der zur Veröffentlichung eingereichten Publikation

Dekan: Prof. Dr. rer nat H. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med Christoph Fusch; Zentrum für Kinder und Jugendmedizin der EMAU Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med Lutz Gortner; Kinderklinik der Universität Homburg/Saar

Tag der Disputation: 19. 11. 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung
1.1 Einleitung…… 01 - 03
1.2 Problemstellung……...03 - 05

2. Material und Methoden
2.1 Studienpopulation ……..05
2.2 Scoring…….05 - 09
2.3 Korrelation……...09 - 10
2.4 Follow – up……..10 - 11

3. Ergebnisse
3.1 Myelinisierung……12
3.2 Gyrierung / Sulkierung……....12 - 17
3.3 Neurologisches Outcome……... 17

4. Diskussion
4.1 Zusammenfassung…….....18 -19
4.2 Kortex……..19 - 20
4.3 Myelinisierung…….20 - 21
4.4 Respiratorische Einflüsse…… …...21
4.5 Neurologisches Outcome…… 21- 22
4.6 Kritik…….22- 23

5. Literaturverzeichnis.....24-26

Anhang:

Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

Thesen

Publikation

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnetresonanztomografie
US	Ultraschall
ZNS	Zentrales Nervensystem
SPECT	Single Photon Emissionscomputertomografie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
GG	Geburtsgewicht
SSW	Schwangerschaftswoche
EKG	Elektrokardiogramm
IVH	Intraventricular Hemorrhage
PVL	Periventricular Leukomalacie
NEC	Necrotic Enterocolitis
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
HELLP	High Elevated Liver Low Platelet
EQ	Entwicklungsquotient
DESHI	Diffuse excessive Signal of High Intensity

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Die MRT nimmt in der klinischen Diagnostik in vielen Fragen eine wichtige Stellung ein. Besonders in der Beurteilung von weichem Gewebe und in den neurologischen und neuropädiatrischen Fächern ist sie nicht mehr wegzudenken. In der Neonatologie ist die MRT neben der Ultraschalldiagnostik zur wichtigsten Methode in der Beurteilung von Strukturen des ZNS avanciert. Der US weist eine hohe Sensitivität in der Diagnostik zerebraler Pathologien bei Neugeborenen auf. Er ist schnell durchführbar, überall verfügbar, und ohne Strahlenbelastung. Die MRT, die zwar höhere Kosten als der US verursacht, ist ebenfalls nebenwirkungsarm (noninvasiv, keine Strahlenbelastung). In Vergleichsstudien beider Methoden wurde eine höhere Spezifität der MRT für die Beurteilung des neonatalen Gehirns gezeigt.[1] Insbesondere in der Diagnostik und Befundung zerebraler Pathologien, wie z. B. Blutungen und deren Komplikationen oder bei diffusen Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns ist die MRT dem US vorzuziehen. [2] Die MRT wird auch in der Pränataldiagnostik zur Beurteilung des fetalen Nervengewebes eingesetzt. [3, 4] In Fällen, in denen sich im US pathologische oder suspekte Befunde des fetalen Gehirns darstellen, wird die MR häufig zur weiteren Diagnostik eingesetzt. Insbesondere für die Detektion von ischämischen, hämorrhagischen oder neuronalen Migrationsstörungen eignet sich die MRT dank ihrer hohen Auflösung. [5, 6].

Auch Frühgeborene profitieren von der hohen Auflösung der MRT und damit von den guten Beurteilungsmöglichkeiten ihres neuronalen Gewebes, welches sich in dieser Lebensphase in einem dynamischen Entwicklungsprozess befindet.

In den letzten Jahren und mit zunehmendem Einsatz der MRT sind eine Vielzahl von Kriterien und diagnostischen Möglichkeiten zur Befundung des neonatalen Gehirnes sowie seiner Pathologien entstanden. Hierzu haben klinisch tätige Neuroradiologen und Pädiater eine Reihe von Scores und Kategorien erstellt. Dabei werden verschiedene Hirnparameter, wie Gyrierung, Sulcierung oder die Myelinisierung in ihrem Verlauf beurteilt und als neuroanatomische Marker für die Reifung des Gehirns herangezogen. McArdle et al etablierten erstmals einen Score für den Reifegrad des neonatalen Gehirns: Hierfür wurden 51 Neugeborene in Hinblick auf Myelinisierung, Differenzierung der grauen und weißen Substanz, Weite der Ventrikel und des extrazerebralen Raumes untersucht. [7; 8] Diese Kriterien wurden auch in anderen Studien verwendet und weiterentwickelt bzw. leicht

abgeändert: In einer Untersuchung von 18 Frühgeborenen wurden die Einflüsse extratuteriner Faktoren auf die biochemische, funktionale und morphologische Entwicklung des Gehirns gemessen.[9] Childs et al nutzten ebenfalls diesen Score: Sie integrierten den Grad der Myelinisierung und die Differenzierung der grauen und weißen Substanz des Gehirns in eine Gesamtbeurteilung der Hirnreife von 134 Kindern [10]. V. d. Knaap et al beschäftigten sich erstmals näher mit der Reifung des Kortex und den damit verbundenen Entwicklungsstufen von Gyri und Sulci. Sie entwickelten bei der Untersuchung 39 gesunder Frühgeborener einen Score zur Messung der Ausprägung der einzelnen Hirnwindungen [11]. In einer weiteren Studie wurde dieses Verfahren von Ruoss et al. verwendet, um die Ausprägung prominenter Sulci und Gyri in unterschiedlichen Reifegraden des sich entwickelnden Gehirns in ihrem zeitlichen Verlauf zu beschreiben [12] Eine ähnliche Untersuchung führten auch Battin et al durch: Durch eine zweizeitige MRT Untersuchung (bei Geburt und am Termin) erfolgte die integrative Beobachtung des Verlaufs von Myelinisierung, kortikaler Reifung und germinaler Matrix .[13]

Zunehmend finden auch Verfahren wie SPECT, DWI – und DTI Eingang in den Bereich der Neugeborenen-Hirnforschung. Huppi et al untersuchten mit Hilfe von diffusionsgewichtetem MRT die mikrostrukturale Entwicklung der weißen Substanz in einer Kohorte von 78 Neugeborenen. [14] In einer anderen Untersuchung wurden die Gehirne von Früh – und Termingeborenen am Termin verglichen: es zeigte sich Unterschiede im Signalverhalten von grauer und weißer Substanz zwischen den beiden Gruppen. [15] Die bisher genannten Studien hatten vor allem deskriptiven Charakter und versuchten die postnatale Gehirnentwicklung gesunder Neugeborener anhand der genannten Kriterien zu erfassen und zu messen.

Zu den Zusammenhängen von verminderter Hirnreife im MRT und Pathologien gibt es in der Neonatologie ebenfalls Untersuchungen: Maalouf et al untersuchten eine Gruppe von 41 Frühgeborenen mit neurologischen Störungen und stellten eine verzögerte Hirnreife am Termin fest. [16] M Ajayi – Obe et al berichten über eine Reduktion des kortikalen Volumens bei Frühgeborenen [17]. Die Gruppe von Vasileiadis et al präsentierten eine Studie in der sie einen Zusammenhang zwischen IVH und einem reduziertem Kortexvolumen am Termin messen konnten. [18] Ebenso konnten Inder et al [19] in ihrer Studie zeigen, dass Kinder mit PVL eine verminderte graue Substanz aufwiesen. Auch für die Auswirkung pathologischer zerebraler Ereignisse nach der Geburt auf die weitere neurologische Entwicklung sind Arbeiten veröffentlicht worden: Erwähnenswert ist an dieser Stelle eine kürzlich durchgeführte prospektive und randomisierte Studie über die Korrelationen zwischen MRT des Frühgeborenengehirns und der späteren neurologischen Entwicklung. [20] In einer

Gruppe von 167 Frühgeborenen konnte gezeigt werden, dass auffällige Befunde des Gehirns am Termin mit einem negativem Outcome nach 2 Jahren in der neurologischen Entwicklung korrelierten.
In den bisher angeführten Studien wurden die Einflüsse äußerer Faktoren auf die Hirnentwicklung Frühgeborener jedoch nur in geringem Ausmaß und nicht gezielt untersucht. In vorliegender Studie ist es das Ziel, definierte Einflüsse von Pathologien, (Intensiv)medizin, Ernährung und Umweltfaktoren auf die Hirnentwicklung Frühgeborener zu messen.

1.2 Problemstellung

Folgende Fragestellungen wurden mit den aufgeführten Methoden in dieser Studie bearbeitet:

1. Beurteilung der postnatalen Hirnreife frühgeborener Kinder am Termin (37. bis 42. SSW):

   - Auswertung eines kompletten MRT Bilderdatensatzes des Gehirns von fünf Jahrgängen (1998 – 2003) frühgeborener Kinder der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Greifswald.

   - Auswertung der Parameter Gyrierung/Sulcierung und Myelinisierung zur Beurteilung der Hirnreife am Termin.

2. Einfluss peripartaler Pathologien auf die Hirnentwicklung:

   - Korrelation der Hirnscores mit Pathologien des ZNS und Pathologien mit systemischer Auswirkung auf den Organismus.

   - Korrelation mit kategorisierten intensivmedizinischen Einflussfaktoren.

   - Korrelation von Schwangerschaftspathologien mit der Hirnentwicklung.

   - Korrelation mit der neurologischen Entwicklung anhand der Follow – up Daten aus der Frühchensprechstunde unserer Klinik.

Im Methodenteil soll zunächst die systematische Vorgehensweise dieser Untersuchung erläutert werden. Daraufhin werden die Ergebnisse vorgestellt. Anschließend erfolgt in der Diskussion die Zusammenfassung der Ergebnisse und ihre Einordnung in bisherige Forschungsergebnisse der Frühgeborenen – Hirnforschung. Zum Schluss rundet ein kritischer Teil sowie ein Ausblick die vorliegende Arbeit ab.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Alle Frühgeborenen unserer Klinik erhielten am Termin (zwischen 37. und 42. Woche) ein MRT des Gehirns. Dies erfolgte als Entlassungsuntersuchung bei allen Kindern dieser Population zwischen 1998 und 2003.

Ein – und Ausschlusskriterien für die Studie:

Einschlusskriterien: Alle Kinder mit einem GG unter 1500 g
Alle Kinder mit einem MRT im Alter zwischen 37. und 42. SSW

Ausschlusskriterien: Kinder mit Hydrocephalus, metabolischen Störungen, chromosomalen Anomalien und kongenitalen Hirnentwicklungsstörungen

Von den 160 beurteilten MRTs wurden letztlich 119 in die Studie eingeschlossen, da 41 Kinder nicht in dem definierten Zeitraum von 37. SSW und 42. SSW untersucht wurden.

Das Gestationsalter wurde durch Berechnung (erster Tag der letzten Menstruation) und/oder durch frühe pränatale Ultraschallaufnahmen bestimmt. Nachdem die Eltern eine schriftliche Einwilligung erteilt hatten, wurden die Kinder zum MRT transportiert, wo sie wach und spontan atmend ohne Sedierung untersucht wurden. Das Monitoring erfolgte mittels EKG und Pulsoxymetrie. Die Untersuchung erfolgte in einem 1.0 Tesla Gerät der Firma Siemens.

2.2 Scoring

Alle Bilder wurden nach einem prospektiv festgelegten Protokoll von zwei Untersuchern ausgewertet, die die Anamnese der Patienten nicht kannten.
Für jeden Patienten wurden alle Aufnahmen in drei Ebenen ausgewertet (sagittal, transversal, coronal). Die Auswertung erfolgte visuell und ohne weitere Hilfsmittel.

Zuvor wurden die einzelnen Bilder auf ihre Auswertbarkeit hin überprüft. Hierfür wurden folgende Kriterien angesetzt:

0 = schlechte Qualität - Bild nicht beurteilbar.
1 = mässige Qualität – Bild beurteilbar
2 = gute Qualität – Bild beurteilbar.

Bilder mit einem Score von 0 wurden aus der Auswertung ausgeschlossen und nicht mehr verwendet.

Das Scoring der Hirnreifung wurde mittels modifizierter van der Knaap und McArdle Scores durchgeführt (Figur 1/Tabelle 1).

Figur 1. Gyrierung und Sulcierung (modifizierter) v. d. Knaap Score

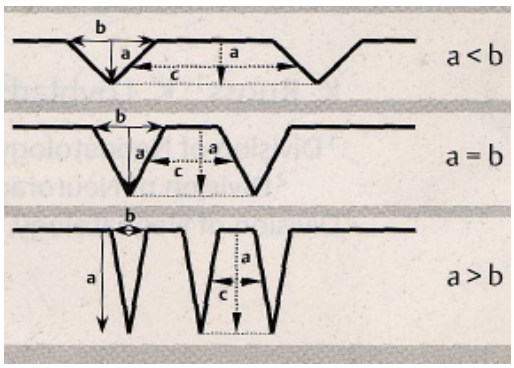


Abbildung aus : Ruoss K, Lövblad K, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early MRI in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics 2001; 32: 69 – 74

keine Sulcierung/Gyrierung	Score 0
<u>Sulcierung :</u>	
Sulcus breiter als tief (b > a)	Score 1
Sulcus so breit wie tief (b = a)	Score 2
Sulcus tiefer als breit (b < a)	Score 3

Gyrierung :

Gyrus breiter als tief (c > a)	Score 1
Gyrus so breit wie tief (c = a)	Score 2
Gyrus tiefer als breit (c < a)	Score 3

Tabelle 1. Ebenen für die Beurteilung der Gyrierung\ Sulkierung (modifiziert nach v. d. Knaap)

Transversal	S. Centralis, S. Praecentralis, S. Postcentralis G. Praecentralis, G. Postcentralis, Gg. Frontales, Gg. Occipitales
Coronal	S. Cinguli, S. Collateralis, G. Cinguli, G. Temporalis inferior, G. Parahippocampalis
Coronal \ Sagittal	S. Calcarinus
Sagittal	S. Parietooccipitalis

zu Tab. 1: Mittels des van der Knaap Score erfolgte die Beurteilung der Sulcierung und Gyrierung. In Abhängigkeit des Entwicklungsstands (Breite, Höhe, Tiefe) der einzelnen Gyri/Sulci wurden die Stadien 1 bis 3 vergeben. Es wurden die in Tab. 2 genannten 12 prominenten Sulci und Gyri als Entwicklungsmarker gewählt. (Tabelle 2)

Wir bildeten aus den einzelnen Sulci und Gyri zunächst vier Subregionen (frontal, central, temporal und occipital). Diese fassten wir nochmals zu zwei Hirnregionen (fronto-central und temporo-occipital) zusammen. Für diese sowie für den gesamten Kortex bildeten wir Mittelwerte aus den einzelnen Scores. Die hieraus erzielten Werte zogen wir zur Beurteilung der Hirnreife heran. Die Aufteilung der Sulci und Gyri in die beiden Hirnregionen zeigt Tabelle 2. (ohne Subregionen)

Tabelle 2. Untersuchte Gehirnregionen und ihre Sulci\Gyri

Fronto – centrale Region (S1)	Gg Frontales, S. Praecentralis, G. Praecentralis, S. Postcentralis, G. Postcentralis, S. Centralis, S. Cingularis, G. Cingularis
Temporo-occipitale Region (S2)	S. Calcarinus, G. Temporalis inferior, S. Parietooccipitalis, S. Parahippocampalis, Gg. occipitales, S. Collateralis

Aus den Summenwerten der beiden Hirnregionen sowie des Kortex bildeten wir Tertiale, die die unterschiedlichen Entwicklungsstufen des Gehirns am Termin wiedergeben. Die einzelnen Stufen wurden mit den Buchstaben H (high) für hohen-, M (middle) für mittleren- und L (low) für einen niedrigen Reifegrad gekennzeichnet.

Die Myelinisierung erfolgt während der Reifung des Gehirns vom Hirnstamm aufwärts zum Kortex. Jedes Entwicklungsstadium erhält einen der in Tab. 3 beschriebenen numerischen Scores von M1 bis M4.

Tabelle 3. Myelinisierung (modifizierter) McArdle Score

M1:	Hirnstamm, dorsaler Aspekt pons, pedikel und vermis
M2:	Posteriorer Anteil d. Capsula interna, Linsenkern, Thalamus
M3:	Corona radiata
M4:	Centrum semiovale, Cortex

2.3 Korrelationen

A
Folgende Pathologien wurden mit den oben erzielten Scores korreliert:

- IVH (IVH Grad I – II und Grad III – IV)
- PVL
- NEC
- Neonatale Sepsis
- Pneumothorax

B
Korrelationen erfolgten zu den folgenden intensivmedizinischen Behandlungsparametern:

- CPAP Beatmung
- Intubation
- Tage bis das Geburtsgewicht wieder erreicht wurde
- Beginn des totalen oral feedings
- Antibiotikagabe

In Tabelle 4 sind die unter B aufgezählten Einflüsse dargestellt. Diese wurden entsprechend der Dauer der Behandlung in Gruppen eingeteilt (römische Ziffern).

Tabelle 4. Kategorisierung der klinischen Prozeduren nach Behandlungsdauer in Tagen (d)

	I	**II**	**III**	**IV**	**V**	**VI**
CPAP Dauer in Tagen (d)	0	<3	<7	<14	<28	>28
Anzahl Patienten (n)	14	12	14	23	15	41
Intubationsdauer (d)	0	<3	<10	>10		
n	87	11	18	3		
Geburtsgewicht wieder erlangt (d)	<7	<14	>14			
n	26	47	39			
Beginn total oral feeding (d)	<7	<14	>14			
n	12	37	44			
Antibiotika (d)	0	<3	<7	<14	>14	
n	26	4	32	48	22	

C
Korrelationen erfolgte zu folgenden Schwangerschaftspathologien

- Amnioninfektionssyndrom
- Plazentainsuffizienz und – ablösung
- hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (Präeklampsie, Eklampsie und HELLP)
- SGA Syndrom
- Oligohydramnion
- vorzeitige Wehen

Statistische Auswertung

Die Korrelation erfolgten unter Durchführung des zweiseitigen X^2 - Tests.
Die Berechnung der Interobserver Reliabilität erfolgte mittels des Kappa Tests.

2.4 Follow - up

Anschließend wurden die Grade der Hirnreife und oben genannte Pathologien bzw. klinische Daten mit den Follow- up Daten aus unserer entwicklungsneurologischen Sprechstunde korreliert. Diese Daten wurden in den Monaten 3, 6, 15 und 24 erhoben und beinhalten sowohl sensomotorische als auch soziale und kommunikative Aspekte der Kindesentwicklung. Die Beurteilung erfolgte nach der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik [] und wird als Entwicklungsquotient (EQ) ausgedrückt. Dies entspricht dem Quotienten aus (korrigiertem) Lebensalter/Reifealter x 100. (Tabelle 5)

Anschließend wurden die Follow- up Daten mittels des X^2 - Tests mit den erzielten Hirnreifeparametern korrelliert.

Tabelle 5. Neurologisch-klinische Untersuchungen nach der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik

Alter (Monate)	Entwicklungsparameter
3	Motorische Fähigkeiten, Perzeption, Soziales Alter, Greifen, Sprechen
6	Motorische Fähigkeiten, Perzeption, Soziales Alter, Greifen, Sprechen
15	Laufen, Handgeschicklichkeit, Perzeption, Soziales Alter, Sprache (Ausdruck und Verständnis), Autonomie
24	Laufen, Handgeschicklichkeit,Perzeption, Sprache (Ausdruck und Verständnis), Autonomie, Soziales Alter

Für jeden Entwicklungsparameter wurde ein Entwicklungsquotient (EQ) errechnet: Lebensalter \ Reifealter x 100.

3. Ergebnisse

Die untersuchten Kinder hatten ein Geburtsgewicht von 495 bis 1495g (Median 1130g) bei einem Geburtsalter von 24.SSW bis 36.SSW (Median 30.SSW).

3.1 Myelinisierung

Alle Patienten erreichten einen Myelinisierungsgrad von M1 oder 2. 118 Patienten erreichten einen Myelinisierungsgrad von M 3. 77 von 119 erreichten den Höchstgrad von M 4.

3. 2 Gyrierung\Sulcierung

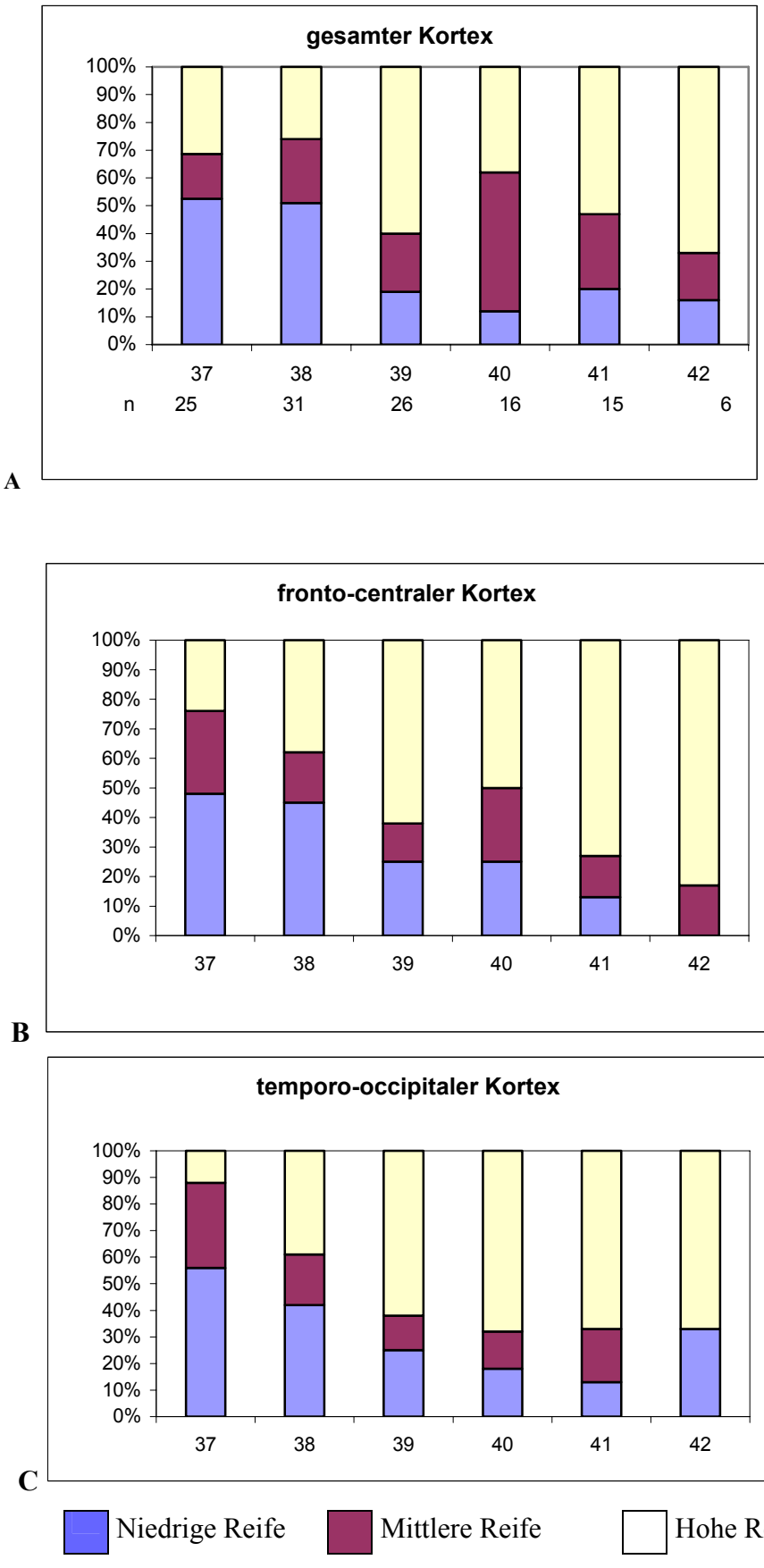
Die erreichten Werte für den van der Knaap Score sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Untergruppen kortikaler Hirnreifung nach v. d. Knaap score.

Reife	**Niedrig (L)**	**Mittel (M)**	**Hoch (H)**
Kortex			
(9.00-15.00)	≤ 13.50	13.66-14.66	14.67-15.00
n	43	33	43
Fronto- central			
(3.00-9.00)	≤ 8	8.16-8.50	8.51-9.00
n	38	28	53
Temporo-occipital			
(4.00-6.00)	≤ 4.50	4.51-5.00	5.01-6.00
n	39	18	62

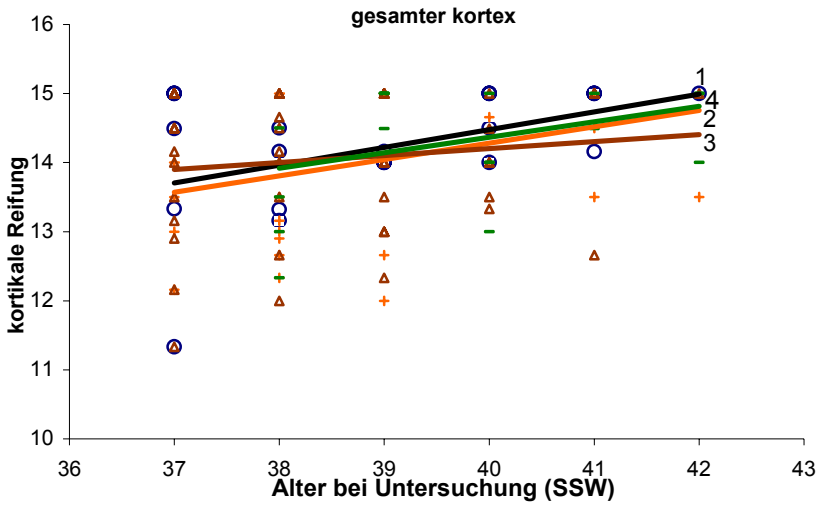
Tabelle 6 zeigt die Einteilung der kortikalen Hirnreifeparameter in Tertiale. In Klammern ist die Bandbreite der möglichen Scores dargestellt.

Figur 2 A-C

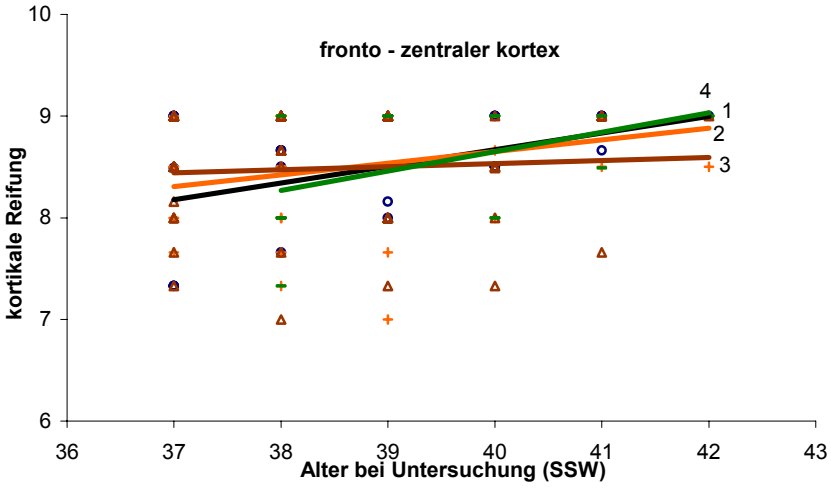

gesamter Kortex
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
37 38 39 40 41 42
n 25 31 26 16 15 6
A
fronto-centraler Kortex
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
37 38 39 40 41 42
B
temporo-occipitaler Kortex
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
37 38 39 40 41 42
C
Niedrige Reife
Mittlere Reife
Hohe Reife

Figur 2 A-C zeigt den Zusammenhang zwischen Hirnreife und Untersuchungsalter. Auf der Ordinate ist die prozentuale kortikale Hirnreife angegeben. Auf der Abszisse ist das Ergebnis nach Schwangerschaftsalter aufgetragen.

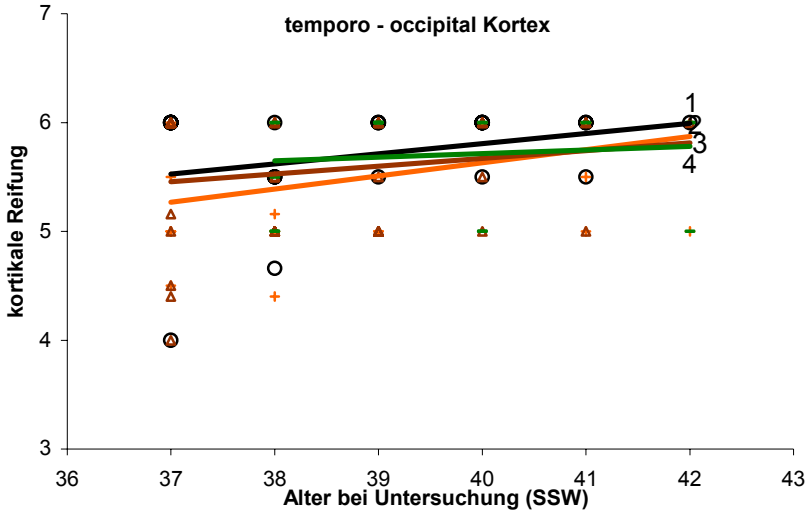
Figur 3 A - C



A



B



C

Figur 3 A – C zeigt die kortikale Entwicklung zwischen der 37. und 42. Woche in Abhängigkeit vom Geburtsalter. Jede Regressionslinie ist einer Reifegruppe bei Geburt zugeordnet.

Linie 1	Geburtsalter 24-26 SSW	
Linie 2	Geburtsalter 27-29 SSW	
Linie 3	Geburtsalter 30-32 SSW	
Linie 4	Geburtsalter > 32 SSW	

Tabelle 7. Korrelation klinischer Parameter mit der Hirnreife. p– Werte errechnet mit Chi – quadrat test. (* statistische Signifikanz < 0,05)

	Kortex	Fronto - zentrale Region	Temporo-occipitale Region	Myelinisierung
IVH 1/2 (n=6)	0,952	0,802	0,545	0,746
IVH 3/4 (n=7)	0,715	0,111	0,428	**0,023***
PVL (n=3)	0,976	0,373	0,744	0,593
Pneumothorax (n=6)	0,899	0,337	0,961	**0,02***
CPAP (I - VI)	0,87	**0,026***	0,471	0,287
Intubation (I – IV)	1	0,86	0,894	**0,017***
Dexamethason (n=60)	0,371	0,219	0,273	0,221
HT - SS - Path (n=21)	0,695	0,764	0,543	0,878
Plazentainsuffizienz f. (n=12)	0,814	0,303	0,034	0,56
Plazentaablsg. (n=2	0,547	0,7	0,393	0,147
Vorz. Wehen (n=20)	0,498	0,294	0,412	0,655
Amnioninfektionss (n=8)	0,743	0,936	0,829	0,272
Oligohydramnion (n=5)	0,113	0,446	0,142	0,318

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse aus der Korrelierung von kortikaler Hirnreife mit den klinischen Parametern dargestellt. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet und fett gedruckt.

3.3 Neurologisches Outcome

Tabelle 8. Entwicklungsneurologisches Outcome in den Monaten 3, 6, 15, 24.

	EQ3	EQ6	EQ15	EQ24
N	42	34	28	14
Median	128,2	109,7	97,5	89,53
Minimum	81	70	61	56
Maximum	183	133	117	108

In Tabelle 8 sind die wichtigsten Daten des neurologischen Outcomes abgebildet. Die Reife wird als EQ (Lebensalter\Reifealter x 100) ausgedrückt. Ein Verhältnis von Lebensalter : Entwicklungsalter von 1.0 wird demnach als alterentsprechender normaler Durchschnittswert gewertet.

Folgende Hirnreifewerte am Termin (Myelinisierung und kortikale Reife) korrelierten nach Durchführung eines X^2 - Tests mit einem negativen neurologischen Entwicklungsstatus (gemessen als EQ):

IVH – EQ3 (p = 0,023)
IVH - EQ15 (p = 0,004)
IVH - EQ24 (p = 0,007)
PVL – EQ3 (p = 0,012)
PVL - EQ15 (p = 0,005)
PVL - EQ24 (p = 0;007)
Neonatale Sepsis – EQ3 (p = 0,046)
Pneumothorax – EQ15 (p = 0,0041)
Intubationsdauer – EQ15 (p = 0,053)
Intubationsdauer - EQ24 (p = 0,006)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist es, mittels der Bestimmung der Reife von Gyri und Sulci sowie der Myelinisierung des Kortex Frühgeborener, die Hirnreife und den Einfluss peripartaler Pathologien sowie intensivmedizinischer Parameter zu untersuchen.

In vorliegender Studie beobachteten wir:

- Progressionen in der Reifung des Kortex Frühgeborener am Termin.

- Die extrauterine Reifung des Kortex ist unabhängig vom Schwangerschaftsalter bei Geburt.

- Eingeschränkte Respirationsfunktion gekoppelt mit langzeitiger CPAP- unterstützter Atmung geht mit einer verzögerten Entwicklung von Sulci und Gyri in bestimmetn Hirnbereichen einher.

- Der Einsatz maschineller Beatmung führt zu verzögerter Myelinisierung am Termin.

- Die Myelinierung wurde durch schwere IVH verzögert.

- Eine verringerte Myelinisierung am Termin korreliert mit Verzögerungen in der späteren neurologischen Entwicklung (Sensomotorik).

Die Hirnentwicklung Frühgeborener wurde bereits in vielen Studien mit unterschiedlichen Methoden untersucht. In den letzten Jahren sind neben Ultraschall und konventioneller (quantitativer) MRT vor allem sogenannte advanced (qualitativer) MRT Untersuchungstechniken in den Vordergrund gerückt. Beispiele für solch qualitative Verfahren sind etwa die Messung der Volumina von Hirn und Kortex mittels spezifischer Indices [17, 21] oder DTI - und DWI - gewichtete MR. [14, 21, 22, 23] Letzteres Verfahren misst die Anisotropie, d. h. das Ausmaß der gerichteten Diffusion von Wasser im

Hirngewebe. Hierdurch lassen sich Aussagen über die mikrostrukturelle Entwicklung von Nervenfasern treffen. Störungen in diesem Bereich, wie sie im Zusammenhang mit IVH und PVL auftreten [19], führen mikroskopisch zu Hypomyelinisierung und konsekutiv zu messbaren sensomotorischen Defiziten im neurologischen Outcome.[20] Makroskopisch imponieren diese mikrostrukturellen Veränderungen als diffuse excessive signal intensity (DEHSI) der weissen Substanz [23]. Kinder mit DEHSI weisen hierzu korrelierend eine geringere Anisotropie auf. Hieraus lässt sich auf eine Störung der mikrostrukturellen Entwicklung des Hirngewebes schließen. Volumetrische Messungen zeigten ein vermindertes Volumen des Kortex bei Frühgeborenen im Zusammenhang mit zerebralen Pathologien. Kinder ohne schwere zerebralen Pathologien im klinischen Verlauf zeigten keine ausgeprägten Veränderungen des Kortex. [21] In einer weiteren Studie wird eine allgemeine Abnahme der grauen kortikalen Substanz bei Frühgeborenen am Termin postuliert, auch bei normalem klinischen Verlauf.[17] Jedoch wurden hier nur 14 Frühgeborne untersucht, wovon zumindest die Hälfte der Kinder eine germinale Matrixblutung erlitten hatte. Bisher gibt es keine Studien wie unsere, welche detailliert medizinische oder ernährungsphysiologische Faktoren sowie Einflüsse der Umwelt auf die Hirnentwicklung Frühgeborener berücksichtigt und misst.

4.2 Kortex

Wir untersuchten den Einfluss des Geburtsalters auf die Reifung des Kortex, da ein Einfluss dieses Parameters auf die weitere extrauterine Gehirnentwicklung nahe liegt. Demzufolge erwarten wir eine Korrelation von frühem Geburtsalter (und einem damit korrespondierenden unreifen Gehirn) mit der Reife des Kortex am Termin. Unsere Daten zeigten hingegen keine Verzögerung der Hirnentwicklung bei Neugeborenen mit einem sehr frühen Geburtsalter. Die Hirnreife war in allen gemessenen Altersgruppen von der 37. bis zur 42. Woche unabhängig vom Geburtsalter gleichmässig ausgeprägt. Demzufolge haben Neugeborene, die mit einem geringeren SSA geboren werden und einer Vielzahl von intensivmedizinischen – und Umweltfaktoren ausgesetzt sind, keine Vor – oder Nachteile gegenüber denen, die zu einem späteren Zeitpunkt geboren werden; d. h. es tritt weder eine Verzögerung noch ein Frühreife des Hirns am Termin auf. Dieses Ergebnis kann durch eine weitere Studie bestätigt werden, in der der Einfluss der Reife bei Geburt auf die Hirnentwicklung mittels Volumetrie der grauen Substanz gemessen wurde. [21] Die Autoren stellten fest, dass ein niedriges

Geburtsalter signifikant zu geringen Volumina der subkortikalen grauen Substanz und zur subkortikalen Myelinisierung korrelieren, nicht jedoch zur kortikalen grauen Substanz. Als Erklärung hierfür führen die Autoren eine reziproke Abhängigkeit grauer und weisser subkortikaler Substanz für ihre Entwicklung an.

4. 3 Myelinisierung

Der beschriebene Grad und die Ausprägung der Myelinisierung von Fühgeborenen am Termin variiert in den einzelnen Studien. Für die zeitgerechte (Voll- Myelinisierung) des Kortex findet man in der Literatur Werte zwischen der 35. und 46. SSW Woche. In der als Erstes durchgeführten Untersuchung von McArdle et al [7] erreichten 69% der untersuchten Kinder eine volle Myelinisierung am Termin. Über den Zeitpunkt für die abgeschlossene Myelinisierung des Kortex gibt es unterschiedliche Angaben. Girard et al sehen diesen Zeitpunkt bereits in der 35. Woche [3], während in einer anderen Publikation [24] die volle Myelinisierung erst mit der 46. SSW beschrieben wird. Keiner der Autoren geht hierbei explitzit auf die klinischen Faktoren und Umwelteinflüsse näher ein, die diese Unterschiede erklären würden. In unserer Population erreichten 35% der Kinder am Termin keinen Myelinisierungsgrad von M 4 und damit (keine vollständige Myelinisierung des Kortex). Es zeigte sich, dass einige der klinischen Faktoren mit diesem Befund korrelierten. Diese sollen im folgenden im Einzelnen erläutert werden:
Wir konnten zeigen, dass sowohl eine schwere IVH als auch die Anwendung von maschineller Beatmung sowie das Auftreten eines Pneumothorax einen hemmenden Einfluss auf die Myelinisierung ausübt. Für IVH war bereits bekannt, dass diese Erkrankung im Verlauf zu einer Verringerung des kortikalen Volumens führt, [18] nicht jedoch zu einer Hemmung der Myelinisierung. Inder et al [19] zeigten, dass eine erlittene PVL zu einer Verringerung der weissen Substanz führt. Diese Auswirkung zeigte sich nicht in unserer Population, was vermutlich an den geringen Fallzahlen (n=3) liegt, die eine statistisch signifikante Aussage nicht zulässt. Wie bereits erwähnt steht die Verzögerung der Myelinisierung auch im Zusammenhang mit vorangegangenen Störungen cerebraler Stukturen wie der Basalganglien und der tieferen grauen Substanz [25, 26].

4.4 Respiratorische Einflüsse

Außer den zerebralen Pathologien wirkten sich vor allem Störungen des respiratorischen Systems negativ auf die Hirnentwicklung aus. Kürzlich ist hierzu eine randomisierte und prospektive Studie veröffentlicht worden, die diese Einflüsse gezielt am Tiermodell untersucht hat und in weiten Teilen mit unserer Studie übereinstimmt.[27] Zu diesem Zweck wurden frühgeborene Paviane einer respiratorischen Therapie unterzogen und anschliessend die Veränderungen am Gehirn untersucht. Es wurden drei Gruppen von Tieren (15 frühgeborene Paviane) verglichen: Die erste Gruppe erhielt nur CPAP, die zweite Gruppe CPAP nach vorangegangener Intubation (5 Tage) und eine Kontrollgruppe ohne unterstützende Beatmung. Dabei wiesen die Tiere der zweiten Gruppe eine Verzögerung der Myelinisierung auf, analog zu den intubierten Frühgeborenen unserer Studie. Alle Tiere mit CPAP unterstützter Beatmung wiesen im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine Verminderung der Kortexreife auf (gemessen anhand eines Surface Folding Index). Dies deckt sich mit unserer Beobachtung einer verzögerten Sulcierung/Gyrierung im fronto – temporalen Kortex unserer Frühgeborenen mit langzeitiger CPAP Anwendung.

4.5 Neurologisches Outcome

Wie in mehreren Studien gezeigt wurde, weisen Frühgeborene mit einer manifesten zerebralen Pathologie am Termin häufig Entwicklungsstörungen in den nachfolgenden neurologischen Untersuchungen auf. Zu erwähnen sind hier insbesondere die hemmenden Einflüsse, die eine verzögerte Myelinisierung auf die weitere sensomotorische Entwicklung ausübt. [20, 28, 29]. Auch in der von uns untersuchten Population zeigten Kinder, die nach der Geburt eine zerebrale Pathologie (IVH, PVL) entwickelten, einen niedrigeren Entwicklungsquotienten als gleichaltrige Frühgeborene ohne diese Erkrankungen. Hingegen hatten Frühgeborene, bei denen am Termin eine niedrige Reife des Kortex gemessen wurde, keine signifikant ausgeprägten sensomotorischen Defizite im Outcome. Dies zeigt, dass sich eine verzögerte kortikale Entwicklung am Termin nur schwierig durch sensomotorische neurologische Parameter erfassen lässt. Um einen Zusammenhang zwischen der Reife des Kortex und nachfolgenden Entwicklungsstörungen herzustellen, wäre die Erfassung und Messung höherer kognitiver Funktionen sowie psychologischer Parameter adäquat. Untersuchungen in diesem Bereich sind jedoch aufwendiger und schwieriger

durchzuführen. Daher liegen zum direkten Zusammenhang von verminderter Reife des Kortex am Termin und daraus folgendem kognitiven Defiziten keine Studien vor.

4.6 Kritik

Für die vorliegende Untersuchung lagen nicht zu allen Kindern ein vollständiger MRT Datensatz vor. Einige Aufnahmen lassen aufgrund ihrer schlechten Qualität keine Beurteilung zu. Da trotz dieser Einschränkungen eine differenzierte und integrative Beurteilung der Gyri und Sulci mit der Klinik erfolgte, weisen die Ergebnisse unserer Studie eine gute Reliabilität auf. Diese rührt vor allem von den hohen Fallzahlen her, die höher ist als in den meisten anderen vergleichbaren Studien.
Die Untersuchungen wurde retrospektiv durchgeführt, jedoch erfolgte die Auswertung nach einem prospektiv erstellten Protokoll in einem doppel - blind Studiendesign mit zwei Untersuchern.
Ein möglicher Kritikpunkt ist die mangelnde Berücksichtigung qualitativer MRT Daten zur Beurteilung der Hirnreife in unserer Arbeit. Es gibt hierzu eine Studie, die die Daten zur Beurteilung des neonatalen Gehirns von konventioneller (quantitativer) mit advanced (qualitativer) MRT vergleicht. [30] Die Autoren stellen dabei fest, dass eine quantitative Analyse nicht von einer qualitativen ersetzt werden kann und umgekehrt. Beide Methoden sollten integrativ und komplementär zur Beurteilung der Hirnreife Frühgeborener herangezogen werden.
Verlässliche Aussagen über den Zusammenhang zwischen einer verzögerten Hirnreife am Termin und dem späteren neurologischen Outcome lassen sich anhand der vorliegenden Daten nur eingeschränkt treffen. Für verlässliche Aussagen über Zusammenhänge der Daten sind die Fallzahlen zu gering. Sie nahmen von n= 42 im dritten postnatalen Monat auf n=14 nach zwei Jahren ab, was auf unterschiedliche Faktoren zurückzuführen ist (mangelnde Patientencompliance, Umzüge, inkonsequente Rekrutierung).

Wir hoffen, dass wir mit vorliegender Arbeit einige Zusammenhänge peripartaler Pathologien mit der Hirnentwicklung Frühgeborener aufhellen konnten. Das komplexe Feld ursächlicher Beziehungen extrauteriner und intensivmedizinischer Einflüsse auf das Gehirn Frühgeborener lässt weiterhin viel Platz für die klinische Forschung. Weiterführende Studien,

insbesondere in Hinblick auf das spätere neurologische Outcome, sind in der Neonatologie Greifswalds in Arbeit und sollen veröffentlicht werden.

5. Literaturverzeichnis

[1] van Wezel-Meijler G; van d. Knaap MS; Lafeber HN; MRI of the Brain in premature infants during the neonatal period: Normal phenomena and reflections of mild Ultrasound abnormalities. Neuropediatrics 29 (1998) 89 – 96.

[2] Roelants – van Rijn AM; de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: Comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopment outcome. Neuropediatrics 2001; 32: 80 - 89

[3] Girard N, Raybaud C, Poncet M. In vivo study of brain maturation in normal fetuses. Am J Neuroradiol 1995; 16: 407 – 413

[4] Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. Radiology 1999; 210: 751 – 758

[5] Sonigo PC; Rypens FF; Brunelle FO. MR imaging of fetal amnormalities. Pediatric Radiology (1998) 28: 212 – 222.

[6] Girard N; Gire C; Confort – Gouny S; MR imaging of acquired fetal brain disorders. Childs Nerv. Syst (2003) 19; 490 – 500.

[7] McArdle CB; Richardson CJ; Amparo EG. Development features of the neonatal brain: MR imaging: Part 1. Radiology 1987; 162: 223 – 229

[8] McArdle CB; Richardson CJ; Amparo EG. Development features of the neonatal brain: MR imaging: Part 2. Radiology 1987; 162: 230 – 234

[9] Hüppi PS; Schuknecht B; Fusch C. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. Pediatric Research 1996; 39; 5: 895 – 901

[10] Childs AM; Ramenghi L; Cornette L. Cerebral maturation in premature infants: Quantitative assessment using MRI. AJNR 2001; 22: 1577 – 1582

[11] van der Knaap MS; van Wezel – Meijler G; Barth PG. Normal gyration and sulcation in preterm and term neonates: Appearance on MRI. Radiology 1996; 200: 389 – 396

[12] Ruoss K, Lövblad K, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early MRI in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics 2001; 32: 69 – 74

[13] Battin MR; Maalouf EF; Rutherford MA; MRI of the brain in very preterm infants: Visualisation of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. Pediatrics 1998; 101; 8: 957 - 962

[14] Hüppi PS; Maier S; Volpe JJ. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor MRI. Pediatric Research 1998; 44; 4: 584-590

[15] Hüppi PS; Warfield S; Volpe JJ. Quantitative MR resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann Neurol 1998; 43: 224 – 235
[16] Maalouf EF; Duggan PJ; Edwards AD. MR imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. J Pediatrics 1999; 135: 351 – 357

[17] Ajayi – Obe M; Saeed N; Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. Lancet 2000; 356; 30: 1162 -1163

[18] Vasileiadis GT; Gelman N; Thompson RT. Uncomplicated intraventricular haemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. Pediatrics. 2004; 114 (3): e367 -72.

[19] Inder TE; Hüppi PS; Volpe JJ. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced gray matter volume at term. Ann Neurol 1999; 46: 755 – 760

[20] Woodward LT; Anderson PJ; Inder TE. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. NEJM 2006; 355(7): 685 – 694.

[21] Inder TE, Warfield SK, Hong W, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. Pediatrics 2005; 115; 286 – 294.

[22] Hüppi PS; Murphy B; Volpe JJ. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor MRI. Pediatrics 2001; 107; 3: 455 – 460

[23] Counsell SJ; Allsop JM; Rutherford MA. Diffusion – weighted imaging in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. Pediatrics 2003; 112: 1 – 7

[24] Sie LTL; van der Knaap MS; van Wezel-Meijler G; Valk J. MRI Assessment of Myelination of Motor and Sensory Pathways in the Brain of Preterm and Term-Born infants. Neuropediatrics 1997; 28: 97 – 105

[25] Mewes AU, Huppi PS, Als H, Rybicki FJ, Inder TE, Warfield SK. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low – risk preterm infants. Pediatrics. 2006 Jul; 118 (1): 23 – 33.

[26] Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK; Edwards AD et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation – bases morphometry. Neuroimage. 2006 Aug 1; 32 (1): 70-8.

[27] Loeliger M; Inder T; Cain S; Rajalakshmi CR; Camm E; Merran A et al. Cerebral outcomes in a preterm baboon model of early versus delayed nasal CPAP. Pediatrics 2006; 118; 1640 – 1653

[28] Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Intani Y. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19: 1909 – 21.

[29] Miller SP, Ferriero DM, Leonard C et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopment outcome. J Pediatrics 2005; 147: 609 – 16.

[30] Deipolyi AR, Mukherjee P, Gill K, Henry RG, Partridge SC, Barkovich AJ. Comparing microstructural and macrostructural development of the cerebral cortex in premature newborns: DTI versus cortical gyration. Neuroimage. 2005 Sep; 27 (3): 579 -86.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum Unterschrift

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Geburtstag:	07. 09. 1975 in Nürtingen
Zivilstand:	ledig, keine Kinder
Konfession:	protestantisch
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Werdegang:

1982 – 86	Raunergrundschule Kirchheim / Teck
1986 – 93	Schloßgymnasium Kircheim
1993 – 94	Christophorusschule Braunschweig
1994 – 95	Ludwig – Uhland Gymnasium Kirchheim / Teck - Abgang während der Jahrgangsstufe 12
1995 – 96	Zivildienst Gustav Werner Stiftung Reutlingen
1996 – 99	Zivildienst Gustav Werner Stiftung Reutlingen
1999 – 2000	Abitur auf dem zweiten Bildungsweg (Fernstudium Akad)
2000 – 2006	Medizinstudium Universität Greifswald
03 / 2003	Aufnahme der Promotionsarbeit am Zentrum für Kinder und Jugendmedizin der Universität Greifswald Bei Herrn Prof. Dr. med Ch. Fusch
seit 11 / 2006	Assistenzarzt an der Klinik u. Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Greifswald

P. Pfeifer

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei Herrn Prof. Dr. Fusch für das Überlassen des Themas zur Promotion bedanken. Ich bedanke mich für die gute Betreuung, Anregung sowie für Mitarbeit und Kritik von Seiten Professors Fusch.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Professorin Wiersbitzky für das Überlassen der MRT Aufnahmen, Herrn Dr. Remonda für die Zweitauswertung und Herrn Professor Kohlmann für die Betreuung des statistischen Teils bedanken. Mein Dank geht außerdem an alle Mitarbeiter der Kinderklinik der Universität Greifswalds die mich bei der Realisierung der Arbeit in irgendeiner Form unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank geht an Elsie Bauer für Unterstützung und Motivation nicht nur für diese Arbeit. Ein weiterer Dank geht an alle Freunde und Familie die mich in den letzten Jahren begleitet haben.

Mein innigster Dank geht an meine Eltern für die Unterstützung und das Vertrauen in mich in all den Jahren. Ohne sie wäre mein Studium sowie das Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Thesen zur Dissertation:

Hirnentwicklung Frühgeborener: Einfluss peripartaler Pathologien

Vorgelegt von Philippe Pfeifer

Hirnentwicklung

1. Die postnatale Hirnentwicklung Frühgeborner unterliegt dynamischen Prozessen und ist am besten durch die Magnetresonanztomografie anhand geeigneter Parameter zu beurteilen.

2. Gyrierung und Sulkierung sind geeignete neuroanatomische Marker für die Entwicklung des Kortex bei Neu – und Frühgeborenen.

3. Gyrierung und Sulkierung lassen sich anhand einfacher Scores, wie des v. d. Knaap Scores beschreiben und quantifizieren.

4. Myelinisierung ist ein geeigneter Parameter für die Beurteilung der sensomotorischen Reife Neu – und Frühgeborener.

Peripartale Einflüsse

5. Die Hirnentwicklung Frühgeborener wird von Umweltreizen beeinflusst. Dabei spielen pathologische Ereignisse und intensivmedizinische Faktoren eine wichtige Rolle.

6. Sowohl zerebrale Pathologien (IVH, PVL) als auch systemische Pathologien (NEC, Pneumothorax, Sepsis) beeinflussen die kortikale Reifung und Myelinisierung.

7. Intensivmedizinische Faktoren wie CPAP, Intubationsdauer, Antibiotika, Dauer bis zur vollständigen oralen Nahrungsaufnahme oder Dauer bis zur Wiederereichung des Geburtsgewichtes wirken sich ebenfalls auf die Hirnentwicklung aus.

8. Die kortikale Reifung ist am stärksten durch das (errechnete) Schwangerschaftsalter determiniert. Die Faktoren Geburtsalter und Lebenszeit (d. h. Einwirkungszeit äusserer Faktoren) beeinflussen die Progression der kortikalen Hirnreifung weniger stark.

9. Einflussfaktoren wirken sich auf unterschiedliche Hirnregionen unterschiedlich stark aus.

Neurologische Entwicklung

10. Die weitere neurologische Entwicklung Frühgeborener korreliert mit dem Entwicklungsgrad von Gyrierung/Sulkierung und Myelinisierung.

11. Die Myelinisierung korreliert mit der weiteren sensomotorischen Entwicklung.

12. Die kortikale Reife korreliert mit der weiteren kognitiven und psychologischen Entwicklung

Publikation:
(submitted to Journal of Pediatrics in October 2007)

Gyral and Sulcal Development of the Premature Brain as assessed by MR Imaging near Term: Correlation with Clinical Findings

Pfeifer P[1,2], Kohlmann T[3], Wiersbitzky H[4], Remonda L[5], Fusch C[1]

[1] *Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care*

[2] *Department of Neurosurgery*

[3] *Department of Community Medicine*

[4] *Institute of Diagnostic Radiology and Neuroradiology. University Hospital, Greifswald, Germany*

[5] *Department of Neuroradiology. University Hospital Berne, Switzerland*

Corresponding Author:

Prof. Dr. med. Christoph Fusch
University Children`s Hospital
Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care
Soldmannstrasse 15
17475 Greifswald
phone: 00493834866421
fax: 00493834866410
fusch@uni-greifswald.de

Abstract

Objective: To assess brain maturation of premature born infants at term in correlation with pathological events and intensive care conditions.

Study design:160 infants, 1.5-T whole-body system, extremity coil, T1 and T2 weighted, spin-echo images obtained in all three planes. Independent review by two investigators blinded for gestational age and clinical history, regarding the development of myelination and prominent sulci/gyri using a modified van der Knaap Score. Correlation to defined clinical findings like brain pathologies (IVH, PVL) and postnatal clinical history (pathologies and exposition to intensive care). Exclusion criteria: major cerebral malformation, chromosomal/metabolic disorders.

Results: Progressive evolution of gyration and sulcation was measured between gestational age 37 to 42 for the whole cortex and for the fronto – central and temporo – occipital subregions. Impaired myelination was correlated with the following conditions: Severe IVH ($p = 0.023$), pneumothorax ($p = 0.020$) and duration of mechanical ventilation ($p = 0.017$). Delayed sulcation and gyration scores were correlated with the duration of need for respiratory support ($p = 0.017$).

Conclusion: This MRI study of prematurely born infants correlates defined clinical influences and pathologies on the development of the brain at near term. Alterations of myelination and gyration / sulcation could be shown for brain pathologies like severe IVH and prolonged respiratory therapies.

Key words: brain maturation, myelination, peripartal pathologies, MRI

Introduction

Assessment of neonatal brain maturation, especially in premature newborns is somewhat demanding, as it is of high interest for the evaluation of therapies, longtime neurological outcome and further life quality of these patients. Therefore clinicians have been engaged in developing special guidelines and adequate scoring systems to establish valid assessment of the immature brain with MR imaging ranging from fetal development until early infancy [1 – 6]. The first studies of brain development in the early postnatal period were performed by McArdle et al who scored myelination and gray-white matter differentiation in 51 neonates [4, 5]. This scoring system has also been applied in further studies: In 18 preterm infants it was used to study the influence of early extrauterine environment on structural, biochemical and functional brain development [7]. Childs et al assessed 134 infants and determined a total maturation score [3]. Concerning the aspects of sulcation and gyration it has been van der Knaap et al who developed a useful scoring system by investigating 39 healthy preterm infants [6]. Applying this tool in a previous study we were able to present data of normal sulci and gyri development corresponding to determined age groups [8]. Battin et al also describe a systemic order in gyral development and myelination in preterm infants in MR [9].

Advanced MR techinques were used in several studies to assess neonatal brain development: Huppi et al performed quantitative MRI in a cohort of 78 newborns and assessed micro structural development of cerebral white matter (WM) by diffusion tensor MRI: preterm infants studied at term yielded diffusion values markedly different from those at term [10,11]. Perinatal WM injury seems to have major deleterious effects on subsequent development of fiber tracts [12]. In DWI diffuse excessive high signal intensity represents diffuse WM abnormality [13].

One of the few evaluations of brain development of preterm newborns as assessed by MRI with regard to clinical history is that of Maalouf et al in which 41 extremely preterm infants are followed and scored between birth and term [14]. Reduced development of cerebral cortex

in extremely preterm infants has been reported without and with defined corresponding pathologies [15-17]. Other study groups presented correlations between cerebral pathologies of the preterm infant and adverse neurological outcome [18,19].

Our investigation has the aim to assess sulcal and gyral development at term and to correlate our findings to defined events in clinical history. Therefore, we hypothesised that by using MR and the adequate scoring system it is possible to detect developmental retardation in the brain maturation of premature infants in correlation to defined pathological clinical incidences and to neonatal intensive care setting.

Study design

Each premature infant with a birth weight below 1500 g admitted to our neonatal unit underwent a series of cranial MR scans before being discharged. Patients with severe illness with following were excluded from this study: 1. hydrocephalus of any origin, 2. major cerebral malformation, 3. chromosomal anomalities, 4. metabolic disorders. The scans were performed routinely when the infants reached approximately term age to exclude any malformations not visible in cranial US. As clinical events to correlate with we prospectively chose pathologies which are of importance in neonatal intensive care of preterm babies and which are suspected to influence normal brain development. These were also regional central nervous system pathologies (IVH and PVL) as well as conditions which affect the whole body (NEC, sepsis, pneumothorax). Another group of interest were clinical intensive care procedures applied, like duration of respiratory support (CPAP or intubation) or drug application (antenatal dexamethason and antibiotics) and other parameters of wellbeing like time to regain birthweight or time until beginning of oral feeding. We also correlated the prepartal pathologies mentioned below to see if they have any impact on brain development.
A total of 160 newborn infants (92 girls, 68 boys) were included in the study. This represents an almost complete data set of premature newborns with birth weight below 1500g treated on our neonatal intensive care unit from 03/1998 to 07/2003. Of these, 119 (67 girls, 52 boys) were between 37 and 42 weeks GA as they underwent MRI and they have been included in the study. Gestational age was calculated either from the first day of the mother`s last menstrual period or, if available, by early prenatal US scan.
After obtaining written parental consent the infant was transported to the MR unit. No sedation was used, the infants were monitored using ECG and oxygen saturation. MR scans (conventional T1- and T2- weighted spin-echo sequences in all three planes) were performed using a 1.0 - T whole body MR system (1998 to 2003: Magnetom vision, Siemens, Erlangen, Germany) and the corresponding extremity coils.

MR images were independently reviewed by two of the authors, both blinded for gestational age and clinical history of the infants. All available scans were reviewed according to prospectively established and clearly defined protocol. Before assessing brain maturation all scans were scored to the quality and clarity of the images obtained. (Therefore the following score was used: 0 = minor image quality\not scorable; 1 = low image quality\scorable; 2 = good image quality\scorable). The interobserver reliability of the scoring results had been quantified and expressed as Cohen`s Kappa quotient. The pictures were reviewed visually without any further technical aid. To evaluate myelination we used a modified McArdle system [4,7]. The myelination has been assessed in T1 weighted transversal images. Each myelination level from M1 to M4 was scored in the appropriate plane (Table 1).

Table 1

M1:	Brainstem, dorsal aspect of pons, some in peduncles and vermis
M2:	Posterior limb of capsula interna, lenticular nucleus, thalamus
M3:	Corona radiata
M4:	Centrum semiovale, cortex

Appearance of myelination used for scoring (assessed with a modified McArdle score)

To assess sulcal and gyral development we used a slightly modified scoring system on the basis of the previously published system by van der Knaap et al [6]. Table 2 shows the gyri and sulci of interest which were considered in our study. Each sulcus/gyrus was prospectively assigned to the most appropriately representing plane and only that plane was used for analysis. After assessing the mentioned sulci and gyri we defined the following two brain regions: S1 - fronto – central region (Gg frontales, S. praecentralis, G. praecentralis, S. postcentralis, G. postcentralis, S. centralis, S. cingularis, G. cingularis) and S 2 temporo – occipital region (S.

calcarinus, G. temporalis inferior, S. parietooccipitalis, S. parahippocampalis, Gg. occipitales, S. collateralis). The sum of scores was calculated for each region and for the whole brain. Each region consists of subregions, consisting of 2 or more sulci and gyri (subregions are not shown in the table).

Table 2

Planes	**Brain structures**
Transversal	S. Centralis, S. Praecentralis, S. Postcentralis G. Praecentralis, G. Postcentralis, Gg. Frontales, Gg. Occipitales
Coronal	S. Cinguli, S. Collateralis, G. Cinguli, G. Temporalis inferior, G. Parahippocampalis
Coronal \ Sagittal	S. Calcarinus
Saggital	S. Parietooccipitalis

Planes defined to score development of gyri \ sulci

From the total "van der Knaap"value gained for each subregion, region and for the whole brain we calculated a value for the individual brain maturation. Thus, the maximum scores were: 15.0 for the total cortex, with 9.0 for the fronto – central region and 6.0 for the temporo – occipital region. For each region we calculated tertiles of maturation groups (low maturation= L; middle maturation= M; high maturation= H). We also categorized our population in four groups considering gestational age at birth (Group A: GA 24 – 26; B: GA 27 – 29; C GA 30 – 32; D > GA 32), in order to investigate the influence of age at birth on the further gyration process.

Using a Chi square test these scoring results were correlated with the following clinical parameters: age at birth and at MR imaging, sex and birth weight, prenatal conditions: chorioamnionitis, hypertensive gestational pathologies (HELLP, preeclampsia and eclampsia), placental insufficiency and detachment, intrauterine retardation, oligohydramnion and early onset of labour; postnatal conditions: low grade (I, II) and high (III, IV) grade IVH; periventricular leukomalacia; necroting enterocolitis; neonatal sepsis and pneumothorax. Intensive care procedures: duration of CPAP and/or mechanical ventilation, time to regain birth weight and to achieve total oral feeding as well as time on antibiotics and dexamethason. For the statistical analyis of the intensive care treatment the data were categorized according to clinical relevance and length of treatment (Table 3).

Table 3

Categories		**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**VI**
CPAP duration in days	[d]	none	<3	<7	<14	<28	≥28
number of patients	n	14	12	14	23	15	41
Mechanical ventilation	[d]	none	<3	<10	≥10		
	n	87	11	18	3		
Time until regain of birth weight	[d]	<7	<14	≥14			
	n	26	47	39			
Total oral feeding achieved	[d]	<7	<14	≥14			
	n	12	37	44			
Total time on antibiotics	[d]	none	<3	<7	<14	≥14	
	n	26	4	32	48	22	

Duration of categories used to classify

Association of clinical parameters and brain scoring results (van der Knaap Score and McArdle Score) was tested using the Pearson Chi square test, of which scores of $p < 0.05$ were considered as statistically relevant.

Results

Birth weight of infants scored ranged from 495 to 1495g (median at 1130g). Gestational age at birth ranged from 24 to 36 weeks (median at 30 weeks), age at MRI imaging ranged from 37 to 42 weeks (median at 39 weeks).

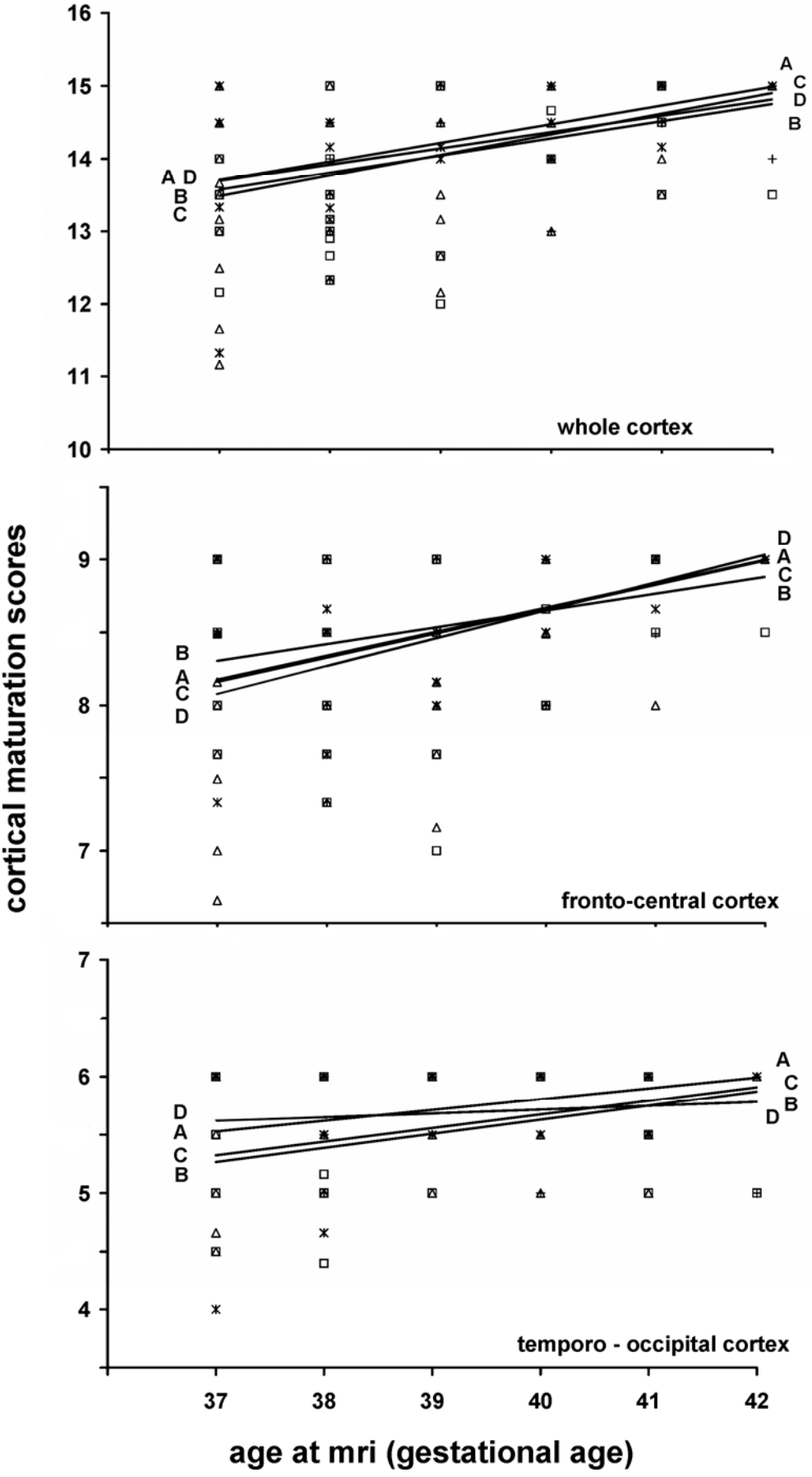
Due to poor image quality 5 of 119 patients could not be scored properly (quality score < 1).

Interobserver reliability of myelination scoring expressed with Cohen`s Kappa ranged from k= 0.943 to 1.000. One patient reached a myelination score of M2, 42 patients M3 and 77 patients reached a score of M4 which corresponds to full maturity at term.. For sulcation and gyration the van der Knaap scores for the different regions reached the following values: scores for total brain maturation ranged from 9.0 to 15.0 (median 14.0). For the fronto-central region scores ranged from 3.0 to 9.0 (median 7.7). For the temporo-occipital region scores ranged from 4.0 to 6.0 (median 4.8).

Interobserver reliability of cortical scoring expressed as Kappa quotient ranged from k= 0.964 to 1.000.

The figure shows the cortical maturation scores as related to age at MRI for the different age groups at birth. It can be seen that cortical maturation progresses from 37 to 42 weeks. It is of interest to note that this progress seems to be independent from gestational age at birth indicated by the similar courses of the regression lines. In this context it is important to state that the temporal distribution of MR studies was not influenced by gestational age at birth, i. e. the more immature infants did not stay longer in the unit when compared with the more mature infants.

Figure


cortical maturation scores
whole cortex
fronto-central cortex
temporo - occipital cortex
age at mri (gestational age)
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
37
38
39
40
41
42
A D B C
A C D B
D A C B
B A C D
D A C B
A C B D

Statistical analysis of the correlation of brain maturation scores with clinical findings and intensive care subgroups are shown in Table 4. It can be seen that low myelination is related to the presence of IVH, pneumothorax and Intubation. Delayed cortical maturation seems to be related to the length of respiratory support as indicated by CPAP treatment and is found predominantly in the frontal – central region.

Table 4

	Cortication			Myelination
	Total Brain	**Fronto-Central Region**	**Temporo-Occipital Region**	
IVH I / II	0.951	0.470	0.545	0.746
IVH III / IV	0.714	0.984	0.428	0.023*
PVL	0.976	0.354	0.744	0.593
Pneumothorax	0.876	0.308	0.961	0.020*
CPAP (I – VI)	0.783	0.017*	0.471	0.287
Mechanical Ventilation (I-IV)	1.000	0.831	0.894	0.017*

Association of clinical parameters and brain maturation scores expressed as p– values (* statistically significant at p < 0.05). Delayed brain development was associated with length of CPAP (cortication), severe IVH, pneumothorax and mechanical ventilation. Brain development was not related to NEC, sepsis, antibiotics, dexamethasone, time to regain birth weight, time until total oral feeding and for all prepartal pathologies.

In the female subgroup we found the correlations: myelination with IVH (p=0.035) and with CPAP (p= 0.018) and low cortical maturation of the fronto – central cortex to CPAP (p= 0.009). Only males: myelination to pneumothorax (p= 0.018).

In patients with a birth weight below 1000g we could find a statistical correlation for myelination with pneumothorax of p=0.027.

Discussion

The aim of our study was to assess for the first time gyral and sulcal maturation of the cortex in premature newborns when at near term and to investigate the influence of pathological events, gestational age and intensive care used.

During the observed developmental period of 37 – 42 weeks brain maturation proceeded and was more pronounced in the temporo – occipital cortex. The degree of maturity at birth has no apparent influence on the extrauterine cortical development measured at term age. However impaired respiratory function as indicated by prolonged use of CPAP i.e., or linked with intubation seems to be correlated with delayed cortical/gyral development, not the use of other short term intensive care procedures nor morbidity. Myelination was influenced by presence of severe IVH and the application of mechanical ventilation.

There are a couple of other studies investigating brain development in the premature infant using various advanced MR techniques like brain and cortical volume measuring or diffusion weighted and diffusion tensor imaging. The latter, as used in several studies from the Huppi and Inder groups investigates micro structural development of fiber tracts [10,11,16,19]. Impairment of micostructural development linked with brain pathologies as IVH or PVL can lead to white matter changes (hypomyelination) and to consecutive sensomotoric deficits [10,20]. As recently shown, decreased myelination as assesed in our study or diffuse WM abnormalities, are also linked to developmental impairment of deep nuclear structures [19,20]. Cortical grey matter, as assessed with volumetry has been shown to be reduced in premature infants with germinal matrix hemorrhage but not necessary in subjects studied with an undisturbed postnatal course [15,16,22].

We used measurement of gyral/sulcal width and length as anatomical marker for an adequate time course in cortical development. We would have expected an adverse effect of the gestational age at birth (and thus a corresponding immature brain) on the extrauterine cortical development. However in the observed time frame of our study brain development of the

more preterm newborns showed to come along as well as those infants who were more mature at birth. This corresponds to the findings of a study in which cerebral structures in premature infants were observed at term: Immaturity at birth had a significant adverse effect on the volume of the gray matter of cerebral deep structures but not of the cortical volume. The degree of cortical folding has not been measured in this study [19].

Considering normal myelination the exact time pattern varies in the preterm infant in the different studies. Girard et al mention week 35 as an appropriate time for subcortical/cortical myelination, while Sie et al state a cortical myelination process that progresses until week 46 [1,23]. Other studies have found that 69% of their population of infants showed a full myelination state (M4) at term (week 42) regardless of clinical influences [4]. In our population about 65% of all patients reached full myelination at term. Therefore we hypothesised that pathophysiological processes and clinical intensive care conditions have measurable impact on preterm infants´ brain maturation.

In our study we could confirm that severe IVH has an adverse effect on the further course of cortical myelination. Vasilaidas et al revealed an impact of IVH on preterm brain maturation and report on cortical volume depletion, but not on delay in white matter progression as we measured [17]. There are further reports about reduced cerebral cortex volume in extremely preterm infants, but no quantitative analysis of the gyration process has been done yet [15,16]. Otherwise there are reports about alterations of white matter, but studies that found diffuse white matter changes and other abnormalities in the brain of extremely preterm infants at term mostly lack of an exact differentiation and categorization of preceding pathologies or potential adverse factors [13; 14]. In this study we wanted to precise and correlate some of the findings mentioned above with defined peripartal medical and environmental influences.

Of all the medical, nutritional and environmental factors included in this study, alterations of the respiratory system seem to have the greatest impact on the evolution of the premature brain.

This corresponds to a study published by Thompson et al concerning the influence of perinatal risk factors on cortical brain volume [24]. Out of several specified risk factors they found a correlation between the global reduction of the cortical volume and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Recently an interesting study considering these matters has been published, investigating the influence of respiratory therapies on cerebral development in a baboon model. (15 healthy preterm baboons) [25] In this work the cerebral outcome (histology and morphology) of early CPAP use (short period of ventilation) was compared with delayed CPAP use (after 5 d of ventilation) preceded by intubation as well as with a control group born at term. Some of the results concerning myelination and cortication correspond exact to our findings: There was tendency toward a reduction in myelination in the CPAP group which may correspond to impaired myelination of intubated newborns in our study group. Cortical maturation in the baboon study was measured with a surface folding index (SFI). Compared to the control group the SFI was reduced in either CPAP group. In our study group we measured a reduction of sulcation and gyration in the temporo frontal cortex of newborns with long time CPAP use.

Brain maturation impairment at around term in infants that suffered from PVL, as described by Inder et al was not identified in our study population but this may be due to the poorer numbers of cases with PVL in this study (n = 3) [16].

The validity of our study would have been even higher if a full standard set of MRI scans would have been available for each subject. However sulcal and gyral development have been assessed in this study as an integrative measure covering multiple structures. Thus isolated failure of data has not major impact on the message of this study. Some may ask why we did not apply advanced qualitative MR techniques like volumetry or DTI in our study.

We are aware that these techniques are high yield in brain research but they cannot completely substitute the simple measuring of quantitative ratio of gyral height to width as we did in our work. In a comparative study using multivariate analysis it was found that between DTI parameters and cortical gyration were no significant relationship beyond their common association with gestational age [26]. This finding may lead to an integrative application of quantitative and qualitative MR techniques in the future.

Although our study was performed in a retrospective way, the evaluation of brain maturation was assessed according to a prospectively designed protocol by two blinded investigators and evaluated with Cohens Kappa test. The strength of our study results from the high number of cases we used and is higher than in most of the published data sofar.

As in previous studies we confirmed and precised that neonatal brain pathologies can have deleterious effects on brain maturation of the preterm infant and that further considerations about early intervention services are of interest. Prior studies have demonstrated associations between poor brain MRI scores and factors in the neonatal period as IVH or PVL to improve the prediction of adverse neurodevelopmental outcome [20]. Impairment of cortical development could be an indicator for later cognitive or psychological deficits in the outcome. Preterm infants are followed in our outpatient clinic and undergo neurological examination at least twice a year. Correlation between brain maturation and clinical data of this study and neurodevelopmental outcome is of interest and should be taken into consideration in upcoming clinical care proceedings, especially in practicing respiratory therapies. Also of high interest, but more difficult to evaluate are possible links between delayed cortical development and more complex cognitive functions. Therefore correlation between gyral/sulcal development and psychological and psychiatric tests are of interest and will be carried out in the near future.

Abbreviations

CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECG	Elektrocardiogram
GA	Gestational Age
IVH	Intraventricular Hemorrhage
MRI	Magnetic resonance imaging
NEC	Necrotic Enterocolitis
PVL	Periventricular Leukomalacia
US	Ultrasonography
WM	White Matter

References

[1] Girard N, Raybaud C, Poncet M. In vivo study of brain maturation in normal fetuses. Am J Neuroradiol 1995; 16: 407 – 13.

[2] Levine D, Barnes PD. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging. Radiology 1999; 210: 751 – 8.

[3] Childs AM; Ramenghi L; Cornette L, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D et al. Cerebral maturation in premature infants: Quantitative assessment using MRI. AJNR 2001; 22: 1577 – 82.

[4] McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Development features of the neonatal brain: MR imaging: Part 1. Radiology 1987; 162: 223 – 9.

[5] McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Amparo EG. Development features of the neonatal brain: MR imaging: Part 2. Radiology 1987; 162: 230 – 234.

[6] van der Knaap MS, van Wezel – Meijler G, Barth PG, Barkhof F., Adèr HJ, Jaap V. Normal gyration and sulcation in preterm and term neonates: Appearance on MRI. Radiology 1996; 200: 389 – 96.

[7] Hüppi PS, Schuknecht B, Boesch C, Bossi E, Felblinger, Fusch C et al. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. Pediatric Research 1996; 39; 5: 895 – 901.

[8] Ruoss K, Lövblad K, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early MRI in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics 2001; 32: 69 – 74.

[9] Battin MR, Maalouf EF, Counsell SJ, Herlihy AH, Rutherford MA, Edwards AD et al. MRI of the brain in very preterm infants: Visualisation of the germinal matrix, early myelination, and cortical folding. Pediatrics 1998; 101; 8: 957 – 62.

[10] Hüppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, Volpe JJ et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor MRI. Pediatric Research 1998; 44; 4: 584- 90.

[11] Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Volpe JJ et al. Quantitative MR resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. Ann Neurol 1998; 43: 224 – 35.

[12] Hüppi PS, Murphy B, Maier S, Zientara GP, Inder TE, Volpe JJ et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor MRI. Pediatrics 2001; 107; 3: 455 – 60.

[13] Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Rutherford MA et al. Diffusion – weighted imaging in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. Pediatrics 2003; 112: 1 – 7.

[14] Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford M, Counsell SJ, Fletcher AM, Edwards AD et al. MR imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. J Pediatrics 1999; 135: 351 – 57.

[15] Ajayi – Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. Lancet 2000; 356; 30: 1162 -1163.

[16] Inder TE, Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Volpe JJ et al. Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced gray matter volume at term. Ann Neurol 1999; 46: 755 – 60.

[17] Vasileiadis GT, Gelman N, Thompson RT. Uncomplicated intraventricular haemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. Pediatrics. 2004; 114: e367 -72.

[18] Roelants – van Rijn AM, de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: Comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopment outcome. Neuropediatrics 2001; 32: 80 – 89.

[19] Inder TE, Warfield SK, Hong W., Huppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. Pediatrics 2005; 115; 286 – 94.

[20] Woodward LT, Anderson PJ, Austin N, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to Predict Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. NEJM 2006; 355: 685 – 94.

[21] Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK; Edwards AD et al. Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation – bases morphometry. Neuroimage. 2006 Aug 1; 32: 70-8.

[22] Mewes AU, Huppi PS, Als H, Rybicki FJ, Inder TE, Warfield SK. Regional brain development in serial magnetic resonance imaging of low – risk preterm infants. Pediatrics. 2006 Jul; 118: 23 – 33.

[23] Sie LTL, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G, Valk J. MRI Assessment of Myelination of Motor and Sensory Pathways in the Brain of Preterm and Term-Born infants. Neuropediatrics 1997; 28: 97 – 105.

[24] Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, Pavlovic M, Wang HX, Bear M, Kean MJ, Doyle LW, Egan GF, Inder TE. Perinatal risk factors altering regional brain structure in preterm infant. Brain. 2007 Mar; 130: 667 – 77.

[25] Loeliger M, Inder TE, Cain S, Rajalakshmi CR, Camm E, Merran A et al. Cerebral outcomes in a preterm baboon model of early versus delayed nasal CPAP. Pediatrics 2006; 118; 1640 – 53.

[26] Deipolyi AR, Mukherjee P, Gill K, Henry RG, Partridge SC, Barkovich AJ. Comparing microstructural and macrostructural development of the cerebral cortex in premature newborns: DTI versus cortical gyration. Neuroimage. 2005 Sep; 27: 579 -86.

Figure Legends:

Figure 1

Cortical maturation and age at imaging (expressed as gestational weeks). Regressionlines show the development of the different gestational age groups at birth. (Group A (GA 24 -26) ∗ ∗ ∗; Group B (GA 27 -29) □□□, Group C (GA 30-32) Δ Δ Δ, Group D (GA>32) + + +).