

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie,  
Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Strukturelle Konnektivität  
nicht-motorischer Gehirnetzwerke  
bei Jugendlichen nach Frühgeburtlichkeit  
und der Einfluss früh-postnataler Cytomegalievirus-Infektion**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Pretzel, Pablo Benjamin**

**2025**

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. S. Gröschel
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Braun
3. Berichterstatter:	Professorin Dr. M. Wilke
Tag der Disputation:	15.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>		<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>		<b>iii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>		<b>iv</b>
<b>1 Einleitung</b>		<b>1</b>
1.1	Langfristige neurologische Schädigungen nach Frühgeburtlichkeit . . . . .	1
1.2	Zusätzlich schädigender Einfluss einer postnatalen CMV-Infektion . . . . .	2
1.3	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie zur Untersuchung der Mikrostruktur der weißen Substanz . . . . .	4
1.4	Fixel-basierte Analyse (FBA) . . . . .	7
1.5	Zielsetzung . . . . .	9
<b>2 Material und Methoden</b>		<b>11</b>
2.1	Diagnostik der früh-postnatalen Infektion mit CMV . . . . .	11
2.2	Follow-Up-Untersuchung . . . . .	11
2.3	Klinische Untersuchungen . . . . .	12
2.4	Bildgebende Untersuchung und Vorverarbeitung . . . . .	13
2.5	Berechnung der Fixel und der fixel-spezifischen Metriken . . . . .	14
2.6	Detektion relevanter Gruppenunterschiede und Auswahl der zu untersuchenden Trakte der weißen Substanz . . . . .	16
2.7	Berechnung der trakt-spezifischen durchschnittlichen Metriken . . . . .	18
2.8	Statistische Auswertung – Ganzgehirnanalyse . . . . .	20
2.9	Statistische Auswertung – Trakt-spezifische Analyse . . . . .	22
2.10	Verwendete Software . . . . .	23
<b>3 Ergebnisse</b>		<b>24</b>
3.1	Vergleich struktureller Konnektivität zwischen ehemals Früh- und Reifgeborenen im Jugendalter . . . . .	25
3.2	Zusätzlicher Einfluss einer postnatalen CMV-Infektion bei Frühgeborenen . . . . .	29
<b>4 Diskussion</b>		<b>35</b>
4.1	Studienkohorte . . . . .	35
4.2	Der langfristige Effekt von Frühgeburtlichkeit auf die strukturelle Konnektivität der weißen Substanz . . . . .	37
4.3	Kontext zu bisherig publizierten Arbeiten . . . . .	43
4.4	Zusätzlicher Einfluss einer CMV-Infektion auf die strukturelle Konnektivität . . . . .	45
4.5	Verteilung und biologische Interpretation der unterschiedlichen Fixel-Metriken . . . . .	47
4.6	Limitationen der Untersuchung . . . . .	49
4.7	Schlussfolgerung . . . . .	49

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

1	Fixel-basierte Analyse als Ausprägung eines wissenschaftlichen Modells . . . . .	6
2	Überblick über die untersuchten Trakte der weißen Substanz . . . . .	21
3	Ganzgehirn-Vergleich zwischen allen Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen	27
4	Traktweise gemittelter Vergleich zwischen allen Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen . . . . .	28
5	Ganzgehirn-Vergleich von Frühgeborenen mit und ohne früh-postnataler CMV-Infektion mit reifgeborenen Kontrollen . . . . .	32
6	Traktweise gemittelter Vergleich von Frühgeborenen mit und ohne früh-postnataler CMV-Infektion mit reifgeborenen Kontrollen . . . . .	33
7	Das Cingulum als eine zentrale zerebrale Faserbahn . . . . .	39

## Tabellenverzeichnis

1	Parameter der verwendeten diffusionsgewichteten MRT-Sequenz . . . . .	13
2	Parameter des zur Traktografie verwendeten iFOD2-Algorithmus . . . . .	15
3	Kriterien zur Selektion der Streamlines für die zu untersuchenden Fasertrakte. .	18
4	Demografische Daten der Frühgeborenen im Vergleich zu reifgeborenen Kontrollen	25
5	Demografische Details der Frühgeborenen, unterschieden nach postnataler CMV-Infektion . . . . .	25
6	Vergleich der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen . . . . .	29
7	Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit (CMV+) und ohne früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus (CMV-) . . . . .	30
8	Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus und reifgeborenen Kontrollen . . . . .	34
9	Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen ohne früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus (CMV-) und reifgeborenen Kontrollen . . . . .	34

## Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of Covariance
BFMF	Bimanual Fine Motor Function
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CMV	humanes Cytomegalie-Virus
CMV+	Ehemalige Frühgeborene mit früh-postnataler CMV-Infektion
CMV-	Ehemalige Frühgeborene ohne früh-postnatale CMV-Infektion
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung (diffusion weighted imaging)
DTI	Diffusion tensor imaging
FBA	Fixel-basierte Analyse
FC	Fiber Cross-Section
FD	Fiber Density
FDC	Fiber Density and Cross-Section
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FOD	Fiber Orientation Distribution
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
IFOF	Inferiorer front-occipitaler Fasciculus
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Interquartile Range
MRT	Magnetresonanztomografie
RG	Reifgeborene Kontrollen
SD	Standard Deviation
SLF	Superiorer Longitudinaler Fasciculus
TIV	Intrakranielles Volumen (total intracranial volume)

# 1 Einleitung

Eine Schwangerschaft dauert in der Regel 40 Wochen. Kommt es vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Geburt, wird das Kind als Frühgeborenes bezeichnet, im Falle einer Geburt vor der 32. Schwangerschaftswoche als sehr kleines Frühgeborenes (Speer 2020). Die Ursachen für eine Frühgeburt sind vielfältig und umfassen zahlreiche Störungen des maternalen und kindlichen Organismus sowie deren Wechselwirkungen (Speer 2020).

Frühgeburlichkeit ist weltweit ein häufiges Ereignis und betrifft nach aktuellen Schätzungen etwa 10,6% aller Schwangerschaften. In etwa 15% dieser Fälle ereignet sich die Geburt vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche, und entspricht somit einer sehr frühen Frühgeburt (Chawanpaiboon u. a. 2019).

## 1.1 Langfristige neurologische Schädigungen nach Frühgeburlichkeit

Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Organsysteme eines Frühgeborenen bereits vollständig angelegt, gegenüber einem Reifgeborenen jedoch noch nicht in dem Maße entwickelt, wie es für ein sicheres, eigenständiges Überleben außerhalb des Mutterleibes notwendig ist. Aus dieser Unreife können zahlreiche transiente oder dauerhafte medizinische Probleme entstehen. Insbesondere sehr frühe Frühgeborene leiden unter einem hohen Risiko für schwere Komplikationen, wie etwa bronchopulmonale Dysplasie, Retinopathie des Frühgeborenen, nekrotisierende Enterokolitis oder intrazerebrale Blutungen (Speer 2020).

In der Vergangenheit führten solche Erkrankungen zu einer hohen Sterblichkeitsrate, noch um 1970 lag die Gesamtmortalität sehr früher Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g bei über 50%. Durch den Fortschritt der neonatologischen Versorgungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten konnte diese Rate auf mittlerweile unter 10% gesenkt werden (Speer 2020).

Aufgrund der hierdurch steigenden Lebenserwartung manifestieren sich jedoch neben den aufgezählten schweren Komplikationen zunehmend auch subtilere Folgen von Frühgeburlichkeit. Insbesondere im neurologisch-kognitiven Bereich werden in einer zunehmenden Anzahl von Fäl-

len leichte Defizite festgestellt, die erst im Laufe der kindlichen Entwicklung oder im späteren Schulalter ein sicher zu diagnostizierendes Ausmaß erreichen (Schneider u. a. 2014). Langfristige Folgeuntersuchungen zeigen überdies, dass diese Einschränkungen nicht lediglich aufgrund einer temporär verzögerten Reifung beobachtet werden, die im weiteren Verlauf der kindlichen Entwicklung ausgeglichen werden kann, sondern dass kognitive Defizite nach Frühgeburtlichkeit lebenslang bestehen bleiben (Eves u. a. 2021). Insgesamt führen diese Faktoren also zu einer stetig steigenden Anzahl betroffener ehemaliger Frühgeborener, die mit einem lebenslangen kognitiven Defizit und einer daraus resultierenden Einschränkung der Selbständigkeit zurückbleiben, wodurch ihre eigene Lebensqualität deutlich gemindert wird, zusätzlich aber auch teils aufwändige Versorgungsstrukturen erforderlich sind und eine deutliche Belastung der Familienstrukturen resultiert (Speer 2020).

Diese Situation führt zu einem stetig steigenden Interesse der neuropädiatrischen Forschung, die zugrundeliegenden hirnrnorganischen Prozesse zu charakterisieren (Twilhaar u. a. 2018). Aufbauend auf einem besseren Verständnis der Ursachen der kognitiven Defizite könnten Maßnahmen etabliert werden, die Folgeschäden minimieren und bei manifesten Schädigungen therapeutische Optionen eröffnen.

## **1.2 Zusätzlich schädigender Einfluss einer postnatalen CMV-Infektion**

Ein weiteres medizinisches Problemfeld Frühgeborener ist ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Rahmen von Infektionserkrankungen. Auch das Immunsystem ist bei Frühgeburtlichkeit noch nicht voll ausgereift, so dass Infektionserkrankungen, die insbesondere bei sehr kleinen Frühgeborenen aufgrund der langen stationären Liegedauer in bis zu 25% aller Fälle auftreten, in einer höheren Anzahl von Fällen als bei Reifgeborenen einen schweren bis lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können (Speer 2020).

Die Rolle des humanen Cytomegalie-Virus (CMV) ist in diesem Zusammenhang bislang nicht abschließend geklärt (Swanson und Schleiss 2013). Dieser weit verbreitete Erreger aus der Familie der Herpesviridae löst bei immunkompetenten Erwachsenen in der Regel nur leichte Erkältungssymptome aus. Er verbleibt jedoch nach einer Infektion im Körper und kann aus diesem Latenz-

zustand heraus reaktivieren, was unter der Belastung einer Schwangerschaft und Geburt bei über 95% aller seropositiven Frauen eintritt. Über die Muttermilch kann dann eine Übertragung auf das Kind stattfinden (Hamprecht und Goelz 2017).

Bei Reifgeborenen sowie älteren Kindern verläuft eine auf diesem Weg erworbene Infektion in der überwiegenden Anzahl der Fälle milde oder asymptomatisch, da ab dem dritten Trimenon mütterliche Antikörper gegen CMV transplazentar übertragen werden (Bryant u. a. 2002)(Kurath u. a. 2010). Eine pränatale Infektion des Kindes in den ersten beiden Schwangerschaftsdritteln, also vor Übertragung der Antikörper, trifft andererseits auf ein naives Immunsystem und führt so zu schwerwiegenden Verläufen mit dauerhaften Folgeschäden des Hör- und Sehvermögens sowie der neurologischen Entwicklung (Pass u. a. 1980).

Die Auswirkungen einer früh-postnatalen CMV-Infektion bei sehr kleinen Frühgeborenen, die nach der frühen, vulnerablen Phase stattfindet, bei der gleichzeitig aber vor der Geburt noch keine Antikörper übertragen werden konnten, sind bislang noch nicht abschließend geklärt und aus diesem Grund weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (Luck und Sharland 2009)(Pellkofer u. a. 2023). Einerseits scheint eine solche Infektion das Risiko schwerwiegender Komplikationen nicht zu erhöhen, so zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer früh-postnatalen CMV-Infektion und dem Auftreten von bronchopulmonaler Dysplasie oder nekrotisierender Enterokolitis (Neuberger u. a. 2006). Ebenso wurde in den ersten Lebensjahren keine Auswirkung auf die motorische oder neurologische Entwicklung Frühgeborener festgestellt (Vollmer u. a. 2004). Andererseits jedoch konnten langfristige Follow-Up-Untersuchungen nachweisen, dass betroffene ehemalige Frühgeborene im späteren Verlauf subtile Differenzen zu nicht infizierten Kontrollprobanden aufwiesen. Dies konnte sowohl im kognitiven Bereich anhand von Differenzen des IQ gezeigt werden (Brecht u. a. 2015), als auch im motorischen Bereich, wobei hier zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe bestand, die motorischen Fähigkeiten insgesamt jedoch noch im Normalbereich lagen (Bevot u. a. 2012).

Vergleichbar mit den bereits aufgezeigten kognitiven Defiziten nach Frühgeburtlichkeit, die sich erst im Verlauf des Schulalters aufgrund der damit einhergehenden Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten manifestieren, erreichten auch diese Unterschiede erst im späteren Kindes- oder Ju-

gendalter signifikante Ausprägung. Es erscheint also, als könne eine früh-postnatale Infektion mit CMV zu messbaren neurologischen Auswirkungen führen, die sich allerdings erst im Laufe der langfristigen kindlichen Entwicklung klinisch und statistisch fassen lassen.

Im Gegensatz zu Frühgeburtlichkeit jedoch, deren Auslöser in vielen Fällen unbekannt ist und sich so einer Beeinflussung entzieht, ist der Übertragungsmechanismus von CMV über die Muttermilch bekannt. Mit präventiven Maßnahmen, allen voran der Pasteurisierung der Muttermilch, könnte eine solche Übertragung wirksam unterbunden werden (Hamprecht und Goelz 2017). Gleichzeitig jedoch führt eine solche Behandlung zu einem Verlust an Nährstoffen der Muttermilch (Hamprecht u. a. 2004). Die Abwägung für oder gegen präventive Maßnahmen sollte somit auf Grundlage einer belastbaren Faktenbasis getroffen werden, die sämtliche verfügbaren Informationen über die Auswirkungen einer solchen Infektion umfasst.

### **1.3 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie zur Untersuchung der Mikrostruktur der weißen Substanz**

Sowohl bei sehr früher Frühgeburtlichkeit als auch bei einer früh-postnatalen Infektion mit CMV besteht also ein nachgewiesenes Risiko für langfristige kognitive Einschränkungen, und somit das Interesse, die für diese Defizite ursächlichen Pathomechanismen zu verstehen, um darauf aufbauend im nächsten Schritt zielgerichtete Therapien entwickeln zu können. Hierbei sind bildgebende Verfahren des zentralen Nervensystems von essentieller Bedeutung, da sie eine Darstellung der somatischen Korrelate solcher Defizite ermöglichen. Insbesondere die Magnetresonanztomografie (MRT) nimmt hierunter eine führende Rolle ein, indem sie sich neben der fehlenden Strahlenbelastung vor allem durch eine hohe Flexibilität in der Gestaltung der Aufnahmesequenzen auszeichnet, durch die eine große Anzahl an Kontrasten dargestellt und damit eine Vielzahl von Fragestellungen untersucht werden kann.

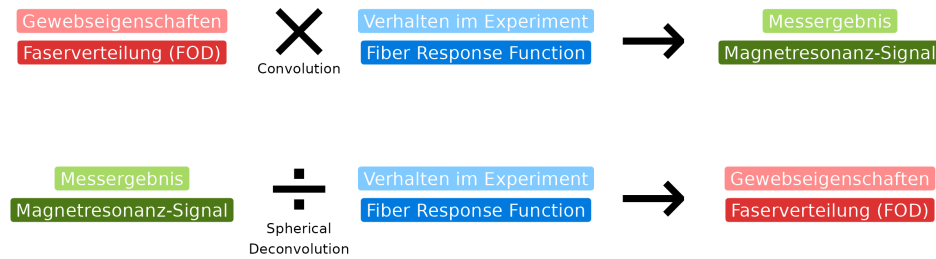
Zur Untersuchung der weißen Substanz *in vivo* stellt die diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung (dMRI) derzeit die Methode der Wahl dar (Mori 2007b). Hierbei wird pro Voxel der scheinbare Diffusions-Koeffizient ermittelt, der die Diffusivität der Wasser-Moleküle in diesem Voxel

entlang einer spezifischen Richtung angibt. Erfolgt nun diese Messung pro Voxel mehrfach entlang verschiedener Richtungen, und wird die Diffusion des freien Wassers durch Strukturen wie beispielsweise Zellwände oder Myelinscheiden von Axonen entlang einzelner Richtungen eingeschränkt, schlägt sich das in einer richtungsabhängigen Verringerung des messbaren scheinbaren Diffusionskoeffizienten nieder. Auf diese Weise können aus den gemessenen Verteilungen der Koeffizienten, insbesondere auch aus den Größen des Koeffizienten entlang verschiedener Richtungen innerhalb eines Voxels, Rückschlüsse auf die Mikrostruktur zerebralen Gewebes gezogen werden (Mori 2007a).

Die auf diese Weise gewonnenen Daten lassen sich jedoch aufgrund ihres hochdimensionalen Charakters nur in begrenztem Maße direkt visuell auswerten. Vielmehr erschließt sich die Fülle der in diffusionsgewichteter Bildgebung enthaltenen Informationen erst, wenn diese in eine für menschliche Interpretation zugängliche Form überführt werden. Dies geschieht anhand von Modellen, also vereinfachten Annahmen über mikrostrukturelle Eigenschaften des Gewebes und dessen Verhalten im Rahmen der durch das MRT herbeigeführten Änderungen des Magnetfelds, die in Kombination miteinander das erhaltene Messsignal erklären. In Umkehrung dieses Gedankengangs können Modelle beim Verständnis der gemessenen Daten helfen, indem vom Messsignal aus anhand der zugrundeliegenden Annahmen Rückschlüsse auf die Gegebenheiten des untersuchten Gewebes gezogen werden können. Dieser Gedankengang wird in Abbildung 1 illustriert.

Für dMRI geschieht diese Interpretation klassischerweise anhand des Diffusions-Tensor-Modells (Diffusion Tensor Imaging, DTI) (Johansen-Berg und Behrens 2009). DTI stellt jedoch eine deutliche Vereinfachung der Komplexität des gemessenen Diffusions-Signals dar, da es innerhalb eines Voxels lediglich 6 Dimensionen abbildet. Hierdurch ergeben sich in Voxeln mit sich kreuzenden oder abzweigenden Faserbahnen deutliche Einschränkungen der Interpretierbarkeit, da hier nur über sämtliche Faserbahnen gemittelte Metriken errechnet werden können. Nachdem solche Faserkonstellationen jedoch in bis zu 90% aller Voxel mit weißer Substanz auftreten (Jeurissen u. a. 2013), ergibt sich insgesamt eine deutliche Einschränkung der Validität dieser Methode (Mito u. a. 2018) (Dhollander, Clemente, u. a. 2021).

Die Reifung des Gehirns in Säuglingen sowie die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit hier-



**Abbildung 1:** Konzept eines wissenschaftlichen Modells und dessen Nutzung zur Gewinnung von Informationen in einem Experiment (blasse Farben), und der in dieser Arbeit verwendeten fixel-basierten Analyse (FBA) diffusionsgewichteter MRT als eine Ausprägung eines solchen Modells (kräftige Farben). Obere Zeile: In einem Modell wird das Messergebnis als das Produkt der Eigenschaften des untersuchten Gewebes und dessen Verhalten im Rahmen des Experimentes betrachtet. Auf FBA angewandt bedeutet dies, dass das innerhalb eines Voxels gemessene diffusionsgewichtete MRT-Signal als Faltung (Convolution) der Faserdistribution (FOD) innerhalb dieses Voxels mit der Fiber response function betrachtet wird. Untere Zeile: Analog zu einem Dreisatz kann dieses Konzept umgestellt werden und führt so zum Kerngedanken hinter FBA: aus dem Magnetresonanz-Signal kann mittels Spherical Deconvolution (der inversen Operation der Faltung) mit der Fiber response function auf die Faserdistribution rückgeschlossen werden.

auf wurden mittels DTI in zahlreichen publizierten Studien bearbeitet, einen Überblick gibt hier Pecheva u. a. (2018). Zusammengefasst lässt sich die Reifung anhand der aus DTI abgeleiteten Metriken in einem anterior-posterior und medial-lateral gegliederten Verlauf nachweisen. Einzelne, anatomisch leicht abgrenzbare Faserbahnen, wie beispielsweise das Corpus Callosum oder das Cingulum, lassen sich hierbei zuverlässig beurteilen, während zu zahlreichen anderen Fasertrakten, die aufgrund ihres komplexen Verlaufs nur schwer zu differenzieren sind, nur limitierte Aussagen getroffen werden können. Insgesamt zeigen Frühgeborene gegenüber Reifgeborenen veränderte DTI-Metriken, die auf ein reduziertes oder verzögertes Wachstum schließen lassen, wobei das Ausmaß der Verzögerung mit dem Gestationsalter sowie dem Ausmaß der klinischen Schädigung korreliert. Sämtliche dieser Studien unterliegen jedoch den beschriebenen Einschränkungen hinsichtlich der Interpretierbarkeit von DTI (Mito u. a. 2018).

## 1.4 Fixel-basierte Analyse (FBA)

Die Entwicklung neuer Modelle und Methoden, die in der Lage sind, die Nachteile von DTI zu überwinden und die Komplexität des Einflusses von Gewebe auf die Diffusivität von Wasser besser abzubilden, ist eines der wesentlichen Betätigungsfelder der internationalen Forschungsgemeinschaft zu diffusionsgewichteter MRI (Pecheva u. a. 2018). Die Fixel-basierte Analyse (FBA) gewinnt hierunter zunehmend an Popularität und wird in einer stetig steigenden Anzahl von Studien eingesetzt (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Zentrale Eigenschaft dieser Methode ist die Tatsache, dass innerhalb eines Voxels einzelne Faserbahnen unterschieden werden können. Dies geschieht, indem das gemessene Magnetresonanz-Signal als die Faltung (Convolution) der tatsächlichen Faser-Verteilung innerhalb des Voxels mit einer sogenannten Response Function betrachtet wird, die pro Faserbahn die resultierende Magnetresonanz angibt. In Umkehrung dieser Überlegung können also aus den gemessenen, hochaufgelösten MRI-Signalen mittels Deconvolution (Entfaltung, der inversen Operation der Faltung) einzelne Faserbahnen pro Voxel identifiziert werden (vgl. Abbildung 1) (D. A. Raffelt u. a. 2017)

Diese einzelnen Faserbahnen innerhalb eines Voxels werden als *fiber population within a voxel*, kurz *Fixel* bezeichnet, und können unabhängig voneinander analysiert und statistisch ausgewertet werden. Pro Fixel, somit also getrennt für jede Faserbahn pro Voxel und nicht gemittelt für ein gesamtes Voxel, werden bei FBA drei Metriken errechnet:

- Fiber Density (FD) als ein Maß für das mikrostrukturelle, intra-axonale Volumen der in diesem Fixel zusammengefassten Axone (Raffelt u. a. 2015)
- Fiber Cross-Section (FC) als Maß für Veränderungen im makroskopischen Durchmesser eines Faserbündels (D. A. Raffelt u. a. 2017)
- Fiber Density and Cross-Section (FDC) als Produkt von FD und FC als Maß für Änderungen sowohl im mikro- als auch makrostrukturellen Bereich und somit als sensitives Maß für Veränderungen der weißen Substanz insgesamt (D. A. Raffelt u. a. 2017)

Dabei ist zu beachten, dass in einem Fixel weiterhin mehrere Axone zusammengefasst sind – eine Auflösung auf Axon-Ebene ist mit derzeitiger MRT-Technologie in der Humanmedizin noch

nicht möglich. Dennoch erlaubt FBA auf diese Weise die Differenzierung unterschiedlicher Faserbahnen, also Gruppen von Axonen innerhalb eines Voxels, und überwindet somit einen der wesentlichen Nachteile von DTI. Zusätzlich erreicht FBA eine höhere biologische Interpretierbarkeit der Metriken im Vergleich zu Tensor-basierten Ansätzen (Dhollander, Clemente, u. a. 2021).

Gemeinsam sind diese drei Metriken in der Lage, Veränderungen der weißen Substanz detailliert zu beschreiben, und dies insbesondere auch bei Vorliegen von komplexen Faser-Arrangements wie sich kreuzenden oder aufteilenden Fasern (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Im Gegensatz zu DTI können auf diese Weise sensitivere und spezifischere Erkenntnisse über die Auswirkungen einzelner Pathologien auf die weiße Substanz gewonnen werden (Mito u. a. 2018)(Pretzel u. a. 2022).

Fixel-basierte Analyse zur Untersuchung der Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die weiße Substanz wurde bislang in lediglich zwei publizierten Studien verwendet. Diese beiden Arbeiten werden im Verlauf im Kontext der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation ausführlich diskutiert, so dass hier nur eine überblicksartige Darstellung erfolgt. Zum einen vergleichen Pannek u. a. (2018) zum errechneten Geburtstermin 55 Frühgeborene mit reifgeborenen Kontrollprobanden. Primär dient diese Arbeit dazu, die Durchführbarkeit von FBA im Neugeborenen-Alter zu evaluieren, zusätzlich jedoch berichten die Autoren über reduzierte Fixel-Metriken im Corpus Callosum, der anterioren Kommissur, dem kortikospinalen Trakt, der Radiatio optica sowie im Cingulum. In einer weiteren Arbeit untersuchen Kelly u. a. (2020) Unterschiede zwischen ehemaligen Frühgeborenen und Reifgeborenen im Alter von 7 und 13 Jahren. Durch die Messung in verschiedenen Altersgruppen ist hier eine longitudinale Darstellung der Veränderungen der Fixel-Metriken im Rahmen der Entwicklung des kindlichen Gehirns möglich, zusätzlich untersucht die Arbeit den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß makroskopischer MRT-Auffälligkeiten und Fixel-Metriken. Zusammengefasst finden sich im Alter von 7 Jahren Gruppenunterschiede im Corpus Callosum, Tapetum, inferioren front-occipitalen Fasciculus, der Fornix sowie im Cingulum, und im Alter von 13 Jahren zusätzliche Unterschiede im kortikospinalen Trakt sowie im Crus anterius der Capsula interna. Die klinisch stärker eingeschränkten Probanden sowie diejenigen

mit ausgeprägteren Auffälligkeiten in der konventionellen MRT-Bildgebung zeigen ausgeprägtere Veränderungen der Fixel-Metriken.

Es finden sich bislang keine Publikationen, die die Auswirkungen einer früh-postnatalen Infektion mit CMV auf die weiße Substanz mittels fixel-basierter Analyse untersuchen.

## 1.5 Zielsetzung

Zusammengefasst besteht also die Notwendigkeit, die somatischen Korrelate der durch sehr frühe Frühgeburtlichkeit sowie früh-postnatale Infektion mit CMV hervorgerufenen langfristigen kognitiven Einschränkungen näher zu charakterisieren. Mit fixel-basierter Analyse (FBA) diffusionsgewichteter MRT steht hierfür eine Methode zur Verfügung, die Veränderungen der weißen Substanz *in vivo*, und insbesondere auch in Bereichen mit komplexen Faserkonstellationen, darstellen kann. Vor diesem Hintergrund lag das Ziel der vorliegenden Arbeit darin, die Vorteile von FBA zu nutzen, um einerseits das Verständnis der langfristigen Folgen von Frühgeburtlichkeit auf die weiße Substanz zu erweitern, und andererseits zu untersuchen, inwieweit eine früh-postnatale CMV-Infektion darüber hinaus einen weiteren schädlichen Einfluss auf die weiße Substanz hat. Die Verwendung von FBA ermöglicht eine spezifischere Untersuchung dieser Auswirkungen, als es bisherigen, tensor-basierten Studien möglich war, und leistet so den Kenntnissen in diesem Feld Vorschub.

Zur Bearbeitung der Fragestellung sollte eine bereits in vorhergegangenen Publikationen untersuchte Gruppe ehemaliger Frühgeborener (Brecht u. a. 2015) im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie untersucht und lokale Unterschiede der einzelnen Fixel-Metriken identifiziert werden. Indem klinische und funktionelle Aspekte dieser Kohorte in früheren Publikationen bereits untersucht und bearbeitet wurden, liegen bereits umfangreiche Erkenntnisse über diese Kohorte vor, die eine adäquate Einordnung der Ergebnisse in den größeren klinischen Kontext ermöglichen.

Als Hypothesen wurde postuliert, dass sich zunächst im Gruppenvergleich zwischen ehemaligen Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen signifikant verringerte Fixel-Metriken zeigen würden als Korrelat eines schädlichen Einflusses von Frühgeburtlichkeit auf die weiße Substanz.

Darüber hinaus wurde postuliert, dass sich im Gruppenvergleich zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit und ohne früh-postnataler CMV-Infektion weiter verringerte Fixel-Metriken finden lassen würden.

## 2 Material und Methoden

Die Rekrutierung der Studienkohorte sehr früher Frühgeborener erfolgte ursprünglich in den Jahren 1995 bis 2000 in der neonatologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen im Rahmen einer longitudinalen, prospektiven Studie zu früh-postnataler CMV-Infektion über Muttermilch sowie deren klinischen Auswirkungen (Goelz u. a. 2013). Als Einschlusskriterien wurden ein Gestationsalter von höchstens 32 Wochen oder ein Geburtsgewicht von höchstens 1500g festgelegt.

Die Eltern wurden über die Zielsetzung der Studie, die Durchführung und die damit verbundenen Risiken, sowie über die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Entscheid Nr. 216/2009BO).

### 2.1 Diagnostik der früh-postnatalen Infektion mit CMV

Alle eingeschlossenen Frühgeborenen wurden zunächst direkt postnatal mittels Urinkultur sowie Nasen- und Ohren-Abstrichen auf CMV getestet, um eine konnatale CMV-Infektion auszuschließen. Im weiteren Verlauf des postnatalen stationären Aufenthaltes sowie erneut im korrigierten Alter von 3 Monaten erfolgten weitere Screening-Untersuchungen auf postnatale CMV-Infektionen mittels PCR und Kultur aus Urin. Bei Vorliegen mindestens eines positiven Testergebnisses in diesen Tests wurden die Probanden in die Untergruppe mit Nachweis einer früh-postnatalen CMV-Infektion stratifiziert (CMV+), bei durchgehend negativen Ergebnissen in die Gruppe ohne Nachweis solch einer Infektion (CMV-).

### 2.2 Follow-Up-Untersuchung

Als Grundlage der vorliegenden Arbeit dient eine Folgeuntersuchung, für die sämtliche Probanden der ursprünglichen Kohorte nach Erreichen des Schulalters postalisch kontaktiert und um eine erneute Studienteilnahme gebeten wurden, um den Verlauf der Entwicklung der betroffenen Kinder nachverfolgen zu können. Ausschlusskriterien für diese erneuten Untersuchungen

waren zwischenzeitlich diagnostizierte psychiatrische Erkrankungen, eine Hörminderung, oder generelle Kontraindikationen für eine MRT-Bildgebung, wie etwa Klaustrophobie oder Metall-Implantate im Körper.

Als Kontrollgruppe wurden reifgeborene, regelrecht entwickelte und gesunde Kinder über öffentliche Anzeigen rekrutiert. Die Ausschlusskriterien für Teilnehmer der Kontrollgruppe umfassten die für die ehemaligen Frühgeborenen definierten Kriterien, und wurden erweitert um Anzeichen für eine Infektion in der postnatalen Periode wie etwa Fieber oder Hepatosplenomegalie.

### **2.3 Klinische Untersuchungen**

Im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen wurden die Probanden einer Reihe klinischer Untersuchungen unterzogen.

Das Vorliegen einer Zerebralparese wurde nach den Kriterien der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe group festgestellt (Cans 2000).

Der IQ sämtlicher Probanden wurde mittels der deutschen Adaptation des Wechsler-Intelligenztests für Kinder ermittelt (HAWIK-IV) (Petermann und Petermann 2007). Bei diesem Test wird zunächst die kognitive Leistung in vier Teilbereichen bestimmt (Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis sowie Verarbeitungsgeschwindigkeit), und im Anschluss aus diesen Subskalen der Gesamt-IQ berechnet.

Die grobmotorischen Fähigkeiten wurden mittels des Gross Motor Function Classification System (GMFCS) bestimmt, eines spezifisch für Kinder mit Zerebralparese entwickelten Klassifikationssystems (Palisano u. a. 1997). Für die Quantifizierung der feinmotorischen Leistungen diente der Bimanual Fine Motor Function test (BFMF) (Beckung und Hagberg 2002). Die Händigkeit wurde anhand des Edinburgh Handedness Inventory bestimmt (Oldfield 1971).

Als Proxy-Variable für den sozioökonomischen Status der Kinder, dessen Einfluss auf die Entwicklung Frühgeborener bekannt ist (Krägeloh-Mann und Lidzba 2012) (Voss u. a. 2012), diente das mütterliches Bildungsniveau, das anhand der Anzahl der Jahre, über die die Mütter eine formale Bildung erhalten hatten, bestimmt wurde.

**Tabelle 1:** Parameter der verwendeten diffusionsgewichteten MRT-Sequenz.

<b>Echo planar imaging (EPI)</b>	
Repetitionszeit (TR)	6900ms
Echozeit (TE)	109ms
b	2000s/mm <sup>2</sup>
Nicht-kollineare Richtungen	60
Schichten	45
Voxel-Matrix pro Schicht	80x80
Voxel-Größe	2,5 x 2,5 x 2,5mm

## 2.4 Bildgebende Untersuchung und Vorverarbeitung

Die MRT-Bildgebung erfolgte an der Universitäts-Klinik Tübingen an einem 1,5T-Ganzkörper-MRT mit einer 12-Kanal-Kopfspule. Es wurden strukturelle T1- und T2-gewichtete sowie eine diffusionsgewichtete Sequenz erhoben, letztere anhand einer twice-refocused echo-planar-imaging-Sequenz. Die Parameter der verwendeten diffusionsgewichteten Sequenz sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Sämtliche strukturellen MRT wurden von einem Neuroradiologen gesichtet und makroskopische Auffälligkeiten ausgeschlossen. Ebenso wurden sämtliche diffusionsgewichteten Daten visuell auf das Vorliegen von Bewegungsartefakten geprüft und Schichten mit deutlichen Artefakten von der weiteren Verarbeitung und Analyse ausgenommen.

Die Vorverarbeitung der diffusionsgewichteten Daten folgte den Empfehlungen für eine nachfolgende fixel-basierte Analyse (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Sie umfasste Rauschreduktion zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (Veraart u. a. 2016), Korrektur von Gibb'schen Phänomenen (Kellner u. a. 2016), Korrektur von Artefakten durch Bewegungen und Eddy-Strömen (L.R. Andersson und Sotiropoulos 2015), sowie Korrektur von Bias Fields (Tustison u. a. 2010). Im Anschluss wurden die so vorverarbeiteten Daten zunächst über die gesamte Studienpopulation hinweg intensitätsnormalisiert (Raffelt u. a. 2017) (Dhollander, Tabbara, u. a. 2021), um eine Vergleichbarkeit der individuellen Scans zu ermöglichen, und schließlich mittels kubischer Spline-Interpolation auf eine isotrope Voxel-Größe von 1,3 x 1,3 x 1,3 mm skaliert.

## 2.5 Berechnung der Fixel und der fixel-spezifischen Metriken

Einen grafischen Überblick sowie vertiefende Erklärungen der im Folgenden dargestellten Verarbeitungsschritte bietet Dhollander, Clemente, u. a. (2021).

Aus dem Datensatz jedes Probanden wurden mittels unsupervised 3-tissue response function estimation (Dhollander, Raffelt, und Connelly 2016) (Dhollander, Raffelt, und Connelly 2018) die jeweiligen tissue response functions für weiße Substanz (White matter, WM), graue Substanz (Grey matter, GM) und Liquor (Cerebrospinal fluid, CSF) berechnet. Die so erhaltenen, probanden-spezifischen response functions wurden im Anschluss jeweils gemittelt und so für jedes Gewebe eine kohorten-spezifische durchschnittliche response function berechnet. Diese geben an, welches Messsignal zu erwarten ist, wenn das jeweilige Gewebe mittels der verwendeten DWI-Sequenz untersucht wird. Im Sinne des in der Einleitung erläuterten Grundkonzeptes hinter dem Modell der Fixel-basierten Analyse sind diese response functions der Schlüssel, um mittels constrained spherical deconvolution aus dem Messsignal Informationen über die Faserverteilung innerhalb eines Voxels zu gewinnen.

Im nächsten Schritt erfolgte nun die Dekonvolution der diffusionsgewichteten Daten jedes Probanden mit den im vorigen Schritt berechneten gemittelten response functions, um auf diese Weise in jedem Voxel die Anteile der drei Gewebekompartimente, sowie in Voxeln mit WM die Verteilung der enthaltenen WM-Faserpopulationen zu erhalten (Tournier u. a. 2004). Die Darstellung der Verteilung der einzelnen Faserpopulationen der weißen Substanz erfolgt hierbei pro Voxel als fiber orientation function (FOD), einer sphärischen Funktion, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Faserbündels entlang einer Richtung innerhalb dieses Voxels beschreibt.

Auf Grundlage der probandenspezifischen FOD-Verteilungen wurde im nächsten Schritt ein kohorten-spezifisches FOD-Template mittels eines Algorithmus aus iterativen nicht-linearen Registrierungen und Durchschnittsbildungen (Raffelt u. a. 2011) (Raffelt u. a. 2012) erstellt. Das so gewonnene Template beschreibt somit spezifisch für die untersuchte Kohorte den durchschnittlichen Verlauf der einzelnen Faserpopulationen der weißen Substanz in jedem Voxel.

**Tabelle 2:** Parameter des zur Traktografie verwendeten iFOD2-Algorithmus.

Parameter	Wert
Angle	22,5
Minimum length	10
Maximum Length	250
Power	1,0
Cutoff	0,06
Anzahl generierter Streamlines	20.000.000
Verteilung der Startpunkte	Zufallsverteilt innerhalb der weißen Substanz

Mittels eines FOD-basierten, nichtlinearen Algorithmus wurden die DWI-Daten aller Probanden in den Template-Raum registriert.

Über dem FOD-Template wurde ein Ganzgehirn-Traktogramm zur Verwendung in späteren Analyse-Schritten erstellt. Hierzu wurden mittels iFOD2, eines FOD-basierten probabilistischen Traktografie-Algorithmus (Tournier, Calamante, und Connelly 2010), 20 Millionen Streamlines generiert und im Anschluss mittels Spherical Deconvolution-informed Filtering of Tractograms (SIFT) auf 2 Millionen Streamlines gefiltert, um Übereinstimmung mit den zugrundeliegenden Daten und die biologische Plausibilität zu erhöhen (Smith u. a. 2013). Die für die Traktografie verwendeten Parameter sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Aus dem FOD-Template wurden nun Fixel definiert, die in ihrer Gesamtheit die Fixel-Maske beschreiben, also die spezifisch für die zugrundeliegende Kohorte durchschnittlichen Faserpopulationen pro Voxel. Hierzu wurden sämtliche FODs des Templates anhand aller Maxima oberhalb eines festgelegten Schwellenwertes segmentiert, und jedem Maximum ein Fixel, also eine Faser-Population innerhalb dieses Voxels, zugeordnet. Die so gewonnene Fixel-Maske bildet also die durchschnittliche Anatomie der weißen Substanz der Studienkohorte ab und dient somit als Grundlage für alle weiteren, fixel-basierten Analyseschritte (Raffelt u. a. 2015).

Auf die gleiche Weise wie für das Template wurden anschließend für jeden Probanden aus den jeweiligen FODs ebenfalls sämtliche Fixel identifiziert. Zu jedem so erhaltenen Fixel wurde das bezüglich Ort und Orientierung korrespondierende Fixel im Template bestimmt, um auf diese Weise einen Vergleich von Fixel-Werten zwischen Probanden zu ermöglichen (Raffelt u. a. 2015).

Zu jedem Fixel jedes Probanden wurden nun die drei eingangs erwähnten Metriken Fiber Density (FD), Fiber Cross-Section (FC) und Fiber Density and Cross-Section (FDC) bestimmt. FD ist hierbei definiert als das Integral der jeweiligen Keule (“lobe”) der FOD, deren Maximum das jeweilige Fixel definiert. FC ergibt sich aus den im Zuge der Registrierung erhaltenen Warps aus dem Subjekt- in den Template-Raum. Der Wert gibt dabei die relative lokale Volumenänderung orthogonal zur Ausrichtung des Fixels an. Zur Verbesserung der statistischen Auswertung wurden alle FC-Werte log-transformiert. FDC ergibt sich schließlich als das Produkt der FD- und FC-Werte des jeweiligen Fixels (Dhollander, Clemente, u. a. 2021).

Sämtliche Fixel-Werte wurden pro Metrik auf Grundlage von Fixel-Konnektivitäts-Informationen (Raffelt u. a. 2015) geglättet. Bei diesem Ansatz wird die Glättung nur von den Werten anderer, miteinander durch Faserbahnen verbundener Fixel beeinflusst, während räumlich benachbarte, aber ohne Verbindung zueinanderstehende Fixel nicht berücksichtigt werden. Die hierzu notwendigen Konnektivitäts-Informationen wurden aus dem bereits berechneten Ganzgehirn-Traktogramm gewonnen.

## **2.6 Detektion relevanter Gruppenunterschiede und Auswahl der zu untersuchenden Trakte der weißen Substanz**

Zur Untersuchung der Gruppenunterschiede der berechneten Fixel-Metriken wurde ein zweistufiges Verfahren gewählt: Zunächst eine Ganzgehirn-Analyse mit einem Gruppenvergleich über sämtliche Fixel, gefolgt von einem Vergleich durchschnittlicher Fixel-Werte für spezifische, zu Beginn der Untersuchung festgelegte Fasertrakte der weißen Substanz.

Im Rahmen der fixel-basierten Analyse ist die Ganzgehirn-Analyse ein fest in das gesamte Konstrukt integrierter Bestandteil der Methode (Raffelt u. a. 2015) (Tournier u. a. 2019). Für sämtliche berechnete Fixel ermöglicht sie einen fixel-weisen Vergleich der Metriken, um so über die gesamte weiße Substanz hinweg Unterschiede der betrachteten Gruppen feststellen zu können. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass sie nicht auf einzelne Regionen begrenzt werden muss, somit also a priori keine Annahmen über mögliche Verteilungsmuster der Gruppenunter-

schiede getroffen werden müssen. Gleichzeitig allerdings muss aufgrund der sehr hohen Anzahl von untersuchten Fixeln, die im Rahmen einer Ganzgehirn-Analyse üblicherweise im sechsstelligen Bereich liegt, eine strikte Kontrolle für Multiples Testen durchgeführt werden, im Falle von FBA mittels connectivity-based fixel enhancement and non-parametric permutation testing (Rafelt u. a. 2015). Die Signifikanz der erhaltenen Ergebnisse wird auf diese Weise gewährleistet, unvermeidlicherweise jedoch auf Kosten der Sensitivität, wodurch eine alleinige Durchführung einer Ganzgehirn-Analyse dazu führen könnte, dass subtile, aber wesentliche Gruppenunterschiede nicht erkannt werden.

Aus diesem Grund wurde in einem zweiten Schritt eine Anzahl an Fasertrakten der weißen Substanz ausgewählt, die spezifisch anhand der über ihren Verlauf gemittelten Fixel-Werte untersucht wurden. Die zu untersuchenden Trakte wurden zu Beginn der Studie festgelegt, um einen Einfluss der Ergebnisse der Ganzgehirn-Analyse auf die Auswahl der Trakte zu verhindern. Auf die über die jeweiligen Trakte gemittelten Fixel-Metriken können klassische statistische Verfahren für Gruppenvergleiche angewendet werden, die nicht im gleichen Maße wie die Ganzgehirn-Analyse auf Kontrollen für multiples Testen angewiesen sind, und deshalb für die untersuchten Bereiche eine höhere Sensitivität aufweisen.

Angesichts der zugrundeliegenden Fragestellung, die sich spezifisch auf die Korrelate der beobachteten kognitiven Defizite bezieht, wurden mit dem Superioren Longitudinalen Fasciculus (SLF), dem Fasciculus Arcuatus und Uncinatus, sowie dem Cingulum allesamt Faserbahnen ausgewählt, für die eine Assoziation mit kognitiven Funktionen beschrieben ist (Catani, Jones, und Ffytche 2005)(Kljajevic 2014)(Caldinelli u. a. 2017)(Bubb, Metzler-Baddeley, und Aggleton 2018)(Nakajima u. a. 2020). Für den SLF wurde, dem Modell der tripartiten Unterteilung dieses Traktes folgend (Kljajevic 2014), eine Unterscheidung in SLF 1, SLF 2 und SLF 3 vorgenommen. Auch großen Anteilen des Corpus Callosum werden kognitive Funktionen zugeschrieben (Fabri u. a. 2014), jedoch verlaufen diese Kommissuren-Fasern in der überwiegenden Anzahl parallel und ohne relevante Anteile kreuzender Fasern, so dass hier die Vorteile der fixel-basierten Analyse nicht in dem Maße zum Tragen kommen wie in den ausgewählten Trakten. Ebenso wurden Anteile des motorischen Systems, wie etwa der corticospinale Trakt, nicht ausgewählt, da

hier ebenfalls keine relevanten Mengen kreuzender Fasern vorliegen, und überdies eine weitere Erhöhung der Anzahl untersuchter Trakte wiederum striktere Kontrollen für Multiples Testen erforderlich gemacht hätte.

## 2.7 Berechnung der trakt-spezifischen durchschnittlichen Metriken

Um die Auswahl der Start- und Endpunkte aller zu untersuchenden Trakte objektiv reproduzierbar zu gestalten, wurde zunächst der SRI24-Atlas (Rohlfing u. a. 2010) mittels ANTs (Avants u. a. 2011) in den Template-Space registriert. Dieser Atlas, der über hochaufgelöste strukturelle MRT-Bildgebung von 24 gesunden Probanden zwischen 19 und 84 Jahren erstellt wurde, umfasst Labels für eine Vielzahl von Arealen insbesondere auch der weißen Substanz, so dass er für die Selektion von innerhalb der weißen Substanz verlaufenden Streamlines geeignet ist. Anschließend wurden auf Grundlage der in Tabelle 3 aufgeführten Kriterien für jeden Trakt die Start- und Zielregionen, sowie mögliche Ausschluss-Regionen festgelegt.

**Tabelle 3:** Kriterien zur Selektion der Streamlines für die zu untersuchenden Fasertrakte.

Trakt	Referenzen	Hemisphäre	Einschlussregionen des SRI24-Atlas	Ausschlussregionen des SRI24-Atlas
Fasciculus uncinatus	(Catani u. a. 2002) (Kljajevic 2014) (Catani und Thiebaut de Schotten 2008)	links	Supraorbitale Regionen (5, 9, 15, 25) zum Temporallappen (83, 87)	Manuell eingezogene Trennregion zwischen Temporal- und Frontallappen
		rechts	Supraorbitale Regionen (6, 10, 16, 26) zum Temporallappen (84, 88)	Manuell eingezogene Trennregion zwischen Temporal- und Frontallappen
Cingulum	(Catani u. a. 2002) (Catani und Thiebaut de Schotten 2008)	links	31, 33, 35	
		rechts	32, 34, 36	

<b>Trakt</b>	<b>Referenzen</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>Einschlussregionen des SRI24-Atlas</b>	<b>Ausschlussregionen des SRI24-Atlas</b>
SLF 1	(Makris u. a. 2005) (Kljajevic 2014) (Wang u. a. 2016)	links	59 (Superiorer Parietallappen) und 67 (Lobus precuneus) zu 1, 3, 7, 11, 13, 19, 23 (Gesamter Frontallappen)	
		rechts	60 (Superiorer Parietallappen) und 68 (Lobus precuneus) zu 2, 4, 8, 12, 14, 20, 24 (Gesamter Frontallappen)	
SLF 2	s. SLF 1	links	65 (Lobus angularis) zu 1, 3, 7, 11, 13, 19, 23 (Gesamter Frontallappen)	
		rechts	66 (Lobus angularis) zu 2, 4, 8, 12, 14, 20, 24 (Gesamter Frontallappen)	
SLF 3	s. SLF 1	links	63 (Lobus supramarginalis) zu 1, 3, 7, 11, 13, 19, 23 (Gesamter Frontallappen)	
		rechts	64 (Lobus supramarginalis) zu 2, 4, 8, 12, 14, 20, 24 (Gesamter Frontallappen)	
Fasciculus arcuatus (direct)	(Catani, Jones, und Ffytche 2005) (Kljajevic 2014)	links	81 (Superiorer Temporallappen) zu 1, 3, 7, 11, 13, 19, 23 (Gesamter Frontallappen)	
		rechts	82 (Superiorer Temporallappen) zu 2, 4, 8, 12, 14, 20, 24 (Gesamter Frontallappen)	

Trakt	Referenzen	Hemisphäre	Einschlussregionen des SRI24-Atlas	Ausschlussregionen des SRI24-Atlas
Fasciculus arcuatus (indirect)	(Catani, Jones, und Ffytche 2005) (Kljajevic 2014)	links	65 (Lobus angularis), 81 (Superiorer Temporallappen), 85 (Mittlerer Temporallappen)	
		rechts	66 (Lobus angularis), 82 (Superiorer Temporallappen), 86 (Mittlerer Temporallappen)	

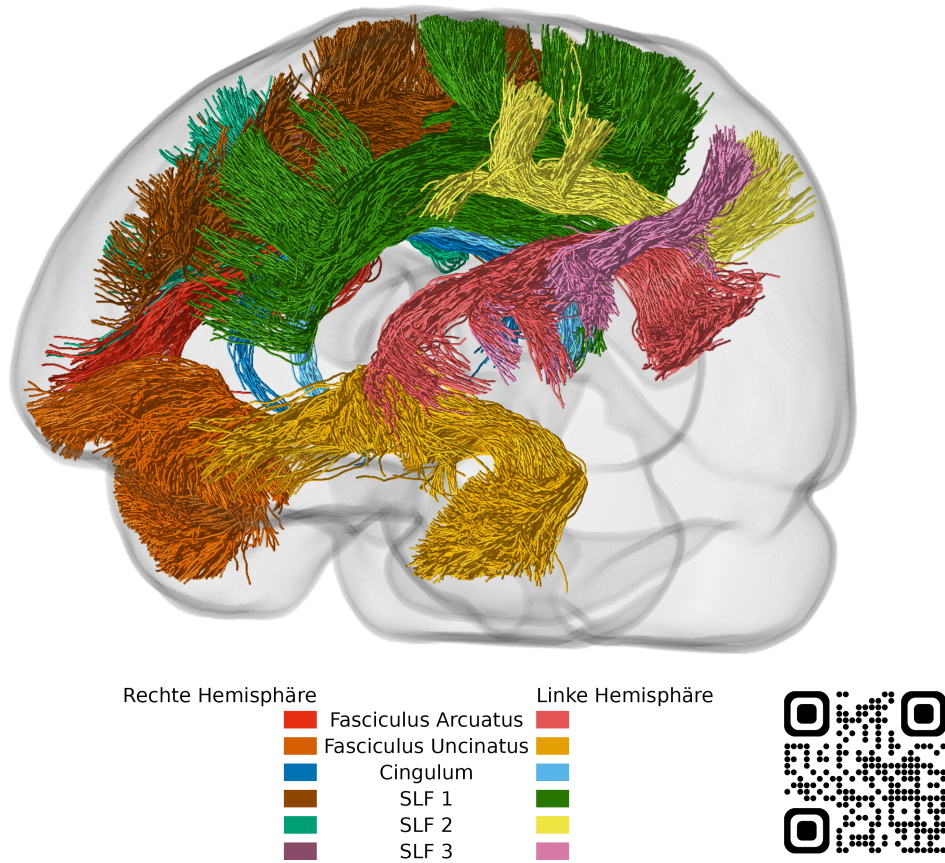
Pro Trakt wurden nun die den jeweiligen Kriterien entsprechenden Streamlines aus dem bereits erstellten Ganzgehirn-Traktogramm ermittelt (s. Tabelle 3). Aberrante, also vereinzelt verlaufende oder anatomisch unplausible Streamlines, die das Ergebnis der Analyse verfälscht hätten, wurden nachträglich entfernt. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die auf diese Weise extrahierten und im Folgenden verwendeten Trakte.

Für sämtliche ausgewählten Trakte wurde pro Metrik der Mittelwert über alle von den jeweiligen Streamlines umfassten Fixeln als Grundlage für die nachfolgende trakt-gemittelte Analyse errechnet.

Diese Methodik wurde im Rahmen eines der aktuellen Dissertationsschrift vorgehenden Projektes entwickelt und etabliert, siehe hierzu Pretzel u. a. (2022).

## 2.8 Statistische Auswertung – Ganzgehirnanalyse

Die Ganzgehirn-Analyse zur Identifizierung von Fixeln mit signifikanten Gruppenunterschieden wurde mittels des hierzu in MRtrix implementierten Verfahrens, und für FD, FC und FDC jeweils in separaten Durchläufen, durchgeführt. Zunächst wird hierbei die Teststatistik pro Fixel über ein allgemeines lineares Modell (General linear model) ermittelt. Statistische Inferenz erfolgt im Anschluss auf Grundlage von Connectivity based Fixel Enhancement (Raffelt u. a. 2015). Signifikanz wurde angenommen bei einem  $p < 0.05$  nach Korrektur für family-wise errors. Ei-



**Abbildung 2:** Überblick über sämtliche in dieser Arbeit untersuchten Faserbahnen der weißen Substanz. Dargestellt sind die mittels probabilistischer Traktografie berechneten Streamlines. Eine dreidimensional animierte Version dieser Abbildung ist unter [youtu.be/CNkYdNwE4mg](https://youtu.be/CNkYdNwE4mg) oder über den QR-Code verfügbar.

ne ausführliche Beschreibung, Herleitung und Diskussion dieses Verfahrens sind in Raffelt u. a. (2015) zu finden.

Die Ganzgehirn-Analyse wurde auf diese Weise zuerst im Vergleich aller FG zu allen RG durchgeführt, um die Gruppenunterschiede zwischen diesen Kohorten und somit die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit an sich zu ermitteln. Zur Untersuchung der Auswirkungen von früh-postnataler CMV-Infektion in sehr kleinen Frühgeborenen wurden im Anschluss eine Ganzgehirn-Analyse im Vergleich von CMV+ zu CMV- durchgeführt, sowie, um diese Auswirkungen noch detaillierter darstellen zu können, Ganzgehirn-Analysen im Vergleich von CMV+ zu RG sowie CMV- zu RG.

Alle Ganzgehirn-Analysen wurden zunächst mit Alter und Geschlecht als Kovariaten durchgeführt, sowie im Anschluss erneut unter Einbezug von intrakraniell Volumen (total intracranial volume, TIV) als zusätzlicher Kovariate. Die Auswahl dieser Kovariaten entspricht den Empfehlungen für eine solche Analyse (Dhollander, Clemente, u. a. 2021).

## **2.9 Statistische Auswertung – Trakt-spezifische Analyse**

Der statistische Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken mittels ANCOVA durchgeführt. Äquivalent zum Vorgehen im Kontext der Ganzgehirn-Analysen erfolgte ebenfalls zunächst ein Gruppenvergleich von FG und RG, mit dem Ziel, die allgemeinen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit zu ermitteln. Im Anschluss erfolgte auch hier ein Vergleich von CMV+ und CMV-, um die Auswirkungen einer früh-postnatalen CMV-Infektion zu ermitteln, sowie zur detaillierteren Untersuchung weitere Vergleiche zwischen CMV+ und RG sowie zwischen CMV- und RG.

Analog zum Vorgehen bei der Ganzgehirn-Analyse wurden hier ebenfalls zunächst Alter und Geschlecht als Kovariaten gewählt, und in einem zweiten Schritt TIV als zusätzliche Kovariate hinzugefügt (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0.05$  angenommen, wobei alle  $p$ -Werte im Sinne einer Bonferroni-Korrektur mit der Anzahl der untersuchten Trakte multipliziert wurden.

## 2.10 Verwendete Software

Die Vorverarbeitung der diffusionsgewichteten Daten, die Berechnungen im Rahmen der FBA-Pipeline und der Ganzgehirn-Analyse, sowie die Berechnung der durchschnittlichen Metriken pro Trakt wurden sämtlich in MRtrix durchgeführt (Tournier u. a. 2019). Die statistische Analyse der traktweise gemittelten Fixel-Metriken erfolgte in R (R Core Team 2017), die Visualisierung dieser Ergebnisse mittels ggplot (Wickham 2009).

### 3 Ergebnisse

Im Rahmen der ursprünglichen Rekrutierungsphase konnten 44 Frühgeborene eingeschlossen werden (Vollmer u. a. 2004). Von diesen standen 36 Kinder als Probanden für die Nachuntersuchung zur Verfügung, deren Daten die Grundlage der vorliegenden Arbeit bilden (FG). 18 reifgeborene, regelrecht entwickelte Kinder ohne Hinweise auf eine postnatal stattgefunden Infektion konnten für die Kontrollgruppe rekrutiert werden (RG).

Die demografischen Daten der Studienkohorte im Vergleich von FG und RG sind in der Tabelle 4 aufgeführt, der Vergleich der Frühgeborenen mit und ohne postnataler CMV-Infektion (CMV+ und CMV-) in Tabelle 5.

Es zeigte sich ein Unterschied in der anhand des IQ quantifizierten kognitiven Leistung zwischen FG und RG. Darüberhinaus bestand zusätzlich auch zwischen CMV+ und CMV- ein Unterschied im IQ. Dieser Umstand, der zwar zwischen CMV+ und CMV- keine statistische Signifikanz erreicht, aber dennoch einen negativen Einfluss einer früh-postnatalen CMV-Infektion bei Frühgeborenen nicht ausschließen lässt, wurde in bisherigen Veröffentlichungen bereits diskutiert (Bevot u. a. 2012) (Brecht u. a. 2015).

Gruppenunterschiede zwischen FG und RG bestanden darüber hinaus im Alter, wobei sich die Gruppe der Frühgeborenen signifikant jünger zeigte, sowie im mütterlichen Bildungsniveau, ein im Kontext von Frühgeburtlichkeit bereits hinlänglich bekannter Zusammenhang (Wong und Edwards 2013). Hinsichtlich Geschlecht, Händigkeit oder intrakraniellm Volumen bestand kein signifikanter Unterschied.

Zwischen CMV+ und CMV- bestanden keine weiteren signifikanten Gruppenunterschiede, statistisch sind die beiden Gruppen in allen demografischen Parametern vergleichbar. Insbesondere hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten bestand weder in CMV+ noch in CMV- eine Beeinträchtigung der Feinmotorik (BFMF) oder der Grobmotorik (GMFCS).

**Tabelle 4:** Demografische Daten der Frühgeborenen (FG) im Vergleich zu reifgeborenen Kontrollen (RG). Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Interquartil-Abstand). p-Werte wurden ermittelt via Pearson's Chi-Square-Test (<sup>a</sup>), Wilcoxon rank-sum-Test (<sup>b</sup>) oder Student's t-Test (<sup>c</sup>)

	FG (n = 36)	RG (n = 18)	p
männlich	25 (69%)	10 (56%)	0.314 <sup>a</sup>
Alter bei der Untersuchung [Jahre]	14.4 (1.4)	11.8 (3.1)	0.003 <sup>b</sup>
Edinburgh handedness inventory	0.8 ( 0.7 – 1 )	0.8 ( 0.7 – 1 )	0.763 <sup>b</sup>
Intelligenzquotient	96.6 (17.9)	107.7 (8.3)	0.003 <sup>c</sup>
Mütterliches Bildungsniveau [Jahre]	12 ( 10 – 16 )	18 ( 16 – 18 )	0.001 <sup>b</sup>
Intrakranielles Volumen [ml]	1417.2 (158.5)	1474.3 (145.2)	0.117 <sup>b</sup>

**Tabelle 5:** Demografische Details der Frühgeborenen, unterschieden nach postnataler CMV-Infektion (CMV- oder CMV+). Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Interquartil-Abstand). p-Werte wurden ermittelt via Pearson's Chi-Square-Test (<sup>a</sup>), Wilcoxon rank-sum-Test (<sup>b</sup>) oder Student's t-Test (<sup>c</sup>). GMFCS: Gross Motor Function Classification System.

	CMV- (n = 20)	CMV+ (n = 16)	p
männlich	14 (70%)	11 (69%)	0.936 <sup>a</sup>
Alter bei der Untersuchung [Jahre]	14.7 (1.1)	14.2 (1.6)	0.545 <sup>b</sup>
Edinburgh handedness inventory	0.8 ( 0.7 – 1 )	0.8 ( 0.6 – 1 )	0.843 <sup>b</sup>
GMFCS	0 (alle Probanden)	0 (alle Probanden)	
Bimanual fine motor function	0 (alle Probanden)	0 (alle Probanden)	
Intelligenzquotient	99 (20)	93.5 (15.1)	0.353 <sup>c</sup>
Mütterliches Bildungsniveau [Jahre]	12.5 ( 11.5 – 18 )	12 ( 10 – 13.8 )	0.517 <sup>b</sup>
Geburtsgewicht [g]	963.7 (264.2)	1170.4 (355.4)	0.067 <sup>b</sup>
Gestationsalter [Wochen]	27.6 (2.1)	28.4 (2.1)	0.238 <sup>b</sup>
Intrakranielles Volumen [ml]	1426.4 (165.9)	1405.8 (153.3)	0.765 <sup>b</sup>

### 3.1 Vergleich struktureller Konnektivität zwischen ehemals Früh- und Reifgeborenen im Jugendalter

Im Ganzgehirn-Vergleich zwischen FG und RG mit Alter und Geschlecht als Kovariaten zeigten sich in FG signifikant verringerte Fixel-Metriken in folgenden Strukturen:

- Für Fiber Density (FD) ergab sich eine relative Reduktion von bis zu 30% im rechten und linken Cingulum.
- Fiber Cross-Section (FC) war im Genu des Corpus Callosum und in der Forceps minor jeweils um bis zu 25% reduziert, in den oberen Kleinhirnstielen und in den transvers ver-

laufenden Fasern der Pons um bis zu 10%, sowie beidseits in der Capsula Extrema um bis zu 15%.

- Fiber Density and Cross-Section (FDC) zeigte im rechten und linken Cingulum eine Reduktion von bis zu 50%, dem Genu des Corpus Callosum und der Forceps Minor um jeweils bis zu 40%, sowie beidseits in der Capsula Extrema mit jeweils bis zu 40% relativer Reduktion.

Nach Hinzunahme des gesamten intrakraniellen Volumens (total intracranial volume, TIV) als einer zusätzlichen Kovariate in der Ganzgehirn-Analyse, zeigten sich in FG weiterhin signifikant verringerte Fixel-Werte in einigen dieser Strukturen:

- FD zeigte sich beidseits im Cingulum verringert mit bis zu 35% Reduktion, sowie in einzelnen Fixeln der Capsula Extrema (bis zu 25% Reduktion).
- FC zeigte in dieser Konstellation von Kovariaten keine signifikanten Gruppenunterschiede.
- FDC war verringert im Cingulum bis zu 60%.

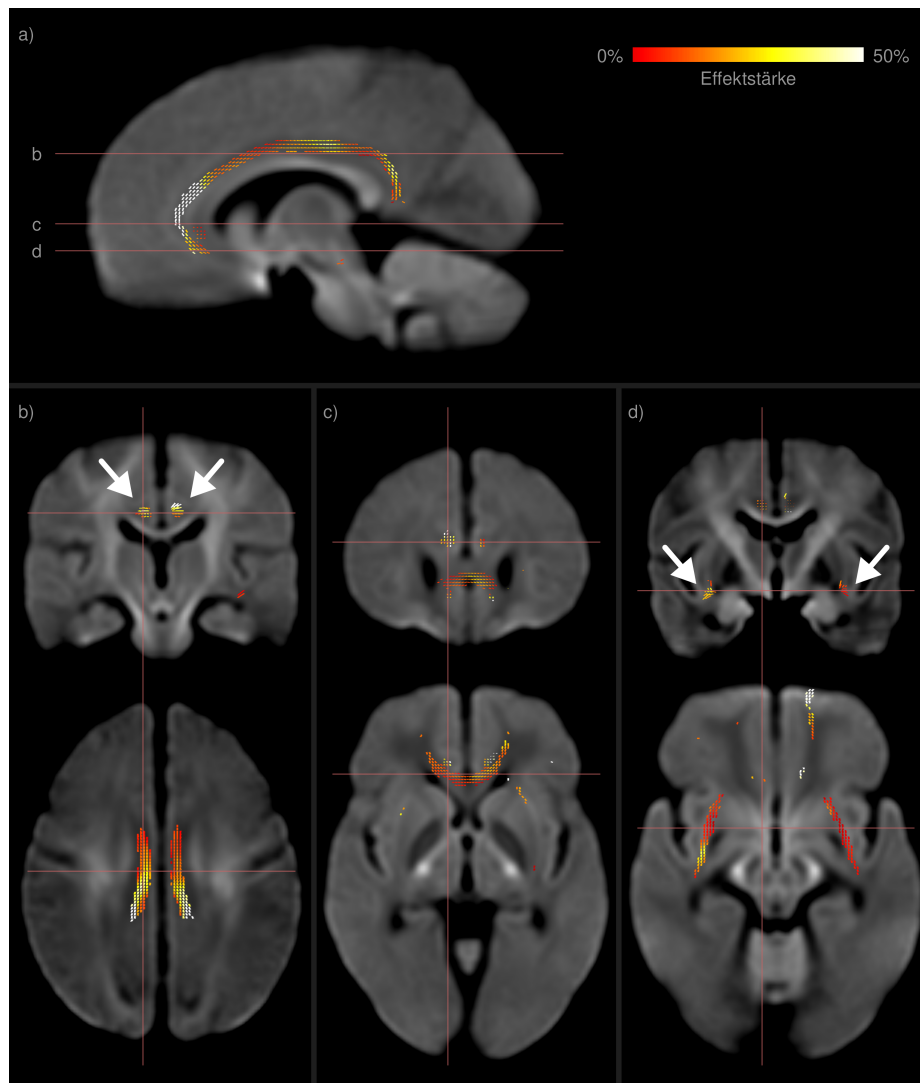
Weder mit noch ohne Einbezug von TIV in die Analyse wurden Fixel mit signifikant höheren Werten in FG gegenüber RG gefunden.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3 illustriert.

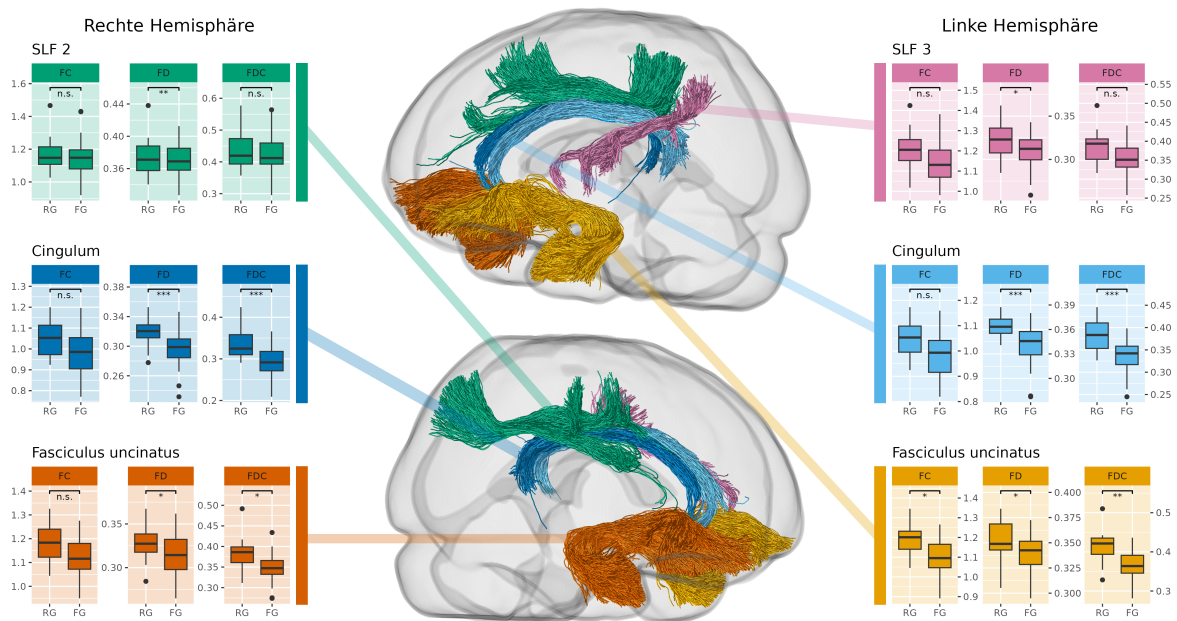
Der Vergleich der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zwischen FG und RG zeigte Differenzen einerseits in den bereits in der Ganzgehirn-Analyse dargestellten Strukturen, zusätzlich jedoch auch in durch diesen Ansatz nicht erfassten Fasertrakten (siehe auch Tabelle 6):

- Für FD ergaben sich signifikante Unterschiede im Cingulum beidseits, im rechten SLF2 und im linken SLF3.
- FC zeigte sich signifikant reduziert im linken Fasciculus Uncinatus.
- Für FDC ergaben sich signifikant reduzierte Werte beidseits im Cingulum sowie ebenfalls beidseits im Faciculus Uncinatus.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 4 illustriert.



**Abbildung 3:** Fixel-basierter Ganzgehirn-Vergleich zwischen allen Frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen. Abgebildet sind Fixel mit signifikant reduzierter Fiber Density and Cross-Section (FDC), überlagert über das kohorten-spezifische Template. Die Farbe der Fixel kodiert die Effektstärke. Der Kontrast des Templates wurde aus den Faserverteilungs-Funktionen errechnet und entspricht so keinem der in der strukturellen MRT üblichen Kontraste. a) Rechts parasagittale Darstellung der Fixel mit signifikant reduzierter FDC im Bereich des rechten Cingulum. Die horizontalen Linien zeigen die Höhe der Abbildungen b-d. Diese zeigen Fixel mit reduzierter FDC im Bereich des Cingulum (b), des Genu Corporis Callosum, Forceps minor und Cingulum (c), sowie der Capsula Externa (d, Pfeile). In den Analysen wurden Geschlecht und Alter der Probanden als Kovariaten berücksichtigt. Nach Einbezug des intrakraniellen Volumens als zusätzliche Kovariate bleiben die Differenzen im Bereich des Cingulums weiterhin signifikant. Abbildung adaptiert nach Pretzel et al (2023), mit freundlicher Genehmigung von Frontiers Media, Lausanne.



**Abbildung 4:** Vergleich der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen (FG) und reifgeborenen Kontrollen (RG). Dieser Ansatz vervollständigt die Ganzhirn-Analyse, indem er zusätzlich zu den dort bereits dargestellten Gruppendifferenzen weitere Unterschiede im Bereich des Uncinatus und des superioren longitudinalen Fasciculus (SLF) zeigt. Die nicht dargestellten Trakte (SLF 1, Fasciculus arcuatus) weisen keine signifikanten Differenzen auf. Abbildung adaptiert nach Pretzel et al (2023), mit freundlicher Genehmigung von Frontiers Media, Lausanne.

**Tabelle 6:** Vergleich der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen (FG) und reifgeborenen Kontrollen (RG). p-Werte wurden mittels ANCOVA ermittelt. Kovariaten für Fiber density (FD): Alter und Geschlecht; Kovariaten für Fiber cross-section (FC) und Fiber density and cross-section (FDC): Alter, Geschlecht und intrakranielles Volumen. SLF: Superiorer longitudinaler Fasciculus, n.s.: nicht signifikant.

Trakt	Hemisphäre	FD	FC	FDC
Fasciculus arcuatus	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Cingulum	links	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
Cingulum	rechts	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
SLF 1	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 1	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	rechts	p < 0.01	n.s.	n.s.
SLF 3	links	p = 0.02	n.s.	n.s.
SLF 3	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus uncinatus	links	n.s.	p = 0.03	p < 0.01
Fasciculus uncinatus	rechts	n.s.	n.s.	p = 0.02

### 3.2 Zusätzlicher Einfluss einer postnatalen CMV-Infektion bei Frühgeborenen

Zwischen CMV+ und CMV- ergaben sich im direkten Ganzgehirn-Vergleich keine statistisch signifikanten Differenzen der Fixel-Metriken, unabhängig davon, ob TIV in die Auswertung mit einbezogen wurde oder nicht. Ebenso ergab der Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 7).

Die Ergebnisse der Ganzgehirn-Vergleiche zwischen CMV+ und RG sowie zwischen CMV- und RG zeigten sich im Wesentlichen übereinstimmend mit den Resultaten der Vergleiche zwischen FG und RG.

Spezifisch wurden für CMV+ gegenüber RG mit Geschlecht und Alter als Kovariaten in folgenden Strukturen Unterschiede gefunden:

- FD im Cingulum mit bis zu 40% relativer Reduktion.
- FC zeigte sich in der Pons und den Kleinhirnstielen mit bis zu 15% relativer Reduktion

**Tabelle 7:** Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit (CMV+) und ohne früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus (CMV-). ANCOVA mit Alter und Geschlecht als Kovariaten für Fiber density (FD), Alter, Geschlecht und intrakraniellm Volumen für Fiber cross-section (FC) und Fiber density and cross-section (FDC). SLF: Superiorer longitudinaler Fasciculus

Trakt	Hemisphäre	FD	FC	FDC
Fasciculus arcuatus	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Cingulum	links	n.s.	n.s.	n.s.
Cingulum	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 1	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 1	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 3	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 3	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus uncinatus	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus uncinatus	rechts	n.s.	n.s.	n.s.

verringert.

- FDC zeigte bis zu 40% Reduktion beidseits im Cingulum, im Genu des Corpus Callosum sowie beidseits im inferioren frontal-occipitalen Fasciculus (IFOF).

Die Unterschiede in FC blieben auch nach Hinzunahme von TIV als zusätzlicher Kovariate signifikant, während hierunter bei FD und FDC keine signifikanten Unterschiede mehr gefunden wurden.

Zwischen CMV- und RG ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede in einigen Strukturen, jedoch waren diese sowohl hinsichtlich der räumlichen Ausdehnung als auch im Bezug auf die Effektstärke jeweils geringer ausgeprägt als die Gruppenunterschiede zwischen CMV+ und RG.

- FD zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede
- FC zeigte signifikante Unterschiede von bis zu 15% in der Pons.
- FDC war bis zu 40% reduziert im Cingulum und inferioren fronto-occipitalen Fasciculus (IFOF) beidseits sowie im Genu des Corpus Callosum.

Es wurden keine Fixel mit signifikant erhöhten Metriken gefunden. Nach Hinzunahme von TIV

konnten in keinem Trakt und für keine Metrik mehr signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Abbildung 5 illustriert spezifisch die Gruppenunterschiede von CMV+ und CMV- jeweils im Vergleich mit RG im Bereich des Cerebellums.

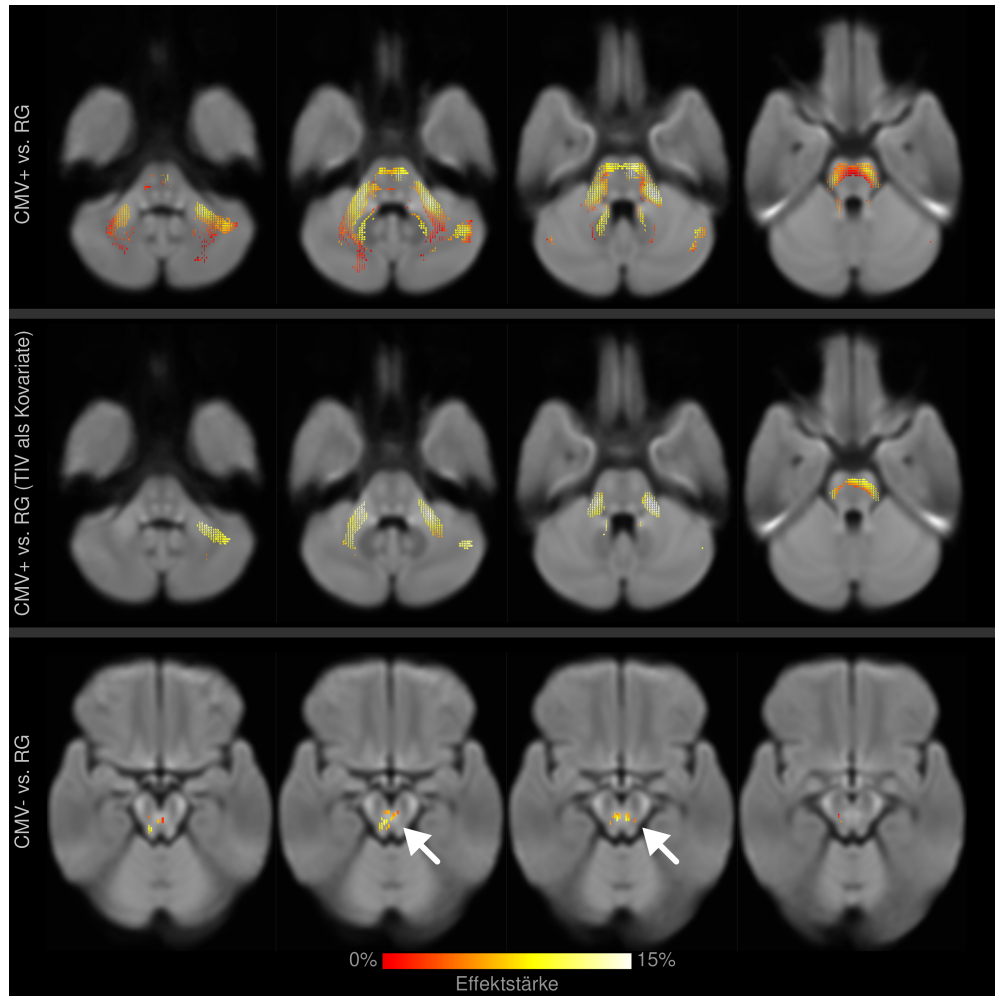
Auch im Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken ergaben sich zwischen CMV+ und RG signifikant verringerte Fixel-Metriken, die über die in der Ganzgehirn-Analyse beobachteten Gruppenunterschiede hinausgingen:

- In FD beidseits im Cingulum, sowie im rechten SLF2.
- FC zeigte sich signifikant reduziert im rechten Fasciculus Arcuatus und im linken SLF2.
- Für FDC wurden signifikant reduzierte Werte beidseits im Cingulum und im Fasciculus uncinatus, sowie im rechten SLF2 gefunden.

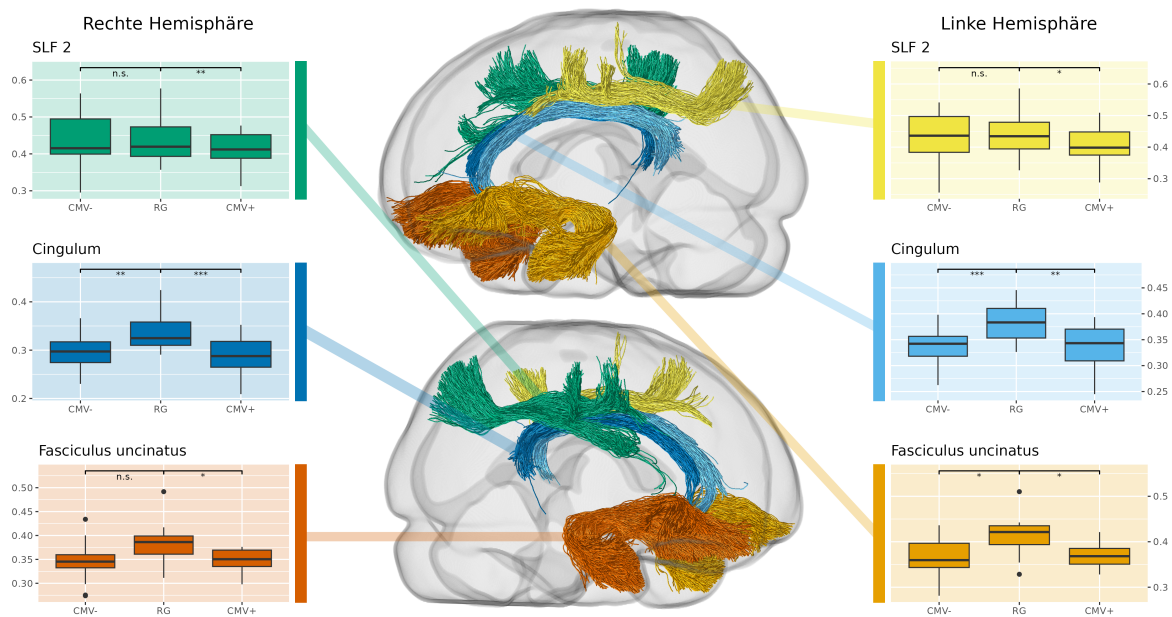
Zwischen CMV- und RG ergaben sich im traktweisen Vergleich der gemittelten Fixel-Metriken ebenso signifikante Unterschiede, analog zum Verhältnis der Ganzgehirn-Analysen der beiden Gruppen jedoch zeigten sich auch hier geringere Differenzen der Mittelwerte:

- In FD im Cingulum beidseits, im rechten SLF2 und dem linken SLF3.
- Für FDC beidseits im Cingulum, sowie im linken Fasciculus uncinatus.

Diese Unterschiede sind in Abbildung 6 illustriert. Tabellen 8 und 9 zeigen sämtliche Testergebnisse dieser Vergleiche.



**Abbildung 5:** Fixel-basierter Ganzgehirn-Vergleich von ehemaligen sehr frühen Frühgeborenen mit (CMV+) und ohne (CMV-) früh-postnataler CMV-Infektion mit reifgeborenen Kontrollen (RG). Dargestellt sind Fixel mit signifikant reduzierter Fiber Cross-Section (FC), gefärbt nach Effektstärke, über dem gruppenspezifischen Template. Der Kontrast des Templates wurde aus den Faserverteilungs-Funktionen errechnet und entspricht so keiner der üblichen strukturellen Kontraste. Oben: Zwischen CMV+ und RG zeigen sich unter Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten ausgedehnte Areale reduzierter FC im Bereich der Pons und der Kleinhirn-Hemisphären, die nach Hinzunahme von intrakraniellm Volumen (TIV) als zusätzlicher Kovariate in Teilen weiterhin signifikante Unterschiede aufweisen (Mitte). Zwischen CMV- und RG zeigen sich nur wesentlich geringer ausgedehnte Unterschiede (Unten, Pfeile), die nach Hinzunahme von intrakraniellm Volumen unterhalb der Signifikanzschwelle liegen. Abbildung adaptiert nach Pretzel et al (2023), mit freundlicher Genehmigung von Frontiers Media, Lausanne.



**Abbildung 6:** Traktweise gemittelte Fiber Density and Cross-Section (FDC) von ehemaligen sehr frühen Frühgeborenen mit (CMV+) und ohne (CMV-) früh-postnataler CMV-Infektion, im Vergleich zu reifgeborenen Kontrollen (RG). Wie bereits im Vergleich sämtlicher Frühgeborener mit RG ergänzt dieser Ansatz die Ganzgehirnanalyse, indem er zusätzliche Gruppenunterschiede im Bereich des Uncinatus und Superioren longitudinalen Fasciculus (SLF) zeigt. Überdies zeigen sich auch in diesem Ansatz eine größere Anzahl signifikant unterschiedlicher Trakte zwischen CMV+ und RG als zwischen CMV- und RG, was nahelegt, dass eine früh-postnatale CMV-Infektion zusätzliche Auswirkungen auf die weiße Substanz hat, die über die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit alleine hinausgeht. Die nicht dargestellten Trakte (SLF 1, Fasciculus arcuatus) weisen weder in CMV+ noch in CMV- signifikante Unterschiede zu RG auf. Abbildung adaptiert nach Pretzel et al (2023), mit freundlicher Genehmigung von Frontiers Media, Lausanne.

**Tabelle 8:** Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus (CMV+) und reifgeborenen Kontrollen (RG). ANCOVA mit Alter und Geschlecht als Kovariaten für Fiber density (FD), Alter, Geschlecht und intrakraniellm Volumen für Fiber cross-section (FC) und Fiber density and cross-section (FDC). SLF: Superiorer longitudinaler Fasciculus

Trakt	Hemisphäre	FD	FC	FDC
Fasciculus arcuatus	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus	rechts	n.s.	p = 0.03	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Cingulum	links	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
Cingulum	rechts	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
SLF 1	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 1	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	links	n.s.	p = 0.02	p = 0.02
SLF 2	rechts	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
SLF 3	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 3	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus uncinatus	links	n.s.	n.s.	p = 0.01
Fasciculus uncinatus	rechts	n.s.	n.s.	p = 0.04

**Tabelle 9:** Vergleich der trakt-gemittelten Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen ohne früh-postnataler Infektion mit Cytomegalievirus (CMV-) und reifgeborenen Kontrollen (RG). ANCOVA mit Alter und Geschlecht als Kovariaten für Fiber density (FD), Alter, Geschlecht und intrakraniellm Volumen für Fiber cross-section (FC) und Fiber density and cross-section (FDC). SLF: Superiorer longitudinaler Fasciculus

Trakt	Hemisphäre	FD	FC	FDC
Fasciculus arcuatus	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	links	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus arcuatus - posteriorer Anteil	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Cingulum	links	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
Cingulum	rechts	p < 0.01	n.s.	p < 0.01
SLF 1	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 1	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	links	n.s.	n.s.	n.s.
SLF 2	rechts	p = 0.04	n.s.	n.s.
SLF 3	links	p = 0.02	n.s.	n.s.
SLF 3	rechts	n.s.	n.s.	n.s.
Fasciculus uncinatus	links	n.s.	n.s.	p = 0.01
Fasciculus uncinatus	rechts	n.s.	n.s.	n.s.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels fixel-basierter Analyse diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung die langfristigen Auswirkungen sehr früher Frühgeburtlichkeit auf die strukturelle Konnektivität der weißen Substanz untersucht. Insbesondere lag der Fokus auf somatischen Korrelaten der in der untersuchten Kohorte vorliegenden leichten kognitiven Einschränkungen, die in zahlreichen Fällen nach Frühgeburtlichkeit beobachtet werden und zunehmend in den Fokus der Forschung und klinischen Versorgung rücken (Twilhaar u. a. 2018). Zusätzlich wurde analysiert, ob eine früh-postnatale Infektion mit humanem Cytomegalie-Virus (CMV) in dieser Kohorte weitere Einflüsse auf die weiße Substanz hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen weitreichende Veränderungen in Strukturen, die mit kognitiven Funktionen assoziiert sind, und sollen im Folgenden näher diskutiert werden.

### 4.1 Studienkohorte

Da für die Studienkohorte ausschließlich Frühgeborene rekrutiert wurden, die in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen geboren wurden, lagen über die Probanden umfängliche klinische Daten vor. Auf diese Weise konnte der peri- und postnatale Verlauf detailliert charakterisiert werden, und so eine homogene Gruppe ehemaliger sehr früher Frühgeborener (FG) zusammengestellt werden.

Diese Kohorte aus insgesamt 36 Probanden weist ein kleines, aber statistisch signifikantes Defizit in der kognitiven Leistung auf (Tabelle 4). Diese Beobachtung deckt sich mit Untersuchungen in ähnlichen Kohorten, und wurde bereits in zwei Veröffentlichungen diskutiert (Bevot u. a. 2012) (Brecht u. a. 2015). Gleichzeitig besteht bei den Probanden nur ein minimales Defizit der motorischen Funktionen. In dieser Kombination ermöglicht die vorliegende Kohorte eine aussagekräftige Untersuchung der eingangs erläuterten Fragestellung nach den Korrelaten der bei ehemaligen Frühgeborenen häufig beobachteten milden kognitiven Einschränkungen. Lägen zusätzlich motorische Einschränkungen vor, müsste bei Auffälligkeiten der strukturellen Konnektivität stets differenziert werden, ob diese eher kognitive oder motorische Leistungen beeinträchtigen. Zu-

sätzlich könnten Veränderungen motorischer Areale subtilere Auffälligkeiten in kognitiven Netzwerken überlagern und zu einer verringerten Sensitivität der Untersuchung führen. In der vorliegenden Kohorte sind solche Einflüsse aufgrund der fehlenden motorischen Einschränkung jedoch ausgeschlossen, so dass eine umfassende Analyse hinsichtlich der Fragestellung möglich ist.

Die Gruppendifferenz im Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Tabelle 4) ergab sich aus der Struktur der Antworten auf die öffentlichen Aufrufe, mittels derer gesunde Kontrollprobanden rekrutiert wurden. Eine spezifische Ursache hierfür ist nicht eindeutig zu fassen. Nachdem die Kontrollprobanden jedoch signifikant jünger als die ehemaligen Frühgeborenen sind, erscheint die mit zunehmendem Alter schwindende Motivationskraft der Eltern bei gleichzeitig noch gering ausgeprägter Einsicht der angesprochenen Zielgruppe in den gesamtgesellschaftlichen Nutzen einer Studienteilnahme naheliegend. Auf eine Auswahl der Kontrollprobanden, die den Altersunterschied hätte verringern können, wurde verzichtet, um die statistische Power der Analysen zu maximieren. Der Altersunterschied der Vergleichsgruppen wurde jedoch berücksichtigt, indem in sämtlichen Auswertungen das Alter als Kovariate mit einbezogen wurde, um statistische Artefakte auf diese Weise so weit als möglich zu verhindern.

Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit zusätzlich behandelten Frage nach Auswirkungen einer früh-postnatalen CMV-Infektion wurde durch direkt postnatale und im Anschluss wiederholt durchgeführte Screenings der Zeitpunkt der Serokonversion eng auf die früh-postnatale Phase eingegrenzt. Insbesondere eine konnatale Infektion, die mit deutlich schwereren Verläufen assoziiert ist und so zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätte, konnte auf diese Weise ausgeschlossen werden, so dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spezifisch auf Einflüsse einer postnatalen Infektion beziehen.

Zwischen CMV+ und CMV- bestehen keine Unterschiede der demografischen Daten (Tabelle 5). Dies deckt sich mit den klinischen Beobachtungen, die nur subtile Unterschiede der Gruppen aufweisen (Bevot u. a. 2012) (Brecht u. a. 2015). Analog zur obigen Argumentation bezüglich der fehlenden motorischen Einschränkung führen diese geringen Gruppenunterschiede auch in diesem Fall dazu, dass ein Gruppenvergleich spezifisch Unterschiede aufgrund der postnatalen CMV-Infektion zutage fördern kann, während weitere Störfaktoren so weit als möglich ausge-

geschlossen werden oder in den Hintergrund treten.

## **4.2 Der langfristige Effekt von Frühgeburtlichkeit auf die strukturelle Konnektivität der weißen Substanz**

In der fixel-basierten Analyse zeigen sich deutliche Differenzen in der strukturellen Konnektivität der weißen Substanz bei ehemaligen Frühgeborenen (FG) im Vergleich zu den reifgeborenen Kontrollen (RG). Bei der Detektion der Unterschiede ergänzen sich die beiden durchgeführten Ansätze: Die Ganzgehirn-Analyse detektiert Gruppenunterschiede über die gesamte weiße Substanz hinweg ohne Beschränkung auf im Vorhinein festgelegte Regions of Interest (Abbildung 3), als solche gewährt sie einen Überblick über die am stärksten betroffenen Strukturen unabhängig von einer passenden Auswahl der Untersuchungsbereiche. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer verringerten Sensitivität aufgrund der notwendigen strikten Korrektur für multiples Testen. Dieser Nachteil wird durch die im Anschluss durchgeführte Analyse trakt-gemittelter Fixel-Metriken ausgeglichen, die auf wenige vorausgewählte Trakte beschränkt ist, innerhalb dieser jedoch subtilere Unterschiede erfassen kann, da lediglich für die Anzahl der untersuchten Trakte statt für die gesamte Anzahl untersuchter Fixel korrigiert werden muss. Auf diese Weise kommen Unterschiede in Strukturen zum Vorschein, die in der Ganzgehirn-Analyse unauffällig erschienen waren (Abbildung 4 sowie 6), so dass in der Zusammenschau der beiden Ansätze eine umfassende Charakterisierung sämtlicher Gruppenunterschiede möglich ist.

Sämtlichen betroffenen Strukturen, also dem Cingulum, Fasciculus uncinatus und dem SLF, sowie in geringerem Maße Genu des Corpus Callosum sowie dem inferioren fronto-occipitalen Fasciculus (IFOF), ist gemeinsam, dass sie mit kognitiven Funktionen assoziiert sind. Gleichzeitig finden sich in den hauptsächlich mit motorischer Funktion assoziierten Trakten, allen voran dem Corticospinalen Trakt (CST), keinerlei Auffälligkeiten. Dies stimmt in hohem Maße überein mit den klinischen Charakteristika der Studienkohorte, die sich ebenfalls durch ein kognitives Defizit bei gleichzeitig erhaltener motorischer Funktion auszeichnet. Dies zeugt von der Validität der verwendeten Analysemethode – Auffälligkeiten in motorischen Arealen in Abwesenheit von klinischen Defiziten hätten in starkem Kontrast gestanden zu einer Reihe von Arbeiten, die

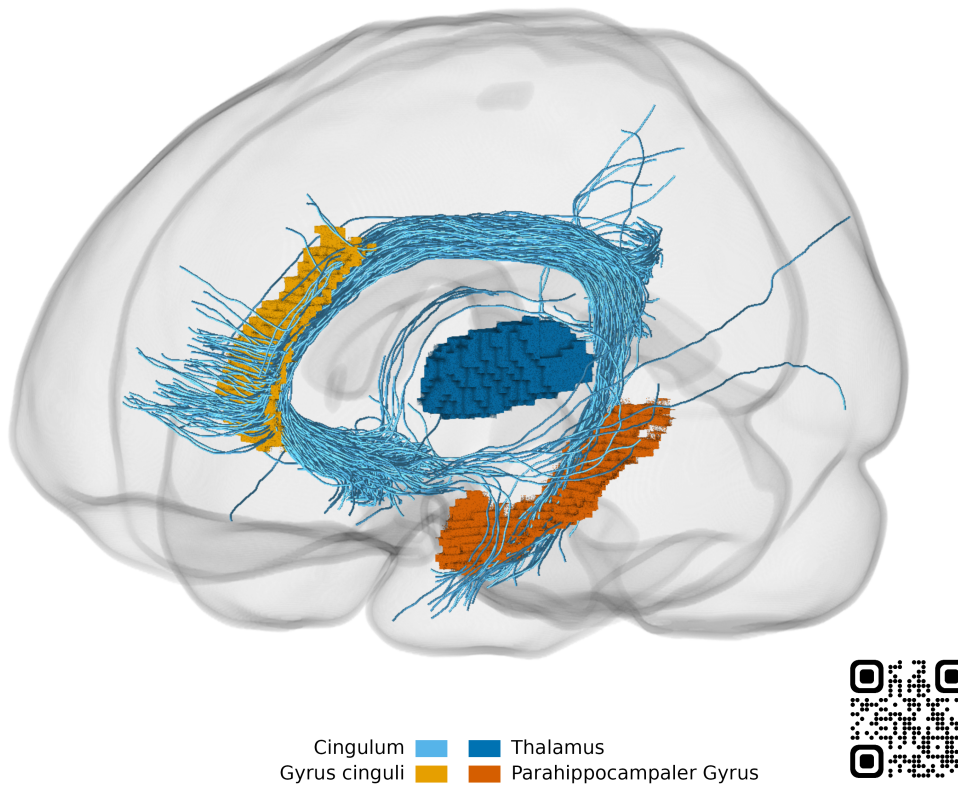
bei motorischen Defiziten sowohl aufgrund disseminierter Schädigungen als auch aufgrund von fokalen Läsionen eine korrelierende Beeinträchtigung der motorischen Bahnen feststellten, und ebenso in Abwesenheit motorischer Einschränkungen keine Veränderungen der Fixel-Metriken in motorischen Trakten beobachteten (Pretzel u. a. 2022)(Dhollander, Clemente, u. a. 2021).

Vor allem aber legen diese Ergebnisse nahe, dass die beobachteten kognitiven Defizite der Studienkohorte auf Veränderungen einzelner Anteile der weißen Substanz zurückgehen, die als Residuum der Frühgeburtlichkeit zurückbleiben. Die fixel-basierte Analyse stellt mit den drei Metriken FD, FC und FDC komplementäre Maße bereit, um diese Veränderungen zu quantifizieren. Hierbei ist insbesondere FDC ausschlaggebend, da es als Produkt von FD und FC Veränderungen dieser beiden Metriken gemeinsam abbildet und somit ein sensitives Maß der Veränderungen insgesamt darstellt. Aus diesem Grund werden im Folgenden zunächst Strukturen mit signifikanten Veränderungen in FDC besprochen, allen voran das Cingulum, während auf die Verteilung der weiteren Metriken in einem späteren Abschnitt eingegangen wird.

#### **4.2.1 Veränderungen im Cingulum und deren Zusammenhang mit bisherigen Ergebnissen**

Im Cingulum beider Hemisphären zeigen sich in sämtlichen Metriken zwischen FG und RG die deutlichsten Unterschiede der strukturellen Konnektivität. Insbesondere nach Einschluss des intrakraniellen Volumens als zusätzliche Kovariate werden hier weiterhin signifikante Unterschiede gefunden, während die Auffälligkeiten in den restlichen Strukturen größtenteils unter die statistische Signifikanzschwelle fallen. Dies deutet darauf hin, dass die Beeinträchtigung des Cingulums über lediglich durch TIV-Gruppenunterschiede erklärbare Effekte hinaus geht. Aus diesem Grund sollen im Folgenden die Implikationen dieser Funde spezifischer diskutiert werden.

Die Unterschiede zeigten sich insbesondere in FD und FDC, während in der Ganzgehirn-Analyse für FC nur eine geringe Effektstärke beobachtet wurde, und in der Traktanalyse in FC keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden. Dieser Umstand spricht dafür, dass diese Beobachtungen hauptsächlich auf eine Änderung des intra-axonalen Volumens zurückzuführen sind, das im Modell der fixel-basierten Analyse die Grundlage für die Berechnung von FD ist (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Eine makroskopische Änderung des Durchmessers der gesamten



**Abbildung 7:** Das Cingulum (blaue Fasern) verbindet als eine der zentralen Faserbahnen des Gehirns kortikale Regionen unter anderem des präfrontalen Kortex (Gyrus cinguli, gelb), des parietalen Kortex (parahippocampaler Gyrus, orange) und des Zwischenhirns (Thalamus, dunkelblau). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass nach Frühgeburtlichkeit im Cingulum eine eingeschränkte Fähigkeit zur Informationsweiterleitung vorliegt. Angesichts dessen zentraler, verbindender Rolle erscheint es plausibel, dass dies ein Korrelat der klinisch beobachteten kognitiven Leistungseinschränkung der Studienkohorte ist. Die Abbildung entstammt den für diese Arbeit verwendeten Daten: der Verlauf der Faserbahnen entspricht der Ganzgehirn-Traktografie, die Regionen dem registrierten SRI24-Atlas. Das Cingulum ist hier exemplarisch nur linkshemisphärisch und vor Bereinigung aberranter Streamlines abgebildet (vgl. Abbildung 2 mit Darstellung des bereinigten Faserverlaufs), um einerseits mittels des gesamten Faserverlaufs die Verbindungen zu den abgebildeten Arealen zu verdeutlichen, und andererseits die Effektivität des verwendeten Bereinigungs-Algorithmus zu illustrieren. Diese Abbildung kann als 3D-Animation unter <https://youtu.be/iI3gPq5S8Hc> oder über den abgebildeten QR-Code aufgerufen werden.

Faserbahn würde sich hingegen in einer Änderung von FC ausdrücken, scheint hier also nicht ursächlich zu sein. Somit liegt ein Verlust von intra-axonalem Volumen nahe, beispielsweise durch Gliose des umgebenden Gewebes.

Dem biologischen Modell, das der fixel-basierten Analyse zugrunde liegt, weiter folgend, lässt sich hiermit für das Cingulum beidseits der Schluss ziehen, dass eine Einschränkung der Fähigkeit, Informationen weiterzuleiten, vorliegt (D. A. Raffelt u. a. 2017). Hierbei ergibt sich ein beachtenswerter Zusammenhang zu einer vorherigen, auf funktioneller MRT (fMRT) aufbauenden Studie, in der während der Bearbeitung der Testaufgaben höhere Aktivierungs-Niveaus im anterioren Gyrus cinguli festgestellt wurden (Dorn u. a. 2014). Basierend auf der Interpretation des Modells der funktionellen MRT-Messungen, wurde diese Beobachtung als erhöhte kognitive Arbeit gewertet, die für die Probanden zur Erfüllung der Testaufgaben notwendig war.

Gemeinsam führen diese beiden Beobachtungen, die über der gleichen Patientenkohorte erhoben wurden, zu einer zusammenhängenden Erklärung. Das Cingulum besteht zu einem großen Anteil aus efferenten Fasern des Gyrus cinguli (Bubb, Metzler-Baddeley, und Aggleton 2018). Wenn nun diese efferenten Fasern nur in reduziertem Ausmaß Informationen weiterleiten können, wie die reduzierte FDC nahelegt, erscheint die Schlussfolgerung plausibel, dass in den Neuronen des Gyrus cinguli erhöhte Arbeit notwendig ist, um den gewünschten Effekt in den Zielregionen zu erreichen, was sich wiederum in erhöhtem Energieverbrauch und somit erhöhtem BOLD-Kontrast im fMRT ausdrückt. Das beobachtete erhöhte Aktivierungs-Niveau wäre also ein kompensatorischer Mechanismus, um die aufgrund der Frühgeburtlichkeit reduzierte Kapazität zum Informations-Transfer in den efferenten Fasern des Cingulums zu überwinden.

Die Ergebnisse eingeschränkter struktureller Konnektivität innerhalb des Cingulums legen darüber hinaus auch einen ursächlichen Zusammenhang mit den klinisch beobachteten kognitiven Defiziten ehemaliger sehr früher Frühgeborener nahe. Insbesondere hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses zeigen sich in vielen Übersichtsarbeiten langfristig bestehende Defizite in betroffenen Personen (Schneider u. a. 2014) (Nosarti und Froudust-Walsh 2016). Im aktuellen Verständnis der biologisch-anatomischen Korrelate und Lokalisationen dieser Funktionen nimmt das Cingulum eine zentrale Rolle ein als Verbindungselement zwischen Strukturen des frontalen und des pa-

rietalen Cortex sowie dem Hippocampus (Catani, Dell'acqua, und Thiebaut de Schotten 2013) (Bubb, Metzler-Baddeley, und Aggleton 2018), die in der Interaktion in ihrer Gesamtheit komplexe Funktionen ermöglichen (D'Esposito 2007) (Catani, Dell'acqua, und Thiebaut de Schotten 2013). Zahlreiche Untersuchungen konnten in diversen bildgebenden Methoden Zusammenhänge zwischen Defiziten der Struktur und Defiziten in kognitiven Domänen wie Gedächtnis und Lernen aufzeigen (Caldinelli u. a. 2017). Die vorliegende Arbeit liefert hier einen weiteren Hinweis auf die essentielle Rolle des Cingulums in der Genese dieser Defizite, ermöglicht gleichzeitig aber auf Grundlage der Analysemethode und des zugrundeliegenden biologischen Modells eine spezifischere Möglichkeit, die ursächlichen Prozesse zu beschreiben. Zudem zeigt sie, dass auch in Abwesenheit von makroskopischen strukturellen Auffälligkeiten Veränderungen der Mikrostruktur auftreten, die die klinische Präsentation der betroffenen Kinder erklären können.

#### **4.2.2 Weitere betroffene Trakte mit Assoziation zu kognitiven Funktionen**

Neben dem Cingulum finden sich weitere betroffene Trakte, die allesamt mit kognitiven Funktionen assoziiert sind.

Im Vergleich der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zeigen sich beidseits Anteile des superiores longitudinalen Fasciculus (SLF) betroffen. Dieser aus mehreren distinkten Anteilen zusammengesetzte Trakt verbindet frontale und posteriore kortikale Areale (Kljajevic 2014) und erfüllt somit, wie auch das Cingulum, eine zentrale Rolle im Hinblick auf Lernen (Nosarti und Froudust-Walsh 2016). Hier ergibt sich eine Assoziation zu vorbeschriebenen Lerndefiziten, die in vielen Untersuchungen ehemaliger Frühgeborener beschrieben werden (Wallois, Routier, und Bourel-Ponchel 2020) und somit einen ursächlichen Zusammenhang nahelegen.

Ebenso findet sich in den Ergebnissen eine Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf den Fasciculus uncinatus, dem eine Rolle in der Produktion und Rezeption von Sprache zugeschrieben wird (Kljajevic 2014). Unterstützt wird eine Einschränkung der für rezeptive und produktive Sprache zentralen Strukturen durch eine frühere Untersuchung über diese Kohorte, in der Veränderungen der funktionellen Aktivierungen im Sprachnetzwerk, insbesondere des superiores temporalen Gyrus und dessen intra- und interhemisphärischen Verbindungen gefunden wurde (Wilke u. a.

2014). Im Gegensatz zu den vorbeschriebenen Zusammenhängen im Bereich des Cingulums besteht zwischen diesen Ergebnissen keine eindeutige Struktur-Funktions-Beziehung. Auch über die verwendete Kohorte hinaus zeichnen Forschungsergebnisse ein komplexes Bild der Funktion des Fasciculus uncinatus, so hat beispielsweise eine Läsion oder Resektion dieses Traktes nicht zwingend eine Einschränkung des Sprachvermögens zur Folge (Kljajevic 2014). Gemeinsam jedoch deuten die Ergebnisse über der aktuellen Kohorte auf weitergehende Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf das Sprachnetzwerk hin, was im Einklang mit klinisch beobachteten Defiziten ehemaliger Frühgeborener in dieser Domäne steht (Putnick u. a. 2017) (Wallois, Routier, und Bourel-Ponchel 2020).

Auch die Ganzgehirn-Analyse zeigt neben dem Cingulum weitere von Frühgeburtlichkeit langfristig betroffene Strukturen auf, so etwa die Capsula extrema, für die angesichts ihrer Assoziation mit Sprachverständnis ähnliche Überlegungen gelten wie für den Fasciculus Uncinatus (Kljajevic 2014). Ebenso finden sich Veränderungen im Bereich des ventralen Corpus Callosum, spezifisch des Genu, und der Forceps minor, die als Kommissurfasern interhemisphärische Verbindungen frontaler Kortexanteile bilden (Fabri u. a. 2014). Auch hier finden sich in der Literatur Beziehungen zu unterschiedlichen Funktionen, so etwa visuomotorischer Koordination, jedoch auch zu Zusammenhängen zu der im frontalen Kortex vermittelten Koordination von Motorik (Fabri u. a. 2014), nachdem die Resektion von Anteilen des Genu zu Einschränkungen der motorischen Funktion führte (Caillé u. a. 2005). Eine daraus resultierende mögliche milde Einschränkung der bimanualen Koordination lässt sich in dieser Arbeit allerdings nicht nachverfolgen, da das ursprüngliche Studiendesign mit dem binamual fine motor function test ein Werkzeug verwendet, das spezifisch für die Beurteilung der Feinmotorik von Kindern mit Zerebralparese entwickelt wurde und somit zur Differenzierung feiner Unterschiede der Motorik bei nicht von Zerebralparese betroffenen Kindern nicht geeignet ist (Beckung und Hagberg 2002).

Generell gilt jedoch, dass sämtliche Funde außerhalb des Cingulums mit Zurückhaltung interpretiert werden sollten. Zwar liefern sie Hinweise, dass in den betroffenen Strukturen ein Einfluss von Frühgeburtlichkeit vorliegen könnte, gleichzeitig jedoch verbleiben nach Miteinbezug des intrakraniellen Volumens (total intracranial volume, TIV) als zusätzlicher Kovariate, wie es für

eine fixel-basierte Analyse empfohlen wird (Dhollander, Clemente, u. a. 2021), nur noch wenige statistisch signifikant unterschiedliche Fixel. Dies deutet darauf hin, dass hier ein Confound durch Gruppenunterschiede im intrakraniellen Volumen vorliegt, der einen Teil der Auffälligkeiten statistisch bedingt und somit die klinische Aussagekraft schmälert. Gleichzeitig jedoch ist die in der vorliegenden Kohorte bestehende systematische Gruppendifferenz in TIV kein zufälliges Ereignis, sondern lässt sich durch die vorbekannte Assoziation von Frühgeburtlichkeit und TIV erklären (Ment u. a. 2009), so dass durch den Einbezug von TIV eine implizite Gruppenkodierung vorliegt, die so zu einem systematisch unterschätzten Signifikanzniveau der gefundenen Unterschiede geführt haben könnte. Die Relevanz der Unterschiede hingegen, die nach Einbezug von TIV weiterhin oberhalb der statistischen Signifikanzschwelle verbleiben, hier also insbesondere das Cingulum, wird durch diese Überlegungen im Gegenteil eher verstärkt: selbst nach Einbezug einer unvermeidlich gruppenkodierenden Kovariate verbleiben sie weiterhin statistisch signifikant, was umso mehr die tatsächliche Gruppendifferenz betont.

### **4.3 Kontext zu bisherig publizierten Arbeiten**

In der bisherigen Literatur finden sich nur wenige Publikationen, die auf eine vergleichbare Fragestellung wie in der vorliegenden Arbeit abzielen.

Zu erwähnen ist zunächst eine Arbeit, in der etwa 130 ehemalige Frühgeborene zu mehreren Zeitpunkten im Kindes- und frühen Jugendalter ebenfalls mittels fixel-basierter Analyse auf Veränderungen der strukturellen Konnektivität untersucht wurden (Kelly u. a. 2020). Hier zeigten sich Gruppenunterschiede im Corpus Callosum, inferioren fronto-occipitalen Fasciculus, Fornix und im Cingulum, insgesamt in etwas höherem Ausmaß als in den vorliegenden Ergebnissen. Die Teilnehmer dieser Studie weisen jedoch im Vergleich einen deutlich höheren Anteil makrostruktureller Auffälligkeiten auf, so dass insgesamt von einer höheren Symptomlast und schwereren Verläufen auszugehen ist und somit nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Probandengruppen besteht. Insbesondere wurde in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß makrostruktureller Auffälligkeiten und den späteren Auswirkungen auf Fixel-Metriken beobachtet, was im Einklang steht mit den vorliegenden, etwas milder ausgeprägten Veränderungen der

Fixel-Metriken angesichts der makrostrukturell unauffälligen Befunde.

Vor allem aber zeigt sich in der referenzierten Studie, dass nach Einbezug des intrakraniellen Volumens (TIV) als Kovariate lediglich noch kurzstreckige Anteile des corticospinalen Traktes Gruppenunterschiede aufweisen. Dies zeugt von der Notwendigkeit in der vorliegenden Arbeit, Ergebnisse sowohl mit als auch ohne Einbezug von TIV zu diskutieren, um die Vergleichbarkeit mit früheren Publikationen zu gewährleisten. Insbesondere aber unterstreicht diese Tatsache die Unterschiede der Ergebnisse, bei denen Kelly et al. in ihrer klinisch stärker betroffenen Kohorte die größten Auswirkungen auf Fixel-Metriken vor allem in motorischen Faserbahnen finden, während in der vorliegenden Arbeit auf Grundlage einer motorisch weit weniger eingeschränkten Kohorte überwiegend Anteil der kognitiven Faserbahnen betroffen sind. Insgesamt stellt also Kelly u. a. (2020) den longitudinalen Verlauf der strukturellen Konnektivität klinisch, insbesondere motorisch, stärker eingeschränkter Kinder dar, während die vorliegende Arbeit untersucht, in wie weit auch bei Probanden mit nur milden kognitiven Defiziten und motorisch unauffälligen Befunden dennoch Unterschiede der strukturellen Konnektivität in mit kognitiven Funktionen assoziierten Faserbahnen nachweisbar sind.

Gleichzeitig ergänzt unsere Arbeit diese Ergebnisse um die Erkenntnis, dass auch bei nur geringfügigen Auffälligkeiten in der MRT durch fortschrittliche fixel-basierte Analyse Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit mit Bezug zur klinischen Präsentation gefunden werden können, dass diese also nicht nur auf Kohorten mit makroskopischen Auffälligkeiten beschränkt sind.

In einer weiteren Arbeit untersuchte eine australische Forschergruppe 55 Frühgeborene zum errechneten Geburtstermin mittels MRT-Bildgebung mit anschließender fixel-basierter Analyse (Pannek u. a. 2018). Ähnlich zur vorliegenden Arbeit wiesen alle Probanden keine oder nur milde Auffälligkeiten in der strukturellen MRT-Bildgebung auf. Es zeigten sich Unterschiede im Vergleich zu reifgeborenen Neugeborenen vor allem im Bereich des Corpus Callosum, bei nur gering ausgeprägten zusätzlichen Auffälligkeiten in weiteren Strukturen wie dem Cingulum oder dem Kleinhirn. Die vorliegende, bei älteren Kindern im Schulalter durchgeführte Untersuchung findet im Gegensatz dazu deutlich mehr und ausgeprägter betroffene Strukturen, insbesondere größere Unterschiede im Cingulum beider Hemisphären. Als Erklärung dieser Unterschiede erscheint

insbesondere die Reifung der weißen Substanz naheliegend, deren Geschwindigkeit sich in einzelnen Strukturen deutlich unterscheidet. Allgemein scheint das Prinzip zugrunde zu liegen, dass Kommissur- und Projektionsfasern rascher reifen, während dies in intrahemisphärischen Assoziationsfasern erst später geschieht (Lebel, Treit, und Beaulieu 2019), das Cingulum als eine der prominentesten Assoziationsbahnen ist also zum Zeitpunkt der Frühgeburtlichkeit unreifer als Kommissur- und Projektionsfasern. Die durch die Frühgeburtlichkeit ausgelösten schädlichen Einflüsse auf die Reifung stören somit die Entwicklung des Cingulums in einem früheren Stadium. Unter der Annahme, dass eine verzögerte Reifung stattfindet, die jedoch schließlich das gleiche Ausmaß wie bei nicht betroffenen Kindern erreicht, ist zusätzlich denkbar, dass durch die physiologisch langsamere Reifung des Cingulums noch eine spätere Aufhol-Reifung stattfindet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung jedoch noch nicht ausreichend fortgeschritten war, so dass noch statistisch signifikante Unterschiede bestanden, die im weiteren Verlauf der Entwicklung aufgeholt werden könnten.

#### **4.4 Zusätzlicher Einfluss einer CMV-Infektion auf die strukturelle Konnektivität**

Als weitere Fragestellung der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, in wie weit eine früh-postnatale Infektion mit humanem Cytomegalievirus (CMV) Auswirkungen auf die strukturelle Konnektivität der weißen Substanz hat.

Hierzu ist zunächst festzustellen, dass im direkten Vergleich der Fixel-Metriken zwischen ehemaligen Frühgeborenen mit (CMV+) und ohne (CMV-) früh-postnataler CMV-Infektion kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, unabhängig von der Metrik, den in den statistischen Methoden verwendeten Kovariaten, oder der Untersuchungsform (Ganzgehirnanalyse oder Untersuchung der traktweise gemittelten Werte). Zwar gelten auch hier die oben ausgeführten Überlegungen hinsichtlich des Einflusses des systematischen Unterschieds des intrakraniellen Volumens, allerdings liegt auch ohne diesen Einbezug keinerlei signifikante Differenz zwischen CMV+ und CMV- vor, so dass die Ergebnisse insgesamt einen deutlichen negativen Effekt einer früh-postnatalen CMV-Infektion auf die strukturelle Konnektivität sehr früher

Frühgeborener unwahrscheinlich erscheinen lassen.

In den getrennten Analysen von CMV+ und CMV- gegenüber den reifgeborenen Kontrollen (RG) zeigen sich jedoch wiederum signifikante Gruppenunterschiede (Abbildungen 5 und 6). In deren näherer Betrachtung ergeben sich zwei relevante und diskussionswürdige Aspekte.

Einerseits stimmt die Verteilung der in den getrennten Analysen festgestellten Gruppenunterschiede in wesentlichen Teilen überein mit dem Vergleich zwischen sämtlichen Frühgeborenen und den reifgeborenen Kontrollen. Dies spricht für die Belastbarkeit der dort festgestellten Ergebnisse – hätten sich in den nach CMV getrennten Analysen ausgeprägte Differenzen der Analysen aufgezeigt, hätte dies in starkem Missverhältnis gestanden zu den in hohem Maße übereinstimmenden klinischen Merkmalen von CMV+ und CMV-.

Wesentlich relevanter allerdings ist die Tatsache, dass bei näherer Betrachtung zwischen den getrennten Ganzgehirn-Analysen von CMV+ und CMV- gegenüber RG subtile, qualitative Differenzen im Hinblick auf die räumliche Ausdehnung und Effektstärken bestehen – diese sind zwischen CMV+ und RG jeweils deutlich ausgeprägter als zwischen CMV- und RG (Abbildung 5). Ebenso findet sich in der Analyse der traktweise gemittelten Werte zwischen CMV+ und RG eine höhere Anzahl von Trakten mit signifikant differierenden mittleren Fixel-Metriken als in CMV- gegenüber RG (Abbildung 6). Auch wenn also im direkten Vergleich Auswirkungen einer frühpostnatalen CMV-Infektion statistisch nicht fassbar sind, erscheint es dennoch so, als lasse sich qualitativ ein Effekt einer solchen Infektion beobachten.

Übereinstimmend hiermit wurde eine ähnliche Verteilung von Unterschieden in der bereits angesprochenen, auf funktioneller MRT über der gleichen Kohorte basierenden Arbeit beobachtet (Dorn u. a. 2014). Auch dort zeigten sich die Unterschiede in kortikalen Aktivierungsmustern während der Versuchsaufgaben zwischen CMV+ und RG stärker ausgeprägt, während sie zwischen CMV- und RG nur in geringerem Maße oder gar nicht mehr zu beobachten waren. Daraus wurde ebenfalls geschlussfolgert, dass die zusätzliche Infektion mit CMV zwar keine statistisch belastbar festzustellenden zusätzlichen Veränderung der Aktivierungsmuster verursacht, sich jedoch qualitativ deutliche Hinweise auf solche Effekte zeigen.

In Zusammenschau der beiden Arbeiten ergibt sich also die Tatsache, dass durch eine früh-postnatale Infektion mit CMV auch bei im direkten Vergleich nur geringen statistischen Unterschieden dennoch eine Veränderung des Schädigungsmusters auf struktureller Ebene hervorgerufen wird. Dies stimmt überein mit den leichten, aber messbaren negativen Einflüssen auf die kognitive Leistung, die sich nach solch einer Infektion ergeben (Bevot u. a. 2012). Zwar können die vorliegenden Ergebnisse aufgrund ihrer Subtilität keine spezifische, für diese kognitive Einschränkung verantwortliche Struktur in der weißen Substanz identifizieren, sofern solch ein direkter Zusammenhang überhaupt besteht. Es bleibt aber die Schlussfolgerung, dass eine früh-postnatale CMV-Infektion einen beobachtbaren Einfluss auf die langfristige strukturelle Konnektivität der weißen Substanz mit sich bringt, die aller Wahrscheinlichkeit nach einen relevanten Einfluss auf die damit verbundenen Defizite der kognitiven Leistungsfähigkeit hat. Wäre es möglich, solche eindeutigen Struktur-Funktions-Beziehungen in zukünftigen Arbeiten herauszuarbeiten, könnte sich hieraus ein Ansatz entwickeln lassen, die Defizite im Rahmen von Rehabilitation oder Frühförderung abzumildern.

Die besondere Bedeutung dieser Ergebnisse ergibt sich zudem aus der Tatsache, dass mit Pasteurisierung von Muttermilch eine wirksame präventive Methode zur Verfügung steht, die die Übertragung von CMV von der Mutter auf sehr frühe Frühgeborene wirksam unterbinden kann (Hamprrecht u. a. 2004). Zwar führt die Pasteurisierung von Muttermilch zum Verlust von Nährstoffen in der Muttermilch (Hamprrecht u. a. 2004), so dass die Einführung einer solchen Maßnahme nicht leichtfertig erfolgen sollte, dennoch liefern die hier ausgeführten Ergebnisse ein gewichtiges zusätzliches Argument für eine flächendeckende Einführung solcher Maßnahmen in der Routineversorgung sehr früher Frühgeborener.

#### **4.5 Verteilung und biologische Interpretation der unterschiedlichen Fixel-Metriken**

In der bisherigen Diskussion der Ergebnisse wurde allgemein von Veränderungen der Fixel-Metriken gesprochen, wobei stets auf FDC Bezug genommen wurde, ohne jedoch auf die Verteilungen und Bedeutungen der einzelnen Metriken spezifisch einzugehen. Dies liegt hauptsächlich

darin begründet, dass die Methode der Fixel-basierten Analyse mit FDC einen Wert bereitstellt, der als Produkt von FD und FC sowohl mikroskopische als auch makroskopische Eigenschaften der weißen Substanz beschreibt und somit auch geringe Veränderungen statistisch sensitiv darstellen kann (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Grundlage der Fokussierung der bisherigen Diskussion auf FDC ist also deren kombinierte Aussagekraft hinsichtlich der Eigenschaften, die von FBA erfasst werden, und die daraus resultierende umfassende Bedeutung hinsichtlich der zugrundeliegenden Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

In der Betrachtung der Verteilungsmuster von FD und FC fällt auf, dass signifikante Gruppenunterschiede von FD überwiegend dort auftreten, wo FDC ebenfalls signifikante Unterschiede aufweist. Dies deutet darauf hin, dass die besprochenen Ergebnisse zu großen Teilen durch Veränderungen der Mikrostruktur, wie sie durch FD abgebildet werden, bedingt sind – ein Umstand, der in ähnlicher Form bereits in früheren Arbeiten beobachtet wurde (Pannek u. a. 2018). FC hingegen zeigt großflächige signifikante Unterschiede in Bereichen des Kleinhirns und der Kleinhirnstiele, die auf makrostrukturelle Veränderungen dieser Bereiche hindeuten, allerdings aufgrund der fehlenden Signifikanz nach Hinzunahme von TIV als Kovariate nur im Rahmen der bereits besprochenen eingeschränkten Aussagekraft dieser Ergebnisse. Insgesamt zeigt dieser Umstand die komplementären Eigenschaften der fixel-basierten Metriken, die in der Lage sind, die durch FDC insgesamt gemessenen Veränderungen der weißen Substanz und des damit einhergehenden Verlusts an Kapazität zur Informationsweiterleitung näher zu charakterisieren.

Über diese Überlegungen hinausgehende Rückschlüsse auf die biologischen Korrelate der insgesamt dargelegten Ergebnisse ist derzeit noch nicht möglich, da bislang noch keine verlässlichen Daten vorliegen, in denen ein direkter Zusammenhang von fixel-basierten Metriken mit histologischen Grundlagen untersucht wurde (Dhollander, Clemente, u. a. 2021). Die komplexen Vorgänge, die durch Frühgeburtlichkeit betroffen sind und hierdurch tiefgreifend gestört werden (Volpe 2019), entziehen sich letztendlich der umfassenden Beurteilung durch die lediglich drei durch FBA bereitgestellten Metriken. Ähnlich zu bisherigen Arbeiten, die unter großem Aufwand Zusammenhänge zwischen bislang insbesondere präklinisch verwendeten MRT-basierten Metriken und histologischen Parametern untersuchen (Drobyshevsky u. a. 2023), wären auch für

fixel-basierte Metriken entsprechende Korrelationsanalysen notwendig, um weitergehend charakterisieren zu können, welche spezifischen Pathomechanismen den beobachteten Veränderungen der weißen Substanz zugrunde liegen.

#### **4.6 Limitationen der Untersuchung**

Eine Einschränkung der vorliegenden Arbeit liegt im systematischen Altersunterschied der untersuchten Gruppen – RG sind signifikant jünger als FG (Tabelle 4). Dies ist vermutlich dem Rekrutierungsprozess geschuldet, der sich über öffentliche Aufrufe hauptsächlich an Eltern richtete, die bei jüngeren Kindern in höherem Maße die Motivation zur Studienteilnahme herbeiführen konnten. Ein Ausschluss der jüngsten Teilnehmer der Vergleichskohorte hätte eine gleichmäßigere Altersverteilung erreichen können, diese Überlegung wurde jedoch verworfen, um die statistische Power nicht zu verringern. Im Gegenzug wurde das Alter der Teilnehmer in sämtlichen statistischen Auswertungen als Kovariate berücksichtigt.

Gleichzeitig jedoch erhöht dieser systematische Altersunterschied die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse. Die Reifung des Gehirns führt zu einem Anstieg in allen Fixel-Metriken (Kelly u. a. 2020), somit wären in den im Durchschnitt älteren ehemaligen Frühgeborenen tendenziell höhere Fixel-Werte als in der Vergleichskohorte zu erwarten gewesen. Dass hier nun stattdessen statistisch signifikante Verringerungen festgestellt wurden, bedeutet also einen sogar angesichts dieser gegenläufigen Reifungsprozesse bleibenden Unterschied der Fixel-Werte und stärkt somit die Belastbarkeit der Ergebnisse.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit wurde mittels fixel-basierter Analyse diffusionsgewichteter MRT untersucht, in wie weit Frühgeburtslichkeit zu langfristigen Veränderungen der weißen Substanz führt, wenn die betroffenen Kinder neurologisch nur milde Einschränkungen und strukturell unauffällige MRT-Bildgebung aufweisen. Es konnte gezeigt werden, dass tatsächlich Einschränkungen der strukturellen Konnektivität vorliegen, die hauptsächlich Faserbahnen mit Assoziation zu kognitiven Funktionen betreffen, allen voran das Cingulum beider Hemisphären. Es erscheint plausibel, dass

diese beobachteten Veränderungen ein Korrelat der klinischen Einschränkungen darstellen. Überdies harmonisieren diese Ergebnisse mit früheren Arbeiten sowohl über der in der vorliegenden Arbeit untersuchten als auch über weiteren Studienkohorten, fügen sich also in das Gesamtbild der bisherigen Forschung ein. Insgesamt erweitert die vorliegende Arbeit den Kenntnisstand um die Tatsache, dass auch bei strukturell unauffälliger Bildgebung dennoch nachweisbare langfristige Defizite der weißen Substanz vorliegen, die eine mögliche Erklärung für die neurologischen Defizite der Studienkohorte liefern, und die somit die Basis für mögliche zukünftige Therapieansätze bieten könnten.

Darüber hinaus wurde untersucht, welchen zusätzlichen Einfluss eine früh-postnatale Infektion mit CMV auf sehr frühe Frühgeborene hat. Statistisch besteht hier kein signifikanter Unterschied zwischen betroffenen und nicht betroffenen ehemaligen Frühgeborenen. Qualitativ jedoch zeigte ein Unterschied der beobachteten Veränderungen der strukturellen Konnektivität der weißen Substanz, der nahelegt, dass eine solche Infektion tatsächlich einen zusätzlichen schädigenden Einfluss auf die weiße Substanz der betroffenen Kinder hat. Gemeinsam mit früheren Arbeiten, die in verschiedenen Modalitäten ein vergleichbares Ausmaß an zusätzlicher Beeinträchtigung darstellen konnten, liefert diese Arbeit einen weiteren Aspekt, der in der Entscheidung, präventive Maßnahmen zur Verhinderung einer solchen Infektion zu etablieren, berücksichtigt werden sollte.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Durch die steigende Lebenserwartung sehr früher Frühgeborener (Gestationsalter < 32 Wochen) manifestieren sich zunehmend langfristige neurologische Folgeschäden von Frühgeburtlichkeit, die gleichzeitig kein makroskopisches Korrelat in der MRT-Bildgebung aufweisen. Zusätzlich legen bisherige Daten nahe, dass eine früh-postnatale Infektion mit Cytomegalievirus (CMV) zusätzliche neurologische Defizite auslöst, die sich durch präventive Maßnahmen verhindern ließen.

Fixel-basierte Analyse (FBA) diffusionsgewichteter MRT ermöglicht eine faserspezifische Untersuchung der strukturellen Konnektivität der weißen Substanz, insbesondere auch in Regionen mit kreuzenden Fasern, in denen die Interpretierbarkeit tensor-basierter Modelle deutlich limitiert ist.

Mittels FBA sollte der langfristige Effekt von Frühgeburtlichkeit auf die weiße Substanz, sowie der zusätzliche Einfluss einer früh-postnatalen CMV-Infektion untersucht werden. Insbesondere sollte dies in einer Kohorte motorisch nicht eingeschränkter ehemaliger Frühgeborener mit milden neurologischen Defiziten geschehen, um spezifisch die diesen Defiziten zugrundeliegenden Korrelate untersuchen zu können.

**Material und Methoden:** 36 ehemalige sehr frühe Frühgeborene (FG, 11 - 16 Jahre) und 18 gesunde, reifgeborene Kontrollprobanden (RG, 7 - 17 Jahre) wurden mittels diffusionsgewichteter Bildgebung (1.5T,  $b=2000\text{s/mm}^2$ , 60 Richtungen) untersucht. Klinische Charakteristika wurden mittels neurologischer und neuropsychologischer Testmethoden quantifiziert. Eine früh-postnatale Infektion mit CMV wurde bereits in der Neugeborenenperiode mittels wiederholter Screenings nachgewiesen oder ausgeschlossen (CMV+ oder CMV-).

Mittels FBA wurden pro Fixel die assoziierten Metriken Fiber Density (FD), Fiber Cross-Section (FC), sowie als Produkt dieser Metriken FDC (Fiber Density and Cross-Section) bestimmt, die auf mikroskopischer Ebene das intraaxonale Volumen (FD), auf makroskopischer Ebene den Durchmesser eines Faserbündels (FC) sowie insgesamt die Fähigkeit einer Faserbahn zur Informationsweiterleitung (FDC) kodieren.

Gruppenunterschiede wurden in einem Ganzgehirn-Vergleich, ohne Beschränkung auf a priori festgelegte Regions of Interest, ermittelt. Zusätzlich wurden in ausgewählten Trakten des kognitiven Netzwerkes (Cingulum, Fasciculus Arcuatus und Uncinatus, Superiorer longitudinaler Fasciculus) trakt-gemittelte Fixel-Metriken mittels klassischer Gruppenanalysen verglichen.

**Ergebnisse:** Nach Frühgeburtlichkeit zeigte sich reduzierte FDC im Cingulum beider Hemisphären, im Genu des Corpus Callosum und in der Forceps Minor, sowie beidseits in der Capsula Extrema. Die Lokalisationen mit reduzierter FD überschneiden sich größtenteils mit denjenigen reduzierter FDC, während isolierte Reduktionen von FC überwiegend in zerebellären Strukturen auftraten. In der Analyse der traktweise gemittelten Fixel-Metriken zeigten sich zusätzlich reduzierte Fixel-Metriken beidseits im superioren longitudinalen Fasciculus sowie im Fasciculus Uncinatus.

Zwischen CMV+ und CMV- bestand kein signifikanter Unterschied. Differenzen zwischen CMV+ und RG waren stärker ausgeprägt als zwischen CMV- und RG, bei insgesamt ähnlichem Verteilungsmuster wie im Vergleich von FG und RG.

**Schlussfolgerung** Die weiße Substanz weist auch in Abwesenheit makroskopischer Pathologien nach Frühgeburtlichkeit langfristige Veränderungen der strukturellen Konnektivität in Faserbahnen mit Assoziation zu kognitiven Funktionen, insbesondere dem Cingulum, auf. Motorische Faserbahnen zeigen keine Unterschiede, so dass die Veränderungen als wahrscheinliches Korrelat der kognitiven Einschränkungen angesehen werden können. Durch FBA als Analysemethode können diese Aussagen auch in Regionen mit kreuzenden Faserbahnen valide getroffen werden.

Zusätzlich legen die Ergebnisse einen Einfluss einer CMV-Infektion auf die langfristige strukturelle Konnektivität nahe, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Dennoch sollten präventive Maßnahmen diskutiert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Avants, Brian B., Nicholas J. Tustison, Gang Song, Philip A. Cook, Arno Klein, und James C. Gee. 2011. „A Reproducible Evaluation of ANTs Similarity Metric Performance in Brain Image Registration“. *NeuroImage* 54 (3): 2033–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>.
- Beckung, Eva, und Gudrun Hagberg. 2002. „Neuroimpairments, Activity Limitations, and Participation Restrictions in Children with Cerebral Palsy“. *Developmental Medicine & Child Neurology* 44 (5): 309–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2002.tb00816.x>.
- Bevot, Andrea, Klaus Hamprecht, Ingeborg Krägeloh-Mann, Sibylle Brosch, Rangmar Goelz, und Brigitte Vollmer. 2012. „Long-Term Outcome in Preterm Children with Human Cytomegalovirus Infection Transmitted via Breast Milk“. *Acta Paediatrica* 101 (4): e167–e172. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02538.x>.
- Brecht, Katharina F., Rangmar Goelz, Andrea Bevot, Ingeborg Krägeloh-Mann, Marko Wilke, und Karen Lidzba. 2015. „Postnatal Human Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants Has Long-Term Neuropsychological Sequelae“. *The Journal of Pediatrics* 166 (4): 834–839.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.002>.
- Bryant, P., C. Morley, S. Garland, und N. Curtis. 2002. „Cytomegalovirus Transmission from Breast Milk in Premature Babies: Does It Matter?“. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 87 (2): F75–F77. <https://doi.org/10.1136/fn.87.2.F75>.
- Bubb, Emma J., Claudia Metzler-Baddeley, und John P. Aggleton. 2018. „The Cingulum Bundle: Anatomy, Function, and Dysfunction“. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 92 (September): 104–27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>.
- Caillé, Stéphanie, Hannelore C. Sauerwein, Alessandra Schiavetto, Jean-Guy Villemure, und Maryse Lassonde. 2005. „Sensory and Motor Interhemispheric Integration After Section of Different Portions of the Anterior Corpus Callosum in Nonepileptic Patients“. *Neurosurgery* 57 (1): 50–59; discussion 50–59. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000163089.31657.08>.
- Caldinelli, Chiara, Sean Froudish-Walsh, Vyacheslav Karolis, Chieh-En Tseng, Matthew P. Allin, Muriel Walshe, Marion Cuddy, Robin M. Murray, und Chiara Nosarti. 2017. „White Matter Alterations to Cingulum and Fornix Following Very Preterm Birth and Their Relationship with Cognitive Functions“. *NeuroImage* 150 (April): 373–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.026>.
- Cans, Christine. 2000. „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe: A Collaboration of Cerebral Palsy Surveys and Registers“. *Developmental Medicine & Child Neurology* 42 (12): 816–24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00695.x>.
- Catani, Marco, Flavio Dell’acqua, und Michel Thiebaut de Schotten. 2013. „A Revised Limbic System Model for Memory, Emotion and Behaviour“. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 (8): 1724–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001>.
- Catani, Marco, Robert J. Howard, Sinisa Pajevic, und Derek K. Jones. 2002. „Virtual in Vivo

Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain“. *NeuroImage* 17 (1): 77–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1136>.

Catani, Marco, Derek K. Jones, und Dominic H. Ffytche. 2005. „Perisylvian Language Networks of the Human Brain“. *Annals of Neurology* 57 (1): 8–16. <https://doi.org/10.1002/ana.20319>.

Catani, Marco, und Michel Thiebaut de Schotten. 2008. „A Diffusion Tensor Imaging Tractography Atlas for Virtual in Vivo Dissections“. *Cortex*, Special Issue on „Brain Hodology - Revisiting Disconnection Approaches to Disorders of Cognitive Function“, 44 (8): 1105–32. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>.

Chawanpaiboon, Saifon, Joshua P. Vogel, Ann-Beth Moller, Pisake Lumbiganon, Max Petzold, Daniel Hogan, Sihem Landoulsi, u. a. 2019. „Global, Regional, and National Estimates of Levels of Preterm Birth in 2014: A Systematic Review and Modelling Analysis“. *The Lancet. Global Health* 7 (1): e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).

D’Esposito, Mark. 2007. „From Cognitive to Neural Models of Working Memory“. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 362 (1481): 761–72. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2086>.

Dhollander, Thijs, Adam Clemente, Mervyn Singh, Frederique Boonstra, Oren Civier, Juan Dominguez Duque, Natalia Egorova, u. a. 2021. „Fixel-Based Analysis of Diffusion MRI: Methods, Applications, Challenges and Opportunities“. *NeuroImage* 241 (November): 118417. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118417>.

Dhollander, Thijs, David Raffelt, und Alan Connelly. 2016. „Unsupervised 3-Tissue Response Function Estimation from Single-Shell or Multi-Shell Diffusion MR Data without a Co-Registered T1 Image“. In.

———. 2018. „Accuracy of Response Function Estimation Algorithms for 3-Tissue Spherical Deconvolution of Diverse Quality Diffusion MRI Data“. *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine* 26.

Dhollander, Thijs, Rami Tabbara, Jonas Rosnarho-Tornstrand, Jacques-Donald Tournier, David Raffelt, und Alan Connelly. 2021. „Multi-Tissue Log-Domain Intensity and Inhomogeneity Normalisation for Quantitative Apparent Fibre Density“. In.

Dorn, Maik, Karen Lidzba, Andrea Bevot, Rangmar Goelz, Till-Karsten Hauser, und Marko Wilke. 2014. „Long-Term Neurobiological Consequences of Early Postnatal hCMV-infection in Former Preterms: A Functional MRI Study“. *Human Brain Mapping* 35 (6): 2594–2606. <https://doi.org/10.1002/hbm.22352>.

Drobyshevsky, Alexander, Sylvia Synowiec, Ivan Goussakov, Jing Lu, David Gascoigne, Daniil Aksenov, und Vasily Yarnykh. 2023. „Temporal Trajectories of Normal Myelination and Axonal Development Assessed by Quantitative Macromolecular and Diffusion MRI: Ultrastructural and Immunochemical Validation in a Rabbit Model.“ *NeuroImage*, Februar, 119974. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.119974>.

Eves, Robert, Marina Mendonça, Nicole Baumann, Yanyan Ni, Brian A. Darlow, John Horwood, Lianne J. Woodward, u. a. 2021. „Association of Very Preterm Birth or Very Low Birth Weight With Intelligence in Adulthood“. *JAMA Pediatrics* 175 (8): e211058. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1058>.

Fabri, Mara, Chiara Pierpaoli, Paolo Barbaresi, und Gabriele Polonara. 2014. „Functional Topography of the Corpus Callosum Investigated by DTI and fMRI“. *World Journal of Radiology* 6 (12): 895–906. <https://doi.org/10.4329/wjr.v6.i12.895>.

Goelz, Rangmar, Christoph Meisner, Andrea Bevot, Klaus Hamprecht, Ingeborg Kraegeloh-Mann, und Christian F Poets. 2013. „Long-Term Cognitive and Neurological Outcome of Preterm Infants with Postnatally Acquired CMV Infection Through Breast Milk“. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 98 (5): F430–F433. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303384>.

Hamprecht, Klaus, und Rangmar Goelz. 2017. „Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention“. *Clinics in Perinatology, Human Milk for Preterm Infants*, 44 (1): 121–30. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.012>.

Hamprecht, Klaus, Jens Maschmann, Denise Müller, Klaus Dietz, Ingo Besenthal, Rangmar Goelz, Jaap M. Middeldorp, Christian P. Speer, und Gerhard Jahn. 2004. „Cytomegalovirus (CMV) Inactivation in Breast Milk: Reassessment of Pasteurization and Freeze-Thawing“. *Pediatric Research* 56 (4): 529–35. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000139483.35087.BE>.

Jeurissen, Ben, Alexander Leemans, Jacques-Donald Tournier, Derek K. Jones, und Jan Sijbers. 2013. „Investigating the Prevalence of Complex Fiber Configurations in White Matter Tissue with Diffusion Magnetic Resonance Imaging“. *Human Brain Mapping* 34 (11): 2747–66. <https://doi.org/10.1002/hbm.22099>.

Johansen-Berg, Heidi, und Timothy E. J. Behrens. 2009. *Diffusion MRI*. 1. Aufl. Elsevier.

Kellner, Elias, Bibek Dhital, Valerij G. Kiselev, und Marco Reisert. 2016. „Gibbs-Ringing Artifact Removal Based on Local Subvoxel-Shifts“. *Magnetic Resonance in Medicine* 76 (5): 1574–81. <https://doi.org/10.1002/mrm.26054>.

Kelly, Claire E., Deanne K. Thompson, Sila Genc, Jian Chen, Joseph YM. Yang, Chris Adamson, Richard Beare, u. a. 2020. „Long-Term Development of White Matter Fibre Density and Morphology up to 13 Years After Preterm Birth: A Fixel-Based Analysis“. *NeuroImage* 220 (Oktober): 117068. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117068>.

Kljajevic, Vanja. 2014. „White Matter Architecture of the Language Network“. *Translational Neuroscience* 5 (4). <https://doi.org/10.2478/s13380-014-0232-8>.

Krägeloh-Mann, Ingeborg, und Karen Lidzba. 2012. „Preterm Cognitive Outcome and Socioeconomic Status“. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 101 (6): 557–58. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02622.x>.

- Kurath, S., G. Halwachs-Baumann, W. Müller, und B. Resch. 2010. „Transmission of Cytomegalovirus via Breast Milk to the Prematurely Born Infant: A Systematic Review“. *Clinical Microbiology and Infection* 16 (8): 1172–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x>.
- Lebel, Catherine, Sarah Treit, und Christian Beaulieu. 2019. „A Review of Diffusion MRI of Typical White Matter Development from Early Childhood to Young Adulthood“. *NMR in Biomedicine* 32 (4): e3778. <https://doi.org/10.1002/nbm.3778>.
- L.R. Andersson, Jesper, und Stamatiou Sotiropoulos. 2015. „An Integrated Approach to Correction for Off-Resonance Effects and Subject Movement in Diffusion MR Imaging“. *NeuroImage* 125 (Oktober). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.019>.
- Luck, S., und M. Sharland. 2009. „Postnatal Cytomegalovirus: Innocent Bystander or Hidden Problem?“. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 94 (1): F58–F64. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.131623>.
- Makris, Nikos, David N. Kennedy, Sean McInerney, A. Gregory Sorensen, Ruopeng Wang, Verne S. Caviness, und Deepak N. Pandya. 2005. „Segmentation of Subcomponents Within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, in Vivo, DT-MRI Study“. *Cerebral Cortex* 15 (6): 854–69. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh186>.
- Ment, Laura R., Shelli Kesler, Betty Vohr, Karol H. Katz, Heidi Baumgartner, Karen C. Schneider, Susan Delancy, u. a. 2009. „Longitudinal Brain Volume Changes in Preterm and Term Control Subjects During Late Childhood and Adolescence“. *Pediatrics* 123 (2): 503–11. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0025>.
- Mito, Remika, David Raffelt, Thijs Dhollander, David N Vaughan, J-Donald Tournier, Oliver Salvado, Amy Brodtmann, Christopher C Rowe, Victor L Villemagne, und Alan Connelly. 2018. „Fibre-Specific White Matter Reductions in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment“. *Brain* 141 (3): 888–902. <https://doi.org/10.1093/brain/awx355>.
- Mori, Susumu. 2007a. „Chapter 1 - Basics of Diffusion Measurement“. In *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*, herausgegeben von Susumu Mori, 1–11. Amsterdam: Elsevier Science B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-044452828-5/50015-6>.
- . 2007b. „Chapter 4 - Principle of Diffusion Tensor Imaging“. In *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*, herausgegeben von Susumu Mori, 33–40. Amsterdam: Elsevier Science B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-044452828-5/50018-1>.
- Nakajima, Riho, Masashi Kinoshita, Harumichi Shinohara, und Mitsutoshi Nakada. 2020. „The Superior Longitudinal Fascicle: Reconsidering the Fronto-Parietal Neural Network Based on Anatomy and Function“. *Brain Imaging and Behavior* 14 (6): 2817–30. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00187-4>.
- Neuberger, Patrick, Klaus Hamprecht, Matthias Vochem, Jens Maschmann, Christian P. Speer, Gerhard Jahn, Christian F. Poets, und Rangmar Goelz. 2006. „Case-Control Study of Symptoms and Neonatal Outcome of Human Milk-Transmitted Cytomegalovirus Infection in Premature Infants“. *The Journal of Pediatrics* 148 (3): 326–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.09.030>.

Nosarti, Chiara, und Seán Froudish-Walsh. 2016. „Alterations in Development of Hippocampal and Cortical Memory Mechanisms Following Very Preterm Birth“. *Developmental Medicine & Child Neurology* 58 (S4): 35–45. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13042>.

Oldfield, R.C. 1971. „The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory“. *Neuropsychologia* 9 (1): 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4).

Palisano, Robert, Peter Rosenbaum, Stephen Walter, Dianne Russell, Ellen Wood, und Barbara Galuppi. 1997. „Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy“. *Developmental Medicine & Child Neurology* 39 (4): 214–23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.

Pannek, Kerstin, Jurgen Fripp, Joanne M. George, Simona Fiori, Paul B. Colditz, Roslyn N. Boyd, und Stephen E. Rose. 2018. „Fixel-Based Analysis Reveals Alterations in Brain Microstructure and Macrostructure of Preterm-Born Infants at Term Equivalent Age“. *NeuroImage: Clinical* 18 (Januar): 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.003>.

Pass, R. F., S. Stagno, G. J. Myers, und C. A. Alford. 1980. „Outcome of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of Long-Term Longitudinal Follow-up“. *Pediatrics* 66 (5): 758–62.

Pecheva, Diliana, Christopher Kelly, Jessica Kimpton, Alexandra Bonthron, Dafnis Batalle, Hui Zhang, und Serena J. Counsell. 2018. „Recent Advances in Diffusion Neuroimaging: Applications in the Developing Preterm Brain“. *F1000Research* 7 (August): 1326. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15073.1>.

Pellkofer, Yasmin, Marlene Hammerl, Elke Griesmaier, Maria Sappeler, Elke Ruth Gizewski, Ursula Kiechl-Kohlendorfer, und Vera Neubauer. 2023. „The Effect of Postnatal Cytomegalovirus Infection on (Micro)Structural Cerebral Development in Very Preterm Infants at Term-Equivalent Age“. *Neonatology* 120 (August): 1–9. <https://doi.org/10.1159/000532084>.

Petermann, F, und U Petermann. 2007. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest Für Kinder-IV Manual Übersetzung Und Adaptation Der WISC-IV von David Wechsler*. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Testverlag Bern.

Pretzel, Pablo, Thijs Dhollander, Stéphane Chabrier, Mariam Al-Harrach, Lucie Hertz-Pannier, Mickael Dinomais, und Samuel Groeschel. 2022. „Structural Brain Connectivity in Children After Neonatal Stroke: A Whole-Brain Fixel-Based Analysis“. *NeuroImage: Clinical* 34 (Januar): 103035. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103035>.

Pretzel, Pablo, Marko Wilke, J.-Donald Tournier, Rangmar Goelz, Karen Lidzba, Till-Karsten Hauser, und Samuel Groeschel. 2023. „Reduced Structural Connectivity in Non-Motor Networks in Children Born Preterm and the Influence of Early Postnatal Human Cytomegalovirus Infection“. *Frontiers in Neurology* 14: 1241387. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1241387>.

Putnick, Diane L., Marc H. Bornstein, Suna Eryigit-Madzwamuse, und Dieter Wolke. 2017. „Long-Term Stability of Language Performance in Very Preterm, Moderate-Late Preterm, and Term Children“. *The Journal of pediatrics* 181 (Februar): 74–79.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.006>.

Raffelt, David A., J.-Donald Tournier, Robert E. Smith, David N. Vaughan, Graeme Jackson, Gerard R. Ridgway, und Alan Connelly. 2017. „Investigating White Matter Fibre Density and Morphology Using Fixel-Based Analysis“. *NeuroImage* 144 (Januar): 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.029>.

Raffelt, David, Thijs Dhollander, J-Donald Tournier, Rami Tabbara, Robert E Smith, und Eric Pierre. 2017. „Bias Field Correction and Intensity Normalisation for Quantitative Analysis of Apparent Fibre Density“, 4.

Raffelt, David, Robert E. Smith, Gerard R. Ridgway, J-Donald Tournier, David N. Vaughan, Stephen Rose, Robert Henderson, und Alan Connelly. 2015. „Connectivity-Based Fixel Enhancement: Whole-brain Statistical Analysis of Diffusion MRI Measures in the Presence of Crossing Fibres“. *NeuroImage* 117 (August): 40–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.039>.

Raffelt, David, J.-Donald Tournier, Stuart Crozier, Alan Connelly, und Olivier Salvado. 2012. „Reorientation of Fiber Orientation Distributions Using Apodized Point Spread Functions“. *Magnetic Resonance in Medicine* 67 (3): 844–55. <https://doi.org/10.1002/mrm.23058>.

Raffelt, David, J-Donald Tournier, Jurgen Fripp, Stuart Crozier, Alan Connelly, und Olivier Salvado. 2011. „Symmetric Diffeomorphic Registration of Fibre Orientation Distributions“. *NeuroImage* 56 (3): 1171–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.014>.

R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Manual. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Rohlfing, Torsten, Natalie M. Zahr, Edith V. Sullivan, und Adolf Pfefferbaum. 2010. „The SRI24 Multi-Channel Atlas of Normal Adult Human Brain Structure“. *Human brain mapping* 31 (5): 798–819. <https://doi.org/10.1002/hbm.20906>.

Schneider, Luke A., Nicholas R. Burns, Lynne C. Giles, Ryan D. Higgins, Theodore J. Nettelbeck, Michael C. Ridding, und Julia B. Pitcher. 2014. „Cognitive Abilities in Preterm and Term-Born Adolescents“. *The Journal of Pediatrics* 165 (1): 170–77. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.03.030>.

Smith, Robert E., Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, und Alan Connelly. 2013. „SIFT: Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms“. *NeuroImage* 67 (Februar): 298–312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.049>.

Speer, Christian P. 2020. „Grundlagen der Neonatologie“. In *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, herausgegeben von Georg F. Hoffmann, Michael J. Lentze, Jürgen Spranger, Fred Zepp, und Reinhard Berner, 531–39. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0\\_49](https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_49).

Swanson, Elizabeth C., und Mark R. Schleiss. 2013. „Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy“. *Pediatric clinics of North America* 60 (2). <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.008>.

- Tournier, J-D, F Calamante, und A Connelly. 2010. „Improved Probabilistic Streamlines Tractography by 2nd Order Integration over Fibre Orientation Distributions“. In *ISMRM Annual Meeting*, 1.
- Tournier, J.-Donald, Fernando Calamante, David G. Gadian, und Alan Connelly. 2004. „Direct Estimation of the Fiber Orientation Density Function from Diffusion-Weighted MRI Data Using Spherical Deconvolution“. *NeuroImage* 23 (3): 1176–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>.
- Tournier, J.-Donald, Robert Smith, David Raffelt, Rami Tabbara, Thijs Dhollander, Maximilian Pietsch, Daan Christiaens, Ben Jeurissen, Chun-Hung Yeh, und Alan Connelly. 2019. „MRtrix3: A Fast, Flexible and Open Software Framework for Medical Image Processing and Visualisation“. *bioRxiv*, Februar, 551739. <https://doi.org/10.1101/551739>.
- Tustison, Nicholas J., Brian B. Avants, Philip A. Cook, Yuanjie Zheng, Alexander Egan, Paul A. Yushkevich, und James C. Gee. 2010. „N4ITK: Improved N3 Bias Correction“. *IEEE transactions on medical imaging* 29 (6): 1310–20. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>.
- Twilhaar, E. Sabrina, Rebecca M. Wade, Jorrit F. de Kieviet, Johannes B. van Goudoever, Ruurd M. van Elburg, und Jaap Oosterlaan. 2018. „Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression“. *JAMA Pediatrics* 172 (4): 361–67. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>.
- Veraart, Jelle, Dmitry S. Novikov, Daan Christiaens, Benjamin Ades-aron, Jan Sijbers, und Els Fieremans. 2016. „Denoising of Diffusion MRI Using Random Matrix Theory“. *NeuroImage* 142 (Supplement C): 394–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.016>.
- Vollmer, Brigitte, Karin Seibold-Weiger, Christine Schmitz-Salue, Klaus Hamprecht, Rangmar Goelz, Ingeborg Krageloh-Mann, und Christian P. Speer. 2004. „Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: Effects on Hearing and Development in Preterm Infants“. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23 (4): 322. [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/04000/Postnatally\\_acquired\\_cytomegalovirus\\_infection\\_via.9.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/04000/Postnatally_acquired_cytomegalovirus_infection_via.9.aspx).
- Volpe, Joseph J. 2019. „Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions“. *Pediatric Neurology* 95 (Juni): 42–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016>.
- Voss, W., T. Jungmann, M. Wachtendorf, und A. P. Neubauer. 2012. „Long-Term Cognitive Outcomes of Extremely Low-Birth-Weight Infants: The Influence of the Maternal Educational Background“. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 101 (6): 569–73. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02601.x>.
- Wallois, Fabrice, Laura Routier, und Emilie Bourel-Ponchel. 2020. „Chapter 25 - Impact of Prematurity on Neurodevelopment“. In *Handbook of Clinical Neurology*, herausgegeben von Anne Gallagher, Christine Bulteau, David Cohen, und Jacques L. Michaud, 173:341–75. Neurocognitive Development: Normative Development. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150->

2.00026-5.

Wang, Xuhui, Sudhir Pathak, Lucia Stefanescu, Fang-Cheng Yeh, Shiting Li, and Juan C. Fernandez-Miranda. 2016. „Subcomponents and Connectivity of the Superior Longitudinal Fasciculus in the Human Brain“. *Brain Structure and Function* 21 (4): 2075–92. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1028-5>.

Wickham, Hadley. 2009. *Ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. <http://ggplot2.org>.

Wilke, Marko, Till-Karsten Hauser, Ingeborg Krägeloh-Mann, and Karen Lidzba. 2014. „Specific Impairment of Functional Connectivity Between Language Regions in Former Early Preterms“. *Human Brain Mapping* 35 (7): 3372–84. <https://doi.org/10.1002/hbm.22408>.

Wong, Hilary S., and Phil Edwards. 2013. „Nature or Nurture: A Systematic Review of the Effect of Socio-economic Status on the Developmental and Cognitive Outcomes of Children Born Pre-term“. *Maternal and Child Health Journal* 17 (9): 1689–1700. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1183-8>.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Arbeitsgruppe Experimentelle pädiatrische Neurobildgebung, unter Betreuung von Prof. Dr. Samuel Gröschel durchgeführt.

Die Erhebung der Patientendaten in der Neonatalperiode erfolgte in den Jahren 1995 bis 2000 durch das Team der Abteilung für Neonatologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, unter Studienleitung von Dr. Rangmar Goelz. Die Erhebung der klinischen Daten im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen erfolgte durch das Team der Abteilung für Neuropädiatrie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, unter erneuter Studienleitung durch Dr. Rangmar Goelz. Die MRT-Bildgebung erfolgte durch Prof. Dr. Samuel Gröschel und Prof. Dr. Marko Wilke.

Die Konzeption der vorliegenden, auf diesen Daten aufbauenden Analyse der langfristigen Veränderungen der weißen Substanz erfolgte durch Prof. Dr. Samuel Gröschel und mich. Die konkrete Umsetzung des Konzeptes, die Adaptation der Methode an die Gegebenheiten der Studienkohorte, sowie darauf aufbauend die Analyse der MRT-Daten erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in der Publikation “Reduced structural connectivity in non-motor networks in children born preterm and the influence of early postnatal human cytomegalovirus infection” (Pretzel u. a. 2023) veröffentlicht, für die ich als Erstautor das Manuskript verfasst habe. Sämtliche Abbildungen dieser Publikation wurden von mir erstellt. Für diese Dissertation wurden sie mit Genehmigung des Verlages übernommen und auf deutsch übersetzt.

Die Methode der traktweise gemittelten Analyse von Fixel-Metriken wurde durch mich in einem vorangegangenen Projekt entwickelt und etabliert. Hieraus entstand die Publikation “Structural brain connectivity in children after neonatal stroke: A whole-brain fixel-based analysis” (Pretzel

u. a. 2022), für die ich als Erstautor das Manuskript verfasst und sämtliche Abbildungen erstellt habe.

Tübingen, den 30.01.2024

## 8 Veröffentlichungen

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

- **Pretzel, Pablo**, Marko Wilke, J.-Donald Tournier, Rangmar Goelz, Karen Lidzba, Till-Karsten Hauser, und Samuel Groeschel. „Reduced Structural Connectivity in Non-Motor Networks in Children Born Preterm and the Influence of Early Postnatal Human Cytomegalovirus Infection“. *Frontiers in Neurology* 14 (2023): 1241387. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1241387>.

Die im Rahmen meiner Dissertation verwendete, in einem vorangegangenen Projekt entwickelte Methode der traktweise gemittelten Analyse von Fixel-Metriken wurde in folgender Publikation veröffentlicht:

- **Pretzel, Pablo**, Thijs Dhollander, Stéphane Chabrier, Mariam Al-Harrach, Lucie Hertz-Pannier, Mickael Dinomais, and Samuel Groeschel. “Structural Brain Connectivity in Children after Neonatal Stroke: A Whole-Brain Fixel-Based Analysis.” *NeuroImage: Clinical* 34 (January 1, 2022): 103035. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103035>.