

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie,  
Diabetologie, Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Zerebrales MRT bei Kindern mit post-neonatal  
erworbenen hypoxischen Ereignissen**

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

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

**vorgelegt von**

**Staudt, Katharina**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Gröschel

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Poli

Tag der Disputation: 18.11.2025

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Bedeutung von hypoxischen Ereignissen.....	1
1.2	Pathophysiologie der hypoxisch-ischämischen zerebralen Gewebeschädigung.....	2
1.2.1	Zeitlicher Verlauf .....	2
1.2.2	Hypoxiesensibilität zerebraler Strukturen .....	4
1.3	Hypoxische Hirnschädigung im MRT .....	5
1.3.1	Wichtungen .....	5
1.3.2	Schädigungsmuster im MRT nach neonataler Hypoxie .....	6
1.3.3	Schädigungsmuster im MRT nach Hypoxie im Erwachsenenalter .....	7
1.3.4	Schädigungsmuster im MRT im Kindes- und Jugendalter .....	8
1.4	Outcome nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen .....	13
1.4.1	Messung des Outcomes nach hypoxisch-ischämischem Ereignis 13	
1.4.1.1	Kindes- und Jugendalter .....	13
1.4.1.2	Neonatalperiode.....	15
1.4.1.3	Erwachsenenalter .....	16
1.4.2	Prädiktion des Outcomes nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen.....	17
1.4.2.1	Literatur zur Prädiktion des Outcomes nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen.....	17
1.4.2.1.1	Kindes- und Jugendalter .....	17
1.4.2.1.2	Neonatalperiode.....	19
1.4.2.1.3	Erwachsenenalter .....	20
1.4.2.2	Aktuelle Empfehlungen zur Neuroprognostik mittels MRT nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen.....	22
1.4.2.2.1	Kindes- und Jugendalter .....	22
1.4.2.2.2	Neonatalperiode.....	23
1.4.2.2.3	Erwachsenenalter .....	23
1.5	Zusammenfassung, Zielsetzung und Fragestellungen.....	24

2	Patienten und Methoden.....	26
2.1	Patienten .....	26
2.1.1	Rekrutierung.....	26
2.1.2	Eingeschlossen/Ausschlusskriterien .....	26
2.2	Methoden.....	27
2.2.1	Archivrecherche zu demographischen und klinischen Daten.....	27
2.2.2	Outcome .....	27
2.2.2.1	Definition .....	27
2.2.2.2	Archivrecherche .....	29
2.2.3	MRT.....	29
2.2.3.1	Beurteilte Strukturen .....	29
2.2.3.2	Beurteilte Sequenzen.....	30
2.2.3.2.1	DWI und ADC .....	30
2.2.3.2.2	FLAIR.....	31
2.2.3.2.3	T2.....	31
2.2.3.2.4	T1.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Kollektiv .....	32
3.1.1	Alter bei hypoxisch-ischämischem Ereignis .....	32
3.1.2	Hypoxieursachen.....	33
3.2	Outcome-Messungen .....	34
3.2.1	Erhebungen.....	34
3.2.2	Verlauf.....	34
3.2.3	Dichotomisierung des Outcomes mittels RemiPro .....	35
3.2.4	Neurologische Symptome in Abhängigkeit vom Outcome .....	36
3.3	MRT.....	37
3.3.1	Verfügbare Aufnahmen .....	37
3.3.2	Festlegung von Beurteilungszeiträumen .....	37
3.3.3	Beurteilte Strukturen.....	38
3.3.4	Zeitliche Verläufe der Signalstörungen .....	39
3.4	Prädiktion des Outcomes nach RemiPro durch MRT.....	42
3.4.1	Positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert.....	42
3.4.2	Sensitivität und Spezifität .....	42
4	Diskussion .....	45
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	45
4.2	Zeitliche Dynamik von MRT-Signalstörungen und deren pathophysiologische Korrelate .....	46
4.2.1	Graue Substanz .....	46
4.2.2	Weißer Substanz .....	48

4.3	RemiPro als Outcome-Parameter .....	53
4.4	Frühe Prädiktion mittels MRT .....	55
4.4.1	Identifikation von schwerstbetroffenen Kindern mittels MRT .....	55
4.4.2	Tage 0 bis 2.....	55
4.4.3	Tage 4 bis 5.....	57
4.4.4	Tage 6 bis 9.....	59
4.4.5	Tage 11 bis 23.....	60
4.4.6	Zeitabschnitte nach Tag 23 .....	61
4.5	Limitationen .....	62
4.5.1	Größe des Kollektivs .....	62
4.5.2	Begrenzung des Kollektivs .....	63
4.5.3	Altersinhomogenität des Kollektivs.....	63
4.6	Klinischer Ausblick.....	64
4.6.1	Mögliche Empfehlung.....	64
4.6.2	Ethik .....	64
5	Zusammenfassung .....	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	78
8	Danksagung.....	80

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: RemiPro-Niveaus und deren zugehörige Handlungsfähigkeit und Teilhabe im Alltag. ....	28
Tabelle 2: Bewertung von Diffusionsrestriktionen anhand von ADC- und DWI-gewichteten Bildern.....	31
Tabelle 3: Anzahl der MRT-Bilder gesamt je Wichtung (DWI, FLAIR, T1, T2) der Patienten mit "günstigem" oder "ungünstigem" Outcome.....	38
Tabelle 4: Strukturen mit 100% positiver Prädiktion (rot) bzw. 100% negativer Prädiktion (grün) in den jeweiligen Wichtungen (DWI, FLAIR, T2, T1) und Zeiträumen.....	44

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Pro Zeitraum in der Literatur beschriebene Patienten mit qualitativer MRT-Beschreibung nach hypoxisch-ischämischem Ereignis. ....	10
Abbildung 2: Altersverteilung bei hypoxisch-ischämischem Ereignis. ....	32
Abbildung 3: Hypoxieursachen. ....	33
Abbildung 4: RemiPro-Niveau (y-Achse) in Abhängigkeit der Zeit seit hypoxisch-ischämischem Ereignis in Tagen (x-Achse). ....	35
Abbildung 5: Prozentualer Anteil chronischer neurologischer Probleme bei Patienten mit „günstigem“ (grün) und „ungünstigem“ (rot) Outcome. ....	36
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Signalstörungen für tiefe graue Substanz (I, vorherige Seite oben), kortikale graue Substanz (II, vorherige Seite Mitte), weiße Substanz (III, vorherige Seite unten) und Sonstige (IV, diese Seite).....	41
Abbildung 7: ADC-Maps an den Tagen 4-5. ....	45
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des arithmetischen Mittels der Signalstörungen der anatomischen Gruppen je Wichtung.....	51
Abbildung 9: MRTs im Zeitraum 0 bis 2 Tage.....	56
Abbildung 10: MRTs im Zeitraum 4 bis 5 Tage.....	58
Abbildung 11: MRTs im Zeitraum 6 bis 9 Tage.....	60

## Abkürzungsverzeichnis

ADC .....	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ATNA .....	<i>Amiel-Tison Neurological Assessment from Birth to 6 years</i>
BSITD .....	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>
CPC .....	<i>Cerebral Performance Category</i>
DTI .....	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
DWI .....	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
FLAIR.....	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
fMRT .....	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
GMFCS .....	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
GOS .....	<i>Glasgow Outcome Score</i>
ILCOR .....	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
IQ .....	<i>Intelligenzquotient</i>
modASPECTS.....	<i>pediatric MRI modification of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score</i>
MRS .....	<i>Magnetresonanzspektroskopie</i>
NAA.....	<i>N-Acetylaspartat</i>
NMDA .....	<i>N-methyl-D-Aspartat</i>
PCPC.....	<i>Pediatric Cerebral Performance Category</i>
ROSC.....	<i>Return of Spontaneous Circulation</i>
SWI .....	<i>Susceptibility Weighted Imaging</i>
VABS-3 .....	<i>Vineland Adaptive Behaviour Scales, Third Edition</i>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Bedeutung von hypoxischen Ereignissen**

Ersticken oder Ertrinken zählen in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen im Kindes- und Jugendalter<sup>1</sup>. Werden solche Ereignisse überlebt, können sie mit einer schweren zerebralen Hypoxie, konsekutivem Herzkreislaufstillstand und damit einer hypoxisch-ischämischen Schädigung des gesamten Organismus einhergehen<sup>2-4</sup>.

Trotz über die Jahre steigender Qualität der Wiederbelebensmaßnahmen<sup>5</sup> haben betroffene Kinder immer noch eine hohe Mortalität und Morbidität, die maßgeblich durch die zerebrale hypoxisch-ischämische Schädigung bestimmt sind<sup>6,7</sup>. Nicht selten verbleiben schwere neurologische Defizite mit dauerhaften körperlichen und geistigen Einschränkungen<sup>5,8-11</sup>, die das Leben des Kindes und des sozialen Umfelds grundlegend verändern<sup>12-16</sup>.

Motivation dieser Arbeit war es, durch Verbesserung der Datenbasis den klinischen Umgang mit solch schwerwiegenden Ereignissen zu unterstützen.

Anders als zur Hypoxie in der Perinatalperiode und im Erwachsenenalter ist die Literatur zu hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter spärlich. Im folgenden Literaturüberblick wird daher neben dem aktuellen Kenntnisstand zum Kindes- und Jugendalter immer wieder auch ein Überblick über die Datenlage der Perinatalperiode und des Erwachsenenalters dargestellt.

## 1.2 Pathophysiologie der hypoxisch-ischämischen zerebralen Gewebeschädigung

Zerebraler Sauerstoffmangel (Hypoxie) entsteht durch eine verminderte oder sistierte zerebrale Perfusion (Ischämie) oder durch einen verringerten Sauerstoffgehalt des zirkulierenden Blutes (Hypoxämie)<sup>3,17</sup>. Dabei kommt es im Falle einer Hypoxämie neben der zerebralen Schädigung durch die Hypoxämie oft zu einer zusätzlichen zerebralen Ischämie, da eine prolongierte myokardiale Hypoxie zur Abnahme der Pumpleistung und damit zur Hypotension bis zum Herzkreislaufstillstand führt<sup>3,18,19</sup>. Kommt es frühzeitig zur Reperfusion des Gehirns, so besteht die Chance auf Eindämmung der hypoxischen Schädigung<sup>2,20</sup>. Bleibt diese jedoch aus, ist bereits nach 3 bis 5 Minuten zerebraler Hypoxie mit bleibenden Schäden des Hirngewebes zu rechnen<sup>21,22</sup>.

Zerebrale Hypoxie führt zu einem Versagen des zellulären Energiehaushaltes und stößt damit komplexe destruktive biochemische Vorgänge an<sup>3</sup>. Die resultierenden pathophysiologischen Veränderungen lassen sich grob in vier verschiedene Phasen unterteilen<sup>2,22,23</sup>, welche im Folgenden dargestellt werden.

### 1.2.1 Zeitlicher Verlauf

#### Akute Phase (< 1 Tag nach hypoxisch-ischämischem Ereignis)<sup>24</sup>

Der primäre Schaden durch Hypoxie entsteht auf zellulärer Ebene durch einen Funktionsausfall der Natrium-Kalium-ATPase aufgrund eines Mangels an ATP<sup>25</sup>. Durch den fehlenden Austausch von Ionen zwischen Intra- und Extrazellulärraum bricht der Ionengradient ein, Wasser strömt von extrazellulär nach intrazellulär, es kommt zur Zellschwellung, dem zytotoxischen Ödem, und über weitere Mechanismen (u.a. exzitotoxischen Schaden durch Glutamat an den N-methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren<sup>26,27</sup>) zu intrazellulärer Apoptose und Nekrose<sup>2,28-32</sup>.

### Frühe subakute Phase (1 bis 13 Tage nach Ereignis)<sup>24</sup>

In den ersten beiden Tagen gehen weitere Zellen, die anfangs trotz des akuten Ereignisses noch funktionsfähig geblieben waren, zu Grunde<sup>33,34</sup>. Dies geschieht, weil trotz der einsetzenden Reperfusion des zerebralen Gewebes selten ein suffizienter Blutfluss zustande kommt<sup>2</sup>, sodass die noch intakten Zellen weiterem Sauerstoff- bzw. Energiemangel ausgesetzt sind. Zusätzlich werden sie durch toxische Metabolite, die durch die Reperfusion aus infarzierten Arealen in die Blutbahn gelangen, geschädigt<sup>33,34</sup>. Dies bezeichnet man als sekundären Schaden<sup>35</sup> oder Reperfusionsschaden<sup>36</sup>. Zugleich kommt es durch zunehmende Azidität des zerebralen Gewebes zur Endotheldysfunktion und Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Interstitium<sup>36</sup>, es entsteht ein vasogenes Ödem.

### Späte subakute Phase (14 bis 30 Tage nach Ereignis)<sup>24</sup>

Mit Rückgang des zytotoxischen Ödems beginnen die geschädigten Strukturen zu atrophieren<sup>22</sup>. Erste gliotische Veränderungen werden beobachtet<sup>37</sup>.

### Chronische Phase (Monate bis Jahre nach Ereignis)<sup>24</sup>

In den folgenden Wochen und Monaten kommt es durch Umstrukturierungs- und Reparaturprozesse zu verzögerter neuronaler Nekrose, dem sogenannten tertiären Schaden<sup>38</sup>. Irreversibel geschädigtes Gewebe wird zunehmend durch Gliose ersetzt<sup>37</sup>, durch Zunahme der lokalen Atrophie kommt es zur ventrikulären Dilatation<sup>22</sup>. Da es bei hypoxisch-ischämischen Ereignissen zumeist zu neuronaler Nekrose, seltener aber zu Nekrose von Glia und Mikrogefäßen kommt, bleibt eine Kavitation klassischerweise aus und die Hirnarchitektur bleibt im Allgemeinen bestehen<sup>39</sup>. Anders im Neugeborenen-/Säuglingsalter: In dieser Altersgruppe findet man in der chronischen Phase nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen eine multizystische Enzephalomalazie mit Verlust der normalen Hirnarchitektur<sup>31</sup>.

Meine Literaturrecherche ergab - abgesehen von der multizystischen Enzephalomalazie - keine Hinweise auf Unterschiede der oben beschriebenen zellulären Pathophysiologie zwischen Neonaten, Kindern und Erwachsenen.

## 1.2.2 Hypoxiesensibilität zerebraler Strukturen

Die verschiedenen makro-anatomischen Strukturen des Gehirns sind unterschiedlich anfällig für Hypoxie<sup>3,24,31</sup>. In diesem Kapitel werden die selektive Vulnerabilität und die Grenzzonen als wichtige Faktoren der unterschiedlichen Hypoxie-Sensibilität zerebraler Strukturen dargestellt.

### Selektive Vulnerabilität

Der Begriff der selektiven Vulnerabilität beschreibt eine erhöhte Anfälligkeit der grauen Substanz im Vergleich zu anderen zerebralen Strukturen<sup>24</sup>. Neurone sind im Vergleich zu Oligodendrozyten oder Astrozyten deutlich sensibler für Hypoxie<sup>30</sup>. Grund für diese erhöhte Anfälligkeit der Neurone ist deren erhöhter Metabolismus<sup>3</sup> und dem damit verbundenen hohem Sauerstoffbedarf. Zugleich besitzen die Dendriten eine hohe Anzahl N-methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren<sup>2,31</sup>, sodass die Neurone durch Freisetzung von Glutamat in Folge der Hypoxie zusätzlichen exzitotoxischen Schaden erleiden<sup>26,27</sup>. Strukturen mit einem hohem Anteil an Neuronen wie etwa die kortikale und tiefe graue Substanz sind dadurch besonders häufig und schwer von hypoxisch-ischämischer Schädigung betroffen<sup>30</sup>.

### Zerebrale Grenzzonen

Anders als bei Hypoxämie werden im Falle einer mangelhaften zerebralen Sauerstoffversorgung durch Hypotension oder zerebraler Hypoperfusion Strukturen, die in Grenzzonen (englisch „watershed areas“), also zwischen den jeweiligen Endstromgebieten der zerebralen Arterien liegen, als erstes hypoperfundiert. Durch autoregulatorische Mechanismen wird hier die Blutversorgung zu Gunsten der Areale mit hohem Energieverbrauch vermindert<sup>31</sup>. Kommt es schließlich zu einem kritischen Abfall des systemischen Blutdrucks und damit fallendem zerebralen Perfusionsdruck, sind die Endstromgebiete und die darin liegenden Gewebe als erstes betroffen<sup>22</sup>.

## 1.3 Hypoxische Hirnschädigung im MRT

### 1.3.1 Wichtungen

DWI gewichtete Aufnahmen („Diffusion Weighted Imaging“) bilden die Diffusion von Wassermolekülen ab („Brown’sche Molekularbewegung“). Dabei unterscheidet sich die Diffusionsfähigkeit in unterschiedlichen Geweben und verändert sich innerhalb eines Gewebes, wenn dieses sich pathologisch verändert. Gewebe mit erschwerter Diffusion erscheinen hyperintens. Um im Falle einer Hyperintensität (Aufhellung) eine Diffusionsrestriktion sicher von einer Hyperintensität durch unterliegende T2-Veränderung („T2-shine-through“) unterscheiden zu können, werden aus den DWI-Aufnahmen zusätzlich ADC („Apparent Diffusion Coefficient“) -Bilder berechnet. Diese errechneten ADC-Maps enthalten keine T2-Effekte mehr, sodass hier die Signalintensität als Maß für die mittlere Diffusionsstrecke gewertet werden kann: Je dunkler ein Voxel zur Darstellung kommt, umso eingeschränkter die Diffusion.

T1-gewichtete Aufnahmen eignen sich besonders zur Abbildung der normalen Neuroanatomie. Im Kontext von hypoxischen Veränderungen wird eine T1-Hyperintensität auf eine kortikal-laminäre Nekrose<sup>40</sup>, eine T1-Hypointensität auf eine Schwellung (in der Akutphase) oder später auf eine Gliose<sup>41</sup> zurückgeführt.

T2-gewichtete Aufnahmen sind für viele pathologische Veränderungen besonders sensitiv. Im Kontext von hypoxischen Veränderungen wird ein akutes Ödem (sowohl zytotoxisch als auch vasogen) hyperintens dargestellt; ebenso kommt eine Gliose hyperintens zur Darstellung<sup>41</sup>.

FLAIR („Fluid Attenuated Inversion Recovery“) Aufnahmen ermöglichen die Unterscheidung zwischen freier und gewebsgebundener Flüssigkeit, indem sie das Signal freier Flüssigkeit unterdrücken. Gewebsgebundene Flüssigkeit stellt sich hyperintens dar. Die Darstellung hypoxischer Veränderungen entspricht im Wesentlichen der T2-Bildgebung.

### 1.3.2 Schädigungsmuster im MRT nach neonataler Hypoxie

MRT-Diagnostik nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen in der Neonatalperiode ist im Vergleich zu der im Kindes- und Jugendalter gut erforscht. Oft wird zwischen verschiedenen Schädigungsmustern unterschieden<sup>31,42-45</sup>.

Das „Basalganglien und Thalamus (BGT)-prädominante Schädigungsmuster“ beinhaltet eine Schädigung von Basalganglien, Thalami, der perirolandischen Cortices sowie der Hippocampi<sup>46</sup>. Es entsteht durch eine akute schwere Hypoxie („acute profound“) wie etwa im Rahmen einer Uterusruptur. In den ersten Tagen nach Ereignis zeigen sich Diffusionsstörungen der genannten Strukturen mit Peak an den Tagen 3-5 und Pseudonormalisation nach 6-12 Tagen. Die Signalstörungen in T1 und T2 sind in den ersten Tagen noch subtil, werden jedoch im Verlauf der ersten Woche nach Ereignis offensichtlicher<sup>42</sup>. Dieses Muster wird in ähnlicher Form als „acute profound ischemia“<sup>31</sup> oder als „Central/BGT (Basalganglien und Thalamus)“<sup>45</sup> oder als „cerebrocortical-deep nuclear“<sup>45</sup> beschrieben.

Das „Weiße Substanz/Watershed (WM/WS)-prädominante Schädigungsmuster“, auch als „Partial prolonged asphyxia<sup>42</sup>/ischemia<sup>31</sup> bezeichnet, beinhaltet eine Schädigung der Watershed-Zonen der weißen Substanz, bei schwerer Hypoxie auch der Watershed-Zonen der Cortices und der subkortikalen weißen Substanz<sup>31,42</sup>. Es entsteht durch eine länger anhaltende, moderate oder intermittierende Hypoxie<sup>31</sup>. Auch hier zeigen sich zu Beginn hauptsächlich Diffusionsstörungen der weißen Substanz in den Watershed-Zonen und ggf. subkortikal<sup>42</sup> mit Peak an den Tagen 3-5 und einer Pseudonormalisation nach 6-12 Tagen. T1- und T2-Signalstörungen sind anfangs subtil und nehmen nach einigen Tagen an Ausprägung zu<sup>31,42</sup>. In der T2 kann ein Verlust der Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz auftreten<sup>42</sup>. Misser et al. beschreiben diesem Schädigungsmuster zugehörig eine Beteiligung des Corpus callosum<sup>31</sup>.

Bei der „Near total“- oder „Globalen“ oder „White cerebrum“-Schädigung handelt es sich um eine diffuse Schädigung des Gehirns<sup>42,45</sup>, die durch besonders schwere und/oder besonders lange Hypoxie entsteht<sup>45</sup>. Insbesondere sind weiße Substanz<sup>42</sup> und/oder Basalganglien<sup>42,45</sup> beteiligt.

Misser et al. beschreiben in ihrem Review zusätzlich ein gemischtes Schädigungsmuster mit Signalstörungen der Watershed-Zonen sowie von Strukturen mit ausgeprägtem Metabolismus und eventuell betroffenem Hirnstamm und/oder Cerebellum. Des Weiteren unterscheiden sie zwei multilobär-zystische Schädigungsmuster mit oder ohne Beteiligung der Basalganglien<sup>31</sup>.

Wisnowski et al. nennen neben dem BGT- sowie dem globalen Schädigungsmuster ein Watershed-Schädigungsmuster ähnlich dem WM/WS-Muster, ein Muster mit punktueller Schädigung der weißen Substanz (auch „focal/multifocal“ genannt) sowie ein Schädigungsmuster, das selektiv den Hirnstamm und die Basalganglien betrifft<sup>45</sup>.

Nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen in der Neonatalperiode wird oft eine Pseudonormalisation der Diffusionsstörungen innerhalb von sechs bis acht Tagen nach Ereignis beschrieben<sup>47-49</sup>, im Falle Hypothermie-behandelter Kinder ungefähr elf bis zwölf Tage nach Ereignis<sup>42</sup>.

### **1.3.3 Schädigungsmuster im MRT nach Hypoxie im Erwachsenenalter**

In der Literatur zu hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Erwachsenenalter werden verschiedene Schädigungsmuster, die denen der Neonatalperiode ähneln, beschrieben. Ein Schädigungsmuster umfasst Strukturen der kortikalen und tiefen grauen Substanz<sup>50,51</sup> und kann zusätzlich den perirolandischen Cortex<sup>50</sup> und den Hippocampus<sup>52,53</sup> betreffen. Auch im Erwachsenenalter finden sich Muster mit alleiniger Beteiligung von tiefer oder kortikaler grauer Substanz

inklusive des Thalamus<sup>50,51</sup>. Zusätzlich wird ein Muster mit Schädigung der Watershed<sup>50</sup>- bzw. Grenzzonen<sup>54</sup> beschrieben. Eine Beteiligung der weißen Substanz stellen Muttikkal et al.<sup>50</sup> separat dar, während Mason Sharma et al.<sup>54</sup> eine Schädigung der weißen Substanz dem Grenzzonen-Muster zuordnen.

Mason Sharma et al.<sup>54</sup> geben in ihrem Review außerdem einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Signalstörungen im Erwachsenenalter. Zu den primär bestehenden Diffusionsstörungen kommen nach 2 Tagen bis 2 Wochen Veränderungen in der T2 hinzu (typischerweise sind hier Hippocampi, Cerebellum, Basalganglien und der Cortex betroffen<sup>52</sup>). Typischerweise kommt es etwa eine Woche nach Ereignis zu einer Pseudonormalisation der Veränderungen in der DWI. In den folgenden Tagen und Wochen können Diffusionsstörungen bzw. T2-Signalstörungen der subkortikalen weißen Substanz prolongiert bestehen.

Die Schädigungsmuster nach akuten hypoxisch-ischämischen Ereignissen ähneln sich in der Neonatalperiode und im Erwachsenenalter. In beiden Altersgruppen werden zwei Hauptschädigungsmuster beschrieben: Ein Muster mit Beteiligung von kortikaler und tiefer grauer Substanz (BGT, „acute profound“)<sup>31,45,46,50,51</sup> und ein kortiko-subkortikales Muster mit Beteiligung der weißen Substanz v.a. in den Grenzzonen („Partial prolonged“)<sup>31,42,50,54</sup>. Die für die Neonatalperiode beschriebenen Schädigungsmuster mit multilobulär-zystischer Veränderung<sup>31</sup> sowie das „near total/global“ Muster mit diffuser Gewebeschädigung insbesondere der weißen Substanz<sup>45</sup> finden hingegen in der Literatur zu Erwachsenen keine Entsprechung.

#### **1.3.4 Schädigungsmuster im MRT im Kindes- und Jugendalter**

Wie oben beschrieben unterscheiden sich die beiden Hauptschädigungsmuster zwischen Neonatalperiode und Erwachsenenalter nicht. Es ist daher davon

auszugehen, dass sich diese Schädigungsmuster auch nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter wiederfinden lassen. Es existieren einzelne Arbeiten (Abb. 1), die sich mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung im MRT in dieser Altersgruppe beschäftigen, eine explizite Beschreibung dieser Muster finden sich in der spärlichen Literatur jedoch nicht. Auch gibt es keine – für die prognostische Einordnung von MRT-Befunden essenzielle – Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Schädigungen im MRT.

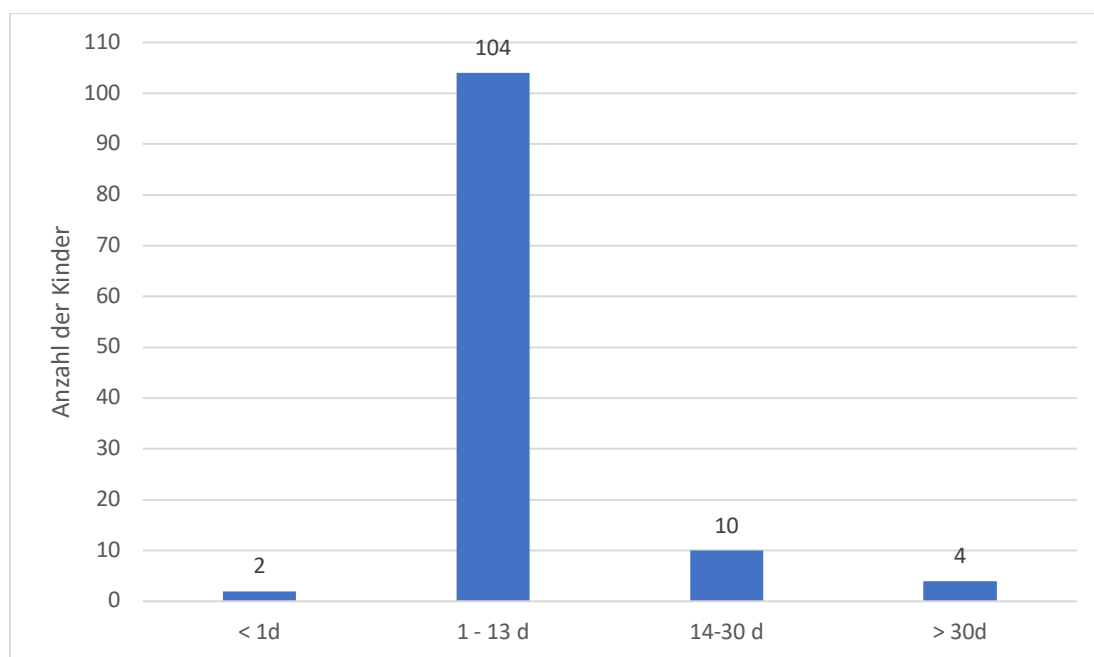
Im Folgenden werden die existierenden punktuellen Daten zur zerebralen Schädigung im MRT nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter dargestellt. Hierbei werden explizit nur sicher pädiatrische Daten verwendet, also unter Ausschluss von Neugeborenen (<29 Tage) und Erwachsene (>18 Jahre).

In die nachfolgende Darstellung wurden acht Artikel eingeschlossen, die rein pädiatrische Daten zu qualitativem MRT nach hypoxisch-ischämischer Schädigung präsentieren: Andronikou et al.<sup>55</sup>, Dubowitz et al.<sup>56</sup>, Fink et al.<sup>57</sup>, Fink et al.<sup>58</sup> und Oualha et al.<sup>59</sup>, sowie Einzelfallberichte von Joffe et al.<sup>60</sup>, Sener<sup>61</sup> und Hald et al.<sup>62</sup>. Zudem wurden Einzelfälle aus Artikeln mit gemischten Alterskollektiven aufgenommen, die sicher im definierten Altersspektrum liegen: Durak et al.<sup>63</sup>, Finelli et al.<sup>64</sup>, Huang et al.<sup>3</sup>, Jarnum et al.<sup>65</sup> und Pollock et al.<sup>66</sup>.

Nicht eingeschlossen werden konnten die Artikel von Arbealez et al.<sup>2</sup>, Copen et al.<sup>67</sup>, Fink et al.<sup>68</sup> und Gutierrez et al.<sup>24</sup>. Diese Autoren untersuchten in ihren altersgemischten Kollektiven zwar unter anderem Kinder (Kinder und Neonaten und / oder Erwachsene), aus den Publikationen war jedoch nicht ersichtlich, welche der berichteten Fälle dem Kindes- und Jugendalter zuzuordnen waren. Die häufig zitierte Arbeit von Christophe et al.<sup>69</sup> beinhaltet zwar rein pädiatrische Daten zu hypoxisch-ischämischer Schädigung im MRT, die Zeitabstände von der Bildgebung zum Ereignis lassen sich jedoch nicht eindeutig zuordnen. Daher konnte diese Arbeit nicht in den folgenden Verlauf einbezogen werden. Ebenfalls

fanden Artikel keine Berücksichtigung, die sich auf rein quantitative Auswertung beschränken<sup>32,70-72</sup>.

Somit waren für die nachfolgende Analyse Daten von 107 Kindern und Jugendlichen mit insgesamt 120 MRT-Zeitpunkten verfügbar (Abb. 1).



**Abbildung 1: Pro Zeitraum in der Literatur beschriebene Patienten mit qualitativer MRT-Beschreibung nach hypoxisch-ischämischem Ereignis.**  
d = Tag(e) nach Ereignis.

#### Akute Phase (<24h nach hypoxisch-ischämischem Ereignis)

Bisher haben lediglich zwei Arbeitsgruppen Literatur mit MRT-Daten vom Tag des hypoxisch-ischämischen Ereignisses veröffentlicht<sup>61,62</sup>. Sener et al.<sup>61</sup> präsentieren in einer Fallstudie die Daten einer 9-jährigen Patientin mit Diffusionsstörungen in parietaler, frontaler und temporaler weißer Substanz sowie in Globi pallidi und dem temporalen Cortex nach hypoxisch-ischämischem Ereignis durch Rauchgasinhalation. Hald et al.<sup>62</sup> beschrieben ein unauffälliges DWI-MRT einer 16-jährigen Jugendlichen etwa 5 Stunden nach hypoxisch-ischämischem Ereignis durch Strangulation.

### Frühe subakute Phase (1 bis 13 Tage nach Ereignis)

Die meisten Artikel präsentieren die Daten in der frühen subakuten Phase nach hypoxisch-ischämischem Ereignis (104 Patienten, s. Abb. 1).

In den DWI-gewichteten Aufnahmen werden Diffusionsstörungen im Cortex in verschiedenen Lokalisationen, der weißen Substanz, der tiefen grauen Substanz sowie einiger weiterer Strukturen beobachtet. Zur Pseudonormalisierung der Diffusionsstörungen in diesem Zeitraum werden – anders als in der Neonatalperiode (siehe oben) - in keinem der hier zitierten Artikel Angaben gemacht.

Diffusionsstörungen werden für alle vier Lappen des Großhirns<sup>3,57,58,62</sup> beschrieben, bevorzugt die Watershed Zonen betreffend<sup>3,59</sup> ebenfalls in der Insula<sup>57</sup>. Sie finden sich sowohl im Cortex<sup>59,60,65,66</sup> (hier besonders in der Konvexität der Gyri<sup>64</sup>) als auch in der weißen Substanz<sup>55,64,66</sup> (hier besonders die tiefe bzw. zentrale weiße Substanz<sup>55,58,60,62,64</sup> und die subkortikale weiße Substanz<sup>55,59,60</sup> betreffend). Ebenfalls betroffen sind die Basalganglien<sup>59,62,65,66</sup> spezifisch die Ncl. Lentiformes<sup>3,57,58,60</sup> und die Ncl. Caudati<sup>3,57,58</sup>, sowie die Thalami<sup>57-59</sup> und die Hinterschenkel der Capsula interna<sup>58</sup>. Schließlich werden Diffusionsstörungen auch in den Hippocampi<sup>59</sup>, im Cerebellum<sup>57,59</sup> und im Hirnstamm<sup>57,58</sup> berichtet.

In T2 und/oder FLAIR finden sich pathologische Signalhyperintensitäten ähnlicher Verteilung<sup>3,55-58,60,64</sup>. Studien, die pathologische Veränderungen der T1-Wichtungen erfassten, berichten ebenfalls über Veränderungen in allen Lappen des Großhirns<sup>57</sup>, in den Basalganglien<sup>3,56,57</sup> Thalamus<sup>57</sup>, Cerebellum<sup>57</sup> im Hirnstamm<sup>57</sup>, enthalten aber keine Details zur genaueren Lokalisation der Veränderungen im Großhirn (graue oder weiße Substanz).

Dubowitz et al.<sup>56</sup> fanden in der frühen subakuten Phase zusätzlich Veränderungen des Hirnstamms, die Wichtung der Signalstörungen geht jedoch nicht aus der Arbeit hervor.

### Späte subakute Phase (14 -30 Tage nach Ereignis)

In der späten subakuten Phase fanden Andronikou et al.<sup>55</sup>, Sener<sup>61</sup> und Fink et al.<sup>57</sup> bei je einem<sup>55,61</sup> bzw. zwei<sup>57</sup> Patienten Signalstörungen der Basalganglien in der FLAIR. Andronikou et al.<sup>55</sup> fanden bei ihrem Patienten zudem Signalstörungen der weißen Substanz in T2 und FLAIR. Fink et al.<sup>57</sup> beschreiben zusätzlich T2-Signalstörungen der Großhirnlappen und des Thalamus sowie kortikale Veränderungen in der T2. Finelli et al.<sup>64</sup> fanden am Tag 30 nach Ereignis eine kortikale Atrophie in DWI und FLAIR.

### Chronische Phase (>30 Tage)

In T2- ebenso wie FLAIR-gewichteten Bildern stellte sich ein allgemeiner Volumenverlust durch Atrophie<sup>64</sup> dar. Durak fanden T2-Signalstörungen der weißen Substanz<sup>63</sup>. In der FLAIR wurden Signalstörungen der weißen Substanz inklusive des Centrum semiovale festgestellt<sup>63</sup>. Fink et al.<sup>57</sup> berichten von Signalstörungen der Basalganglien in der T2. Insgesamt handelt es sich hier um die Daten von 4 pädiatrischen Patienten (s. Abbildung 1).

Zusammenfassend ergibt sich ein Bild, in dem DWI schon am Tag des Ereignisses erste Veränderungen erfassen kann, es in den darauffolgenden Wochen zu ausgedehnten Signalveränderungen in DWI, FLAIR, T2 und T1 kommt und schließlich zum Übergang in Gliose und Atrophie in den darauffolgenden Wochen und Monaten. Die verschiedenen Beschreibungen sind erwartungsgemäß kompatibel mit den beiden Hauptschädigungsmustern aus Neonatalperiode und Erwachsenenalter, zum einen mit Betonung der tiefen und kortikalen grauen Substanz („acute profound“) und zum anderen mit Betonung der Grenzzonen („partial prolonged“). Keines der beschriebenen Muster passt hingegen zu den spezifisch neonatalen Mustern der „near total“ und der multizystischen Enzephalomalazie.

## **1.4 Outcome nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen**

### **1.4.1 Messung des Outcomes nach hypoxisch-ischämischem Ereignis**

Das Outcome nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen wird in der Literatur verschieden gemessen. Insbesondere die Definition des neurologischen Outcomes als „gut“ bzw. „günstig“ oder „schlecht“ bzw. „ungünstig“ variiert zwischen den Forschungsgruppen. Im folgenden Abschnitt soll daher einen Überblick über die Verwendung der Begrifflichkeit des Outcomes in der Literatur gegeben werden, wobei wiederum Studien zur Neonatalperiode, zum Erwachsenenalter und zum Kindes- und Jugendalter getrennt betrachtet werden. Dabei werden zur Vereinfachung die dichotomen Kategorien „gut“/„günstig“ (good/favorable) als „günstig“ und „schlecht“/„ungünstig“ (poor/unfavorable) als „ungünstig“ bezeichnet.

#### **1.4.1.1 Kindes- und Jugendalter**

In Studien im Kindes- und Jugendalter werden verschiedene Scores zur Definition des Outcomes verwendet<sup>73</sup>. Besonders häufig wird die sogenannte PCPC (Pediatric Cerebral Performance Category) herangezogen<sup>7,32,58,59,70,74,75</sup>. Dieser Score beschreibt das neurologische Outcome als 1 = normal, 2 = leichte Behinderung, 3 = moderate Behinderung, 4 = schwere Behinderung, 5 = Koma und vegetativer Status, 6 = Tod<sup>76</sup>. Wie ein „günstiges“ Outcome und ein „ungünstiges“ Outcome anhand der Werte definiert wird und zu welchem Zeitpunkt diese erfasst werden variiert je nach Arbeit. Überwiegend wird ein PCPC-Score von 1-3 als „günstiges“ Outcome, von 4-6 als „ungünstiges“ Outcome“ gewertet (Oualha et al.<sup>59</sup>, Fink et al.<sup>58</sup> Yacoub et al.<sup>70</sup> und Jarvis et al.<sup>7</sup>). Anders Kirschen et al.<sup>75</sup> sowie Kirschen et al.<sup>32</sup>: Hier werden lediglich ein PCPC-Score von 1-2 als „günstiges“ Outcome definiert. Lag der PCPC-Score schon vor Ereignis über 2, wird ein „günstiges“ Outcome als Gleichbleiben des Scores definiert. Ein „ungünstiges“ Outcome liegt dementsprechend bei Änderung des Scores  $\geq 1$  mit einem resultierenden Score von 3-6 gegenüber vor dem Ereignis vor.

Fink et al.<sup>57</sup> nutzen den GOS (Glasgow Outcome Score) zur Definition des Outcomes (1 = Tod, 2 = persistenter vegetativer Status, 3 = schwere Behinderung, 4 = leichte Behinderung, 5 = gute Erholung)<sup>77</sup>. Sie definieren einen GOS von 4-5 als „günstiges“ Outcome bei Entlassung, ein GOS von 1-3 war dementsprechend als „ungünstiges“ Outcome definiert.

Fink et al.<sup>68</sup> nutzten die Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (VABS-3)<sup>78</sup> zur Definition des Outcomes ein Jahr nach Ereignis. Ein „ungünstiges“ Outcome ist als Tod oder als Überleben mit VABS-3-Score <70 definiert. Wobei ein Score von <70 eine leichte, mäßige und schwere geistige Behinderung umfasst.

Christophe et al.<sup>69</sup> verwenden einen eigenen Score zur Beschreibung der neurologischen Evolution als Outcome: Motorische und kognitive Funktion werden je als ohne Beeinträchtigung = 0 Punkte, milde Beeinträchtigung = 1 Punkt, moderate Beeinträchtigung = 2 Punkte, sowie schwere Beeinträchtigung = 3 Punkte beschrieben. Zusätzlich werden das Vorhandensein und die medikamentöse Kontrollierbarkeit von Krampfanfällen bewertet (keine vorhanden = 0 Punkte, vorhanden und medikamentös leicht kontrollierbar = 1, vorhanden und medikamentös schwer kontrollierbar = 2 oder vorhanden und medikamentös nicht kontrollierbar = 3 Punkte). Eine gute neurologische Evolution liegt bei einem Summenscore der drei Bereiche von  $\leq 2$ , eine schlechte bei einem Score von  $> 2$  vor,  $> 2$  und  $< 8$  = moderate bis schwere Beeinträchtigung,  $\geq 8$  Punkte entsprechen einem persistentem vegetativem Status und 10 Punkte dem Tod<sup>69</sup>. Eine dichotome Einteilung in günstig vs ungünstig wird nicht vorgenommen.

Ebenso keine dichotome Einteilung enthalten Studien, die das Outcome mittels CPC-Score (Cerebral Performance Category)<sup>56</sup> oder Barthel-Index und neuropsychologische Testung<sup>64</sup> definieren.

#### 1.4.1.2 Neonatalperiode

In der Neonatalperiode werden zur Definition des Outcomes nach hypoxisch-ischämischem Ereignis in der Neonatalperiode unter anderem die Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (Bayley III, BSITD) verwendet<sup>46,79</sup>. Trivedi et al.<sup>79</sup> legen dabei einen Fokus auf die Bereiche Kognition, Sprache und motorische Entwicklung. Ein ungünstiges Outcome liegt vor, sobald der Score in einer der drei Domänen bei  $< 85$  liegt. Weeke et al.<sup>46</sup> verwenden außerdem die „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence“ zur Bestimmung des IQ (Intelligenzquotient) im Schulalter sowie das „Gross Motor Function Classification System“ (GMFCS) zur Beurteilung der Schwere einer eventuell vorhandenen Cerebralparese. Dabei liegt ein ungünstiges Outcome im Alter von zwei Jahren bei Eintreten des Todes, einem GMFCS-Score von  $\geq 2$  oder einem BSITD von  $< 85$  im motorischen oder kognitiven Bereich vor, im Grundschulalter außerdem bei einem IQ  $< 85$ . Gergeli et al.<sup>80</sup> nutzen das Amiel-Tison Neurological Assessment from Birth to 6 years (ATNA)<sup>81</sup>, Bayley-III und GMFCS. Das ATNA teilt Kinder anhand der Kriterien Kopfumfangszunahme und mögliches Überlappen der Schädelnähte, Aufmerksamkeit, Verhalten und Spontanaktivität, passiver und aktiver Muskeltonus sowie primäre Reflexe einer von vier Gruppen (optimale, leicht abnormale, moderat abnormale oder schwer abnormale neurologische Zeichen) zu. Die Arbeitsgruppe definiert ein „ungünstiges“ Outcome im Alter von 18 Monaten als Bayley-III-Score  $< 85$  in mindestens einer der drei Subskalen. Ein „ungünstiges“ Langzeitoutcome ist als moderat/schwer abnormales ATNA, medikamentenresistente Epilepsie, CP mit GMFCS Grad II-V oder Tod im Alter von fünf bis sechs Jahren definiert.

### 1.4.1.3 Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter wird vorwiegend der CPC (Cerebral Performance Category)<sup>82</sup> als Parameter zur Definition des Outcomes verwendet. Dieser Score umfasst 5 Kategorien: 1 = gute neurologische Performance, 2 = moderate neurologische Performance, 3 = schwere neurologische Behinderung, 4 = persistenter vegetativer Status und 5 = Tod. Mehrere Arbeitsgruppen definieren einen CPC nach 6 Monaten von 1-2 als „günstiges“ Outcome, einen Wert von 3-5 als „ungünstiges“ Outcome<sup>83-86</sup>. Park et al.<sup>87</sup> verwenden den GOS 6 Monate nach Ereignis als Outcomeparameter. Sie definieren einen GOS von 3 bis 5 als „günstiges“, einen GOS von 1 oder 2 als „ungünstiges“ Outcome.

Insgesamt fällt auf, wie eng in diesen Arbeiten die Definition für „günstiges Outcome“ gefasst sind, bzw. wie gering die Beeinträchtigung eines Kindes sein muss, um schon als „ungünstiges Outcome“ klassifiziert zu werden, etwa bei einem GMFCS-Score von 2 (Gehen ohne Hilfsmittel, aber Schwierigkeiten z.B. auf unebenem Grund oder in Menschenmengen)<sup>88</sup> oder einem IQ <85 (etwa der Grenze zur Regelschulfähigkeit entsprechend<sup>89</sup>). Damit fokussieren diese Studien auf die Vorhersage „gesund“ bzw. „ohne relevantes neurologisches Defizit“ versus „mit relevantem neurologischem Defizit“, nicht aber auf die Vorhersage einer schweren Mehrfachbehinderung.

## **1.4.2 Prädiktion des Outcomes nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen**

### **1.4.2.1 Literatur zur Prädiktion des Outcomes nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen**

#### **1.4.2.1.1 Kindes- und Jugendalter**

Laut der multizentrischen Studie von Piantino et al.<sup>90</sup> ist das konventionelle MRT (T1, T2, FLAIR sowie DWI) die am häufigsten verwendete Methode zur Neuroprognostik nach pädiatrischem kardiorespiratorischem Arrest. Seltener werden neuere Techniken wie MRS („Magnetresonanzspektroskopie“), DTI („Diffusion Tensor Imaging“) oder das funktionelle MRT (fMRT) eingesetzt. Insgesamt gibt es zum Verfassungszeitpunkt dieser Dissertation sechs Arbeiten, die sich mit der Prädiktion mittels qualitativem konventionellem MRT beschäftigen. Im folgenden Abschnitt werden die bisherigen Erkenntnisse dargestellt.

Dubowitz et al.<sup>56</sup> fanden eine Assoziation zwischen T2-Störungen okzipital sowie in den Basalganglien und ungünstigem Outcome, Veränderungen in Cortex sowie Hirnstamminfarkte waren spezifisch aber wenig sensitiv für ein ungünstiges Outcome. Die Vorhersage gelang mit einem MRT an den Tagen drei oder vier nach Ereignis.

Oualha et al.<sup>59</sup> konnten eine Korrelation zwischen Diffusionsstörungen in Basalganglien, Cortex und Cerebellum innerhalb der ersten beiden Wochen nach Ereignis und einem ungünstigen Outcome feststellen. Eine normale Bildgebung in diesem Zeitraum korrelierte hingegen mit einem „günstigen Outcome“.

Fink et al.<sup>58</sup> fanden in den Tagen vier bis acht mehr T2-Läsionen der Nuclei caudati bei Kindern mit „ungünstigem Outcome“ als bei Kindern mit „günstigem Outcome“. Fink et al.<sup>57</sup> fanden ein erhöhtes Risiko für ein „ungünstiges Outcome“ bei T2-Signalstörungen der Basalganglien sowie bei Diffusionsstörungen der

Hirnlappen in den ersten beiden Wochen nach hypoxisch-ischämischem Ereignis.

Zwei der Arbeiten verwenden je einen unterschiedlichen MRT-basierten Summen-Scores<sup>69,75</sup>, einzelne prädiktive Strukturen werden dabei nicht genannt. Kirschen et al.<sup>75</sup> stellten eine Assoziation eines ungünstigen Outcomes mit extensiveren Diffusionsrestriktionen und T2/FLAIR-Restriktionen in einer pädiatrischen MRT-Modifikation des ASPECT-Scores (modASPECTS-Score; pediatric MRI modification of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score) bei Bildgebung innerhalb von 14 Tage nach Ereignis fest.

Christophe et al.<sup>69</sup> präsentieren in ihrem Paper einen Score, mit dessen Hilfe sie in ihrem Kollektiv innerhalb der ersten drei Tage nach Ereignis ein ungünstiges Outcome vorhersagen konnten.

Yacoub et al.<sup>70</sup>, Kirschen et al.<sup>32</sup>, Hrusca et al.<sup>71</sup>, Manchester et al.<sup>72</sup> und Oualha et al.<sup>59</sup> untersuchten die prognostische Wertigkeit von quantitativem DWI-MRT. Sie fanden eine Assoziation eines ungünstigen Outcomes und erhöhten ADC- bzw. erniedrigten DWI-Werten bei Erhebung innerhalb der ersten (2-6 Tage<sup>71</sup>, 0-7 Tage<sup>32,59</sup>) bzw. zweiten Woche (0-14 Tage<sup>70</sup>, 2-10 Tage<sup>72</sup>) nach hypoxischem Ereignis. Hrusca et al.<sup>71</sup> beschrieben dabei pathologisch veränderte Werte in occipitaler und parietaler grauen Substanz sowie der präzentralen Region. Manchester et al.<sup>72</sup> beschrieben pathologisch veränderte Werte in Genu corporis callosi, Ncl. Caudati, Putamina, occipitaler grauer Substanz, Substantia nigra sowie mittleren Kleinhirnpedunkeln.

Zusätzliche MRT-Techniken wurden eingesetzt von Wagner und Fink: Mittels SWI fanden Wagner et al.<sup>91</sup> eine Korrelation zwischen fokalem Muster diamagnetischer Effekte in der SWI („Susceptibility Weighted Imaging“) und günstigem Outcome bei Bildgebung an den Tagen null bis fünf nach hypoxisch-ischämischem Ereignis. Kinder mit globalem Muster hatten großflächigeren kortikalen Schaden und tieferes Koma.

Mittels MR-Spektroskopie fanden Fink et al.<sup>58</sup> in ihrem Kollektiv eine Assoziation von erhöhter Laktat- und erniedrigter NAA (N-Acetylaspartat) -Konzentrationen in der parietooccipitalen grauen Substanz sowie erniedrigte NAA-Konzentrationen in der parietalen weißen Substanz an den Tagen vier bis acht mit ungünstigem Outcome.

Fink et al.<sup>68</sup>, Jarvis et al.<sup>7</sup> und Ashwal et al.<sup>92</sup> untersuchten ebenfalls das Outcome nach pädiatrischem hypoxisch-ischämischem Ereignis. Da sie Neonaten in ihr Kollektiv mit einbezogen werden diese Artikel an dieser Stelle nicht mit aufgeführt.

Für die Prädiktion mittels qualitativem MRT fällt auf, dass von allen Arbeitsgruppen Signalstörungen der Basalganglien (insbesondere Diffusionsstörungen) innerhalb der ersten beiden Wochen nach Ereignis in Zusammenhang mit der Neuroprognostik gebracht werden<sup>56-59</sup>.

#### **1.4.2.1.2 Neonatalperiode**

Weeke et al.<sup>46</sup> präsentierten 2018 in ihrer retrospektiven Studie mit 173 (Kohorte 1 n = 97, Kohorte 2 n = 76) einen Score zur Prädiktion des neurologischen Outcomes nach perinatalen hypoxisch-ischämischen Ereignissen. Der Score basiert auf einem DWI-MRT innerhalb der ersten Woche nach Ereignis und setzt sich aus den Subscores „deep grey matter“, „white matter/cortex“ und „cerebellum“ zusammen. Ein ungünstiges Outcome war im Alter von zwei Jahren als Eintreten des Todes, ein GMFCS-Score von  $\geq 2$  oder ein BSITD von  $< 85$  im motorischen oder kognitiven Bereich definiert, im Grundschulalter außerdem als ein IQ  $< 85$ . Mittels des Subscores der tiefen grauen Substanz gelang es, ein „ungünstiges“ Outcome“ im Alter von 2 Jahren und im Schulalter mit einer Sensitivität von 84,6% (Kohorte 1) bzw. 50% (Kohorte 2) und einer Spezifität von 92,6% (Kohorte 1) bzw. 100% (Kohorte 1) vorherzusagen.

Gergeli et al.<sup>80</sup> präsentierten 2022 eine Longitudinalstudie zur Neuroprognostik nach perinataler Hypoxie. 37 der 50 Kinder erhielten innerhalb der ersten beiden Wochen nach Ereignis (Median 6 Wochen) ein MRT inklusive DWI. Basierend auf dem Scoring-System nach Rutherford<sup>93,94</sup> mit Beurteilung der vier Hirnregionen Basalganglien und Thalamus, Hinterschädel der Capsula interna, weiße Substanz und zerebraler Cortex wurden die Aufnahmen als normal, leicht abnormal, moderat abnormal oder schwer abnormal bewertet. Das Outcome wurde im Alter von 18 Monaten und 5-6 Jahren erhoben. Ein „ungünstiges“ Outcome entsprach dabei im Alter von 18 Monaten: Bayley-III-Score <85 in mindestens einer der drei Subskalen oder Tod. Im Alter von 5 Jahren war ein „ungünstiges“ Outcome als moderat oder schwer abnormalem ATNA-Wert, medikamentenresistente Epilepsie, CP mit GMFCS II-V oder Tod definiert. Dabei konnten sie zeigen, dass ein MRT unter Verwendung des Rutherford-Scoring-Systems innerhalb der ersten Woche eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 100% für ein ungünstiges Outcome im Alter von 5 Jahren aufwies. Die Sensitivität zur Prädiktion eines ungünstigen Outcomes im Alter von 18 Monaten lag bei 83%, die Spezifität bei 100%.

Die Prädiktion des neurologischen Outcomes nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen in der Neonatalperiode ist ein häufig erforschtes Thema. In den letzten Jahren gelang es Arbeitsgruppen, das neurologische Outcome anhand von DWI-MRT innerhalb der ersten Woche nach Ereignis mittels DWI-MRT-Scores zuverlässig vorherzusagen<sup>46,80</sup>. Keiner der Scores lässt jedoch eine Aussage darüber zu, wie schwer ein Patient mit „ungünstigem“ Outcome beeinträchtigt ist.

#### **1.4.2.1.3 Erwachsenenalter**

Mlynash<sup>86</sup> et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie 33 Patienten nach ROSC mittels MRT innerhalb von 55-117 Stunden (Median 80 h) nach hypoxisch-ischämischem Ereignis. Das Fehlen von Diffusionsstörungen und FLAIR-

Signalstörungen bestimmter Strukturen konnte innerhalb des Kollektivs ein „günstiges“ Outcome vorhersagen: Cortex (Sensitivität 77,8%, Spezifität 80%), tiefe graue Substanz (Sensitivität 50%, Spezifität 86,7%) und Cerebellum und Pons (Sensitivität 100%, Spezifität 20%). Ein „günstiges“ Outcome war als GOS  $\geq 3$  6 Monate nach Ereignis definiert.

Park<sup>87</sup> et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 36 Patienten nach ROSC mittels eines frühen (innerhalb von 6h nach ROSC) und eines späten MRT (72-96h nach ROSC). Sie konnten zeigen, dass die Vorhersage eines „ungünstigen“ Outcomes (CPC 3-5 6 Monate nach Ereignis) durch einen Score aus Vorhandensein von kortikal-laminären Nekrosen und Schwere von cerebralem und zytotoxischem Ödem anhand quantitativer ADC-Messung innerhalb ihres Kollektivs möglich ist.

Wouters<sup>83</sup> et al. analysierten in ihrer prospektiven Studie die MRTs von 58 Patienten nach ROSC mittels quantitativem MRT. Die Bildgebung erfolgte an den Tagen 4 bis 6 nach Ereignis (Median 5 Tage). Innerhalb des Kollektivs gelang es, ein „günstiges“ Outcome vorherzusagen (Average ADC  $>931 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s; Sensitivität 100% und Spezifität 38%), wobei der postzentrale Cortex die genaueste Vorhersage erlaubte (AUC 0.78). Ein „günstiges“ Outcome bzw. gute neurologische Erholung war als CPC-Score von 1-2 180 Tage nach Ereignis definiert.

Oh<sup>84</sup> et al. analysierten in ihrer prospektiven Studie die MRT-Bilder von 134 Patienten nach ROSC. Die Bildgebung wurde „nach Wiedererwärmen“ durchgeführt, also wohl Tage nach dem Ereignis, ein genauer Zeitpunkt geht nicht aus der Arbeit hervor. Bei fehlenden Diffusionsstörungen in Cortex oder tiefer grauer Substanz konnte ein „günstiges“ Outcome vorhergesagt werden (Sensitivität 72%, Spezifität 95%). Lag keine oder nur eine einzige Läsion vor, lagen Sensitivität und Spezifität bei 94% und 92% zur Prädiktion eines „günstigen“ Outcomes. Ein „günstiges Outcome“ war als CPC von 1 oder 2 6 Monate nach Ereignis definiert.

Jang<sup>85</sup> et al. analysierten in ihrer retrospektiven Studie die MRT-Bilder von 39 Patienten nach ROSC. Die Bildgebung erfolgte 75,9 bis 80 Stunden (Median 77,6 h) nach Ereignis. Lagen in diesem Zeitraum keine Diffusionsrestriktionen vor, so konnte ein „günstiges“ Outcome mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 93% vorhergesagt werden. Ein CPC-Score von 1 oder 2 6 Monate nach Ereignis war dabei als „günstiges“ Outcome definiert.

Zusammengefasst betrachteten fünf Arbeitsgruppen<sup>83-87</sup> das DWI-MRT innerhalb der ersten 8 Tage nach Ereignis, wobei ein „ungünstiges“ Outcome als CPC-Score von 3-6, ein „günstiges“ Outcome als CPC-Score von 1-2 6 Monate nach definiert wurde. Die Arbeiten schlagen dabei das Fehlen von kortikalen Diffusionsstörungen  $\geq 72$ h nach Ereignis als hoch spezifisches Prognosemittel eines „günstigen“ Outcomes nach ROSC vor. Keine der angewandten Methoden lässt jedoch eine Aussage darüber zu, wie schwer ein Patient mit „ungünstigem“ Outcome beeinträchtigt ist.

#### **1.4.2.2 Aktuelle Empfehlungen zur Neuroprognostik mittels MRT nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen**

##### **1.4.2.2.1 Kindes- und Jugendalter**

Die existierende Datenlage mündete in einem „Scientific Statement“ bzw. einer „Recommendation“ der American Heart Association und des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) zum Einsatz von MRT zur Neuroprognostik. Die American Heart Association sieht in ihrem AHA Scientific Statement “Pediatric Post-Cardiac Arrest Care“ von 2019 einen möglichen Nutzen eines konventionellen und DWI-MRT an den Tagen drei bis sieben<sup>95</sup>. Der “International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations“ von 2023<sup>96</sup> des ILCOR schlägt ein konventionelles MRT zwischen 72 Stunden und zwei Wochen nach ROSC („Return of Spontaneous Circulation“) zur Prognose eines „günstigen“ neurologischen Outcomes vor (schwache Empfehlung, niedriger Evidenzgrad).

#### **1.4.2.2 Neonatalperiode**

Das kraniale MRT wird im Rahmen von hypoxisch-ischämischen Ereignissen in der Neonatalperiode als präferierte Bildgebung für Diagnostik und Neuroprognostik empfohlen<sup>45,93,97-100</sup>. Dabei geben das dominante Schädigungsmuster sowie dessen Ausmaß wichtige Informationen über Ablauf und Schwere des Ereignisses sowie das neurologische Outcome des Neugeborenen<sup>42,101</sup>.

Im Namen des „Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee“ präsentierten Wisnowski et al.<sup>45</sup> 2021 ein Update der Empfehlungen bezüglich Modalitäten und Timing des MRT. Als optimaler Zeitpunkt für Diagnostik und Prognostik mittels MRT (T1, T2, DWI/ADC und MRS) wird eine frühe Bildgebung innerhalb der Tage zwei bis fünf nach Ereignis empfohlen. Ein zweites MRT sollte nur in begründeten Fällen, z.B. bei Diskrepanzen zwischen früher Bildgebung und klinischem Zustand des Neonaten, durchgeführt werden. Als optimaler Zeitpunkt für die wiederholte Bildgebung werden die Tage 10 bis 14 nach Ereignis empfohlen. Diese Empfehlung wiederholen Parmentier et al.<sup>42</sup> in ihrem Review von 2022.

#### **1.4.2.3 Erwachsenenalter**

Das ILCOR bezieht in seinem “International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations”<sup>96</sup> von 2023 Stellung zur Neuroprädiktion nach kardiorespiratorischem Arrest mittels MRT im Erwachsenenalter. Die Arbeitsgruppe schlägt vor, die Absenz von Diffusionsstörungen zwischen 72 Stunden und sieben Tagen nach ROSC in Kombination mit anderen Tests zur Prädiktion eines „günstigen“ Outcomes bei komatösen Patienten nach kardiorespiratorischem Arrest anzuwenden (Schwache Empfehlung, sehr geringer Evidenzgrad). Genauere Anweisung zur Verwendung anderer Wichtungen oder zu analysierender Strukturen werden nicht genannt<sup>96</sup>.

## 1.5 Zusammenfassung, Zielsetzung und Fragestellungen

Hypoxisch-ischämische Ereignisse im Kindes- und Jugendalter verändern das Leben der betroffenen Kinder und deren sozialen Umfelds grundlegend. Zuvor gesunde Kinder oder selbstständige Jugendliche überleben nicht selten mit teils schwersten neurologischen Beeinträchtigungen und sind fortan in vielen, wenn nicht allen, Bereichen des Lebens auf fremde Unterstützung angewiesen. Pathophysiologisch liegt dieser neurologischen Beeinträchtigung eine hypoxisch-ischämische Schädigung des Gehirns zugrunde, welche bereits nach wenigen Minuten mangelnder Sauerstoffversorgung des Gewebes irreversibel ist. Ausmaß und Verteilung der Schädigung hängen dabei von Dauer und zeitlicher Dynamik der Hypoxie bzw. Hypoxämie und der Hypoxie-Sensibilität der einzelnen zerebralen Strukturen ab. Im Rahmen der Akutversorgung im Krankenhaus wird häufig ein kraniales MRT zur Einschätzung der hypoxisch-ischämischen Schädigung durchgeführt.

Erste hypoxisch-ischämische Schädigungen manifestieren sich bereits wenige Stunden nach Ereignis als Diffusionsstörungen, insbesondere in der kortikalen und tiefen grauen Substanz. In der frühen subakuten Phase (1-13 Tage nach Ereignis) treten zunehmend Signalstörungen in T1, T2 und FLAIR auf, wobei in der Literatur Schädigungen in allen Bereichen des Gehirns beschrieben werden. Diffusionsstörungen werden jenseits der ersten beiden Wochen nach Ereignis nicht mehr beschrieben, Veränderungen in T1, T2 und FLAIR bestehen bis in die chronische Phase (> 1 Monat nach Ereignis) fort.

Wie auch in der Neonatalperiode und im Erwachsenenalter existieren kaum systematische Daten zum zeitlichen Verlauf der Signalstörungen in der frühen Phase nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter – in den ersten Tagen und Wochen nach Ereignis scheint es jedoch hochdynamischen Veränderungen von Signalstörungen in den verschiedenen Wichtungen zu geben. Eine genaue Kenntnis dieser zeitlichen Dynamik ist daher essenziell, um MRT-Bilder in dieser Phase richtig interpretieren zu können. Ein

Ziel der Arbeit war es daher, ebendiesen Zeitverlauf der Signalstörungen von betroffenen Strukturen oder Regionen zu erforschen und darzustellen.

Alle bisherigen Studien zur Neuroprognostik mittels MRT fokussieren sich auf die Vorhersage eines guten Outcomes im Sinne von „kein oder geringes neurologisches Defizit“. Zur klinisch hochrelevanten Frage, inwieweit MRT eine schwere Mehrfachbehinderung vorhersagen kann, existieren meines Wissens bislang keine Studien. Ein zweites Ziel war es daher, die prognostische Wertigkeit des MRT in der Frühphase innerhalb des schwer betroffenen Kollektivs dieser Arbeit zu untersuchen – einem Kollektiv von Patienten einer stationären Neurorehabilitationseinrichtung.

Somit ergaben sich die folgenden zwei Fragestellungen:

1. Was ist der zeitliche Verlauf von MRT-Signalstörungen von Strukturen und Regionen, die im kindlichen Gehirn bei Erleiden einer hypoxisch-ischämischen Schädigung betroffen sein können?
2. Besteht die Möglichkeit, anhand von MRT-Bildgebung innerhalb eines Kollektivs neurologisch beeinträchtigter Kinder zwischen denen mit schwerer und denen mit besonders schwerer Beeinträchtigung zu unterscheiden?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Rekrutierung**

Das Kollektiv wurde aus Kindern und Jugendlichen gebildet, die ein akutes hypoxisch-ischämisches Ereignis erlitten hatten und infolgedessen zwischen Februar 2005 und September 2019 in der Abteilung für Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth behandelt wurden.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Kinder, die zum Zeitpunkt des hypoxisch-ischämischen Ereignisses zwischen 29 Tage (und damit definitionsgemäß jenseits der Neonatalperiode) und 18 Jahre alt waren.

Ausgeschlossen wurden jene Kinder, die zum Zeitpunkt des hypoxisch-ischämischen Ereignisses eine Vorerkrankung hatten, die zu struktureller Hirnschädigung und/oder gestörter Entwicklung geführt hätte haben können (beispielsweise komplexer Herzfehler, Trisomie 21, mögliche zerebrale Beteiligung einer anderen Erkrankung). Auch Kinder mit Hinweisen auf eine zusätzliche traumatische Genese, z.B. bei Verdacht auf ein Shaken-Baby-Syndrom, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Des Weiteren wurden jene Kinder ausgeschlossen, die mehr als ein hypoxisch-ischämisches Ereignis erlitten hatten oder bei denen der Zeitpunkt des hypoxisch-ischämischen Ereignisses unklar war. Zudem wurden jene Kinder ausgeschlossen, die nach ihrem hypoxisch-ischämischen Ereignis eine Erstversorgung und/oder Frührehabilitation im Ausland (ausgenommen Österreich und Schweiz) erhielten, aufgrund der möglicherweise dort unterschiedlichen Verfügbarkeit medizinischer Ressourcen.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Archivrecherche zu demographischen und klinischen Daten**

Zu Kindern, die nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien in das Kollektiv der Arbeit aufgenommen wurden, wurde eine Archivrecherche in den analogen und digitalen Akten der Schön Klinik Vogtareuth durchgeführt. Dabei wurden neben demographischen Daten (Geschlecht, Geburtsdatum) Informationen rund um das hypoxisch-ischämische Ereignis des Kindes erhoben: Alter bei Ereignis, Hypoxie Ursache, Land der Erstversorgung und Frührehabilitation. Des Weiteren wurden Diagnosen vor und nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis recherchiert. Schließlich wurde, als Maß für die Schwere der Schluckstörung und der gastrointestinalen Motilitätsstörung, erhoben, ob nach dem Ereignis eine PEG-Versorgung und/oder eine Fundoplicatio durchgeführt wurden.

### **2.2.2 Outcome**

Zur Beurteilung des Outcomes nach hypoxisch-ischämischem Ereignis wurde die Einschätzung des ergotherapeutischen Teams während des Verlaufs der Frührehabilitation herangezogen, die in der Schön Klinik Vogtareuth standardisiert mittels eines dort entwickelten Instruments erfolgt, dem „Remissionsprofil für Kinder und Jugendliche nach schweren erworbenen Hirnschädigungen“ (RemiPro)<sup>102</sup>.

#### **2.2.2.1 Definition**

Das RemiPro (Remissionsprofil) ist eine Methode, um den Remissionsverlauf nach schweren erworbenen Hirnschädigungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren über Wochen, Monate oder Jahre darzustellen<sup>103,104</sup>.

Erhoben wird hierbei, inwiefern das Kind nach seiner Hirnschädigung Handlungen in verschiedenen Alltagsbereichen und Teilhabesituationen wiedererlernt und/oder neu entwickelt. Anhand der Beurteilung werden die Kinder einem von sechs RemiPro-Niveaus zugeordnet, das den Stand zum Zeitpunkt der Erhebung der sich entwickelnden Fähigkeiten in Teilhabesituationen und Alltagsaktivitäten beschreibt. Anhand der zu verschiedenen Zeitpunkte erhobenen RemiPro-Niveaus lässt sich ein der zeitliche Verlauf der Remission darstellen.

**Tabelle 1: RemiPro-Niveaus und deren zugehörige Handlungsfähigkeit und Teilhabe im Alltag.**

<b>RemiPro Niveau</b>	<b>Mögliche Teilhabefähigkeit und Alltagsaktivität</b>
<b>1 Schlaf-Wach- Niveau</b>	Am Leben sein → <i>Vegetative (Inter-)Aktionen wie Veränderungen der Körperspannung</i>
<b>2 Wahrnehmungs- Niveau</b>	Erkennbare Reaktion auf Umgebung → <i>Reaktionen wie Lächeln oder Hinschauen</i>
<b>3 Kommunikations- Niveau</b>	Gezielte Interaktion mit der Umwelt, viel Hilfe notwendig → <i>Sehr einfache Handlungen wie etwas in den Mund stecken</i>
<b>4 Eigenständigkeits- Niveau</b>	Aktivitäten sind mit wenig Hilfe in einer strukturierten Umgebung möglich → <i>Einfache Handlungen wie ungenaues Malen</i>
<b>5 Gruppen- Niveau</b>	Aktivitäten mit anderen zusammen in strukturierter Umgebung → <i>Komplexe Handlungen wie Konstruktionen</i>
<b>6 Partizipations- Niveau</b>	Partizipation an der Gesellschaft → <i>Sehr komplexe Handlungen wie im Verkehr Fahrrad fahren</i>

### **2.2.2.2 Archivrecherche**

Für jedes Kind des Kollektivs wurden die Remissionsprofile aus den digitalen und analogen Archiven der Schön Klinik Vogtareuth recherchiert. Die Remissionsprofile wurden während des Aufenthalts bzw. der Aufenthalte der Kinder in der Schön Klinik Vogtareuth anhand der RemiPro-Methode durch die Ergotherapeutinnen erhoben. In dieser Arbeit wurden nur Daten verwendet, die bis zum Beginn der Archivrecherche im Februar 2020 erhoben wurden. Der RemiPro-Verlauf der Kinder wurde in dieser Arbeit als Parameter für das klinische Outcome der Kinder verwendet.

### **2.2.3 MRT**

Für jedes Kind des Kollektivs wurden aus den digitalen und analogen Bildgebungsarchiven der Schön Klinik Vogtareuth die Bilder aller MRT-Untersuchungen herausgesucht, die innerhalb von 2 Jahren nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis durchgeführt wurden. Dabei wurden nur Untersuchungen, die bis zum Beginn der Archivrecherche im Februar 2020 durchgeführt wurden, verwendet. Die vorhandenen Bildgebungen wurden nach dem im Folgenden beschriebenen Schema retrospektiv beurteilt und die Zeit seit dem hypoxisch-ischämischen Ereignis notiert. Die Befundung erfolgte durch einen erfahrenen Neuropädiater (Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt), in unklaren Fällen nach Rücksprache mit einer Neuroradiologin (Prof. Dr. med. Irina Mader), ohne Kenntnis des Remissionsprofils des Kindes.

#### **2.2.3.1 Beurteilte Strukturen**

Es wurden Strukturen zur Beurteilung ausgewählt, die in der Literatur zur Beurteilung hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen herangezogen wurden.

Innerhalb der grauen Substanz wurden die Cortices<sup>2,3,56,75,105,106</sup>, die Basalganglien<sup>2,46,55-57,59,106</sup> (Nucleus caudatus<sup>72,75,105,106</sup>, Putamen<sup>72,75,105,106</sup>, Globus pallidus<sup>75,105,106</sup>) sowie der Thalamus<sup>46,57,59,72,75,105,106</sup> beurteilt. Die Beurteilung der weißen Substanz<sup>2,46,75,105,106</sup> umfasste das Corpus callosum<sup>7,46,75,105,107,108</sup>, die subkortikale weiße Substanz occipital, frontal, parietal und temporal<sup>55,59</sup>, die tiefe weiße Substanz occipital, frontal, parietal und temporal<sup>55,106</sup> sowie die periventrikuläre weiße Substanz occipital, frontal, parietal und temporal<sup>3,109</sup>. Des Weiteren wurden Hirnstamm<sup>46,57,59,75,105,106</sup>, Hippocampus<sup>3,46,59,75,105</sup>, Cerebellum<sup>2,3,46,57,59,75,105,106,108</sup>, Tractus cortico-spinalis<sup>7,75,105,107</sup> und die Capsula interna<sup>75,105,107,108</sup> beurteilt.

Für jede dieser Strukturen und für jede verfügbare MRT-Wichtung (s.u.) zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchungen wurde festgelegt, ob die Struktur betroffen, nicht betroffen oder nicht beurteilbar erschien. Für die Bereiche „Cortices“ und „Hirnstamm“ wurde zusätzlich qualitativ-anatomisch beschrieben, wo eine Schädigung zur Darstellung kam.

### **2.2.3.2 Beurteilte Sequenzen**

#### **2.2.3.2.1 DWI und ADC**

In der Literatur wird beschrieben, dass etwa drei Wochen nach Ereignis keine Diffusionsstörungen mehr nachweisbar sind<sup>2</sup>. Um sicher alle Diffusionsveränderung zu erfassen, wurden diffusionsgewichtete Bilder (diffusion-weighted imaging, DWI und apparent diffusion coefficient, ADC) bis inklusive Tag 151 nach hypoxisch-ischämischen Ereignis beurteilt, nicht aber in späteren Aufnahmen. Eine Struktur wurde in DWI-Bildern dann als betroffen bewertet, wenn sie eine Aufhellung (Hyperintensität) aufwies. In ADC-gewichteten Bildern wurden Strukturen als betroffen bewertet, wenn sie eine Verdunklung (Hypointensität) aufwiesen.

Die diffusionsgewichteten Bilder wurden zur Bewertung von Diffusionsrestriktionen herangezogen. Vom Vorhandensein einer Diffusionsrestriktion einer Struktur wurde nur gesprochen, wenn diese sowohl im ADC-gewichteten Bild hypointens als auch im gewichteten Bild hyperintens zur Darstellung kam (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Bewertung von Diffusionsrestriktionen anhand von ADC- und DWI-gewichteten Bildern.**

<b>ADC</b> (betroffen/unbetroffen)	<b>DWI</b> (betroffen/unbetroffen)	<b>Diffusionsrestriktionen</b> (vorhanden/nicht vorhanden)
betroffen	betroffen	vorhanden
betroffen	nicht betroffen	nicht vorhanden
betroffen	nicht verfügbar	Keine Wertung
nicht betroffen	nicht betroffen	nicht vorhanden
nicht betroffen	betroffen	nicht vorhanden
nicht betroffen	nicht verfügbar	nicht vorhanden

#### **2.2.3.2.2 FLAIR**

FLAIR-gewichtete Bilder (fluid attenuated inversion recovery) wurden zu jedem Zeitpunkt nach hypoxisch-ischämischen Ereignis beurteilt, allerdings nicht bei Kindern <1 Jahr wegen erschwerter Beurteilbarkeit aufgrund unzureichender Myelinisierung im jungen Alter. Eine Struktur wurde dann als betroffen bewertet, wenn sie eine Aufhellung (Hyperintensität) aufwies.

#### **2.2.3.2.3 T2**

T2-gewichtete Bilder wurden zu jedem Zeitpunkt nach hypoxisch-ischämischen Ereignis und in jedem Alter beurteilt. Eine Struktur wurde dann als betroffen bewertet, wenn sie eine Aufhellung (Hyperintensität) aufwies.

#### **2.2.3.2.4 T1**

T1-gewichtete Bilder wurden zu jedem Zeitpunkt nach hypoxisch-ischämischen Ereignis und in jedem Alter beurteilt. Eine Struktur wurde dann als betroffen bewertet, wenn sie eine Signalminderung (Hypointensität) aufwies.

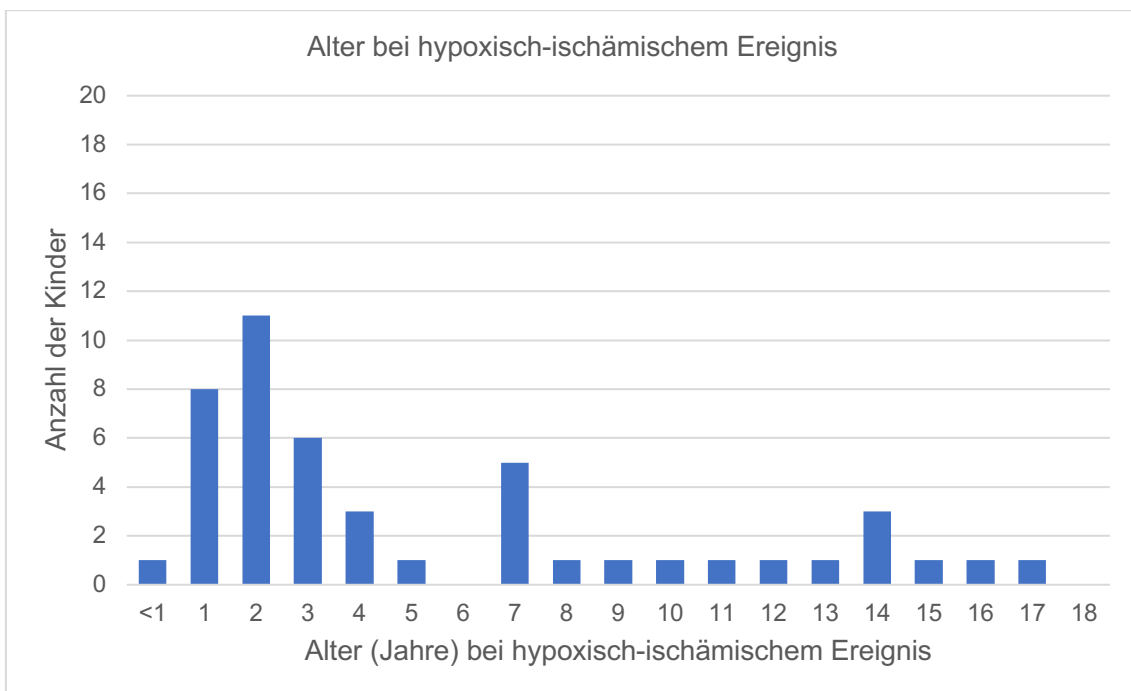
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Kollektiv

Insgesamt erfüllten 47 Patienten, davon 32 männlich und 15 weiblich, die oben formulierten Ein- und Ausschlusskriterien und wurden somit in das Kollektiv aufgenommen.

##### 3.1.1 Alter bei hypoxisch-ischämischem Ereignis

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des hypoxisch-ischämischen Ereignisses im Kollektiv lag bei 5 Jahren und 11 Monaten (Median 3,65 Jahre), dabei war der jüngste Patient 8 Monate und der älteste Patient 17 Jahre und 4 Monate alt.



**Abbildung 2: Altersverteilung bei hypoxisch-ischämischem Ereignis.**

### 3.1.2 Hypoxieursachen

Häufigste Hypoxieursache im Kollektiv war ein Beinahe-Ertrinken (18/47 Patienten). Zweithäufigste Ursache (8/47 Patienten) war eine Aspiration von Fremdkörpern oder körpereigenen Materialien (Blut, Erbrochenes). 4/47 Patienten erlitten ein hypoxisch-ischämisches Ereignis mit kardiogener Ursache (Kammerflimmern oder funktioneller Herzstillstand), bei 4/47 bestand der Verdacht auf eine kardiogene Genese. 3/47 Patienten erlitten eine Hypoxie durch ein Strangulationstrauma (1 akzidentiell, 2 in suizidaler Absicht). 2/47 Patienten erlitten einen Status asthmaticus. Ebenfalls 2/47 Patienten erlitten eine Hypoxie durch eine Rauchgasinhalation (CO-Vergiftung). Andere Hypoxieursachen waren (jeweils ein Patient) eine Tubusdislokation, eine Myelitis mit Atemlähmung, ein Stromunfall und akute Hypoxie durch traumatische Einklemmung des Thorax. 2/47 Patienten erlitten eine akute Hypoxie im Rahmen einer ätiologisch unklaren Reanimationssituation.

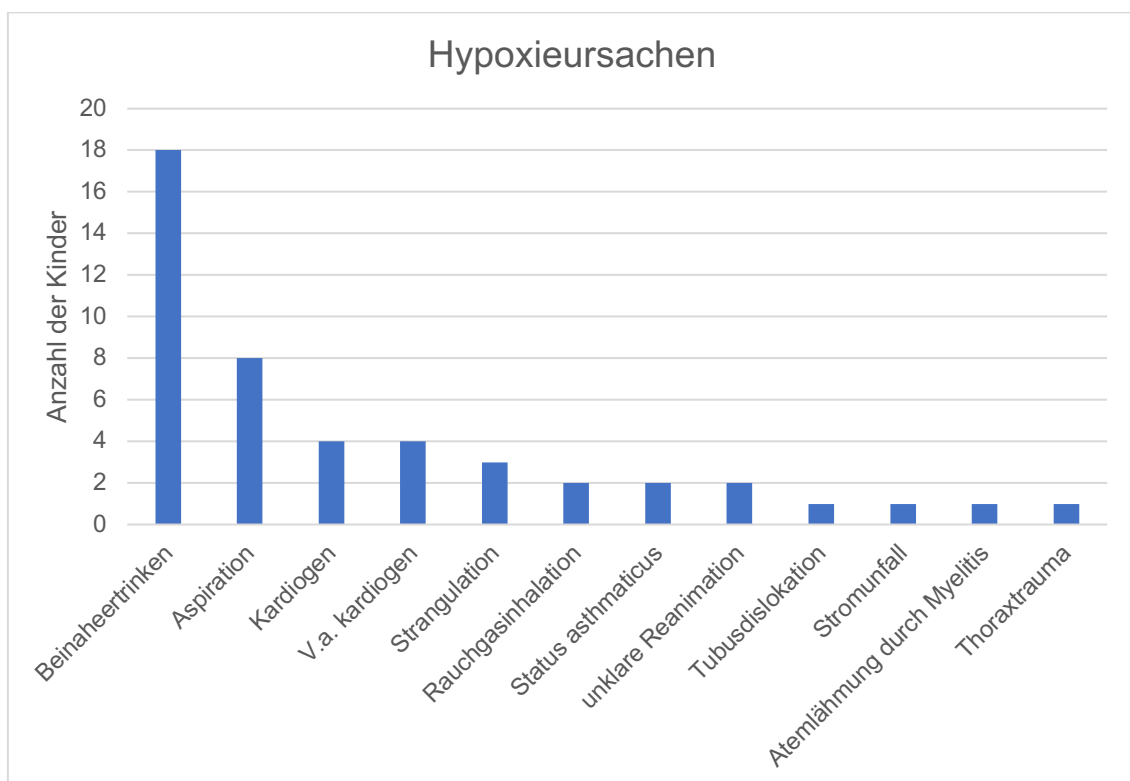


Abbildung 3: Hypoxieursachen.

## **3.2 Outcome-Messungen**

### **3.2.1 Erhebungen**

Insgesamt wurden innerhalb des Kollektivs zwischen Februar 2005 und September 2019 201 RemiPro-Erhebungen durchgeführt und in die Arbeit eingeschlossen. Abbildung 4 zeigt das RemiPro-Niveau in Abhängigkeit der seit dem hypoxisch-ischämischen Ereignisses vergangenen Zeit. 6 der 47 Kinder erhielten nur eine Erhebung, diese sind in Abbildung 4 jeweils als Punkt dargestellt. Die restlichen 41 Kinder erhielten zwischen 2 und 13 Erhebungen und werden als Linien dargestellt. Im Mittel wurde jedes Kind 4,3-mal bewertet. Die früheste Erhebung erfolgte 14 Tage, die späteste Erhebung mehr als 14 Jahre (5400 Tage) nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis.

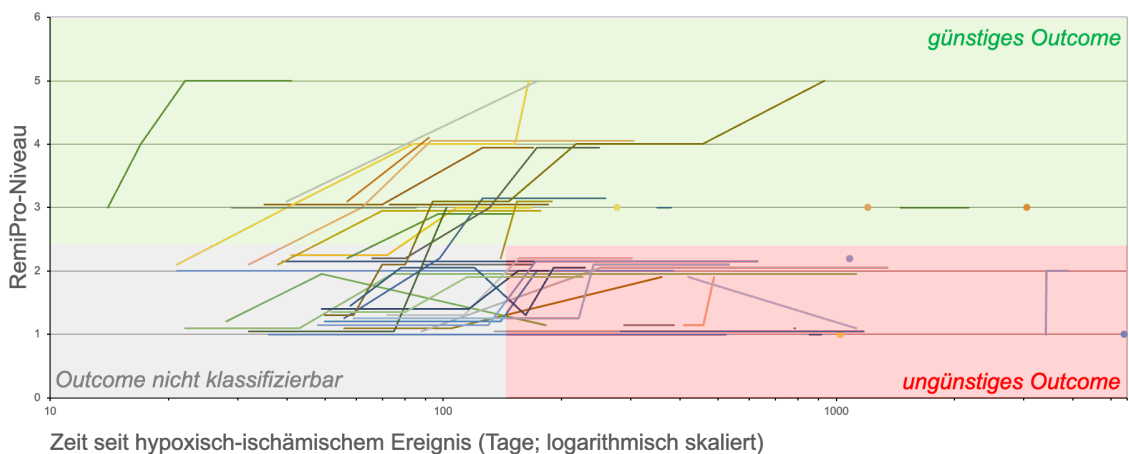
### **3.2.2 Verlauf**

Von den 41 Kindern mit mindestens zwei Erhebungen verbesserten sich 25/41 im Verlauf ihrer Rehabilitation von einem niedrigeren in höhere Niveaus. 13/41 Patienten blieben konstant auf einem Niveau (Niveau 1: 6/13 Patienten, Niveau 2: 3/13 Patienten, Niveau 3: 4/13 Patienten). Eine Verschlechterung von einem höheren in ein niedrigeres Niveau fand bei 3/41 Patienten statt, und zwar immer nur von Niveau 2 nach Niveau 1, nie aber aus den Niveaus 3,4 oder 5 in niedrigere Niveaus.

Verbesserungen von Niveau 2 in Niveau 3 fanden frühestens an Tag 40, spätestens an Tag 154 nach Ereignis statt (vgl. Abb. 4). Wechsel von Niveau 3 auf Niveau 4 fanden zwischen Tag 14 und Tag 218 nach Ereignis statt. Wechsel zwischen Niveau 4 und Niveau 5 fanden frühestens an Tag 22, spätestens an Tag 933 nach Ereignis statt. Niveau 6 wurde von keinem Patienten innerhalb der Beobachtungszeit erreicht.

### 3.2.3 Dichotomisierung des Outcomes mittels RemiPro

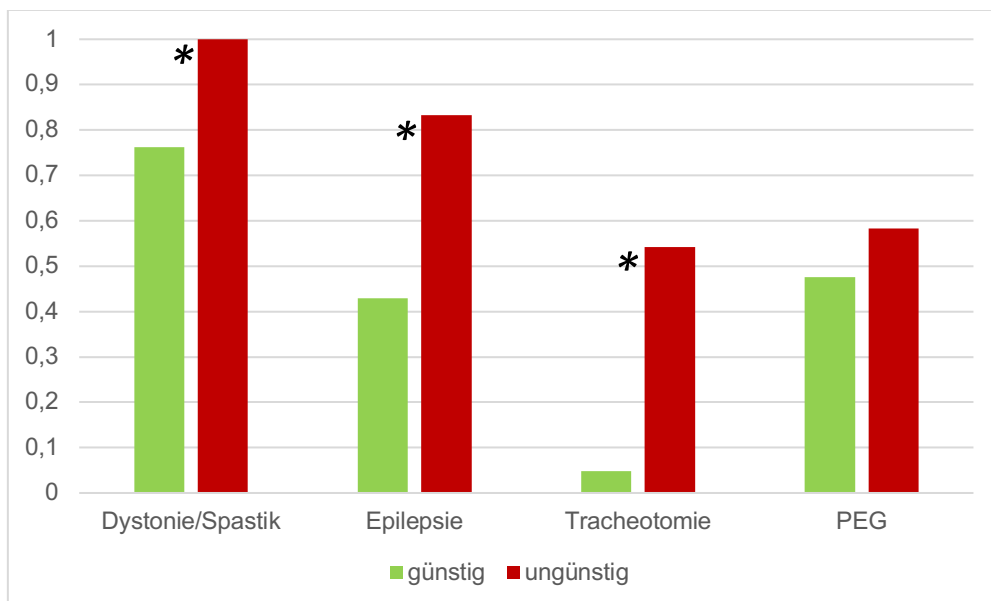
Für die Zielsetzung der Arbeit war es erforderlich, das Kollektiv in Patienten mit „günstigem“ und „ungünstigem“ Outcome zu dichotomisieren. Nachdem in keinem Fall eine Verschlechterung von Niveau 3 zurück nach Niveau 2 dokumentiert wurde, wurden alle Patienten als „günstiges Outcome“ klassifiziert, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein Niveau von 3 oder höher erreichten (n = 21/47; grüner Bereich in Abb. 4). Als „ungünstiges Outcome“ wurden alle Patienten klassifiziert, die nach dem Tag 154 noch ein Niveau 1 oder 2 aufwiesen (n = 24/47; roter Bereich in Abb. 4). Der Cut-Off von 154 Tagen kommt dadurch zustande, dass der späteste Wechsel von Niveau 2 nach Niveau 3 zwischen Tag 140 und Tag 154 nach dem hypoxisch-ischämischen Ereignis dokumentiert wurde. Dementsprechend wurden alle Patienten, bei denen der dokumentierte RemiPro-Verlauf vor dem Tag 154 und unter Niveau 3 endete, als „nicht klassifizierbar“ gewertet (n = 2/47; grauer Bereich in Abb. 4). Aufgrund des zu kurzen Follow-Up ist bei diesen Patienten ist nicht klar, ob sie bis zum Cut-Off von 154 Tagen noch in ein höheres Niveau wechseln würden („günstiges Outcome“) oder bis über 154 Tage hinaus noch in Niveau 1 oder 2 verbleiben würden („ungünstiges Outcome“).



**Abbildung 4: RemiPro-Niveau (y-Achse) in Abhängigkeit der Zeit seit hypoxisch-ischämischem Ereignis in Tagen (x-Achse).** Jede Linie entspricht dem zeitlichen RemiPro-Verlauf eines Patienten über dessen Beobachtungszeitraum. Punkte markieren Patienten, welche nur eine RemiPro-Erhebung erhielten. Ein „günstiges“ Outcome (grün hinterlegt) ist zu jedem Zeitpunkt als RemiPro-Niveau von  $\geq 3$  definiert, ein „ungünstiges“ Outcome (rot hinterlegt) als Niveau  $< 3$  jenseits von Tag 154 (Übergang grau zu rot). Ein Outcome von  $< 3$  vor Tag 154 ist nicht klassifizierbar (grau hinterlegt).

### 3.2.4 Neurologische Symptome in Abhängigkeit vom Outcome

In dem Kollektiv von 45/47 Kindern mit klassifizierbarem Outcome (24/45 „günstig“, 21/45 „ungünstig“) waren chronische neurologische Symptome unterschiedlich verteilt (Abb. 5): Erwartungsgemäß zeigten Kinder mit „ungünstigem“ Outcome (24/45) signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ; Fisher Exact Test) chronische neurologische Probleme als Kinder mit „günstigem“ Outcome (21/45). Dies betraf das Auftreten einer Dystonie oder Spastik (24/24 vs. 16/21), die Entwicklung einer Epilepsie (20/24 vs. 9/21) sowie die Notwendigkeit einer Tracheotomie (13/24 vs. 1/21). Für die unterschiedliche Häufigkeit einer PEG-Versorgung (18/24 vs. 10/21) zeigte sich lediglich ein statistischer Trend ( $p = 0,073$ ; Fisher Exact Test). Nur 3 Kinder, alle mit „günstigem“ Outcome, zeigten zum Zeitpunkt der letzten Erhebung keines dieser Probleme.



**Abbildung 5: Prozentualer Anteil chronischer neurologischer Probleme bei Patienten mit „günstigem“ (grün) und „ungünstigem“ (rot) Outcome.** Sterne (\*) markieren signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ; Fisher Exact).

### **3.3 MRT**

#### **3.3.1 Verfügbare Aufnahmen**

Von 5/47 Patienten waren keine MRT-Aufnahmen verfügbar, sodass deren Daten nur in die Auswertung bezüglich des klinischen Outcomes eingingen (s.o.). Zwei der restlichen 42 Patienten waren bezüglich des Outcome nach RemiPro „nicht klassifizierbar“ (s.o.), sodass deren MRTs nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Für die verbleibenden 40 Patienten waren insgesamt 88 MRT-Untersuchungen, dabei je zwischen 1 und 8 Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten, verfügbar.

#### **3.3.2 Festlegung von Beurteilungszeiträumen**

Für die weitere Auswertung war es notwendig, MRT-Untersuchungen mit ähnlichem zeitlichem Abstand zum hypoxisch-ischämischen Ereignis in Beurteilungszeiträume zu gruppieren. Dabei wurden diese Beurteilungszeiträume so gewählt, dass pro Beurteilungszeitraum je Wichtung (DWI, FLAIR, T1, T2) mindestens 5 MRTs verschiedener Patienten bewertet werden konnten. Die resultierenden Zeiträume sind in Tabelle 3 (siehe nächste Seite) genannt.

**Tabelle 3: Anzahl der MRT-Bilder gesamt je Wichtung (DWI, FLAIR, T1, T2) der Patienten mit "günstigem" oder "ungünstigem" Outcome.**

Waren in einem Beurteilungszeitraum (in Tagen) mehr als eine MRT-Untersuchung desselben Patienten verfügbar, so wurde nur die technisch beste Untersuchung in die Auswertung einbezogen. Hatten mehrfache Aufnahmen in einem Zeitraum dieselbe technische Qualität, so wurde die jeweils spätere Aufnahme verwendet. Anhand dieser Kriterien wurden in die folgende Auswertung insgesamt 88 Aufnahmen von 40 Patienten einbezogen. Da nicht alle Aufnahmen alle vier beurteilten Wichtungen beinhalteten, variiert die Anzahl der Bilder zwischen den verschiedenen Wichtungen.

	Zeitraum	0-2	4-5	6-9	11-23	25-45	47-151	165-365	Gesamt
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl MRTs</b>	12	13	11	7	7	19	19	88
	davon "günstiges" Outcome	4	4	7	4	4	5	5	33
	davon "ungünstiges" Outcome	8	9	4	3	3	14	14	55
<b>DWI</b>	<b>Anzahl MRTs</b>	12	11	11	6	5	11	-	56
	davon "günstiges" Outcome	4	4	7	4	3	5	-	27
	davon "ungünstiges" Outcome	8	7	4	2	2	6	-	29
<b>FLAIR</b>	<b>Anzahl MRTs</b>	12	13	11	7	6	19	15	83
	davon "günstiges" Outcome	4	4	7	4	4	5	4	32
	davon "ungünstiges" Outcome	8	9	4	3	2	14	11	51
<b>T2</b>	<b>Anzahl MRTs</b>	12	13	11	7	5	14	10	72
	davon "günstiges" Outcome	4	4	7	4	3	4	3	29
	davon "ungünstiges" Outcome	8	9	4	3	2	10	7	43
<b>T1</b>	<b>Anzahl MRTs</b>	11	13	11	7	5	14	9	70
	davon "günstiges" Outcome	4	4	7	4	3	4	4	30
	davon "ungünstiges" Outcome	7	9	4	3	2	10	5	40

### 3.3.3 Beurteilte Strukturen

Im Zuge der Auswertung stellte sich heraus, dass 10 der 23 initial zu beurteilenden Strukturen wegen schwieriger anatomischer Abgrenzbarkeit von – oft in die Schädigung miteinbezogenen – Nachbarstrukturen nur unzuverlässig bewertet werden konnten. Diese Strukturen wurden daher im Nachhinein von der Auswertung ausgeschlossen.

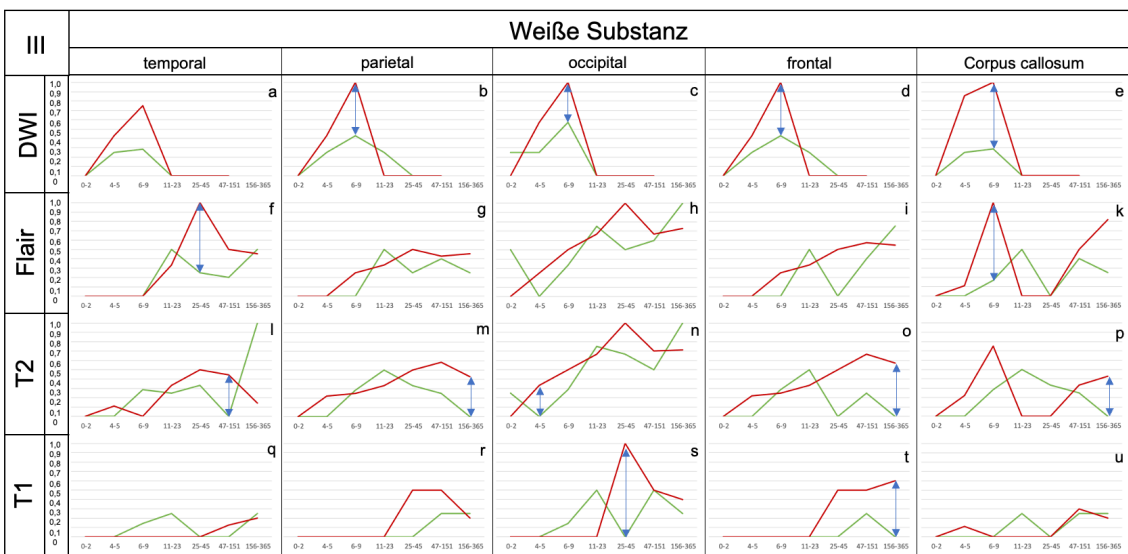
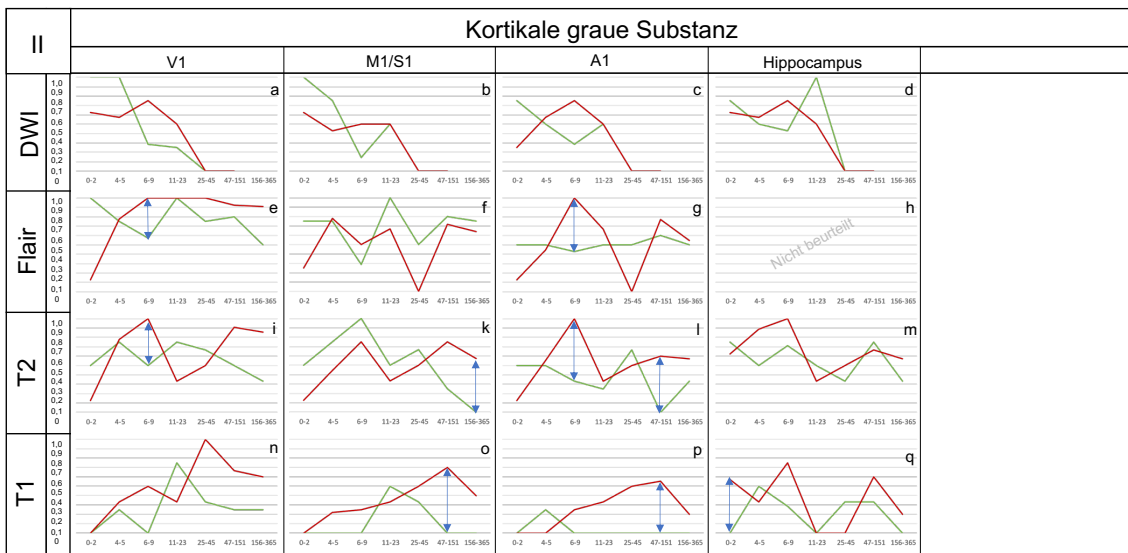
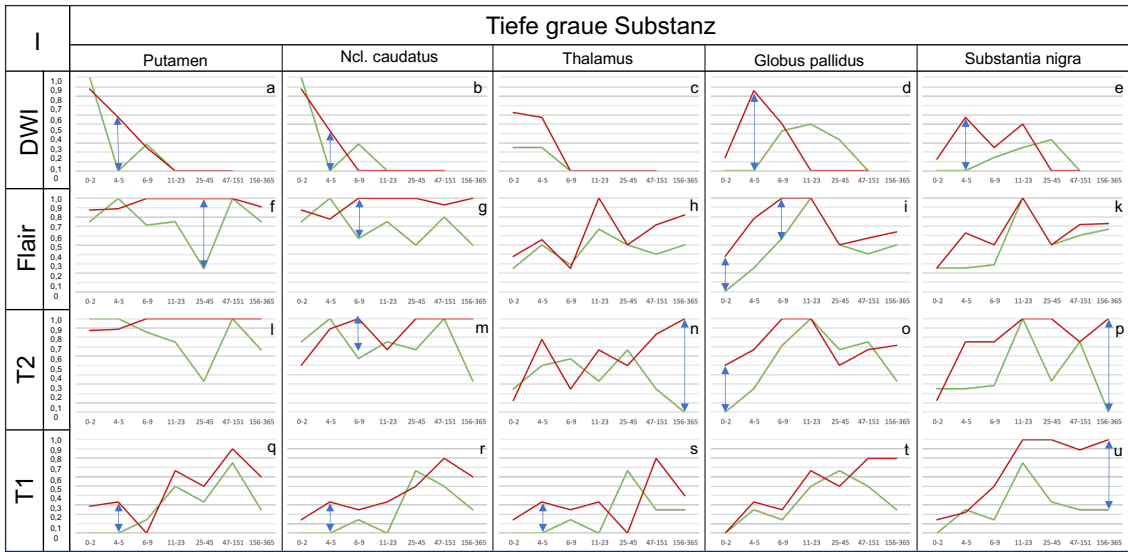
Es handelte sich dabei um den Tractus corticospinalis und um die Capsula interna, sowie um die Beurteilung der „periventrikulären“ und „subkortikalen“ weißen Substanz aller vier Lappen des Großhirns (damit 8 Strukturen), sodass letztlich nur noch die weiße Substanz mit Ausnahme der periventrikulären und der subkortikalen Strukturen (ehemals „tiefe weiße Substanz“) in die Auswertung

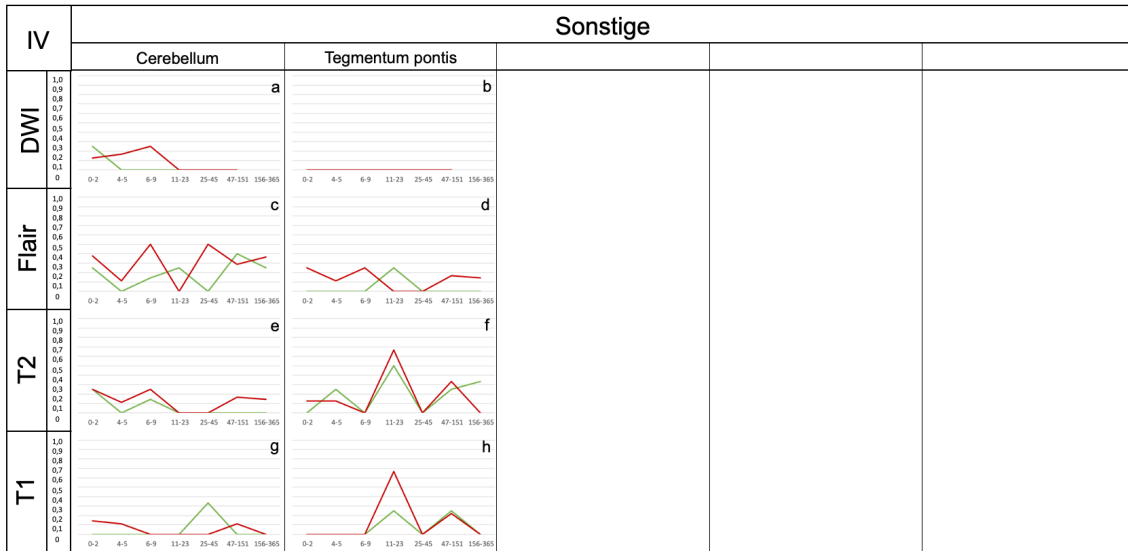
einging. Bei der qualitativ-anatomischen Beschreibung der Signalveränderungen im Cortex des Großhirns stellte sich heraus, dass bevorzugt primäre Rindenerfelder betroffen waren, also der primär sensomotorische Cortex des Gyrus praecentralis (M1/S1), der primär visuelle Cortex der Area calcarina (V1) sowie der primär auditive Cortex der Heschl'schen Querwindungen (A1). Ebenso zeigte sich in der qualitativ-anatomischen Beschreibung der Signalveränderungen im Hirnstamm, dass besonders häufig die Substantia nigra sowie das Tegmentum pontis betroffen waren. Diese 5 Strukturen ersetzen damit die ursprünglich zu bewertenden Strukturen „Cortex“ und „Hirnstamm“.

Final wurden damit die folgenden 16 Strukturen in die Auswertung einbezogen: M1/S1, V1, A1, frontale weiße Substanz, parietale weiße Substanz, occipitale weiße Substanz, temporale weiße Substanz, Hippocampus, Corpus callosum, Thalamus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus caudatus, Substantia nigra, Tegmentum pontis und Cerebellum. Waren eine oder mehrere Strukturen wegen mangelhafter Bildqualität oder über den hypoxischen Schaden hinausgehende sekundäre zerebrale Schäden (z.B. Infarzierung, Einblutung oder Einklemmung) nicht beurteilbar, so wurden diese für die jeweilige Aufnahme von der Auswertung ausgeschlossen.

#### **3.3.4 Zeitliche Verläufe der Signalstörungen**

Die zeitlichen Verläufe der Signalstörungen sind je Wichtung in Abbildung 6 (siehe folgende zwei Seiten) dargestellt. Die beurteilten Strukturen sind in anatomische Gruppen untergliedert: Tiefe graue Substanz, kortikale graue Substanz, weiße Substanz sowie Sonstige.





**Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Signalstörungen für tiefe graue Substanz (I, vorherige Seite oben), kortikale graue Substanz (II, vorherige Seite Mitte), weiße Substanz (III, vorherige Seite unten) und Sonstige (IV, diese Seite).**

Je Struktur und Wichtung ist der Verlauf der Signalstörungen der Kinder mit „günstigem“ (grün) und „ungünstigem“ (rot) Outcome vergleichend abgebildet. Die X-Achse zeigt die Beurteilungszeiträume in Tagen. Die Y-Achse zeigt pro Zeitabschnitt, bei welchem Anteil der Kinder mit später „günstigem“ bzw. „ungünstigem“ Outcome eine Struktur betroffen war. Die blauen Pfeile markieren Zeiträume, in welchen eine Struktur in einer bestimmten Wichtung einen positiv bzw. negativ prädiktiven Wert von 100% aufweist (vgl. Tabelle 4).

### 3.4 Prädiktion des Outcomes nach RemiPro durch MRT

#### 3.4.1 Positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert

In jeder der vier Wichtungen wurden die beurteilten 16 Strukturen auf ihre Eignung zur Prädiktion eines günstigen bzw. ungünstigen Outcomes hin in den sieben (DWI: sechs) Zeiträumen untersucht. Hierzu wurde für jedes der resultierenden 432 Felder (Tabelle 4) der positiv bzw. negativ prädiktive Wert bestimmt.

Der **positiv prädiktive Wert** entspricht dabei dem Anteil der Kinder, bei welchen bei Betroffensein einer Struktur X später tatsächlich ein „ungünstiges“ Outcome vorlag. Der **negativ prädiktive Wert** entspricht dem Anteil der Kinder, bei welchen bei Nicht-Betroffensein einer Struktur X später tatsächlich ein günstiges Outcome vorlag.

Markiert wurden in Tabelle 4 dann nur die Felder, in denen ein positiver oder negativer prädiktiver Wert von 100% erreicht wurde. Also wurden die Felder markiert, in denen ein Betroffensein einer Struktur bei allen in diesem Zeitraum untersuchten Kindern ein „ungünstiges Outcome“ anzeigte, bzw. in denen ein Nicht-Betroffensein einer Struktur bei allen in diesem Zeitraum untersuchten Kindern ein „günstiges Outcome“ anzeigte. Nicht markiert wurden allerdings Felder, in denen diese Aussage auf weniger als drei Kinder basierte.

#### 3.4.2 Sensitivität und Spezifität

Für diejenigen Felder, in denen Betroffensein einer Struktur ein „ungünstiges“ Outcome mit einem positiv prädiktiven Wert von 100% bzw. in denen Nicht-Betroffensein ein „günstiges“ Outcome mit einem negativ prädiktivem Wert von 100% vorhersagen, wurden Sensitivität bzw. Spezifität bestimmt. Die **Sensitivität** entspricht dabei dem Anteil der Kinder mit später „ungünstigem“ Outcome, die durch das Betroffensein einer Struktur X als solche identifiziert

wurden. Die **Spezifität** entspricht dem Anteil der Kinder mit später „günstigem“ Outcome, die durch das Nicht-Betroffensein einer Struktur X als solche identifiziert wurden.

Tabelle 4 zeigt Sensitivität bzw. Spezifität für alle Strukturen, die in einer Wichtung in einem Zeitraum einen positiv bzw. negativ prädiktiven Wert von 100% besitzen.

**Tabelle 4: Strukturen mit 100% positiver Prädiktion (rot) bzw. 100% negativer Prädiktion (grün) in den jeweiligen Wichtungen (DWI, FLAIR, T2, T1) und Zeiträumen.**

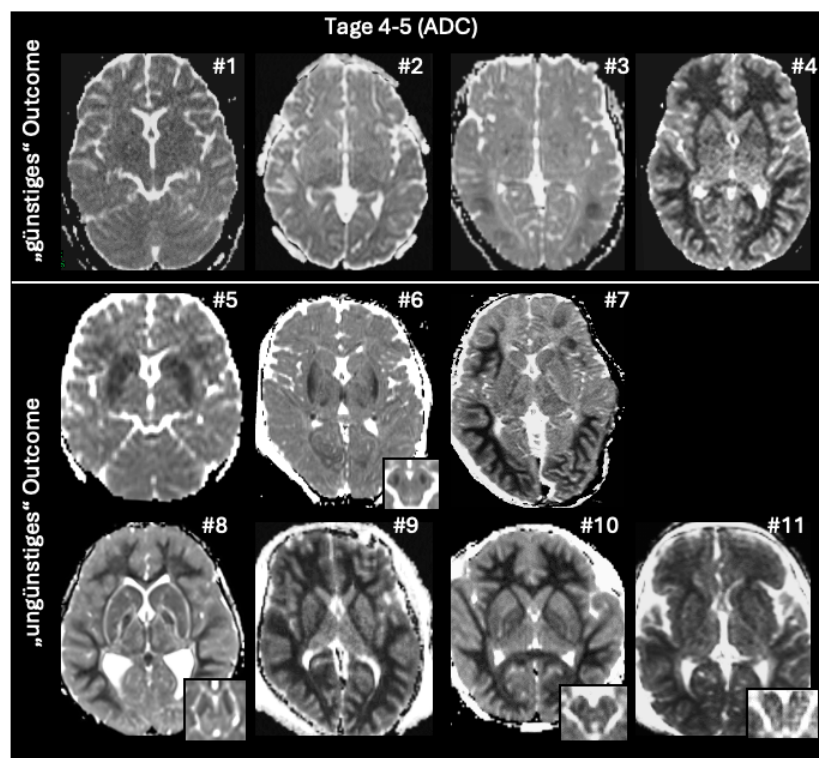
Die Sensitivität bzw. Spezifität wird durch die Helligkeit der Farbe kodiert. Je dunkler die Farbe, desto höher sind Sensitivität bzw. Spezifität. Unterhalb des Beurteilungszeitraums ist je die Gesamtzahl der Kinder mit „günstigem“ und „ungünstigem“ Outcome abgebildet („günstig“/„ungünstig“). Die Zahlen neben Sensitivität bzw. Spezifität einer Struktur geben die Anzahl der betroffenen Kinder der jeweiligen Outcomegruppe wieder. Felder mit weniger als 3 Kindern in der jeweiligen Outcomegruppe wurden nicht markiert.

		0-2 d		4-5 d		6-9 d		11-23 d		25-45 d		47-151 d		156-365 d		
n gesamt "günstiges"/"ungünstiges Outcome"		4 / 8		4 / 7		7 / 4		4 / 2		3 / 2		5 / 6		-		
		Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	
DWI	Globus pallidus			86%	6											
	Ncl. caudatus			43%	3											
	Putamen			57%	4											
	Substantia nigra			57%	4											
	Thalamus															
	Hippocampus															
	M1/S1															
	V1															
	A1															
	Corpus callosum					71%	5									
	WM frontal					57%	4									
	WM occipital					43%	3									
	WM parietal					57%	4									
	WM temporal															
	Tegmentum pontis															
Cerebellum																
		0-2 d		4-5 d		6-9 d		11-23 d		25-45 d		47-151 d		156-365 d		
n gesamt "günstiges"/"ungünstiges Outcome"		4 / 8		4 / 9		7 / 4		4 / 3		4 / 2		5 / 14		4 / 11		
		Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	
Flair	Globus pallidus	38%	3			43%	3									
	Ncl. caudatus					43%	3									
	Putamen									75%	3					
	Substantia nigra															
	Thalamus															
	Hippocampus															
	M1/S1															
	V1					43%	3									
	A1					57%	4									
	Corpus callosum					71%	5									
	WM frontal															
	WM occipital															
	WM parietal															
	WM temporal															
	Tegmentum pontis										75%	3				
Cerebellum																
		0-2 d		4-5 d		6-9 d		11-23 d		25-45 d		47-151 d		156-365 d		
n gesamt "günstiges"/"ungünstiges Outcome"		4 / 8		4 / 9		7 / 4		4 / 3		3 / 2		4 / 10		4 / 5		
		Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	
T2	Globus pallidus	50%	4													
	Ncl. caudatus					43%	3									
	Putamen													57%	4	
	Substantia nigra													57%	4	
	Thalamus															
	Hippocampus															
	M1/S1															
	V1					43%	3									
	A1					57%	4					60%	6			
	Corpus callosum														43%	3
	WM frontal														57%	4
	WM occipital				33%	3										
	WM parietal														43%	3
	WM temporal											40%	4			
	Tegmentum pontis															
Cerebellum																
		0-2 d		4-5 d		6-9 d		11-23 d		25-45 d		47-151 d		156-365 d		
n gesamt "günstiges"/"ungünstiges Outcome"		4 / 8		4 / 9		7 / 4		4 / 3		3 / 2		4 / 10		4 / 5		
		Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	Sens/Spec	Kinder	
T1	Globus pallidus															
	Ncl. caudatus			33%	3											
	Putamen			33%	3											
	Substantia nigra															
	Thalamus					33%	3									
	Hippocampus	57%	4													
	M1/S1															
	V1												70%	7		
	A1												50%	5		
	Corpus callosum															
	WM frontal														60%	3
	WM occipital															
	WM parietal										100%	3				
	WM temporal															
	Tegmentum pontis															
Cerebellum																

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In dieser Arbeit gelang es, einen charakteristischen zeitlichen Ablauf von MRT-Signalstörungen zu beschreiben, anhand dessen Kinder mit besonders „ungünstigem“ Outcome innerhalb eines Kollektivs neurologisch beeinträchtigter Kinder nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis identifiziert werden konnten. Die Prädiktion einer besonders schweren hypoxisch-ischämischen Schädigung und entsprechend „ungünstigem“ Outcome gelang in dieser Arbeit am besten in der Frühphase nach Ereignis (idealerweise an Tag 4 oder 5) mittels Diffusionswichtung (Abb. 7): Ein „ungünstiges“ Outcome war mit Diffusionsstörungen von Globus pallidus und Substantia nigra sowie einer verzögerten Pseudonormalisierung von Diffusionsstörungen des Striatum (Putamen und Nucleus Caudatus) verbunden.



**Abbildung 7: ADC-Maps an den Tagen 4-5.**

An Tag 4-5 zeigten sich ausschließlich bei den 7 Kindern mit schwerem Verlauf (unten) Diffusionsstörungen in Globus pallidus (6/7), Striatum (4/7) und Substantia nigra (4/7; kleines Bild) – wohingegen keine dieser Strukturen bei den 4 Kindern mit weniger schwerem Verlauf diffusionsgestört war (oben).

Ein zweites wesentliches Ergebnis dieser Arbeit war die Beobachtung, dass Diffusionsstörungen der weißen Substanz nie in der Frühphase nach hypoxischem Ereignis auftraten, sondern immer erst einige Tage später, mit maximaler Häufigkeit (und zu 100% bei Kindern mit ungünstigem Outcome!) im Zeitraum 6-9 Tage nach Ereignis. Diese Beobachtung klärt die teilweise widersprüchlichen Erklärungen für dieses Phänomen in der Literatur (s.u.), das demnach insbesondere in Verlaufs-MRTs nach Tag 4-5 als regelhaftes Geschehen und nie als „zusätzliche Pathologie“ diagnostiziert werden muss.

Aufgrund der vollkommen unterschiedlichen Dynamik zwischen grauer und weißer Substanz werden im Folgenden die Signalstörungen und ihre pathophysiologischen Korrelate für graue und weiße Substanz getrennt dargestellt. Abbildung 8 illustriert hierzu die Häufigkeit der Signalstörungen in den einzelnen Zeitabschnitten, wobei jeweils die arithmetischen Mittel für die Strukturen der tiefen grauen Substanz (Abb. 8 links), der kortikalen grauen Substanz (Abb. 8 Mitte) und der weißen Substanz (Abb. 8 rechts) je Wichtung dargestellt sind. Obwohl diese Kurven die Daten vieler unterschiedlicher Patienten beinhalten, können sie doch näherungsweise als eine Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Signalstörungen interpretiert werden.

## **4.2 Zeitliche Dynamik von MRT-Signalstörungen und deren pathophysiologische Korrelate**

### **4.2.1 Graue Substanz**

Sowohl die tiefe als auch die kortikale graue Substanz zeigten schon früh (innerhalb von 0 bis 2 Tagen nach Ereignis) Diffusionsstörungen (Abb. 8 links und Mitte). Die DWI bildet offensichtlich den primären hypoxischen Schaden und das in diesem Rahmen entstehende zytotoxische Ödem ab<sup>110</sup>. Diese Beobachtung entspricht den Beschreibungen von DWI-Veränderungen der grauen

Substanz in den ersten Tagen nach Ereignis in der Literatur<sup>3,57-62,64-66</sup>, die in der Einleitung ausführlich geschildert wurden.

An den Tagen 4 bis 5 sind Diffusionsstörungen der kortikalen grauen Substanz ähnlich häufig zu finden, mit Ausnahme der tiefen grauen Substanz bei Kindern mit „günstigem“ Outcome: An den Tagen 4 bis 5 fanden sich keinerlei Diffusionsstörungen in dieser Gruppe, hier war bereits eine DWI-Pseudonormalisierung erfolgt.

Eine DWI-Pseudonormalisierung, also ein Rückgang der DWI-Signalauffälligkeiten durch Diffusionsrestriktion, trat in allen Regionen und Strukturen auf, die zeitliche Dynamik zeigte jedoch große regionale Unterschiede (Abb. 8). Eine relativ frühe Pseudonormalisierung zeigt die tiefe graue Substanz: Oft bis zu den Tagen 6 bis 9, bei „günstigem“ Outcome sogar schon bis Tag 4 fand eine DWI-Pseudonormalisierung statt. Diese im Vergleich zu Kindern mit „günstigem“ Outcome leicht verzögerte Pseudonormalisierung der tiefen grauen Substanz bei Kindern mit „ungünstigem“ Outcome bildet eine besonders langanhaltende Diffusionsrestriktion – und damit ein besonders langanhaltendes zytotoxisches Ödem – ab. Möglicherweise stellt dies den Übergang des zytotoxischen Ödems durch primär hypoxischen Schaden in ein weiteres, durch sekundäre hypoxische Schädigung (etwa durch Exzitotoxizität oder durch sekundäre metabolische Veränderungen, siehe Einleitung) entstandenes Ödem dar. Eine späte Pseudonormalisierung hingegen zeigte sich in der kortikalen grauen Substanz: Erst ab Tag 25 zeigten sich hier keine Diffusionsstörungen mehr – zu einem Zeitpunkt, zu dem selbst bei Kindern mit „ungünstigem“ Outcome keinerlei Diffusionsstörungen der tiefen grauen Substanz mehr vorhanden waren. Wieso die vollständige Pseudonormalisierung der kortikalen grauen Substanz so viel später erreicht ist bleibt unklar.

Auch in T2 und Flair zeigen die tiefe und kortikale Substanz schon innerhalb von 0 bis 2 Tagen Signalstörungen. (Abb. 8 links und Mitte). Diese Wichtungen bilden offensichtlich ebenso wie die DWI den primären hypoxischen Schaden und das

in diesem Rahmen entstehende zytotoxische Ödem ab. In den nachfolgenden Tagen bleiben die Signalstörungen weiter häufig. Diese Beobachtungen entsprechen den Beschreibungen von T2- und FLAIR-Veränderungen der grauen Substanz in den ersten Tagen nach Ereignis in der Literatur<sup>3,56-58,60,65</sup>, die in der Einleitung ausführlich geschildert wurden.

Nicht beschrieben wurde meines Wissens bislang T1-Signalstörungen der grauen Substanz, die zwar selten auftraten, aber dann prädiktiv für schwere Verläufe waren und demnach offenbar ein besonders ausgeprägtes Ödem anzeigen (Hippocampus an den Tagen 0-2 in Tab. 4; Abb. 9 roter Pfeil in h; Putamen, Nucleus caudatus und Thalamus an den Tagen 4 bis 5 in Tab. 4; Abb. 10 rote Pfeile in h). Im weiteren zeitlichen Verlauf kam es zu einem leichten, innerhalb der Outcomegruppen ähnlichen Anstieg der Häufigkeit von T1 Hypointensitäten (Abb. 8 k, l, m). Anders als in der DWI zeigten T2, Flair und T1 zeigten keine Pseudonormalisierung. Allerdings sah man hier oft einen zweigipfligen Verlauf (besonders deutlich beispielsweise in Abb. 8 e, h): Nach initialem Anstieg der Häufigkeiten der Signalstörungen nimmt sie zwischen den Tagen 11 und 45 wieder ab, bevor sie zu einem zweiten Häufigkeitsgipfel ansteigt. Es könnte spekuliert werden, dass es sich hier um einen Übergang von Ödem zu Gliose handelt und das „Tal“ zwischen den beiden Gipfeln zustande kommt durch ein bereits rückgebildetes Ödem bei noch in Entstehung begriffener Gliose – beide Phänomene bedingen ja Signalhyperintensität in T2 und FLAIR mit Signalhypointensität in T1. Ein solcher zweigipfliger Verlauf wurde in der Literatur bisher meines Wissens nicht beschrieben.

#### **4.2.2 Weiße Substanz**

Die weiße Substanz zeigte initial (Tag 0-2) so gut wie nie Diffusionsstörungen. Erst beginnend mit den Tagen 4 bis 5 traten diese auf und erreichten ihren Häufigkeitspeak an den Tagen 6 bis 9, besonders häufig bei Kindern mit

„ungünstigem“ Outcome (Abb. 8 c). Eine mögliche Erklärung dieses zeitversetzten Auftretens von Diffusionsstörungen ist ein axonaler Schaden nach primärer Schädigung der grauen Substanz (teilweise als Wallersche Degeneration bezeichnet<sup>34,111</sup>): Nach hypoxischer Schädigung und damit Auftreten von Diffusionsstörungen der Perikarya der Neurone in der kortikalen bzw. tiefen grauen Substanz unmittelbar nach dem Ereignis (hier ab Tag 0-2) kommt es zu einer fortlaufenden Schädigung der dort entspringenden Bahnen, sodass zeitlich verzögert (hier ab Tag 4) auch Diffusionsstörungen der weißen Substanz auftreten. Ein ähnlicher Ablauf von Diffusionsstörungen (primär Basalganglien, sekundär weiße Substanz) wurde kürzlich für die Tage nach Hemisphärotomie beschrieben<sup>112</sup>.

In der Literatur finden sich mehrfach Berichte von Diffusionsstörungen der weißen Substanz in der Frühphase nach Ereignis (Tage 0<sup>61</sup>, 2<sup>64</sup>, 3<sup>62,66</sup>, 4<sup>55</sup>, 5<sup>64</sup>, 6<sup>60,64</sup> und Tage 1-7<sup>59</sup>, Tage 4-7<sup>58</sup>). Das zeitliche Auftreten stimmt dabei – mit Ausnahme der etwas früheren Diffusionsstörungen der weißen Substanz bei Sener<sup>61</sup> am Tag des Ereignisses und an Tag 2 bei Finelli et al.<sup>64</sup> mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein.

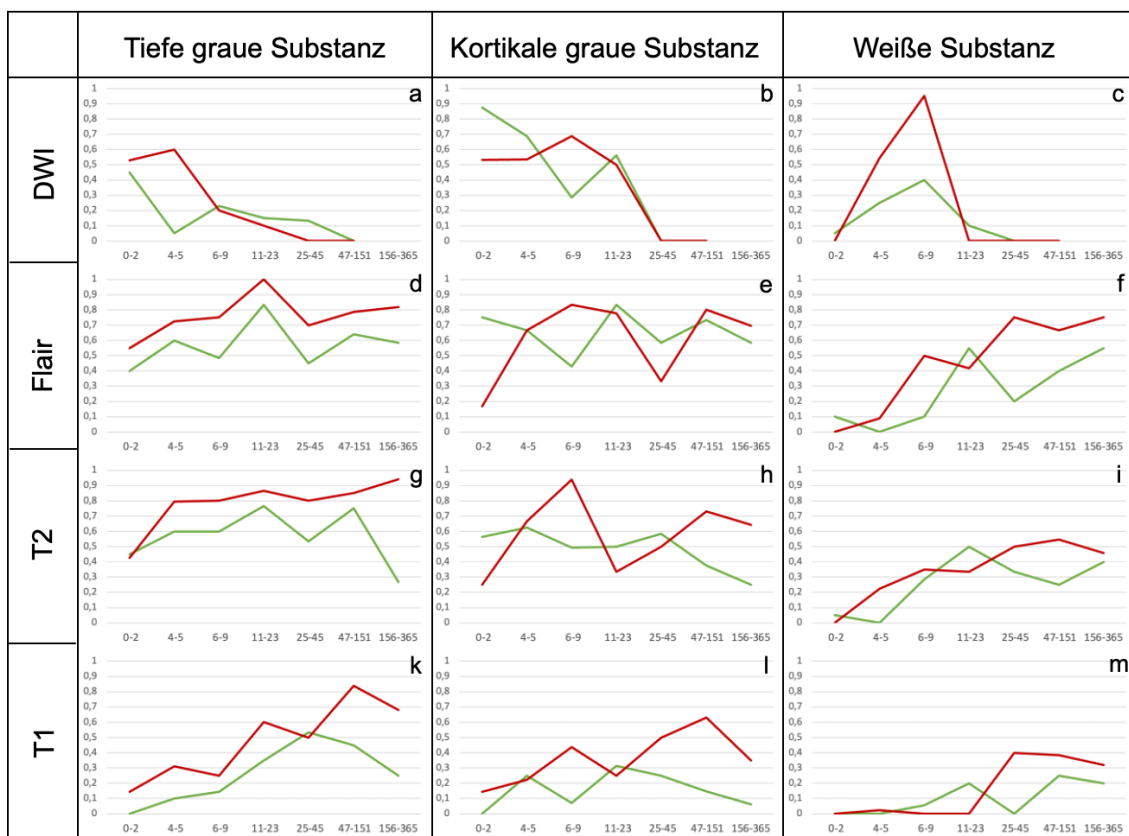
Einige der o.g. Autoren bezeichnen das Auftreten dieser Diffusionsstörung als „hypoxic-ischemic leukoencephalopathy<sup>64</sup>“, „DWI reversal sign“<sup>55</sup> oder „delayed postanoxic leukoencephalopathy“<sup>55</sup>. Der Begriff des „DWI reversal sign“<sup>55</sup> beschreibt das rein radiologische Phänomen einer Umkehr der Signalintensitäten von grauer und weißer Substanz in den Diffusionswichtungen, wie es auch in dieser Arbeit beobachtet wurde.

Die Bezeichnung „delayed postanoxic leukoencephalopathy“<sup>55</sup> könnte formal auch für die Beobachtung an den Tagen 2, 5 und 6 von Finelli et al.<sup>64</sup> verwendet werden (die Diffusionsstörungen treten ja nicht sofort, sondern erst mit Verzögerung (engl. „delay“) von einigen Tagen auf). Andererseits wird dieser Begriff ebenso für ein definiertes, anderes klinisch-radiologisches Phänomen verwendet: Bei der „postanoxic leukoencephalopathy“ oder „delayed white matter

injury“ handelt es sich um ein seltenes Syndrom, das typischerweise 2 bis 3 Wochen nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis (häufig mit einer Kohlenstoffmonoxid-Vergiftung assoziiert) auftritt. Hierbei kommt es nach einer initial klinisch relativ stabilen Phase oder gar neurologischer Verbesserung — zu einer akuten neurologischen Verschlechterung wie etwa Delir, Persönlichkeitsveränderungen, kognitiven und motorischen Einschränkungen oder seltener Krampfanfällen<sup>113-115</sup>. Etwa 75% der Patienten erholen sich innerhalb eines Jahres fast vollständig oder vollständig<sup>114</sup>. Zwar zeigen sich auch hier deutliche Signalstörungen der weißen Substanz in DWI und T2, diese sind jedoch in den Tagen nach Ereignis nicht vorhanden, sondern erst deutlich später während der Veränderung der Phase erneuter neurologischer Verschlechterung<sup>2,22,113,116-118</sup>. Der Pathomechanismus dieses Phänomens einer deutlich verzögerten Signalstörung der weißen Substanz ist nicht geklärt, vermutlich unterscheidet er sich jedoch von dem der frühen Signalstörungen der weißen Substanz in dieser Arbeit<sup>3</sup>.

Anders als die punktuellen und kasuistischen Schilderungen dieses Phänomens in der Literatur konnten in dieser Arbeit insgesamt 17 Patienten identifiziert werden, die innerhalb von Tagen nach einem hypoxisch-ischämischen Ereignis eine Diffusionsstörung der weißen Substanz entwickelten. Aus diesen Daten kann nun ein zeitlicher Verlauf dieses Phänomens abgegriffen werden (Abb. 8 c): Es beginnt offenbar nach Tag 2, nimmt in den darauffolgenden Tagen zu, erreicht seine maximale Häufigkeit an den Tagen 6-9, bildet sich anschließend wieder zurück, und ist überwiegend bis zum Tag 11 nicht mehr sichtbar. Die hier vorgelegten Zeitverläufe (Abb. 8) bringen insofern Klarheit, als dass es sich offensichtlich nicht um ein besonderes „Schädigungsmuster“ mit bevorzugter Beteiligung der weißen Substanz handelt, sondern um eine Zeitspanne, in der Strukturen der grauen Substanz bereits ihre Diffusionsstörung wieder verlieren („Pseudonormalisierung“), während die (zum Teil ausgedehnte) Diffusionsstörung der weißen Substanz sich erst entwickelt (vgl. Abb. 9-11). Die Kenntnis dieses Verlaufs ist unverzichtbar für die korrekte Interpretation von MRT-Aufnahmen in der Frühphase nach hypoxisch-ischämischem Ereignis. Insofern

muss man dem in der Literatur mehrfach genannten Konzept einer „prädominanten oder prominenten Schädigung der weißen gegenüber der grauen Substanz“ widersprechen<sup>55,61,64</sup>- scheint es doch eher durch eine bereits erfolgte Pseudonormalisierung der grauen Substanz in einer Phase zustande zukommen, in der die weiße Substanz das Maximum ihrer Diffusionsstörung erreicht.



**Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des arithmetischen Mittels der Signalstörungen der anatomischen Gruppen je Wichtigung.**

Je Gruppe wird der Verlauf je für die Patienten mit „günstigem“ (grün) sowie für die Patienten mit „ungünstigem“ (rot) Outcome dargestellt. Die X-Achse zeigt die Beurteilungszeiträume in Tagen, die Y-Achse den Anteil der betroffenen Kinder mit „günstigem“ bzw. „ungünstigem“ Outcome der jeweiligen Outcomegruppe mit Signalstörungen in den jeweiligen Regionen.

Die Outcomes der in der Literatur beschriebenen Kinder mit diesem Phänomen variiert stark, es reicht vom apallischen Syndrom<sup>55</sup> bis hin zu Kindern mit minimaler neurologischer Beeinträchtigung bei einem Barthel-Index von 100<sup>64</sup>. Auch im Kollektiv der vorliegenden Arbeit gibt es Kinder mit „günstigem“ und

„ungünstigem“ Outcome, die dieses Phänomen zeigen. Erstmals konnte nun jedoch gezeigt werden, dass diesem Phänomen insofern ein prädiktiver Charakter zukommt, als dass ein Ausbleiben von Signalstörungen der weißen Substanz an den Tagen 6-9 nach Ereignis für ein günstiges neurologisches Outcome spricht.

In Flair, T2 und T1 zeigen sich im weiteren zeitlichen Verlauf in beiden Outcome-Gruppen insgesamt eine Zunahme der Häufigkeit von Signalstörungen (Abb. 8 rechts). Ein „zweigipfliger“ Verlauf wie in der grauen Substanz findet sich in der weißen Substanz allenfalls angedeutet in Flair und T2.

### 4.3 RemiPro als Outcome-Parameter

In dieser Arbeit wird mit dem Remissionsprofil („RemiPro“)<sup>103,104</sup> als Outcomeparameter gearbeitet. Dabei handelt es sich um einen Score, der in der Rehabilitationsphase nach schweren erworbenen Hirnschäden bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt wird – so auch in diesem Kollektiv. Die Entscheidung zur Verwendung dieses Instruments als Outcomeparameter in dieser retrospektiven Arbeit beruht auf der Tatsache, dass die RemiPro-Erhebungen systematisch erhoben worden waren sowie verfügbar und eindeutig aus den Akten der Kinder entnehmbar waren. Der Cut-Off zwischen „günstigem“ (RemiPro 3-6) und „ungünstigem“ Outcome (RemiPro 1 oder 2) wurde nach Analyse der RemiPro-Verläufe festgelegt: Es fiel auf, dass im gesamten zeitlichen Verlauf mehrfach „Wechsel“, also Verbesserungen bzw. Verschlechterungen von Niveau 1 auf Niveau 2 bzw. von Niveau 2 auf Niveau 1 stattfanden. Anders ab Niveau 3: Wurde das Niveau 3 einmal erreicht, kam es nie mehr zu einer Verschlechterung zurück nach Niveau 2 oder 1, vielmehr blieb das Niveau gleich oder verbesserte sich sogar. Somit liegt die Grenze zwischen „ungünstig“ und „günstig“ zwischen „Wahrnehmungsniveau“ und „Kommunikationsniveau“ (Tabelle 1). Ein Kind mit „ungünstigem“ Outcome ist damit 22 Wochen nach Ereignis immer noch nicht in der Lage, aktiv mit seiner Umwelt zu interagieren, während bei „günstigem“ Outcome eine – wenn auch zum Teil stark eingeschränkte – Interaktion, wie Augenschluss für „Ja“ oder das willkürliche Drücken eines BicMac-Knopfes, möglich ist.

Ishaque et al.<sup>107</sup> und Ishaque et al.<sup>108</sup> äußerten in ihren Arbeiten die durchaus berechtigte Sorge, dass die kognitive Fähigkeit eines Kindes nach hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung aufgrund massiver Beeinträchtigung der Motorik unterschätzt werden könnte. Die Ergotherapeutinnen der Neuropädiatrie der Schön Klinik Vogtareuth arbeiten täglich mit zum Teil schwerstbeeinträchtigten Kindern mit massiven motorischen Defiziten und sind darauf spezialisiert, die Teilhabe- und Interaktionsfähigkeit dieser Kinder einzuschätzen und zu

optimieren. Somit ist davon auszugehen, dass sie die Kognition eines Kindes mit hoher Sicherheit zutreffend einschätzen können.

Bei den in der Einleitung beschriebenen Outcome-Parametern und -Definitionen anderer Arbeiten fällt auf, dass die Beeinträchtigungen eines Kindes nur gering ausgeprägt sein dürfen, um noch als „günstig“ beurteilt zu werden. Ein GMFCS-Score von 2 (Gehen ohne Hilfsmittel, aber Schwierigkeiten z.B. auf unebenem Grund oder in Menschenmengen<sup>88</sup>) oder einem IQ <85 (in etwa der Grenze zur Regelschulfähigkeit entsprechend<sup>89</sup>) etwa werden bereits als „ungünstiges“ Outcome definiert. Schwerpunkt dieser Studien liegt also auf der Unterscheidung „gesund“ bzw. „ohne relevantes neurologisches Defizit“ gegenüber „mit relevantem neurologischem Defizit“. Die Schwere eines „relevanten neurologischen Defizits“ lässt sich jedoch nicht unterscheiden. Der in dieser Arbeit gewählten Cut-Off von RemiPro 2 versus 3 ermöglicht eine solche Unterscheidung, nachdem „günstiges Outcome“ hier nicht für „ohne relevantes neurologisches Problem“ steht, sondern für „erste erkennbare Interaktion und Willkürmotorik nach spätestens 22 Wochen“ – was also noch viele „schwer“ betroffene Kinder einschließt.

Allerdings war es nicht das Ziel dieser Arbeit, mit RemiPro einen weiteren Parameter für das Outcome von hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter zu etablieren. Es ging vielmehr um einen „proof of principle“, also darum, zu zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, eine schwerste Behinderung innerhalb eines ohnehin schwerbetroffenen Kollektivs vorherzusagen.

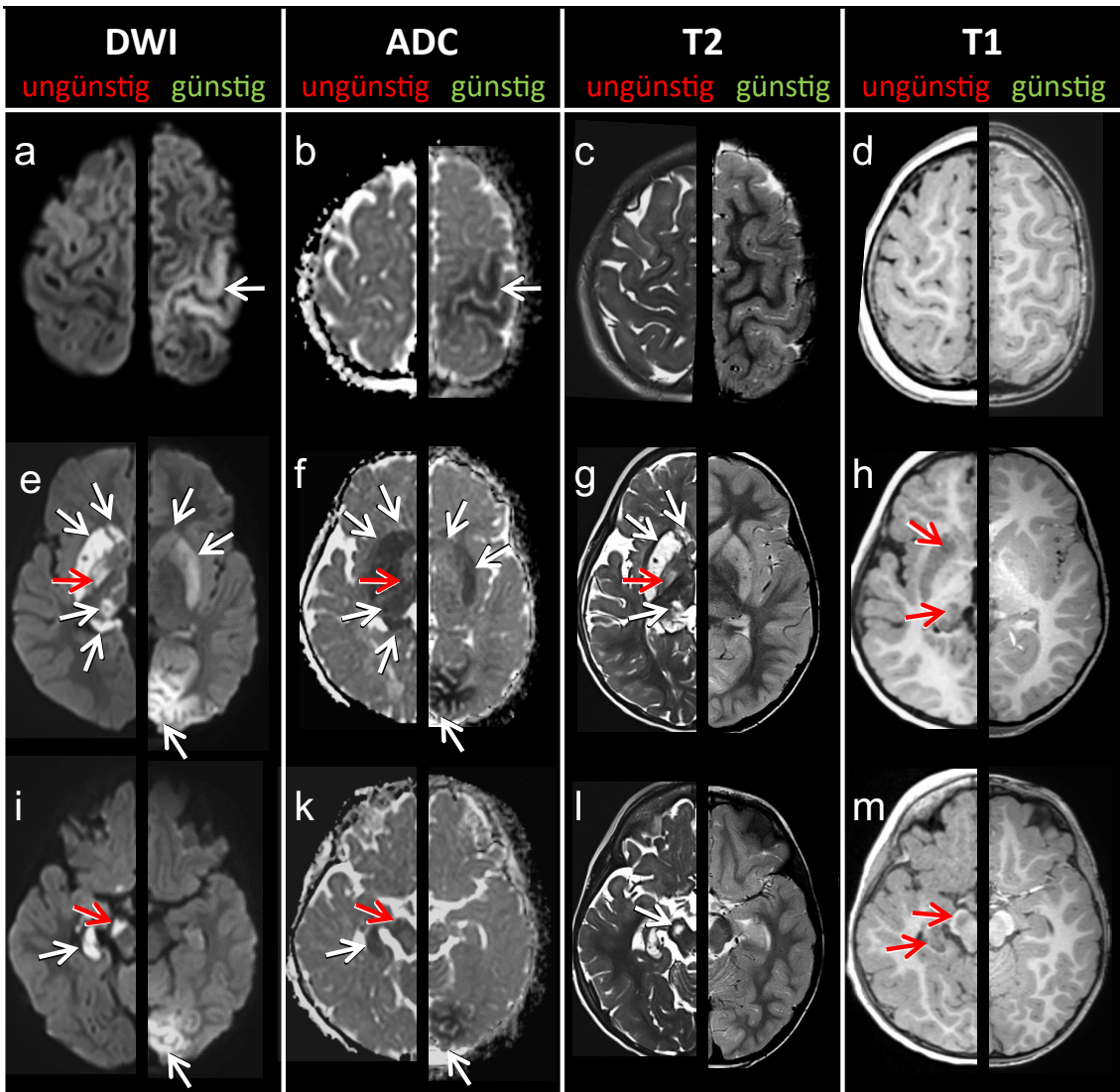
## 4.4 Frühe Prädiktion mittels MRT

### 4.4.1 Identifikation von schwerstbetroffenen Kindern mittels MRT

Tendenziell liegt die Kurve der Signalstörungen der Kinder mit „ungünstigem“ Outcome (Abb. 8, rote Kurve) in den meisten Wichtungen und Strukturen über der Kurve der Kinder mit „günstigem“ Outcome (Abb. 8, grüne Kurve). MRTs von Kindern mit „ungünstigem“ Outcome weisen also häufiger Signalstörungen – und damit eine stärkere zerebrale Schädigung durch Hypoxie – auf. Somit ist es offenbar möglich, innerhalb dieses Kollektivs schwer betroffener Kinder mittels MRT die Kinder mit besonders schwerem („ungünstigem“) Outcome zu identifizieren. Im Folgenden werden die Zeitabschnitte 0-2 Tage, 4-5 Tage, 6-9 Tage, 11-23 Tage und spätere Zeitabschnitte separat bezüglich der Möglichkeit einer Prädiktion beschrieben und analysiert.

### 4.4.2 Tage 0 bis 2

**Putamen und Ncl. caudatus** waren in DWI / ADC und T2 fast immer betroffen, unabhängig vom Outcome (weiße Pfeile in Abb. 9 e-g). In der T1 waren sie nur bei besonders schwerer Hypoxie auffällig (prädiktiv; roter Pfeil in Abb. 9 h). Der **Thalamus** war in DWI / ADC und T2 weniger häufig betroffen als Putamen und Ncl. caudatus (weiße Pfeile in Abb. 9 e-g). Auch hier bedeutet eine Auffälligkeit in T1 eine besonders schwere Schädigung (prädiktiv; roter Pfeil in Abb. 9 h). **Globus pallidus und Substantia nigra** waren eher selten und meist nur bei schwerer Hypoxie betroffen (rote Pfeile in Abb. 9 e,f,g,i,k; weiße Pfeile in Abb. 9 l). Die **kortikalen Strukturen** (primäre Rindenfelder und Hippocampus) waren unabhängig vom Outcome in DWI / ADC und T2 häufig betroffen (weiße Pfeile in Abb. 9 a,b,e,f,i,k → M1/S1, V1 und Hippocampus). T1-Auffälligkeiten zeigten sich nur im Hippocampus und waren dann ein Hinweis für eine besonders schwere hypoxische Schädigung (prädiktiv, roter Pfeil in Abb. 9 m). Die **weiße Substanz** war an den Tagen 0 bis 2 in keiner Wichtung auffällig.

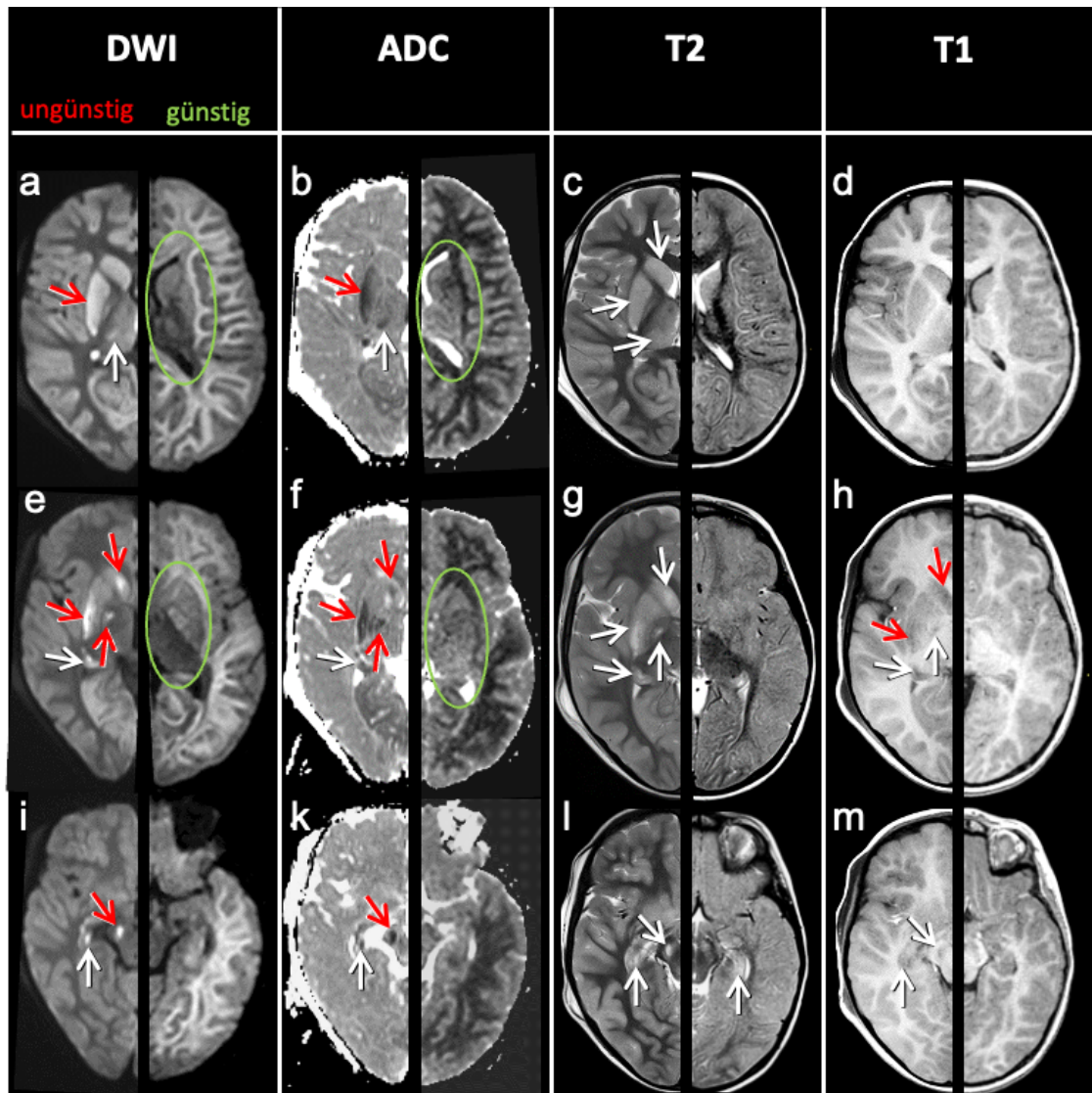


**Abbildung 9: MRTs im Zeitraum 0 bis 2 Tage.**

Für jeden Schnitt wird ein Patient mit ungünstigem Outcome (links) und einer mit günstigem Outcome (rechts) gezeigt. Betroffene Strukturen sind mit Pfeilen markiert (rot = positiv prädiktiv für ungünstiges Outcome, grün = negativ prädiktiv; vgl. Tabelle 4).

#### 4.4.3 Tage 4 bis 5

**Putamen und Ncl. caudatus** zeigten oft keine Diffusionsstörungen mehr („Pseudonormalisierung“; grüne Ellipse in Abb. 10 a,b,e,f). Blieben sie fortbestehen, wies das auf eine besonders schwere Hypoxie hin (rote Pfeile in Abb. 10 a,b,e,f). In der T2 waren diese Strukturen weiterhin häufig betroffen (weiße Pfeile in Abb. 10 c,g). In der T1 waren sie selten auffällig, eine Auffälligkeit sprach für eine besonders schwere Schädigung (rote Pfeile in Abb. 10 h). Der **Thalamus** war in DWI / ADC und T2 eher häufig betroffen (weiße Pfeile in Abb. 10 a,b,c), Auffälligkeiten in der T1 fanden sich nur bei ungünstigem Outcome (ohne Beispiel). **Globus pallidus und Substantia nigra** zeigten bei schwerer Hypoxie zunehmende Diffusionsrestriktionen (rote Pfeile in Abb. 10 e,f,i,k) sowie (nicht-prädiktive) Signalstörungen in T2 und T1 (weiße Pfeile in Abb. 10 g,h,l,m). **Kortikale Strukturen (incl. Hippocampus)** waren in allen Wichtungen eher häufig betroffen und nicht prädiktiv (weiße Pfeile → Hippocampus in Abb. 11 e-m), oftmals auch schon mit dem typischen Erscheinungsbild einer kortikalen laminären Nekrose in der T2 (rechts in Abb. 10 c). In der **weißen Substanz** traten erste, oft schon diffuse Diffusionsstörungen auf, was nicht prädiktiv war (Abb. 10 a,b,e,f,i,k – hier jeweils deutlicher beim Patienten mit günstigem Outcome!). In T2, FLAIR und T1 zeigte die weiße Substanz hingegen noch kaum Signalstörungen.

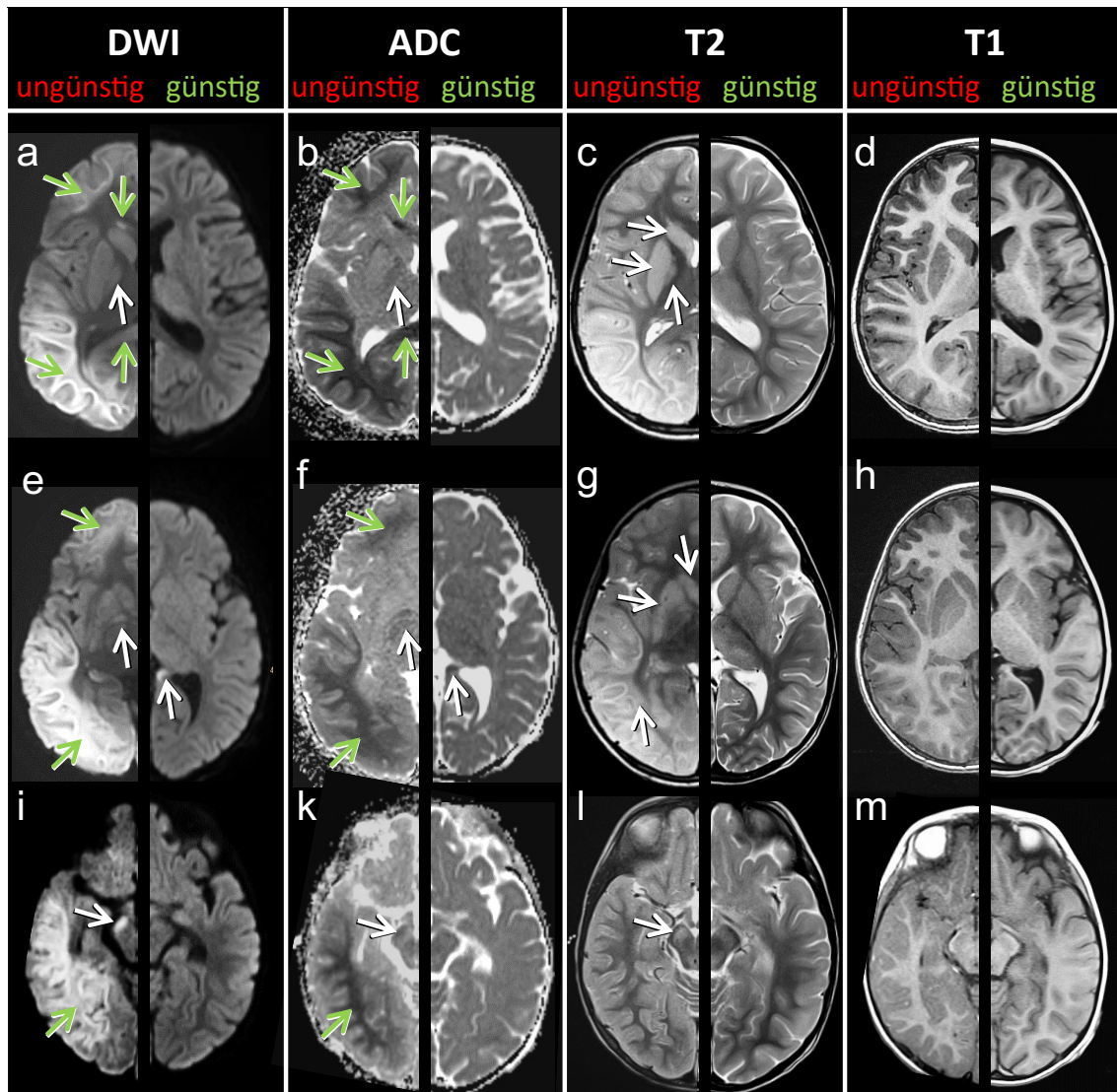


**Abbildung 10: MRTs im Zeitraum 4 bis 5 Tage.**

Für jeden Schnitt wird ein Patient mit ungünstigem Outcome (links) und einer mit günstigem Outcome (rechts) gezeigt. Betroffene Strukturen sind mit Pfeilen markiert (rot = positiv prädiktiv für ungünstiges Outcome, grün = negativ prädiktiv; vgl. Tabelle 4).

#### 4.4.4 Tage 6 bis 9

Diffusionsstörungen von **Putamen und Ncl. caudatus** waren weitestgehend pseudonormalisiert (Abb. 11 a,b,e,f). In der T2 zeigten diese Strukturen weiter häufig Signalstörungen (weiße Pfeile in Abb. 11 c,g), tendenziell häufiger bei ungünstigem Outcome (vgl. Abb. 6). In der T1 waren sie selten auffällig. Auch Diffusionsstörungen des **Thalamus** waren vollständig pseudonormalisiert, in den übrigen Wichtungen war der Thalamus mäßig häufig auffällig (kein Beispiel). Diffusionsstörungen von **Globus pallidus und Substantia nigra** waren teilweise noch vorhanden (weiße Pfeile in Abb. 11 a,b,e,f,i,k), oft aber schon pseudonormalisiert. In der T2 waren diese Strukturen jetzt häufig auffällig (weiße Pfeile in Abb. 11 c, l). **Kortikale Strukturen** zeigten in DWI und T2 weiterhin eher häufig Signalstörungen (weißer Pfeil in Abb. 11 e,f → Hippocampus), oft im Rahmen einer ausgedehnteren kortikalen laminären Nekrose (Abb. 11 a, c, e, g, i, l). In der T1 blieben kortikale Strukturen weiterhin meist unauffällig. Die Strukturen der **weißen Substanz (incl. Corpus callosum)** zeigten jetzt bei allen (!) Kindern mit „ungünstigem“ Outcome teilweise ausgedehnte Diffusionsstörungen, seltener bei „günstigem“ Outcome (prädiktiv; grüne Pfeile in Abb. 11 a,b,e,f,i,k). In der T2 waren sie selten auffällig (nur occipital etwas häufiger; weißer Pfeil in Abb. 11 g), in der T1 zeigten sie kaum Signalstörungen.



**Abbildung 11: MRTs im Zeitraum 6 bis 9 Tage.**

Für jeden Schnitt wird ein Patient mit ungünstigem Outcome (links) und einer mit günstigem Outcome (rechts) gezeigt. Betroffene Strukturen sind mit Pfeilen markiert (rot = positiv prädiktiv für ungünstiges Outcome, grün = negativ prädiktiv; vgl. Tabelle 4).

#### 4.4.5 Tage 11 bis 23

Im Zeitraum der Tage 11 bis 23 gelang in keiner einzigen Struktur eine Prädiktion, weder eines „günstigen“ noch eines „ungünstigen“ Outcomes (Tab. 4). Abbildung 9 spiegelt dies wider: Die rote Kurve der Kinder mit „ungünstigem“ Outcome und die grüne Kurve mit „günstigem“ Outcome unterscheiden sich in diesem Zeitraum

nur minimal. Die tiefe graue Substanz in der FLAIR sowie die weiße Substanz in DWI und T1 besitzen zwar theoretisch einen prädiktiven Wert von 100%, jedoch basiert die Aussage auf weniger als drei Kindern. Damit eignen sich MRTs ab Tag 11 nach Ereignis offenbar nur wenig für eine frühe Prädiktion; ein „frühes“ MRT zur Beurteilung der zerebralen Schädigung sollte also spätestens bis zum Tag 9, besser bis zum Tag 5 nach hypoxisch-ischämischem Ereignis durchgeführt werden.

#### **4.4.6 Zeitabschnitte nach Tag 23**

Nach Tag 23 kommt es wie in 4.2 beschrieben zu einer Zunahme der Signalstörungen in Flair, T2 und T1, dabei nimmt auch die Anzahl prädiktiver Strukturen insbesondere jenseits von 45 Tagen nach Ereignis wieder zu. Der Prädiktion des Outcomes in dieser chronische Phase nach hypoxisch-ischämischem Ereignis kommt klinisch jedoch weniger Bedeutung zu als die der Frühphase und wird deshalb in dieser Arbeit nicht weiter ausgeführt.

## 4.5 Limitationen

### 4.5.1 Größe des Kollektivs

In dieser Arbeit wurden insgesamt 88 MRTs von 40 Kindern über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht. Die Beurteilungszeiträume wurden dabei so festgelegt, dass pro Zeitabschnitt mindestens 5 MRTs vorlagen (Tab. 3). Da die Frühphase in mehrere kleine Beurteilungszeiträume unterteilt wurde, sind verhältnismäßig wenige MRTs pro Abschnitt vorhanden, so dass alle Aussagen unter einem gewissen Vorbehalt bleiben müssen.

Des Weiteren liegen nicht zu allen Tagen nach Ereignis Bilder vor, was insbesondere in der Frühphase problematisch ist (keine Bilder an Tag 3 und an Tag 10): Aktuelle Empfehlungen der American Heart Association<sup>95</sup> und der ILCOR<sup>96</sup> sprechen sich dafür aus, frühestens und/oder etwa 3 Tage nach Ereignis (Tage 3-7<sup>95</sup>, Tage 3-14<sup>96</sup>) eine MRT-Bildgebung zur Unterstützung der Neuroprognostik durchzuführen. Durch Zufall und auf Grund der geringen Größe des Kollektivs ist für keines der Kinder ein MRT an Tag 3 verfügbar. Zu dieser Empfehlung kann anhand der Daten dieser Arbeit somit keine Aussage getroffen werden. Geringe Fallzahlen könnten auch erklären, warum an den Tagen 4-5 eher ein „ungünstiges“, an den Tagen 6-9 hingegen ein „günstiges“ Outcome prognostiziert werden konnte: An den Tagen 4 bis 5 stammen 7 der 11 Bilder von Kindern mit „ungünstigem“ Outcome, die restlichen 4 von Kindern mit „günstigem“ Outcome. An den Tagen 6 bis 9 ist die Verteilung genau umgekehrt: 4 der 11 vorhandenen Bildern stammen von Kindern mit „ungünstigem“, die restlichen 7 Bilder von Kindern mit „günstigem“ Outcome. Dass in einem Zeitraum explizit „ungünstiges“, im anderen Zeitraum explizit „günstiges“ Outcome vorhergesagt werden kann liegt damit möglicherweise auch an den Verhältnissen der Bilder der Outcomegruppen, was auf die relativ geringe Größe des Kollektivs zurückzuführen ist. Nichtsdestotrotz handelt es sich beim Kollektiv dieser Arbeit um eines der größten rein pädiatrischen Kollektive, die bisher zu qualitativem MRT in der Neuroprognostik untersucht wurden.

#### **4.5.2 Begrenztheit des Kollektivs**

Alle Kinder des Kollektivs waren im Rahmen einer stationären Neurorehabilitation in der Schön Klinik Vogtareuth. Hierdurch ergibt sich eine Vorselektion der Kinder: Nicht repräsentiert sind einerseits Kinder, die sich bald nach dem Ereignis gut erholten und deshalb keine stationäre Neurorehabilitation brauchten. Auf der anderen Seite enthält das Kollektiv keine Kinder, die noch in der Akutphase auf der Intensivstation verstarben – sei es auf Grund der Schwere der hypoxischen-Schädigung selbst oder auch durch Unterlassen oder Beendigung lebensverlängernder Maßnahmen wie etwa einer mechanische Beatmung oder einer Kreislaufunterstützung mit Vasopressoren aufgrund eines antizipierten schweren Verlaufs. Wären bei solchen Kindern lebenserhaltende Maßnahmen fortgeführt worden, dann wäre zu erwarten, dass deren Schädigungen dem Schädigungsspektrum dieser Arbeit entsprechen. Eine relevante Veränderung der Datenlage wäre dadurch jedoch eher nicht zu erwarten.

#### **4.5.3 Altersinhomogenität des Kollektivs**

Die Altersspannweite des Kollektivs (Abb. 2) dieser Arbeit ist – mit dem jüngsten Kind mit 8 Monaten und der ältesten Jugendlichen mit 17 Jahren, jeweils zum Zeitpunkt des Ereignisses – groß und bedingt eine deutliche Inhomogenität des Kollektivs. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich jedoch, dass sich die Muster einer hypoxisch-ischämischen Schädigung zwischen Erwachsenen und Neonaten bildmorphologisch stark ähneln, auch die punktuellen Daten zu pädiatrischer hypoxisch-ischämischer Schädigung sind mit diesen kompatibel (vgl. Einleitung, Kapitel 1.3.4). Somit scheint es möglich, diese Kinder und Jugendlichen trotz großer Altersspannweite in ein Kollektiv zusammenzufassen. Eine getrennte Betrachtung verschiedener Altersgruppen wäre in diesem Zusammenhang jedoch bei größerer Fallzahl erstrebenswert und könnte Aufschluss geben, ob innerhalb des Kindes- bzw. Jugendalters eine spezifischere altersabhängige Betrachtung der MRTs erfolgen sollte.

## **4.6 Klinischer Ausblick**

### **4.6.1 Mögliche Empfehlung**

Das aussagekräftigste Zeitintervall zur Neuroprognostik mittels MRT in dieser Arbeit war der Zeitraum Tag 4 bis 5 nach hypoxisch-ischämischem Ereignis (Tab. 4). Zusätzlich trugen auch MRTs an den Tagen 0 bis 2 bzw. 6 bis 9 nach Ereignis zur Prognostik bei. An den Tagen 11 bis 23 hingegen zeigte keine Struktur mehr einen prädiktiven Wert von 100%. Auf Basis dieser Arbeit sollte ein MRT zur Neuroprognostik somit bis spätestens Tag 9, für eine optimale Aussagekraft an den Tagen 4 bis 5 nach Ereignis durchgeführt werden.

### **4.6.2 Ethik**

Kurz nach Ereignis, während das Leben des betroffenen Kindes von intensivmedizinischen Maßnahmen abhängig ist, kann in manchen Fällen die Frage aufkommen, ob lebenserhaltene Maßnahmen beendet oder fortgesetzt werden sollen. Die Entscheidung hängt oft maßgeblich von der neurologischen Prognose des Kindes ab. Der Neuroprognostik wird damit die Entscheidung über Leben und Tod anvertraut, den Familien und dem klinischen Team ihre Definition eines „günstigen“ Outcomes.

Es war nicht Ziel dieser Arbeit noch ist diese Arbeit in der Lage, eine allgemeingültige Empfehlung für das prognostische Vorgehen nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter auszusprechen. Vielmehr ging es in einem ersten Schritt darum, zu zeigen, dass ein frühes MRT das Potential hat, Kinder mit besonders ungünstigem Outcome zu identifizieren („proof of principle“). Weiterhin soll diese limitierte Arbeit zum besseren Verständnis des MRT nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter beitragen und die Datengrundlage für das MRT als Prognosemittel erweitern.

## 5 Zusammenfassung

Akute hypoxisch-ischämische Ereignisse im Kindes- und Jugendalter wie etwa Beinahe-Ertrinken können zu verheerender neurologischer Schädigung und in deren Folge schwerster lebenslänglicher Beeinträchtigung führen. In besonders schweren Fällen kann eine frühe Einschätzung der neurologischen Prognose die Steuerung der Intensivtherapie unterstützen. Die prognostische Wertigkeit von MRT in der Frühphase nach hypoxisch-ischämischen Ereignissen im Kindes- und Jugendalter ist in der Literatur gut belegt. Allerdings wird „gutes“ bzw. „günstiges“ Outcome häufig als das Ausbleiben größerer neurologischer Beeinträchtigungen definiert, etwa als GMFCS < 2-3 oder als IQ > 85. Durch diese Definition ermöglicht ein frühes MRT die Identifikation von Kindern, die Neurorehabilitation oder spezialisierte Pflege benötigen werden. Eine Hilfestellung zur Entscheidungsfindung in der Frühphase nach Ereignis, in der über die Fortführung oder Beendigung von lebenserhaltenden Maßnahmen des noch intensivpflichtigen Kindes entschieden werden muss, gibt sie jedoch nicht. Ziel dieser Arbeit war es daher zum einen, den zeitlichen Verlauf von MRT-Signalstörungen in einer schwer betroffenen Kohorte zu beschreiben, um dann in einem zweiten Schritt zu untersuchen, ob sich anhand dieses zeitlichen Verlaufs eine Unterscheidung zwischen besonders schwer und weniger schwer betroffenen Kindern innerhalb des schwer betroffenen Kollektivs möglich ist.

In diese retrospektive Arbeit wurden 45 Kinder eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2019, nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis eine stationäre Neurorehabilitation in der Schön Klinik Vogtareuth erhielten. Das neurologische Outcome wurde anhand RemiPro, einem standardisierten Instrument zur Messung von Aktivitäten und Partizipation im Rehabilitationsverlaufs, dichotomisiert: Ein Wiedererlangen der Fähigkeit zur willkürlichen Interaktion mit der Umwelt innerhalb der ersten 24 Wochen nach Ereignis wurde als „günstiges“ Outcome (n = 21), das Ausbleiben einer willkürlichen Interaktion nach 24 Wochen als „ungünstiges“ Outcome (n = 24) definiert.

Von 40 der 45 Kinder waren insgesamt 88 MRTs innerhalb des ersten Jahres nach Ereignis verfügbar. Diese wurden retrospektiv auf Signalstörungen von DWI/ADC, FLAIR, T2 und T1 in 16 definierten Hirnregionen hin untersucht.

Es zeigte sich, dass MRT-Signalstörungen einem charakteristischen zeitlichen Ablauf folgen. Anhand dieses Zeitverlaufs können Kinder mit besonders „ungünstigem“ Outcome innerhalb eines Kollektivs neurologisch beeinträchtigter Kinder nach einem akuten hypoxisch-ischämischen Ereignis identifiziert werden. Die Prädiktion einer besonders schweren hypoxisch-ischämischen Schädigung und entsprechend „ungünstigem“ Outcome gelang am besten in der Frühphase nach Ereignis (idealerweise an Tag 4 oder 5) und mittels Diffusionswichtung: Ein „ungünstiges“ Outcome war mit Diffusionsstörungen von Globus pallidus und Substantia nigra sowie einer verzögerten Pseudonormalisierung von Diffusionsstörungen des Striatum (Putamen und Nucleus Caudatus) verbunden. Weiterhin zeigte sich, dass Diffusionsstörungen der weißen Substanz nie in der Frühphase nach hypoxischem Ereignis auftraten, sondern immer erst einige Tage später, mit maximaler Häufigkeit (und zu 100% bei Kindern mit ungünstigem Outcome) im Zeitraum 6-9 Tage. Im Zeitraum 11-23 Tage nach Ereignis gelang mit keiner Struktur eine 100-prozentige Prädiktion.

Schlussfolgernd zeigt die vorliegende Arbeit, dass ein frühes MRT nicht nur das Ausbleiben versus Auftreten neurologischer Defizite vorhersagen kann, sondern auch innerhalb der Gruppe mit neurologischem Defizit das Potential hat, besonders schwere Verläufe vorherzusagen. Dazu sollte, auf Basis der hier vorgelegten Daten, ein MRT zur Neuroprognostik idealerweise 4 bis 5 Tage nach hypoxisch-ischämischem Ereignis erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ellsäßer G. Unfälle, Gewalt, Selbstverletzung bei Kindern und Jugendlichen 2017. Ergebnisse der amtlichen Statistik zum Verletzungsgeschehen 2014. Fachbericht. 2017
2. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jun-Jul 1999;20(6):999-1007.
3. Huang BY, Castillo M. Hypoxic-ischemic brain injury: imaging findings from birth to adulthood. *Radiographics*. Mar-Apr 2008;28(2):417-39; quiz 617. doi:10.1148/rg.282075066
4. Ibsen LM, Koch T. Submersion and asphyxial injury. *Crit Care Med*. Nov 2002;30(11 Suppl):S402-8. doi:10.1097/00003246-200211001-00004
5. van Zelle L, Buysse C, Madderom M, et al. Long-term neuropsychological outcomes in children and adolescents after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. Jun 2015;41(6):1057-66. doi:10.1007/s00134-015-3789-y
6. Fink EL, Manole MD, Clark RSB. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: Nichols D, ed. *Rogers Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4th ed. Lippincott Williams & Williams; 2015:954-972.
7. Jarvis JM, Roy J, Schmithorst V, et al. Limbic pathway vulnerability associates with neurologic outcome in children after cardiac arrest. *Resuscitation*. Jan 2023;182:109634. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.10.026
8. Young KD, Seidel JS. Pediatric cardiopulmonary resuscitation: a collective review. *Ann Emerg Med*. Feb 1999;33(2):195-205. doi:10.1016/s0196-0644(99)70394-x
9. Young KD, Gausche-Hill M, McClung CD, Lewis RJ. A prospective, population-based study of the epidemiology and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Pediatrics*. Jul 2004;114(1):157-64. doi:10.1542/peds.114.1.157
10. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *Jama*. Jan 4 2006;295(1):50-7. doi:10.1001/jama.295.1.50
11. van Zelle L, Utens EM, Legerstee JS, et al. Cardiac Arrest in Children: Long-Term Health Status and Health-Related Quality of Life. *Pediatr Crit Care Med*. Oct 2015;16(8):693-702. doi:10.1097/pcc.0000000000000452

12. Meert KL, Slomine BS, Christensen JR, et al. Family Burden After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *Pediatr Crit Care Med*. Jun 2016;17(6):498-507. doi:10.1097/pcc.0000000000000726
13. Slomine BS, Silverstein FS, Christensen JR, et al. Neurobehavioural outcomes in children after In-Hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. Mar 2018;124:80-89. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.01.002
14. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation*. Mar 24 2009;119(11):1484-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.802678
15. Girotra S, Spertus JA, Li Y, et al. Survival trends in pediatric in-hospital cardiac arrests: an analysis from Get With the Guidelines-Resuscitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Jan 1 2013;6(1):42-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967968
16. Ronco R, King W, Donley DK, Tilden SJ. Outcome and cost at a children's hospital following resuscitation for out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Feb 1995;149(2):210-4. doi:10.1001/archpedi.1995.02170140092017
17. McKinney AM, Teksam M, Felice R, et al. Diffusion-weighted imaging in the setting of diffuse cortical laminar necrosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nov-Dec 2004;25(10):1659-65.
18. Singhal AB, Topcuoglu MA, Koroshetz WJ. Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy. *J Neurol Sci*. Apr 15 2002;196(1-2):37-40. doi:10.1016/s0022-510x(02)00019-9
19. Schmidtke K. Wernicke-Korsakoff syndrome following attempted hanging. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):213-6.
20. Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R. Hypoxia-ischemia and thiamine deficiency. *Clin Neuropathol*. Jul-Aug 1993;12(4):184-90.
21. Beauchamp NJ, Jr., Barker PB, Wang PY, vanZijl PC. Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology*. Aug 1999;212(2):307-24. doi:10.1148/radiology.212.2.r99au16307
22. Takahashi S, Higano S, Ishii K, et al. Hypoxic brain damage: cortical laminar necrosis and delayed changes in white matter at sequential MR imaging. *Radiology*. Nov 1993;189(2):449-56. doi:10.1148/radiology.189.2.8210374
23. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11(5):230. doi:10.1186/cc6107

24. Gutierrez LG, Rovira A, Portela LA, Leite Cda C, Lucato LT. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. Nov 2010;52(11):949-76. doi:10.1007/s00234-010-0728-z
25. Krnjević K. Early effects of hypoxia on brain cell function. *Croat Med J*. Sep 1999;40(3):375-80.
26. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage. *Ann Neurol*. Feb 1986;19(2):105-11. doi:10.1002/ana.410190202
27. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor--still lethal after eight years. *Trends Neurosci*. Feb 1995;18(2):57-8. doi:10.1016/0166-2236(95)93869-y
28. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand*. Dec 2004;110(6):361-7. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00342.x
29. Moritani T, Smoker WR, Sato Y, Numaguchi Y, Westesson PL. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. Feb 2005;26(2):216-28.
30. Falini A, Barkovich AJ, Calabrese G, Origgi D, Triulzi F, Scotti G. Progressive brain failure after diffuse hypoxic ischemic brain injury: a serial MR and proton MR spectroscopic study. *AJNR Am J Neuroradiol*. Apr 1998;19(4):648-52.
31. Misser SK, Barkovich AJ, Lotz JW, Archary M. A pictorial review of the pathophysiology and classification of the magnetic resonance imaging patterns of perinatal term hypoxic ischemic brain injury - What the radiologist needs to know. *SA J Radiol*. 2020;24(1):1915. doi:10.4102/sajr.v24i1.1915
32. Kirschen MP, Berman JI, Liu H, et al. Association Between Quantitative Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Neuroimaging and Outcome After Pediatric Cardiac Arrest. *Neurology*. Dec 5 2022;99(23):e2615-e2626. doi:10.1212/WNL.0000000000201189
33. Beauchamp NJ, Jr., Bryan RN. Acute cerebral ischemic infarction: a pathophysiologic review and radiologic perspective. *AJR Am J Roentgenol*. Jul 1998;171(1):73-84. doi:10.2214/ajr.171.1.9648768
34. Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, Kosofsky BE, Davis KR, Taveras JM. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology*. Jul 1989;172(1):179-82. doi:10.1148/radiology.172.1.2740501

35. Volpe J. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Biochemical and physiological aspects. *Neurology of the newborn*. 4th ed. W.B. Saunders Company; 2001:217-276.
36. Prange H. Prognostic evaluation of brain dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Z Kardiologie*. 1994;83(6):127-134.
37. Arulnathan E, Manchanda A, Dixit R, Kumar A. Temporal Evolution of Signal Alterations in the Deep Gray Nuclei in term Neonates With Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Comprehensive Review. *J Child Neurol*. Aug 2023;38(8-9):550-556. doi:10.1177/08830738231188561
38. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:609813. doi:10.1155/2011/609813
39. Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke*. Apr 1996;27(4):761-5. doi:10.1161/01.str.27.4.761
40. Zimny A, Zińska L, Bladowska J, Neska-Matuszewska M, Sasiadek M. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images - review of pathologies. *Pol J Radiol*. Oct 2013;78(4):36-46. doi:10.12659/pjr.889663
41. Hacking C, Sharma R, Ranchod A, et al. Gliosis. Radiopaedia.org. Updated 31 Jan 2024. Accessed 08 Apr, 2024. <https://radiopaedia.org/articles/gliosis>
42. Parmentier CEJ, de Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics (Basel)*. Mar 6 2022;12(3)doi:10.3390/diagnostics12030645
43. Bednarek N, Mathur A, Inder T, Wilkinson J, Neil J, Shimony J. Impact of therapeutic hypothermia on MRI diffusion changes in neonatal encephalopathy. *Neurology*. May 1 2012;78(18):1420-7. doi:10.1212/WNL.0b013e318253d589
44. Gano D, Chau V, Poskitt KJ, et al. Evolution of pattern of injury and quantitative MRI on days 1 and 3 in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. Jul 2013;74(1):82-7. doi:10.1038/pr.2013.69
45. Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, et al. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. Oct 2021;26(5):101304. doi:10.1016/j.siny.2021.101304
46. Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr*. Jan 2018;192:33-40 e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.043

47. Rutherford M, Counsell S, Allsop J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: a comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics*. Oct 2004;114(4):1004-14. doi:10.1542/peds.2004-0222
48. Boichot C, Walker PM, Durand C, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology*. Jun 2006;239(3):839-48. doi:10.1148/radiol.2393050027
49. McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology*. Sep 24 2002;59(6):824-33. doi:10.1212/wnl.59.6.824
50. Muttikkal TJ, Wintermark M. MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults. *J Neuroradiol*. Jul 2013;40(3):164-71. doi:10.1016/j.neurad.2012.08.002
51. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, Treacher D, Tsiropoulos I, Koutroumanidis M. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *Qjm*. Jun 2012;105(6):551-61. doi:10.1093/qjmed/hcs016
52. Reynolds A, Agarwal S. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. In: Elan D. Louis SAM, Lewis P. Rowland ed. *Merritt's neurology*. 13 ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2016:p288-294.
53. Verduzco-Gutierrez M, Desai S. Anoxic brain injury. In: Eapen B, Cifu D, eds. *Brain Injury Medicine*. Elsevier; 2021:342-345.e2.
54. Mason Sharma A, Birnhak A, Sanborn E, et al. Neuroimaging mimics of anoxic brain injury: A review. *J Neuroimaging*. Jul-Aug 2023;33(4):467-476. doi:10.1111/jon.13106
55. Andronikou S, Van Toorn R. The DWI 'reversal sign' of white matter hypoxic ischaemic injury in older children: an unusual MRI pattern for age. *Pediatr Radiol*. Mar 2009;39(3):293-8. doi:10.1007/s00247-008-1095-3
56. Dubowitz DJ, Bluml S, Arcinue E, Dietrich RB. MR of hypoxic encephalopathy in children after near drowning: correlation with quantitative proton MR spectroscopy and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. Oct 1998;19(9):1617-27.
57. Fink EL, Panigrahy A, Clark RS, et al. Regional brain injury on conventional and diffusion weighted MRI is associated with outcome after pediatric cardiac arrest. *Neurocrit Care*. Aug 2013;19(1):31-40. doi:10.1007/s12028-012-9706-0

58. Fink EL, Wisnowski J, Clark R, et al. Brain MR imaging and spectroscopy for outcome prognostication after pediatric cardiac arrest. *Resuscitation*. Dec 2020;157:185-194. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.06.033
59. Oualha M, Gatterre P, Boddaert N, et al. Early diffusion-weighted magnetic resonance imaging in children after cardiac arrest may provide valuable prognostic information on clinical outcome. *Intensive Care Med*. Jul 2013;39(7):1306-12. doi:10.1007/s00134-013-2930-z
60. Joffe AR, Brin G, Farrow S. Unreliable Early Neuroprognostication After Severe Carbon Monoxide Poisoning Is Likely Due to Cytopathic Hypoxia: A Case Report and Discussion. *J Child Neurol*. Feb 2020;35(2):111-115. doi:10.1177/0883073819879833
61. Sener RN. Acute carbon monoxide poisoning: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. Aug 2003;24(7):1475-7.
62. Hald JK, Brunberg JA, Dublin AB, Wootton-Gorges SL. Delayed diffusion-weighted MR abnormality in a patient with an extensive acute cerebral hypoxic injury. *Acta Radiol*. May 2003;44(3):343-6. doi:10.1080/j.1600-0455.2003.00050.x
63. Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, Erdogan F, Mavili E, Guven M. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiol*. May 2005;46(3):322-7. doi:10.1080/02841850510021085
64. Finelli PF, DiMario FJ, Jr. MR imaging and prognosis of hypoxic-ischemic leukoencephalopathy. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):119-26. doi:10.1385/NCC:4:2:119
65. Jarnum H, Knutsson L, Rundgren M, et al. Diffusion and perfusion MRI of the brain in comatose patients treated with mild hypothermia after cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation*. Apr 2009;80(4):425-30. doi:10.1016/j.resuscitation.2009.01.004
66. Pollock JM, Whitlow CT, Deibler AR, et al. Anoxic injury-associated cerebral hyperperfusion identified with arterial spin-labeled MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Aug 2008;29(7):1302-7. doi:10.3174/ajnr.A1095
67. Copen WA, Schwamm LH, Gonzalez RG, et al. Ischemic stroke: effects of etiology and patient age on the time course of the core apparent diffusion coefficient. *Radiology*. Oct 2001;221(1):27-34. doi:10.1148/radiol.2211001397
68. Fink EL, Kochanek PM, Beers SR, et al. Assessment of Brain Magnetic Resonance and Spectroscopy Imaging Findings and Outcomes After Pediatric Cardiac Arrest. *JAMA Netw Open*. Jun 1 2023;6(6):e2320713. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.20713

69. Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, et al. Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma. *AJNR Am J Neuroradiol*. Apr 2002;23(4):716-23.
70. Yacoub M, Birchansky B, Mlynash M, et al. The prognostic value of quantitative diffusion-weighted MRI after pediatric cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. Feb 2019;135:103-109. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.11.003
71. Hrusca A, Rachisan AL, Rodl S, Sorantin E. Can Apparent Diffusion Coefficient Predict the Clinical Outcome in Drowned Children? *Can Assoc Radiol J*. May 2017;68(2):217-223. doi:10.1016/j.carj.2016.12.001
72. Manchester LC, Lee V, Schmithorst V, Kochanek PM, Panigrahy A, Fink EL. Global and Regional Derangements of Cerebral Blood Flow and Diffusion Magnetic Resonance Imaging after Pediatric Cardiac Arrest. *J Pediatr*. Feb 2016;169:28-35 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.003
73. Smith AE, Friess SH. Neurological Prognostication in Children After Cardiac Arrest. *Pediatr Neurol*. Jul 2020;108:13-22. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.010
74. Horisberger T, Fischer E, Fanconi S. One-year survival and neurological outcome after pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. Mar 2002;28(3):365-8. doi:10.1007/s00134-001-1188-z
75. Kirschen MP, Licht DJ, Faerber J, et al. Association of MRI Brain Injury With Outcome After Pediatric Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurology*. Feb 2 2021;96(5):e719-e731. doi:10.1212/WNL.00000000000011217
76. Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr*. Jul 1992;121(1):68-74. doi:10.1016/s0022-3476(05)82544-2
77. Mattson MP, Guthrie PB, Kater SB. Intrinsic factors in the selective vulnerability of hippocampal pyramidal neurons. *Prog Clin Biol Res*. 1989;317:333-51.
78. Sparrow S, Cicchetti D, Saulnier C. Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3). Bloomington: NCS Pearson; 2016.
79. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. Oct 2017;47(11):1491-1499. doi:10.1007/s00247-017-3893-y
80. Gergeli A, Skofljanec A, Neubauer D, Paro Panjan D, Kodric J, Osredkar D. Prognostic Value of Various Diagnostic Methods for Long-Term Outcome of Newborns After Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Hypothermia. *Front Pediatr*. 2022;10:856615. doi:10.3389/fped.2022.856615

81. Amiel-Tison CG, J. Neurological Development From Birth to Six Years: Guide for Examination and Evaluation. Johns Hopkins University Press. Baltimore, MD2001.
82. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. Mar 1 1975;1(7905):480-4. doi:10.1016/s0140-6736(75)92830-5
83. Wouters A, Scheldeman L, Plessers S, et al. Added Value of Quantitative Apparent Diffusion Coefficient Values for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Neurology*. May 25 2021;96(21):e2611-e2618. doi:10.1212/WNL.0000000000011991
84. Oh SH, Park KN, Choi SP, et al. Beyond dichotomy: patterns and amplitudes of SSEPs and neurological outcomes after cardiac arrest. *Crit Care*. Jun 18 2019;23(1):224. doi:10.1186/s13054-019-2510-x
85. Jang J, Oh SH, Nam Y, et al. Prognostic value of phase information of 2D T2\*-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: A preliminary study. *Resuscitation*. Jul 2019;140:142-149. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.05.026
86. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke*. Aug 2010;41(8):1665-72. doi:10.1161/strokeaha.110.582452
87. Park JS, In YN, You YH, et al. Ultra-early neurologic outcome prediction of out-of-hospital cardiac arrest survivors using combined diffusion-weighted imaging findings and quantitative analysis of apparent diffusion coefficient. *Resuscitation*. Mar 1 2020;148:39-48. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.12.021
88. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. Apr 1997;39(4):214-23. doi:10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
89. Koch A, Dobrindt, J., Schützwahl, M. Beurteilungsbogen Schweregrad Intelligenzminderung. Dresden, Deutschland: Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; 2017.
90. Piantino JA, Ruzas CM, Press CA, et al. Use of Magnetic Resonance Imaging in Neuroprognostication After Pediatric Cardiac Arrest: Survey of Current Practices. *Pediatr Neurol*. Sep 2022;134:45-51. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.011
91. Wagner F, Haenggi MM, Wagner B, et al. The value of susceptibility-weighted imaging (SWI) in patients with non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Resuscitation*. Mar 2015;88:75-80. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.12.024

92. Ashwal S, Holshouser BA, Tomasi LG, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy-determined cerebral lactate and poor neurological outcomes in children with central nervous system disease. *Ann Neurol*. Apr 1997;41(4):470-81. doi:10.1002/ana.410410410
93. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Jan 2010;9(1):39-45. doi:10.1016/S1474-4422(09)70295-9
94. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. Nov 2010;86(11):675-82. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.08.013
95. Topjian AA, de Caen A, Wainwright MS, et al. Pediatric Post-Cardiac Arrest Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. Aug 6 2019;140(6):e194-e233. doi:10.1161/cir.0000000000000697
96. Berg KM, Bray JE, Ng KC, et al. 2023 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. Dec 12 2023;148(24):e187-e280. doi:10.1161/cir.0000000000001179
97. Annink KV, de Vries LS, Groenendaal F, et al. The development and validation of a cerebral ultrasound scoring system for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatr Res*. Mar 2020;87(Suppl 1):59-66. doi:10.1038/s41390-020-0782-0
98. Epelman M, Daneman A, Kellenberger CJ, et al. Neonatal encephalopathy: a prospective comparison of head US and MRI. *Pediatr Radiol*. Oct 2010;40(10):1640-50. doi:10.1007/s00247-010-1634-6
99. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, et al. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Jul 1 2012;166(7):634-40. doi:10.1001/archpediatrics.2012.284
100. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and (1)H MR spectroscopy. *Radiology*. Oct 2011;261(1):235-42. doi:10.1148/radiol.11110213

101. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* Apr 2005;146(4):453-60. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.026
102. Romein E, Hessenauer, M, Kluger, G. Remi-Pro – eine standardisierte und valide Methode zur Dokumentation des Remissionsverlaufs in der Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen im „Wachkoma“. In: Jox RJ KhK, Borasio GD, ed. *Leben im Koma - Interdisziplinäre Perspektiven auf das Problem des Wachkomas*. Kohlhammer; 2011:75-98.
103. Kluger GJ, Kirsch A, Hessenauer M, et al. Unresponsive Wakefulness Syndrome in Children after Near-Drowning: Long-Term Outcome and Impact on the Families. *Neuropediatrics.* Apr 2019;50(2):71-79. doi:10.1055/s-0038-1676544
104. Kluger G, Romein E, Hessenauer M, Pringsheim M, Berweck S. Pediatric Klüver-Bucy Syndrome: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Neuropediatrics.* Oct 2018;49(5):353-354. doi:10.1055/s-0038-1667353
105. Wusthoff CJ, Kessler SK, Vossough A, et al. Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: a prospective cohort study. *Pediatrics.* Jun 2011;127(6):e1550-7. doi:10.1542/peds.2010-1577
106. Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI changes in comatose cardiac arrest patients. *Neurocrit Care.* Feb 2011;14(1):61-7. doi:10.1007/s12028-010-9457-8
107. Ishaque M, Manning JH, Woolsey MD, Franklin CG, Salinas FS, Fox PT. White Matter Tract Pathology in Pediatric Anoxic Brain Injury from Drowning. *AJNR Am J Neuroradiol.* Apr 2017;38(4):814-819. doi:10.3174/ajnr.A5097
108. Ishaque M, Manning JH, Woolsey MD, Franklin CG, Tullis EW, Fox PT. Lenticulostriate arterial distribution pathology may underlie pediatric anoxic brain injury in drowning. *Neuroimage Clin.* 2016;11:167-172. doi:10.1016/j.nicl.2016.01.019
109. Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR Am J Neuroradiol.* Nov-Dec 1990;11(6):1087-96.
110. Goel A BY, Chieng R, et al. Cytotoxic cerebral edema. Radiopaedia.org. Updated 30 Dec 2022. Accessed 26 Jun, 2024. <https://radiopaedia.org/articles/cytotoxic-cerebral-oedema?lang=us>
111. Inoue Y, Matsumura Y, Fukuda T, et al. MR imaging of Wallerian degeneration in the brainstem: temporal relationships. *AJNR Am J Neuroradiol.* Sep-Oct 1990;11(5):897-902.

112. Hittinger M, Hartlieb T, Heiland DH, et al. Subacute Degeneration of Fibers After Vertical Parasagittal Hemispherotomy. *Clin Neuroradiol.* Jun 25 2024;doi:10.1007/s00062-024-01427-x
113. Roychowdhury S, Maldjian JA, Galetta SL, Grossman RI. Postanoxic encephalopathy: diffusion MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* Nov-Dec 1998;22(6):992-4. doi:10.1097/00004728-199811000-00028
114. Moore DP JJ. Delayed postanoxic leukoencephalopathy. In: Moore DP JJ, ed. *Handbook of medical psychiatry.* 2 ed. Elsevier Mosby; 2004:372-373.
115. Bass E. Cardiopulmonary arrest. Pathophysiology and neurologic complications. *Ann Intern Med.* Dec 1985;103(6 ( Pt 1)):920-7. doi:10.7326/0003-4819-103-6-920
116. Kim JH, Chang KH, Song IC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* Sep 2003;24(8):1592-7.
117. Custodio CM, Basford JR. Delayed postanoxic encephalopathy: a case report and literature review. *Arch Phys Med Rehabil.* Mar 2004;85(3):502-5. doi:10.1016/s0003-9993(03)00471-4
118. Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology.* Jul 1992;184(1):117-22. doi:10.1148/radiology.184.1.1609067

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik III Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie, Endokrinologie und Sozialpädiatrie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Samuel Gröschel durchgeführt.

Die klinischen Daten und MRT-Bilder wurden von der Schön Klinik Vogtareuth, Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neurorehabilitation und Epileptologie, bereitgestellt und von mir retrospektiv analysiert. Die Konzeption und Umsetzung der Studie erfolgte unter Supervision meines Betreuers.

Die Auswahl und Erhebung der Patientendaten erfolgte eigenständig durch mich auf Basis der Studienkonzeption. Die Analyse der MRT-Bilder der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen erfolgte gemeinsam mit Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt, bei uneindeutigen Befunden unterstützte die Neuroradiologin Prof. Dr. med. Irina Mader.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch mich und wurden mit Unterstützung meines Betreuers differenzierter statistisch ausgewertet.

Während des Erstellungsprozesses wurden Daten dieser Dissertation in Form von freien Beiträgen auf drei Kongressen präsentiert:

1. Staudt K, Gröschel S, Krägeloh-Mann I, Staudt M: MRI after hypoxic events in childhood: Temporal dynamics of cerebral diffusion restrictions. Vortrag auf dem Kongress der European Paediatric Neurology Society in Glasgow 2022.

Abstract online publiziert im Abstractband des Kongresses.  
Abstract-Nummer: EPNS21-187.  
[https://www.epns.info/wpcontent/uploads/2022/05/EPNS22\\_Abtract\\_PDF.pdf](https://www.epns.info/wpcontent/uploads/2022/05/EPNS22_Abtract_PDF.pdf) (Zugriff am 26.2.2025)

2. Staudt K, Staudt M, Mader I, Hessenauer M, Krägeloh-Mann I, Gröschel S: Ist eine frühe Vorhersage schwerster Verläufe nach hypoxischen Ereignissen

im Kindes- und Jugendalter mittels MRT möglich? Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in Düsseldorf 2022

Abstract publiziert in Monatsschrift Kinderheilkunde 170, (2022) (Suppl 4, 277–385). <https://doi.org/10.1007/s00112-022-01593-7>)

3. Staudt M, Staudt K, Hessenauer M, Krägeloh-Mann I, Gröschel S: Prediction of „severe outcome“ after near-drowning and other hypoxic events using early MRI – a pilot study. Poster auf dem Kongress der European Paediatric Neurology Society in Prag 2023

Abstract publiziert im Abstractband des Kongresses, Abstract-Nummer EPNS23-2310; kein öffentlicher Zugriff

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Samuel Gröschel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Traunstein, den 27.02.2025

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich beim Schreiben dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Samuel Gröschel, der mich trotz großer örtlicher Distanz zu jeder Zeit engagiert betreute und mich mit stets konstruktiver Kritik unterstützte.

Danke an Prof. Dr. med. Ingeborg Krägeloh-Mann, die mir von klein auf als Ärztin und Wissenschaftlerin ein Vorbild war und mich auch bei meinem ersten Schritt in die Welt der Wissenschaft begleitete.

Danke an Apl. Prof. Dr. med. Martin Staudt, meinen Vater, der diese Arbeit durch Bereitstellung der Daten und Analyse der MRTs erst ermöglichte.

Danke an Prof. Dr. med. Irina Mader, die gemeinsame Diskussion neuro-radiologischer Unklarheiten war nicht nur sehr lehrreich, sondern brachte auch immer gute Laune.

Zuletzt danke ich dem ergotherapeutischen Team des Fachzentrums für Neuropädiatrie der Schön-Klinik Vogtareuth, allen voran Melanie Hessenauer, für die Unterstützung bei der Arbeit mit dem RemiPro-Score und für das Interesse an dieser Arbeit und die Einblicke in die Klinik, die mir eine große Motivation waren.