

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik (Schwerpunkt:
Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie)

**Neurobiologische Langzeiteffekte einer frühen
postnatalen hCMV-Infektion bei ehemals
frühgeborenen Kindern und Jugendlichen: eine
funktionelle MRT-Studie**

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

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

vorgelegt von

Dorn, Maik

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 17.01.2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Frühgeburtlichkeit.....	1
1.1.1. Definition und Prävalenz.....	1
1.1.2. Ursachen und Folgen der Frühgeburtlichkeit	1
1.2. Humanes Cytomegalie-Virus	2
1.2.1. Konnatale Infektion.....	3
1.2.2. Postnatale Infektion bei Reifgeborenen.....	4
1.2.3. Früh postnatale Infektion bei Frühgeborenen.....	4
1.2.3.1. Ursachen und initialer Verlauf der frühen postnatalen Infektion ..	4
1.2.3.2. Prävention der frühen postnatalen Infektion	5
1.2.3.3. Langzeitfolgen einer frühen postnatalen Infektion bei Frühgeborenen	6
1.3. Magnetresonanztomographie als neurowissenschaftliche Methode.....	6
1.3.1. Grundlagen der (f)MRT und Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren.....	7
1.3.1.1. Physikalische Grundlagen der MRT	7
1.3.1.2. Funktionelle MRT als Untersuchungsmethode des Gehirns.....	8
1.3.1.3. Vergleich mit EEG und MEG	8
1.3.1.4. Vergleich mit PET und SPECT	9
1.3.1.5. Vergleich mit fTCD und fNIRS	9
1.3.2. Besonderheiten bei der Untersuchung von Kindern.....	10
1.4. MRT-Studien bei ehemaligen Frühgeborenen	10

1.4.1. Strukturelle MRT-Studien	10
1.4.2. Funktionelle MRT-Studien	11
1.4.3. Interaktion von Struktur und Funktion in fMRT-Studien.....	11
1.5. Fragestellung	12
2. Material und Methoden.....	15
2.1. Probanden.....	15
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
2.3. Neurologische und neuropsychologische Untersuchungen.....	16
2.4. Funktionelle MRT	18
2.4.1. Verwendete fMRT-Aufgabe	18
2.4.2. Aufnahme der MRT-Daten	20
2.4.3. Vorverarbeitung der MRT-Daten	22
2.4.3.1. Bewegungskorrektur	22
2.4.3.2. Verzerrungskorrektur	22
2.4.3.3. Koregistrierung und räumliche Normalisierung.....	23
2.4.3.4. Entfernung der globalen Signalveränderungen	24
2.4.3.5. Glättung	24
2.4.4. Statistische Analyse der MRT-Daten.....	25
2.4.4.1. Analysen auf der individuellen Ebene.....	25
2.4.4.2. Analysen auf der Gruppenebene	25
2.4.4.3. Gezielte regionale Analysen	26
2.5. Einfluss der Normalisierung als Funktion der Hirnstruktur	26
2.6. Statistik.....	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Charakterisierung der Studienpopulation.....	29
3.1.1. Vergleich der Frühgeborenen und Reifgeborenen	29

3.1.2. Vergleich der hCMV-positiven und hCMV-negativen Frühgeborenen	30
3.1.3. Vergleich der eingeschlossenen Frühgeborenen und der Gesamtkohorte der Frühgeborenen	32
3.2. Aufgabenbearbeitung.....	33
3.3. Funktionelle Aktivierungen.....	34
3.3.1. Aktivierung $VIT_{AC} > VIT_{CC}$	34
3.3.1.1. Aktivierung der Gesamtgruppe	34
3.3.1.2. Vergleich der Früh- und Reifgeborenen.....	36
3.3.1.3. Vergleich der Frühgeborenen-Gruppen	38
3.3.2. Aktivierung $VIT_{CC} > VIT_{AC}$	38
3.3.2.1. Aktivierung der Gesamtgruppe	38
3.3.2.2. Vergleich der Früh- und Reifgeborenen.....	40
3.3.2.3. Vergleich der Frühgeborenen-Gruppen	41
3.4. Vergleiche zwischen strukturellen und funktionellen Daten.....	41
4. Diskussion.....	46
4.1. Kohorte.....	46
4.2. Aktivierung in $VIT_{AC} > VIT_{CC}$	47
4.3. Aktivierung in $VIT_{CC} > VIT_{AC}$	49
4.4. Interaktion von Struktur und Funktion	50
4.5. Limitationen.....	54
5. Zusammenfassung.....	56
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Veröffentlichung	75
8. Erklärung zum Eigenanteil.....	76
9. Danksagung	77
10. Lebenslauf.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der technischen Details der MR-Messungen.....	21
Tabelle 2: Vergleich FG und RG.....	30
Tabelle 3: Vergleich FG_{hCMV+} und FG_{hCMV-}	31
Tabelle 4: Vergleich FG_{hCMV+} und FG_{hCMV-} neonatal.....	32
Tabelle 5: Vergleich von Teilnehmenden und nicht Teilnehmenden Frühgeborenen innerhalb der Gesamtkohorte.....	33
Tabelle 6: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebisdichte innerhalb der ROI-VIT _{AC} und der ROI-VIT _{CC}	42
Tabelle 7: Vergleich von Gewebevolumen in den Aktivierungsdifferenzen von ROI-VIT _{AC} , $FG > RG$, $FG_{hCMV+} > RG$ und $FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}$	43
Tabelle 8: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebisdichte in der Aktivierungsdifferenz von ROI-VIT _{CC} , $FG_{hCMV-} > RG$	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielbild der ersten verwendeten Aufgabe.	19
Abbildung 2: Beispielbild der zweiten verwendeten Aufgabe.	20
Abbildung 3: Aktivierung in VIT_{AC}	35
Abbildung 4: Aktivierungsdifferenz in $ROI-VIT_{AC}$, $FG > RG$	36
Abbildung 5: Aktivierungsdifferenz in $ROI-VIT_{AC}$, $FG_{hCMV+} > RG$	37
Abbildung 6: Aktivierungsdifferenz in $ROI-VIT_{AC}$, $FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}$	38
Abbildung 7: Aktivierung in VIT_{CC}	39
Abbildung 8: Aktivierungsdifferenz in $ROI-VIT_{CC}$, $RG > FG_{hCMV-}$	40
Abbildung 9: Vergleich von Gewebavolumen und Gewebdichte in $ROI-VIT_{CC}$ von RG und FG	42
Abbildung 10: Vergleich von Gewebavolumen und Gewebdichte in der Aktivierungsdifferenz von $ROI-VIT_{CC}$, $FG_{hCMV-} > RG$	45

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Abb.	Abbildung
ANCOVA	<i>Analyses of Covariance</i>
ANOVA	<i>Analyses of Variance</i>
BFMF	<i>Bimanual Fine Motor Function System</i>
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
C	Celsius
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra</i>
DTVP-A	<i>Developmental Test of Visual Perception – Adults and Adolescents</i>
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
et al.	<i>et alii, et aliae</i> (und andere)
F	Frequenz
FG	Frühgeborene
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FWE	<i>Family wise error</i>
FWHM	<i>Full width at half maximum</i>
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
g	Gramm
GMFCS	<i>Gross Motor Function Classification System</i>
HAWIK-IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – Version IV
hCMV	Humanes Cytomegalie-Virus
IQ	Intelligenz-Quotient
MEG	Magnetenzephalographie
MEL	<i>Maternal education level</i>
mm	Millimeter

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RG	Reifgeborene
ROI	<i>Region of Interest</i>
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i>
TE	<i>Time to echo</i>
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	<i>Time to repetition</i>
VIT	<i>Vowel Identification Task</i>
VIT _{AC}	<i>Vowel Identification Task – Active Condition</i>
VIT _{CC}	<i>Vowel Identification Task – Control Condition</i>
VMII	<i>Visuo-Motor Integration Index</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1. Einleitung

1.1. Frühgeburtlichkeit

Frühgeburtlichkeit und die damit verbundenen gesundheitlichen Konsequenzen stellen eine der großen Herausforderungen der modernen Medizin dar. Dabei gibt es erwartungsgemäß hohe Komplikationsraten bei besonders jungen und kleinen Frühgeborenen (Saigal & Doyle, 2008; Ward & Beachy, 2003).

1.1.1. Definition und Prävalenz

Ungefähr 10 % aller Kinder werden vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren und gelten damit als Frühgeborene (Beck et al., 2010; Kochanek et al., 2012; WHO, 1970). Als *frühe* Frühgeborene (*„very preterm“*) gelten Kinder, die vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren werden. Indes sind Kinder, die vor der 28. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, definitionsgemäß *sehr frühe* Frühgeborene (*„extremely preterm“*). Da die neonatale Komplikationsrate und das Risiko für Spätfolgen mit sinkendem Geburtsalter steigt, gehören frühe und sehr frühe Frühgeborene zu besonderen Risikogruppen (Engle, 2006; Moutquin, 2003).

1.1.2. Ursachen und Folgen der Frühgeburtlichkeit

Als Ursachen einer frühzeitigen Geburt sind insbesondere intrauterine Infektionen oder Entzündungen und utero-plazentäre Ischämien oder Hämorrhagien zu nennen (Arias et al., 1993; Goncalves et al., 2002; Romero et al., 2006, 2014). Ein Trend zu vermehrter Frühgeburtlichkeit in den letzten Jahren lässt sich in entwickelten Ländern darstellen, als Ursachen hierfür wird insbesondere die Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften in der Folge künstlicher Befruchtung angenommen (Goldenberg et al., 2008). Die Folgen der verkürzten Zeit in utero sind hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei den betroffenen Patienten (Fanaroff et al., 2007; Slattery & Morrison, 2002). Die Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin haben in den letzten Jahren und Jahrzehnten zu steigenden Überlebenschancen, vor allem bei sehr früh geborenen Kindern, geführt (Philip, 2005; Allen et al., 1993).

Als klassische neurologische Behinderung von Frühgeborenen gilt die Zerebralparese (Allen, 2008; Krägeloh-Mann & Horber, 2007), die sich oft bereits im Laufe des ersten Lebensjahres manifestiert (Badawi et al., 1998; Bax, 1964; Palisano et al., 1997). Die Rate dieser schwerwiegenden Behinderung ist allerdings in den letzten Jahren gesunken (Platt et al., 2007). Jedoch wurde wegen des erhöhtes Risikos neonataler Komplikationen bei unreiferen Kindern auch eine höhere Rate an Problemen bezüglich der späteren neurokognitiven Entwicklung beobachtet (Behrman & Butler, 2007; Eichenwald & Stark, 2008; Euser et al., 2008; Marlow et al., 2005). Auch bei Frühgeborenen ohne offensichtliche neurologische Beeinträchtigung finden sich später häufig kognitive Defizite und Verhaltensauffälligkeiten. Beispielsweise sind Lernschwierigkeiten, ein niedrigerer IQ oder Symptome einer Aufmerksamkeits-defizit/Hyperaktivitätsstörung bei ehemals frühgeborenen Kindern und Jugendlichen hochprävalent (Aylward, 2003; Foulder-Hughes & Cooke, 2003; Hellgren et al., 2007; Johnson, 2007; Ment et al., 2003; Narberhaus et al., 2009; Stjernqvist & Svenningsen, 1999; Taylor et al., 2002). Es werden zudem bei ehemaligen Frühgeborenen im Schulalter Probleme der visuell-räumlichen Wahrnehmung beobachtet (Hård et al., 2000), ebenso zeigen sich bei ihnen Schwierigkeiten in der Sprachdomäne (Barre et al., 2011; Wolke & Meyer, 1999). All diese weniger augenscheinlichen Einschränkungen sind für die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien und damit auch gesamtgesellschaftlich von großer Bedeutung (Mathiasen et al., 2009; Petrou et al., 2011; Petrou & Kahn, 2012; Volpe, 2009; Zwicker & Harris, 2008). Daher sind auch nicht-offensichtliche Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit in den letzten Jahren mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt.

1.2. Humanes Cytomegalie-Virus

Das humane Cytomegalie-Virus (hCMV) ist ein hochprävalenter Erreger, welcher in Industriestaaten bei etwa der Hälfte der Bevölkerung nachweisbar ist. Die Seroprävalenz steigt mit dem Alter und ist bei Frauen und Personen mit geringem sozioökonomischen Status höher (Bate et al., 2010; Gandhi & Khanna, 2004; Staras et al., 2006). Humanes CMV wird durch

Speichel, sexuellen Kontakt, Transplantation und Transfusion, über die Plazenta und, im hier beleuchteten Kontext besonders relevant, auch über Muttermilch übertragen. Die Primärinfektion verläuft meist asymptomatisch oder mild, mit den unspezifischen Zeichen eines banalen viralen Infektes (Sia & Patel, 2000). Danach persistiert das Virus im Organismus und die virale DNA bleibt in verschiedenen Körperzellen nachweisbar (Crough & Khanna, 2009), beispielsweise in Monozyten oder Makrophagen (Söderberg et al., 1993; Taylor-Wiedeman et al., 1991), Lymphozyten (Schrier et al., 1985), Knochenmarkzellen (Mendelson et al., 1996) und unreifen dendritischen Zellen (Senechal et al., 2004), oder auch vaskulären Endothelzellen (Grefte et al., 1993; Sinzger et al., 1995). Zu einer Reaktivierung des Virus, mit dann erneuter aktiver Virusproduktion, kann es im weiteren Verlauf aber immer wieder kommen, insbesondere bei größerer Belastung. Diese Reaktivierung verläuft meist ebenfalls asymptomatisch oder mit nur milden klinischen Symptomen (Prösch et al., 2000).

1.2.1. Konnatale Infektion

Zur intrauterinen Infektion des Feten mit hCMV kommt es bei einer Erstinfektion der Mutter während der Schwangerschaft. Diese Infektion gehört zu den häufigsten konnatalen Infektionen weltweit (Bate et al., 2010; Dollard et al., 2007). Bei den bereits intrauterin infizierten Neugeborenen zeigt sich eine intrauterine Wachstumsretardierung sowie klassischerweise eine Hepatitis mit Ikterus und Hepatosplenomegalie, eine Thrombozytopenie mit Petechien und eventuell eine Lungenentzündung. Besonders schwerwiegend ist die Beteiligung des zentralen Nervensystems mit der klassischen Trias von Mikrozephalie, intrazerebralen Verkalkungen und Chorioretinitis (Crough & Khanna, 2009; Kenneson & Cannon, 2007; Malm & Engman, 2007). Die konnatale hCMV-Infektion führt zudem sehr häufig zu Hörschäden und Taubheit (Fowler & Boppana, 2006; Grosse et al., 2008). Sie ist ein Hauptgrund für neurologische und insbesondere sensorische Beeinträchtigungen bei Kindern (Foulon et al., 2008; Fowler et al., 1992; Pass et al., 2006; Stagno

et al., 1981). Die neurologischen Langzeitfolgen stehen daher im Zentrum der Diskussion um die Prävention der Erkrankung (Dollard et al., 2007).

1.2.2. Postnatale Infektion bei Reifgeborenen

Die erst postnatal erworbene hCMV-Infektion hat dagegen für reifgeborene Kinder in der Regel keine ernsten Konsequenzen. Die Infektion verläuft meist subklinisch und es lassen sich keine Folgeschäden nachweisen (Kumar et al., 1984; Peckham et al., 1987). Eine Erklärung dafür ist der Schutz des Kindes durch passiv erworbene Antikörper von der Mutter (De Moraes-Pinto & Hart, 1997; Simister, 2003) und auch die voranschreitende Reifung des Immunsystems (Alford et al., 1990; Holt & Jones, 2000).

1.2.3. Früh postnatale Infektion bei Frühgeborenen

Die protektiven Antikörper der Mutter werden erst nach der 28. Schwangerschaftswoche auf den Fetus übertragen (Alford et al., 1990; Bryant et al., 2002; Yaeger et al., 1981), so dass insbesondere sehr frühgeborene Kinder diesen Schutz nicht erhalten. Sie haben zudem ein unreifes Immunsystem (Ballou et al., 1986; Chirico et al., 1987). Somit ist es nicht erstaunlich, dass die oben beschriebenen typischen Folgeschäden einer konnatalen Infektion schon vor Längerem auch bei Frühgeborenen beobachtet wurden (Johnson et al., 1986; Paryani et al., 1985; Yaeger et al., 1983). Diese frühen Studien zu den Folgen einer hCMV-Infektion bei ehemaligen Frühgeborenen unterscheiden allerdings nicht zwischen konnatal und postnatal erworbener Infektion. Einen eindeutigen Zusammenhang zwischen postnataler Infektion bei frühgeborenen Kindern und deren Folgeschäden, im Gegensatz zur konnatalen Infektion, ist deshalb auf Grundlage dieser Studien nicht möglich.

1.2.3.1. Ursachen und initialer Verlauf der frühen postnatalen Infektion

Erst seit den späten 90er Jahren ist der postnatale Übertragungsweg von hCMV auf das Kind über die Muttermilch bekannt (Vochem et al., 1998). Diese

Infektion ist auf der Grundlage der oben aufgeführten Überlegungen insbesondere für frühgeborene Kinder relevant.

Hamprecht und Kollegen (2001) konnten zeigen, dass das Virus bei nahezu allen hCMV-seropositiven Frauen reaktiviert, wenn diese eine Frühgeburt erleiden. Virus-DNA war dann auch in der Muttermilch dieser Frauen nachweisbar. Die Übertragungsrate von der Mutter auf das Kind lag bei 37%. Andere Übertragungswege, wie etwa Bluttransfusionen, konnten in dieser Studie ausgeschlossen werden. In der Folge zeigten etwa die Hälfte aller infizierten Kinder klinische Zeichen einer Infektion und über zehn Prozent sogar sepsisähnliche Symptome (Hamprecht et al., 2001). Solche schweren Verläufe sind selten, werden aber immer wieder in der Literatur beschrieben (Fischer et al., 2010).

1.2.3.2. Prävention der frühen postnatalen Infektion

Die postnatal erworbene hCMV-Infektion bei Frühgeborenen ist deshalb von besonderem Interesse, weil eine primäre Infektionsprävention möglich ist. Dieser Aspekt ist daher zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt.

Die radikalste Lösung wäre das Beenden der Fütterung von Muttermilch von hCMV-positiven Frauen an Frühgeborene. Aufgrund der vielen positiven Wirkungen von Muttermilch auf das kindliche Wachstum (Gartner et al., 2005; Schanler et al., 1999; Tudehope, 2013) ist dies jedoch keine generelle Option. Es wurden daher verschiedene präventive Maßnahmen untersucht, um hCMV in der Muttermilch zu deaktivieren und so eine Infektion in der Neonatalzeit bei Frühgeborenen zu verhindern. Dabei hat sich das kurze Erhitzen der Muttermilch (für 5 Sekunden auf 62–72°C) als besonders effektiv gezeigt. Bei dieser Methode wird die Virus RNA vollständig zerstört und gleichzeitig bleiben wichtige Wachstumsfaktoren erhalten (Goelz et al., 2009;). Ein Einfrieren hingegen ist der Qualität der Muttermilch abträglicher und ist außerdem nicht in allen Fällen ausreichend wirksam (Hamprecht et al., 2004; Maschmann et al., 2006).

1.2.3.3. Langzeitfolgen einer frühen postnatalen Infektion bei Frühgeborenen

Verschiedene Studien konnten keine neurologischen oder neurokognitiven Effekte einer frühen postnatalen hCMV-Infektion Frühgeborener im Kleinkindalter nachweisen (Kurath et al., 2010; Vollmer et al., 2004). Allerdings gelang der Nachweis eines solchen Effekts bei älteren Kindern in kognitiven und motorischen Bereichen (Bevot et al., 2012; Brecht et al., 2015; Goelz et al., 2013). Somit ist die Relevanz der postnatal erworbenen, Muttermilch-übertragenen hCMV-Infektion bei Frühgeborenen weiterhin Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen, insbesondere vor dem Hintergrund der Möglichkeit der Infektionsprävention in der Neonatalzeit. Der Nutzen der Prävention wird in der Literatur allerdings kontrovers diskutiert, da die möglichen Langzeitfolgen einer frühen Infektion nur schwer nachweisbar sind (Bryant et al., 2002; Kurath et al., 2010; Luck & Sharland, 2009; Wright & Permar, 2015). Kritisch für die weitere Diskussion in diesem Feld ist somit der Nachweis möglicher Langzeiteffekte der frühen, postnatalen hCMV-Infektion bei Frühgeborenen. Hier stehen wiederum insbesondere die neurologischen und kognitiven Beeinträchtigungen im Vordergrund, da diese die Lebensqualität in hohem Maße bestimmen (Zwicker & Harris, 2008).

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit könnten daher die Argumente für die noch immer kontrovers diskutierte Prävention der frühen postnatalen hCMV-Infektion (Bryant et al., 2002; Kurath et al., 2010) unterstützen.

1.3. Magnetresonanztomographie als neurowissenschaftliche Methode

Die Magnetresonanztomographie (MRT) eignet sich hervorragend zur Untersuchung des zentralen Nervensystems. Sie ermöglicht die Darstellung von verschiedensten Gewebestrukturen in beliebigen Ebenen bei hohem Kontrast und exzellenter Ortsauflösung (Bisset, 1992; Zimmerman et al., 1998). Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlaubt die indirekte Detektion von Blutflussänderungen und ermöglicht somit Rückschlüsse auf die Gehirnaktivität (Di Salle et al., 1999; Ogawa et al., 1992). Es ist eine nicht-invasive Methode, die ohne schädliche Strahlenbelastung auskommt und

deshalb als Methode mit minimalem Risiko gilt (Schmidt et al., 2011). Somit erlaubt sie Untersuchungen auch an gesunden Kindern (Holland et al., 2014; O'Shaughnessy et al., 2008; Wilke et al., 2005).

1.3.1. Grundlagen der (f)MRT und Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren

Neben der fMRT gibt es noch andere Verfahren zur Untersuchung der Funktion des Gehirns. Im Folgenden soll die MRT erläutert und mit anderen Methoden verglichen werden.

1.3.1.1. Physikalische Grundlagen der MRT

Die MRT macht sich bei der Bilderzeugung die Tatsache zunutze, dass sich Wasserstoffatome durch Magnetfelder und Radiowellen beeinflussen lassen. Protonen zeigen im Atomkern einen Eigendrehimpuls (Kernspin), was in Atomen mit ungerader Kernladungszahl ein magnetisches Dipolmoment erzeugt. Im menschlichen Organismus sind dies hauptsächlich die sehr häufig vorkommenden Wasserstoffatome, die wiederum überwiegend an Wasser und Fett gebunden sind. Natürlicherweise sind die Drehachsen der Kernspins zufällig ausgerichtet, so dass sich ihre Magnetfelder gegenseitig aufheben. In dem starken Magnetfeld eines MR-Tomographen richten sich die Drehachsen allerdings in dessen Feldrichtung aus und erzeugen so eine messbare Magnetisierung (Longitudinalmagnetisierung, auch T1 genannt). Mit einem elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls kann nun eine Auslenkung erreicht werden, so dass sie nicht mehr parallel (oder antiparallel) zum magnetischen Feld des äußeren Feldes des MR-Gerätes rotieren. Diese ausgelenkten Spins erzeugen eine Transversalmagnetisierung (auch T2 genannt). Bei der Rückkehr in die Ausgangslage wird elektromagnetische Strahlung emittiert, die gemessen werden kann. Diese Effekte bilden die Grundlage für die Bilderstellung in der MRT.

1.3.1.2. Funktionelle MRT als Untersuchungsmethode des Gehirns

Die Stärke der MRT liegt in der hervorragenden Darstellung von Gewebe- und insbesondere Weichteilkontrasten. Die fMRT ermöglicht zudem indirekt die Darstellung von Gehirnaktivität in hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung. Entsprechend sensitive, sogenannte T2*-Sequenzen ermöglichen die Erfassung geringer lokaler Störungen in einem Magnetfeld. Diese Störungen werden zum Beispiel durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin hervorgerufen, die somit (indirekt) detektiert werden können. Dies wiederum erlaubt dann den indirekten Nachweis von neuronaler Aktivität. Das Erklärungsmodell dieses Mechanismus ist wie folgt: in aktivierten Neuronen kommt es zu einer Steigerung des Energiebedarfs, worauf es zu einer überschießenden Steigerung des lokalen Blutflusses kommt (Heeger & Ress, 2002; Roy & Sherrington, 1890). Es wird also mehr Oxyhämoglobin bereitgestellt als tatsächlich verbraucht wird. Diese Anreicherung ist wegen der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaft von sauerstoffreichem (im Vergleich zu sauerstoffarmem) Blut messbar. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, Desoxyhämoglobin hingegen paramagnetisch, weshalb ein Unterschied der Oxyhämoglobinanreicherung zu einer Veränderung der Feldinhomogenität führt (Pauling & Coryell, 1936; Thulborn et al., 1982). Diese Veränderung wird lokal in der T2*-Sequenz abgebildet und als BOLD (*blood oxygen level dependent*) bezeichnet, weil der Kontrast vom Blutsauerstoffgehalt abhängig ist. Damit wird Blut als natürliches Kontrastmittel verwendet, um indirekt neuronale Aktivität zu messen (Cohen & Bookheimer, 1994).

1.3.1.3. Vergleich mit EEG und MEG

Elektrophysiologische Messverfahren nutzen andere Eigenschaften, um neuronale Aktivität zu detektieren. Die Spannungsänderung, die mit neuronaler Aktivität einhergeht, lässt sich an der Kopfhaut mittels Elektroenzephalographie (EEG) messen. Hier werden mit Elektroden die elektrischen Spannungsschwankungen aufgezeichnet. Das Verfahren bietet eine gute

zeitliche Auflösung, jedoch nur eine limitierte Ortsgenauigkeit (Dale & Halgren, 2001; Michel & Murray, 2012).

Die Magnetenzephalographie (MEG) misst die Magnetfeldänderungen, die durch die elektrischen Ströme der Gehirnaktivität ausgelöst werden. Diese Methode ermöglicht in mancher Hinsicht eine bessere Ortsauflösung als das EEG, die Stärke liegt jedoch auch bei dieser Methode in der genauen zeitlichen Auflösung (Ahlfors et al., 2010; Cohen & Cuffin, 1983; Knowlton & Shih, 2004).

1.3.1.4. Vergleich mit PET und SPECT

Durch den Einfluss der Gehirnfunktion auf den lokalen Metabolismus ermöglicht auch der Nachweis von Stoffwechselfvorgängen Rückschlüsse auf gesteigerte neuronale Aktivität. Der Metabolismus kann durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphoton-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT – ‚*single photon emission computed tomography*‘) gemessen und dargestellt werden. Hierzu ist, neben Röntgenstrahlung, auch die Verwendung von radioaktiv markierten Metaboliten notwendig (Chugani, 1998; Duncan et al., 1997; Harvey & Berkovic, 1994). Durch die dadurch entstehende Strahlenbelastung muss die Indikation, insbesondere bei Kindern, sehr streng mit dem Nutzen abgewogen werden. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie an gesunden Kindern kommen diese Verfahren daher nicht in Frage.

1.3.1.5. Vergleich mit fTCD und fNIRS

Die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) misst die ereigniskorrelierte Änderung des Blutflusses in der A. cerebri media. Sie ist eine einfache, nichtinvasive Methode zur Untersuchung hemisphärischer Dominanz, die preiswerter ist als eine fMRT Messung (Bishop et al., 2009; Haag, 2008) und aufgrund der weniger regulierten Umgebung auch kinderfreundlicher. Die Methode bietet allerdings nur eine geringe Ortsauflösung und ist nicht dazu geeignet, aktive Gehirnareale räumlich näher zu bestimmen.

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) misst die Durchblutung von Gewebe und kann damit auch indirekt neuronale Aktivität messen, wobei es die verschiedenen optischen Eigenschaften von oxygeniertem und

desoxygeniertem Blut nutzt. Limitiert ist diese Methode aber durch die Eindringtiefe des Signals (Minagawa-Kawai et al., 2008). Diese Ortsbeschränkung hängt mit den Charakteristika der darüber liegenden Strukturen und damit mit dem Alter des Probanden zusammen (Fukui et al., 2003).

1.3.2. Besonderheiten bei der Untersuchung von Kindern

Es gibt einige Besonderheiten bei Kindern, die trotz der gesundheitlichen Unbedenklichkeit der MRT-Untersuchung beachtet werden müssen. Eine MR-Untersuchung findet in einem engen und lauten Tomographen statt und kann deshalb schnell als unangenehm oder sogar bedrohlich empfunden werden. Darum ist bei Kindern im besonderen Maße darauf zu achten, dass sie sich während der Untersuchung wohlfühlen. Eine gründliche Vorbereitung ist dafür essentiell (Byars et al., 2002; Wilke et al., 2003a). Der Erfolg einer Untersuchung ist maßgeblich davon abhängig, dass der Proband während der Messung nicht den Kopf bewegt (Yuan et al., 2009). Deswegen ist besonders auf eine bequeme Positionierung des Kindes im Scanner zu achten. Zudem ist es günstig, wenn das Kind sich während des Scans nicht langweilt. Es hat sich als hilfreich herausgestellt, das Kind in der Aufgaben-freien Zeit mit einem Video zu beschäftigen, beispielsweise während der Aufnahme der strukturellen Daten (Wilke & Holland, 2008).

Die zu lösende Aufgabe und deren Schwierigkeitsniveau muss der Probandengruppe angepasst werden, so sollen sich die Kinder während der Messung nicht unterfordert, andererseits aber auch nicht überfordert fühlen (Ebner, 2014).

1.4. MRT-Studien bei ehemaligen Frühgeborenen

1.4.1. Strukturelle MRT-Studien

Die Möglichkeiten der Untersuchung des kindlichen Gehirns mittels MRT haben in der Vergangenheit schon tiefe Einblicke in das Verständnis der Defizite Frühgeborener erlaubt (Isaacs et al., 2000; Nosarti et al., 2006).

Bei sehr frühen Frühgeborenen ist sehr häufig mit Gehirnschädigungen zu rechnen (Cooke & Abernethy, 1999; Maalouf et al., 1999; Stewart et al., 1999). Zudem konnte in vielen strukturellen MRT-Studien gezeigt werden, dass Frühgeborene bis ins Erwachsenenalter eine signifikante Reduktion des globalen Gehirnvolumens aufweisen (de Kieviet et al., 2012). Für eine Reihe von Gehirnregionen liegen Studien vor, die ein niedrigeres Volumen der grauen Substanz bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifgeborenen Kontrollpersonen belegen (Allin et al., 2004; Nosarti et al., 2011; Taylor et al., 2011). Dieser Aspekt ist insbesondere vor dem Hintergrund des Vergleiches von Gruppen von hoher Relevanz, wie im Abschnitt 1.4.3. Interaktion von Struktur und Funktion in fMRT-Studien noch diskutiert wird.

1.4.2. Funktionelle MRT-Studien

Funktionelle MRT-Untersuchungen konnten Unterschiede im Aktivierungsmuster bei ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen darstellen. Diese Unterschiede waren insbesondere bei solchen Aufgaben nachweisbar, die kognitive Domänen beanspruchten, welche typischerweise bei Frühgeborenen beeinträchtigt sind. So sind solche Aktivierungsunterschiede insbesondere in Gehirnregionen gezeigt worden, die für visuell-räumliche Fähigkeiten oder Sprachprozesse verantwortlich sind (Ment et al., 2006; Nosarti et al., 2006; Peterson et al., 2000; Santhouse et al., 2002).

1.4.3. Interaktion von Struktur und Funktion in fMRT-Studien

Die strukturellen Unterschiede der Gehirne von Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen wurden in einigen Studien mit funktionellen Untersuchungen in Zusammenhang gebracht. Hier wurde gezeigt, dass eine häufig vorkommende Volumenreduktion der Hippocampi bei Frühgeborenen mit dortigen Aktivierungsunterschieden korreliert (Gimenez et al., 2005; Isaacs et al., 2000; Lawrence et al., 2010).

Für den direkten Vergleich der Aktivierungsmuster von Probanden müssen die Gehirne in einen gemeinsamen Referenzraum gebracht werden. Dieser Prozess wird als *räumliche Normalisierung* bezeichnet und ist ein wichtiger Schritt in der Vorverarbeitung von fMRT-Daten (Näheres unter Kapitel 2.4.3.3. Koregistrierung und räumliche Normalisierung, S. 23; Ashburner & Friston, 2005; Gimenez et al., 2005). Durch die hierfür erforderliche Angleichung der Größe korrespondierender Regionen können ursprünglich bestehende strukturelle Unterschiede aufgehoben werden. Daher haben systematische Unterschiede in der Gehirnstruktur zwischen Gruppen auch bei der statistischen Auswertung funktioneller Daten eine potentiell hohe Relevanz.

Dinomais und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen strukturellen Gehirnunterschieden und funktionellen Aktivierungsdifferenzen. Bei der Untersuchung von Patienten mit großen Gehirnläsionen verschwanden die konventionell detektierten Aktivierungsdifferenzen nach der Korrektur für lokale Unterschiede im Volumen der grauen Substanz (Dinomais et al., 2011). Frühgeborene zeigen zwar typischerweise weniger offensichtliche Volumenunterschiede zu Reifgeborenen, als in dieser Studie beschrieben (Peterson et al., 2000). Nichtsdestoweniger könnten Unterschiede der Gehirnstruktur und deren Einfluss auf die Auswertung funktioneller Daten auch bei der hier vorliegenden Studie eine Bedeutung haben. Deshalb soll der Einfluss der strukturellen Volumenunterschiede auf die resultierenden fMRT-Gruppenvergleiche untersucht werden.

1.5. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der Frage, ob es als Folge einer frühen postnatalen hCMV-Infektion zu Gehirnveränderungen bei ehemaligen Frühgeborenen kommt, die über die Veränderungen bei hCMV-negativen ehemaligen Frühgeborenen hinausgehen.

Dazu wurden die Aktivierungsmuster von drei Probandengruppen mittels fMRT untersucht: Reifgeborene sowie ehemals frühe / sehr kleine Frühgeborene mit

und ohne frühe postnatale hCMV-Infektion. Allen Probanden wurde eine kombinierte Aufgabe (*dual use'-Task*) gestellt, die sowohl sprachlicher als auch visuell-räumlicher Fertigkeiten bedarf (Ebner et al., 2011). Hier werden also die kognitiven Domänen getestet, in welchen ehemalige Frühgeborene typischerweise Defizite aufweisen.

Die höhere kognitive Anforderung der Frühgeborenen bei den Aufgaben sollte sich in Aktivierungsunterschieden in den vorbeschriebenen Sprachregionen, links inferior frontal und posterior temporal, und in Regionen für visuell-räumliche Verarbeitung, bilateral posterior parietal mit rechtshemisphärischen Dominanz, reflektieren (Ebner et al., 2011; Hård et al., 2000; Wilke et al., 2006; Wolke & Meyer, 1999).

Unsere diesbezügliche Hypothese war, dass sich aufgrund der domänen-spezifischen Beeinträchtigung der ehemaligen Frühgeborenen in diesen Regionen ein möglicherweise differentes Aktivierungsmuster darstellen lässt. Basierend auf den lokalen Vorarbeiten erwarteten wir außerdem, dass sich diese Differenzen durch neurobiologische Langzeiteffekte von Frühgeburtlichkeit einerseits und von früh postnataler hCMV-Infektion andererseits erklären lassen.

Außerdem wurden zum Ausschluss einer systematischen Verfälschung potentielle strukturelle Unterschiede in den funktionell aktivierten Gehirnregionen untersucht. Es wurden deshalb die nativen Volumenwerte der grauen Substanz der Probanden in den während der Aufgabe aktiven Regionen verglichen. Bei signifikanten Unterschieden wurde untersucht, ob diese Differenzen nach der räumlichen Normalisierung noch immer nachweisbar waren. Unsere diesbezügliche Hypothese war, dass sich ein verringertes Volumen der grauen Substanz bei den Frühgeborenen in den untersuchten Regionen zeigt, vor allem in parietalen und temporalen Regionen (Peterson et al., 2000), und dass hierdurch eine potentielle Verfälschung der Interpretation

von „funktionellen“ Gruppenunterschiede aufgrund von eigentlich strukturellen Gruppenunterschieden entsteht.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Es wurden ehemalige Frühgeborene mit früher postnataler hCMV-Infektion und ehemalige Frühgeborene ohne diese Infektion untersucht. Reifgeborene Kinder und Jugendliche, bei denen eine direkt postnatale Infektion anamnestisch ausgeschlossen wurde, wurden als Kontrollgruppe rekrutiert.

Die ehemaligen Frühgeborenen sind Teilnehmende einer großen prospektiven Studie zur Übertragung von hCMV auf Frühgeborene durch Muttermilch in der frühen Postnatalzeit (Bevot et al., 2012; Hamprecht et al., 2001; Neuberger et al., 2006; Vollmer et al., 2004). Alle Frühgeborenen wurden zwischen Juli 1995 und März 2000 in der Universitätskinderklinik Tübingen behandelt. Sie wurden durch etablierte Patientendatenbanken der Abteilung für Neonatologie ermittelt und per Post kontaktiert. Es handelt sich bei den Teilnehmenden um frühe Frühgeborene (*early preterm born children*) oder um Frühgeborene mit sehr kleinem Geburtsgewicht (*very low birth weight children*).

Als frühe Frühgeborene werden Kinder bezeichnet, die vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Dies trifft mit einer Ausnahme – ein Kind, das in der 32. Woche geboren wurde – auf alle Teilnehmenden zu. Kinder mit sehr kleinem Geburtsgewicht sind Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g. Alle außer drei Teilnehmenden hatten ein Geburtsgewicht unter 1500g. Diese vier Ausnahmefälle überschneiden sich nicht. Alle teilnehmenden Frühgeborenen gehören also zu einer besonderen Risikogruppe unter Frühgeborenen (Engle, 2006; Moutquin, 2003). Eine konnatale hCMV-Infektion wurde ausgeschlossen, d.h. alle eingeschlossenen Frühgeborenen waren postnatal zunächst hCMV negativ (Hamprecht et al., 2001; Neuberger et al., 2006). Die Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion hatten keine hCMV-Exposition, oder hatten diese ohne eine Serokonversion in den ersten drei Lebensmonaten. Hingegen zeigten die Frühgeborenen mit Infektion eine Serokonversion, nachdem sie mit Muttermilch ernährt wurden in der hCMV nachweisbar war (Hamprecht et al., 2001; Neuberger et al., 2006).

Die Reifgeborenen wurden durch öffentliche Anzeigen und Werbung rekrutiert.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität hat die Studie positiv geprüft (216/2009BO1). Nach erfolgter Aufklärung willigte wenigstens ein Elternteil schriftlich in die Teilnahme zur Studie ein. Die teilnehmenden Kinder und Jugendlichen stimmten der Teilnahme ebenfalls zu. Die Familien wurden für den zeitlichen Aufwand und die Fahrtkosten entschädigt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Eltern aller Teilnehmenden wurden während eines Vorgesprächs mit dem Studienleiter bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien persönlich befragt. Die Teilnehmenden mussten für eine Untersuchung mit dem MRT geeignet sein. Kontraindikationen stellten hierbei metallische Implantate oder eine Klaustrophobie dar. Für die reifgeborenen Kontrollprobanden wurden bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Hörprobleme, kognitive Einschränkungen und direkte (wie Fieber) oder indirekte (wie Hepatosplenomegalie) Hinweise auf eine neonatale Infektion als Ausschlusskriterien festgelegt, sowie natürlich eine Frühgeburtlichkeit (Gestationsalter < 37 Wochen; WHO, 1970). In dieser Phase der Vorauswahl wurden 18 potenzielle Teilnehmende ausgeschlossen (10 Reifgeborene und 8 ehemalige Frühgeborene). Nach der Messung im MRT mussten 12 weitere Teilnehmende ausgeschlossen werden (5 Reifgeborene und 7 ehemalige Frühgeborene), da ihre Aufnahmen aufgrund von Artefakten oder zu starker Bewegung während der Untersuchung unbrauchbar waren.

2.3. Neurologische und neuropsychologische Untersuchungen

Basierend auf den bekannten Defiziten Frühgeborener in visuell-räumlichen und sprachlichen Bereichen enthielt die neuropsychologische Testung den HAWIK-IV („Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – Version IV“), eine deutsche Version des *„Wechsler Intelligence Scale for Children“* (Petermann & Petermann, 2007), und den DTVP-A (*„Developmental Test of Visual Perception – Adults and Adolescents“*; Reynolds et al., 2002). Der HAWIK-IV ist ein Standardinstrument zur Messung des Intelligenzquotienten

(IQ). Der Gesamt-IQ wird über die folgenden vier Intelligenzwerte erhoben: Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der DTVP-A misst visuell-räumliche Fähigkeit in Form eines ‚*visuo-motor integration index*‘ (VMII). Wegen des starken Einflusses der mütterlichen Bildung bzw. des sozioökonomischen Status auf die kognitive Entwicklung des Kindes wurde diese ebenfalls erfasst (Krägeloh-Mann & Lidzba, 2012; Voss et al., 2012). Als objektivierbare und leicht erfassbare Größe wurde die Anzahl der Jahre der mütterlichen Bildung abgefragt und als mütterliches Ausbildungslevel aufgenommen (MEL – ‚*maternal education level*‘).

Die Händigkeit aller Teilnehmenden wurde mit dem ‚*Edinburgh Handedness Inventory*‘ gemessen (EHI; Oldfield, 1971). Es wurde hier zum einen der relative Wert der Händigkeit erfasst und zum anderen die Häufigkeit von Linkshändigkeit. Die Händigkeit hat Einfluss auf die Gehirnstruktur (Amunts et al., 1996; Hervé et al., 2006) und die Lateralisierung von Sprachfunktionen (Szaflarski et al., 2002); sie kann zudem bei Frühgeborenen Hinweise auf eine pathologische neurologische Entwicklung geben (Saigal et al., 1992).

Neurologische Beeinträchtigungen wurden bei den Reifgeborenen im Vorfeld abgefragt und als Kontraindikation für die Teilnahme an der Studie betrachtet. Diese Gruppe wies damit definitionsgemäß keine neurologischen Beeinträchtigungen auf. In der Gruppe der Frühgeborenen wurden motorische Beeinträchtigungen abgefragt und anhand des ‚*Gross Motor Function Classification System*‘ eingeteilt. Beeinträchtigungen werden damit auf einer 5 Punkte Ordinalskala klassifiziert (GMFCS; Palisano et al., 1997; Russell et al., 1989). Ein Wert von 0 entspricht keiner Beeinträchtigung, ein Wert von V entspricht einer starken Einschränkung der willkürlichen Kontrolle von Bewegungen. Jeder Wert größer 0 wurde als pathologisch bewertet. Die Handfunktion wurde mit der ‚*Bimanual Fine Motor Function*‘ Skala abgefragt (BFMF; Beckung & Hagberg, 2002). Ein Wert von 0 entspricht keiner Beeinträchtigung, ein Wert von V entspricht einer erheblichen Einschränkung

der Greiffunktion beider Hände. Auch hier wurde jeder Wert größer 0 als pathologisch bewertet.

2.4. Funktionelle MRT

2.4.1. Verwendete fMRT-Aufgabe

Die bei der Studie verwendete Aufgabe beinhaltete einen sprachlichen und einen visuell-räumlichen Teil (Ebner et al., 2011). Sie wurde ursprünglich als Sprachaufgabe entwickelt (VIT – ‚*Vowel Identifikation Task*‘, Vokal-Such-Aufgabe; Wilke et al., 2006). Der Vokal-Suche, im Weiteren auch als VIT_{AC} (‚*Vowel Identifikation Task - active condition*‘) bezeichnet, wurde im Blockdesign eine Aufgabe gegenübergestellt, welche visuell-räumliche Anforderungen stellt. Blockdesign bedeutet, dass die Aufgaben im regelmäßigen Wechsel alternierend für eine gewisse Zeit bearbeitet werden. Dies ermöglicht die jeweils zugehörigen fMRT-Daten in der Auswertung zueinander in Kontrast zu setzen und somit auf Aktivierungsunterschiede zu schließen (Donaldson & Buckner, 2002; Friston et al., 1995). Die Bild-Suche, im Weiteren als VIT_{CC} (‚*Vowel Identifikation Task - control Condition*‘) bezeichnet, kann als Aufgabe zur Identifikation visuell-räumlicher Gehirnregionen genutzt werden. Somit ist es möglich, mit nur einer Aufgabe sowohl die für eine Sprachaufgabe wie auch die für eine visuell-räumliche Aufgabe benötigten Areale darzustellen (Ebner et al., 2011). Jeder Block dauerte 30 Sekunden bei einer Gesamtdauer der Aufgabe von 5:30 Minuten (6 Blöcke VIT_{CC}, 5 Blöcke VIT_{AC}).

In der VIT_{AC} (Vokal-Suche) wurden Bilder verschiedener Objekte präsentiert. Per Knopfdruck sollten die Probanden angeben, ob in dem Namen des Objektes der Buchstabe ‚i‘ enthalten ist. Wurde also beispielsweise das Bild eines Pinguins gezeigt (siehe Abb. 1), sollte der Teilnehmende den Druckknopf drücken, bei dem Bild eines Kamels aber nicht. Visuelle Hinweise auf den gesuchten Buchstaben und Erinnerungen an die Zuordnung des Druckknopfes (links = ja) dienen ebenso wie ein zentrales Fixierungskreuz der kindgerechten Präsentation.

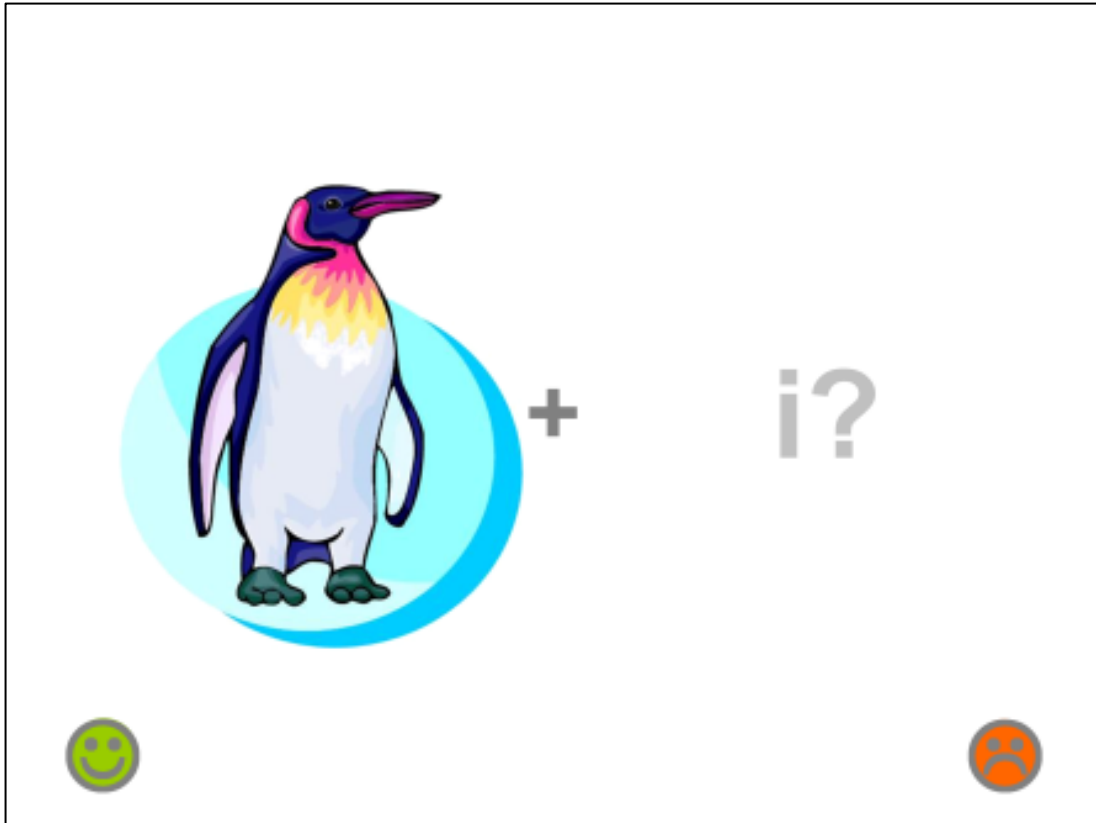


Abbildung 1: Beispielbild der ersten verwendeten Aufgabe.

Bei der Vokal-Suche sollten die Kinder entscheiden, ob in dem Wort, welches das dargestellte Objekt repräsentiert, der Buchstabe ‚i‘ enthalten ist und in diesem Fall mit dem Druckknopf antworten.

Für die Bearbeitung dieser Aufgabe ist eine phonologische Analyse des Namens erforderlich, was eine typischerweise in der Broca-Region der dominanten Hemisphäre lokalisierte Funktion darstellt (Price, 2000). In einer Gruppe gesunder Kinder führte die Aufgabe zu einer sehr lokalisierten Aktivierung in links inferior-frontalen Gehirnregionen (Wilke et al., 2006).

In der VIT_{CC} (Bild-Suche) wurden dem Teilnehmenden fraktale Bilder dargeboten, die komplex, aber nicht benennbar sind. Es handelte sich jeweils um ein größeres und ein kleineres Bild. Der Teilnehmende musste entscheiden, ob das kleinere „wie ein Puzzlestück“ in das größere passt. War dies der Fall, sollte erneut per Knopfdruck geantwortet werden. Ein Beispiel für die Fraktale ist auf Abbildung 2 zu sehen.

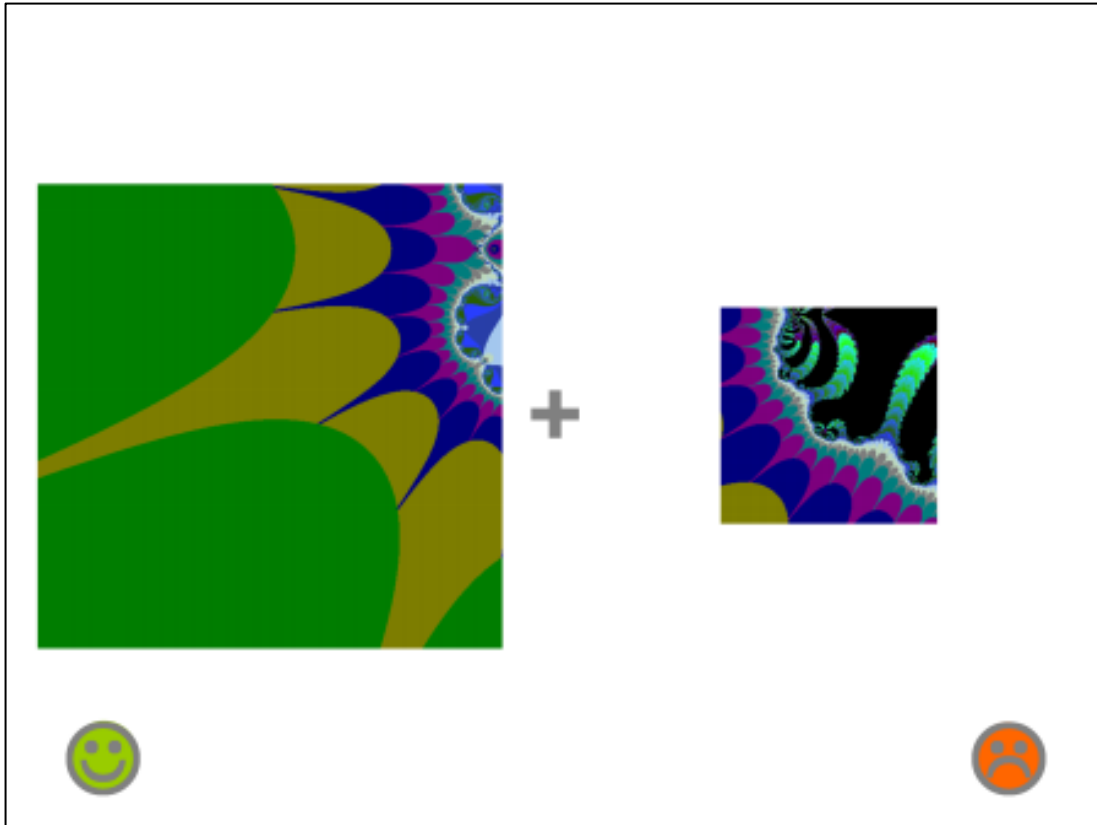


Abbildung 2: Beispielbild der zweiten verwendeten Aufgabe.

Bei der Bild-Suche sollten die Kinder entscheiden, ob das kleinere Bild wie ein Puzzlestück in das Größere passt, und in diesem Fall mit dem Druckknopf antworten.

2.4.2. Aufnahme der MRT-Daten

Zur Aufnahme der Bilddaten wurden die Teilnehmenden mit einem 1,5 Tesla MR-Gerät (Avanto, Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland) unter Nutzung einer Standard-12-Kanal-Kopfspule untersucht. Vor dem Scan wurde die Aufgabe den Teilnehmenden ausführlich erklärt und mit Hilfe von Beispielen erläutert (Byars et al., 2002). Um Bewegungen des Kopfes zu vermeiden, wurde insbesondere darauf geachtet, dass die Teilnehmenden während der Aufnahme bequem liegen, wofür sie auf einem extra weichen Kissen gelagert wurden.

Während der Bearbeitung der Aufgaben wurden funktionelle Bilder mittels einer T2*-gewichteten ‚*echo-planar imaging*‘ (EPI) Sequenz aufgenommen. Insgesamt wurden bei jedem Teilnehmenden 110 Volumina in 5:30 Minuten

aufgenommen. Außerdem wurde ein T1-gewichteter 3D Datensatz des Kopfes aufgenommen. Um aufnahmebedingte Verzerrungen sowie die bewegungskorrelierte Varianz der Daten, die durch die Feldinhomogenität entsteht, zu minimieren, wurde außerdem eine Feldkarte aufgenommen (*gradient-echo B0-fieldmap*). Zu weiteren Details der jeweiligen Sequenzen wird auf Tabelle 1 verwiesen.

	EPI	T1	Fieldmap
TR [ms]	3000	1300	546
TE [ms]	40	2.92	5.19/9.95
Schichten	40	176	40
Voxelmatrix / Schicht	64 × 64	256 × 256	64 × 64
Voxelgröße [mm ³]	3 × 3 × 3	1 × 1 × 1	3 × 3 × 3

Tabelle 1: Übersicht der technischen Details der MR-Sequenzen.

EPI – ‚Echo-planar imaging‘; TR – ‚Time to repetition‘, Repetitionszeit; TE – ‚Time to echo‘, Echozeit

Die visuellen Stimuli wurden an einer Leinwand im Scanner-Raum dargeboten, auf welche sie von einem Beamer außerhalb des Raums projiziert wurden. Um die Bearbeitung der Aufgabe zu überwachen, wurde die Antwort der Teilnehmenden mit einem MR-tauglichen Druckknopf erfasst (Current Design Inc. Philadelphia, PA, USA). Die konstante Bearbeitung der Aufgabe wurde angenommen, wenn die Teilnehmenden während des VIT_{CC} (Bild-Suche) richtige Ergebnisse über der Zufallswahrscheinlichkeit hatten. Dies hat sich bei ähnlichen Studien als zweckmäßig erwiesen, da die korrekte Lösung der Vokal-Suche aufgrund möglicher Synonyme weniger eindeutig ist (Ebner et al., 2011; Wilke et al., 2006).

Alle strukturellen Daten wurden von einem erfahrenen Neuroradiologen auf zufällige Auffälligkeiten und Zeichen früher Gehirnschäden geprüft.

2.4.3. Vorverarbeitung der MRT-Daten

Vorverarbeitung bezeichnet eine Reihe von Datenverarbeitungsschritten, die vor der statistischen Analyse von MRT-Daten erforderlich sind. Die MR-Daten wurden mit der Software SPM 8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) vorverarbeitet und dann statistisch ausgewertet. Zur Verwendung von SPM 8 wurde die Software Matlab benutzt (Mathworks, Natick, MA, USA).

2.4.3.1. Bewegungskorrektur

Kleine Bewegungen des Kopfes während der Bildaufnahme können in der Vorverarbeitung ausgeglichen werden. Dies ist nötig, um den voxelweisen Vergleich der verschiedenen Aufnahmen über die Zeit zu ermöglichen. Die Aufnahmen wurden hier zur mittleren Aufnahme ausgerichtet. Diese Bewegungskorrektur wird auch als *„realignment“* oder *„motion correction“* bezeichnet. Sie wird erreicht durch eine Abbildung des aktuellen Datensatzes auf das mittlere Volumen durch eine rigide, 6-Parameter-Transformation im Raum. Exzessive Bewegungen führen zu nicht mehr ausgleichbaren Signalveränderungen. Es wurden daher die Daten derjenigen Teilnehmenden, die sich während des Scans um mehr als eine Voxelgröße bewegten (3 mm), nachträglich ausgeschlossen.

2.4.3.2. Verzerrungskorrektur

Das magnetische Feld des MR-Geräts weist immer eine gewisse Inhomogenität auf, die nicht zuletzt durch den Körper des Probanden selbst hervorgerufen wird (Jezzard & Balaban, 1995; Reber et al., 1998). Dies führt dazu, dass sich bei Bewegung des Kopfes die Signalintensität eines Voxels allein aufgrund der Inhomogenität des lokalen Feldes verändern kann. Durch die EPI-Aufnahmetechnik kommt es zudem zu Verzerrungen der Bilder, die ausgeglichen werden müssen, um eine bessere räumliche Übereinstimmung mit den anatomischen Daten zu erreichen. Es wurden deshalb sowohl Verzerrungen in der EPI-Sequenz als auch Bewegungseffekte durch die Feldinhomogenität mittels der individuellen Feldkarte (*„fieldmap“*) herausgerechnet (*„unwarped“*; Andersson et al., 2001).

2.4.3.3. Koregistrierung und räumliche Normalisierung

Damit die funktionellen mit den strukturellen Daten eines Probanden örtlich übereinstimmen, müssen diese in einem Schritt der *Koregistrierung* aufeinander angepasst werden. Hierzu wird eine ‚*Rigid-Body-Transformation*‘ ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur vorgenommen. Die EPI-Aufnahmen wurden hier auf die strukturellen Daten koregistriert.

Zwischen verschiedenen Probanden besteht eine hohe interindividuelle Variabilität in der Struktur des Gehirns: sie unterscheiden sich in ihrer Größe und Form. Um einen interindividuellen statistischen Vergleich der funktionellen Aufnahmen zu ermöglichen, müssen die MRT-Bilder daher in einem Schritt der *räumlichen Normalisierung* aufeinander angepasst werden. Die Aufnahmen des Gehirns werden also auf ein Referenzhirn, das als ‚*Template*‘ (Muster) dient, normalisiert, indem sie verschoben, gedreht und auch verzerrt werden. Hierzu werden die strukturellen MRT-Daten genutzt, die eine größere räumliche Auflösung und einen besseren Gewebekontrast aufweisen als die funktionellen Daten.

Die strukturellen Daten wurden dazu zunächst unter Verwendung einer SPM-Erweiterung (VBM8; Gaser et al., 2007) in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor aufgeteilt. Diese Aufteilung in Gewebeklassen wird als Segmentierung bezeichnet (Ashburner & Friston, 2005). Diese Gewebeklassen werden dann in einem gemeinsamen Arbeitsschritt auf die Referenz-Gewebeklassen angepasst.

Wegen der anatomischen und funktionellen Unterschiede eines Kindergehirns im Vergleich zu dem Gehirn eines Erwachsenen ist es sinnvoll, ein angepasstes Referenzhirn zu nutzen (Wilke et al., 2002, 2003b, 2008). Dieses Template wurde hier durch die Template-O-Matic Toolbox erzeugt, die anhand von Alter und Geschlecht der Probanden in der aktuellen Population ein passendes Referenzgehirn generiert (Wilke et al., 2008). Es sollte dabei

beachtet werden, dass die Verwendung eines studienspezifischen Templates zur Normalisierung eine Übertragung und Interpretation der Daten auf stereotaktische Koordinaten im standardisierten Raum unmöglich macht.

Es wurde zudem der DARTEL Algorithmus zur weiteren Angleichung der individuellen Anatomie eingesetzt (DARTEL – ‚*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*‘; Ashburner, 2007). Die segmentierten Aufnahmen werden hier iterativ auf ein eigenes Mittelbild abgebildet. Somit lässt sich eine noch genauere Angleichung der individuellen Anatomie erreichen.

2.4.3.4. Entfernung der globalen Signalveränderungen

Während der funktionellen Datenaufnahme kommt es zu globalen Signalveränderungen, die nicht durch die Aufgabenbearbeitung, sondern beispielsweise durch technische Faktoren (Erwärmung der Spulen) wie auch durch physiologische Faktoren (respiratorische und zirkulatorische Zyklen) hervorgerufen werden. Diese globalen Signalschwankungen wurden ebenfalls herausgerechnet (‚*detrending*‘; Macey et al., 2004).

2.4.3.5. Glättung

Als nächster Schritt der Vorverarbeitung wurden die Datensätze der EPI-Aufnahmen räumlich geglättet. Das bedeutet, dass benachbarte Signalwerte gemittelt werden, wobei die Beiträge von benachbarten Voxeln auf der Basis einer Gauss-Verteilung eingerechnet werden. Dies führt dazu, dass artifizielle Effekte, die möglicherweise nur ein Voxel betreffen, herausgerechnet werden. Zudem ermöglicht es einen realistischeren Vergleich zwischen Aufnahmen verschiedener Probanden, da nach der Normalisierung keine exakte Korrespondenz zwischen den Voxeln besteht. Die Datensätze wurden mit einem Gaussfilter mit einer Halbwertsbreite (FWHM – ‚*full width at half maximum*‘) von 9 mm geglättet, was hier drei Voxelgrößen entspricht.

2.4.4. Statistische Analyse der MRT-Daten

2.4.4.1. Analysen auf der individuellen Ebene

Die ersten zehn Aufnahmen einer jeden Bildserie wurden nicht in die Analyse mit aufgenommen, um die Äquilibration des longitudinalen Magnetfeldes zu gewährleisten. Die verbleibenden 100 Aufnahmen entsprachen jeweils 5 Blocks jedes Aufgabenteils (VIT_{AC} und VIT_{CC}). Die funktionellen Bilder wurden auf der ersten Ebene (*first level analyses*) statistisch mittels des generellen linearen Modells analysiert (Friston et al., 1995). Hiermit lässt sich die Stärke des Zusammenhangs der Signalveränderung in jedem Voxel mit dem durch die Aufgabe vorgegebenen Modell untersuchen. Dabei findet der erwartbare Verlauf der hämodynamischen Antwort Berücksichtigung.

Zur Untersuchung der einzelnen Aufgabenteile wurden geeignete Kontraste definiert. Der Kontrast $VIT_{AC} > VIT_{CC}$ entsprach der Kontrastierung für die Vokal-Suche und $VIT_{CC} > VIT_{AC}$ entsprach der Kontrastierung für die Bild-Suche (Ebner, 2014; Ebner et al., 2011).

Die individuellen Parameterkarten, die aus den Analysen auf der ersten Ebene resultierten, wurden dann in den normalisierten Raum überführt. Hierzu wurden die Parameter genutzt, die bei der räumlichen Normalisierung als Teil des DARTEL-Vorgangs erzeugt wurden.

2.4.4.2. Analysen auf der Gruppenebene

Für die Gruppenanalyse wurden die normalisierten individuellen Parameterkarten der ersten Ebene genutzt. Es wurde eine sogenannte Random-Effects-Analyse durchgeführt (Friston et al., 1999). Hiermit lässt sich unter Außerachtlassung der intraindividuellen Varianz die interindividuelle Varianz auf der Gruppenebene dergestalt untersuchen, dass die Ergebnisse auch über die aktuell untersuchte Kohorte hinaus extrapoliert werden können. Dazu wurde eine Kovarianzanalyse (*ANOVA* in SPM) mit den drei Gruppen (Frühgeborene mit früher postnataler hCMV-Infektion [FG_{hCMV+}], Frühgeborene ohne diese Infektion [FG_{hCMV-}] und Reifgeborenen [RG]) durchgeführt.

Aufgrund des erheblichen Einflusses von Geschlecht, Alter und Händigkeit auf die zu erwartenden Aktivierungen (Hahn et al., 2010; Rubia et al., 2010; Schapiro et al., 2004; Szaflarski et al., 2002) wurden diese Faktoren als Kovariablen in die Analyse eingebracht. Für die Haupteffekte über die gesamte Kohorte und innerhalb der Gruppen wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha \leq .01$, auf Voxel-Ebene FWE-korrigiert für multiple Vergleiche festgelegt.

Zur Untersuchung der einzelnen Gruppeneffekte wurden geeignete Kontraste definiert. Die Kontraste $RG > FG$ und $RG < FG$ wurden zur Untersuchung des Gesamteffektes der Frühgeburtlichkeit im Vergleich zu Reifgeborenen genutzt. Die Kontraste $RG > FG_{hCMV-}$ und $RG < FG_{hCMV-}$ wurden zur Untersuchung der hCMV-negativen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen genutzt. Die Kontraste $RG > FG_{hCMV+}$ und $RG < FG_{hCMV+}$ wurden zur Untersuchung der hCMV-positiven Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen genutzt. Die Kontraste $FG_{hCMV-} > FG_{hCMV+}$ und $FG_{hCMV-} < FG_{hCMV+}$ wurden zur Untersuchung des Effektes der hCMV-Infektion innerhalb der Frühgeborenen genutzt.

2.4.4.3. Gezielte regionale Analysen

Die Haupteffekte jedes Aufgabenteils und jeder Gruppe (RG , FG_{hCMV-} , FG_{hCMV+}) wurden berechnet und miteinander kombiniert, um als Maske benutzt zu werden. Diese Masken (ROI, „regions of interests“) dienen dazu, die Gruppenvergleiche auf die Regionen zu beschränken, in denen die Hauptaktivierungen aufgetreten waren ($ROI-VIT_{AC}$ und $ROI-VIT_{CC}$). Bei der Analyse des Gruppeneffekts wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha \leq .001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche festgelegt. Bei allen Analysen wurden außerdem Aktivierungscluster von weniger als 10 Voxel Größe verworfen, um zufällige Aktivierungen mit unplausibel geringer Ausdehnung zu verhindern.

2.5. Einfluss der Normalisierung als Funktion der Hirnstruktur

Im Rahmen der räumlichen Normalisierung werden zunächst affine oder lineare Transformationen angewendet, die nur eine globale Anpassung an das

Zielgehirn erreichen. Diese werden in einem zweiten Schritt durch lokale, nicht-affine oder nicht-lineare Anpassungen ergänzt. Hierdurch werden lokale Änderungen der Größe eines Voxels vorgenommen, um eine bessere Überlappung an das Zielgehirn zu erreichen. Die mögliche Volumenänderung der Voxel, die durch den Schritt der Normalisierung entsteht, kann bei der Transformation von *anatomischen* Daten wieder in die resultierenden Karten integriert werden, indem eine Modulation mit der Determinante der Jacobinischen Transformationsmatrix durchgeführt wird (Good et al., 2001). In der Differenz von unmodulierter ‚Gewebsdichte‘ und moduliertem ‚Gewebevolumen‘ der strukturellen Daten findet sich folglich der Einfluss der Normalisierung wieder. Es ist wichtig zu betonen, dass diese ‚Dichte‘ lediglich die MR-Signalstärke reflektiert und nicht etwa die Dichte der Zellarchitektur (Ashburner & Friston, 2000). Mit diesem Verfahren können auch Gruppenunterschiede, die während der räumlichen Normalisierung zunächst scheinbar verwischt werden, in anatomischen Daten zuverlässig detektiert werden.

Dieses Verfahren steht für funktionelle Daten allerdings nicht zur Verfügung, da die ursprünglichen fMRT-Daten keine Wahrscheinlichkeiten darstellen, die beliebig skaliert werden können. Somit ergibt sich das Problem, dass in Gruppenstudien detektierte Unterschiede in der funktionellen Aktivierung auch artifiziell durch Unterschiede in der zugrundeliegenden Struktur erklärbar sein können (Dinomais et al., 2011). Um daher den Einfluss der Gehirnstruktur auf die funktionellen Daten zu messen, wurden die modulierten und unmodulierten Voxelwerte der grauen Substanz jedes Teilnehmenden in den aktivierten Regionen (Gruppenaktivierung und Gruppenunterschiede) errechnet. Dabei stellen die modulierten Werte der grauen Substanz das tatsächliche Gewebevolumen dar (Good et al., 2001), wobei die unmodulierten Voxelwerte die ‚Gewebsdichte‘ widerspiegeln. Der Unterschied zwischen beiden Parametern reflektiert die Stärke der regionalen Deformation und ist damit indirekt ein Marker für regionale Unterschiede im Gewebevolumen. Mit dieser Analyse kann somit eine Abschätzung des Effektes erfolgen, den eine

möglicherweise zwischen den Gruppen unterschiedliche Hirnstruktur auf die beobachtbaren Aktivierungsunterschiede hat.

2.6. Statistik

Die demographischen Daten und die Ergebnisse der neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungen wurden mit Hilfe von SPSS 20 (IBM SPSS Statistics for MAC, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) analysiert. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden durchgehend nicht-parametrische Tests eingesetzt, und alle Ergebnisse werden als Median (Standardfehler) dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde der exakte Test nach Fisher und für stetige Variablen der Mann-Whitney U-Test durchgeführt (Hartung et al., 2009). Die statistische Signifikanz wurde bei $\alpha \leq .05$ festgesetzt. Für die vergleiche von ‚Gewebevolumen‘ und ‚Gewebsdichte‘ wurde eine ANCOVA mit den bereits bei der fMRT-Statistik verwendeten Kovariablen Geschlecht, Alter, EHI, Gesamt-IQ, VMII und MEL berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha \leq .05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

Es konnten insgesamt Daten von 71 Kindern und Jugendlichen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Hiervon gehörten 15 zur Gruppe FG_{hCMV+} (5 davon weiblich) mit einem medianen Alter von 14.3 (0.42) Jahren in einer Spannweite von 11.5 – 16.1 Jahren, 19 zur Gruppe FG_{hCMV-} (7 davon weiblich) mit einem medianen Alter von 15.0 (0.26) Jahren in einer Spannweite von 12.1 – 16.1 Jahren und 37 zur Gruppe RG (20 davon weiblich) mit einem medianen Alter von 12.2 (0.42) Jahren in einer Spannweite von 7.9 - 17.8 Jahren.

3.1.1. Vergleich der Frühgeborenen und Reifgeborenen

Eine Übersicht über die demographischen Details der Teilnehmer ist Tabelle 2 zu entnehmen. Die Gruppen unterschieden sich statistisch nicht signifikant in der Verteilung des Geschlechts oder der Händigkeit und auch nicht in der Verteilung von Linkshändigkeit. Jedoch waren die Reifgeborenen signifikant jünger. Wie zu erwarten, hatten die Reifgeborenen auch signifikant höhere Werte in den Tests für IQ (sowohl insgesamt wie auch im sprachlichen Teil) und für visuell-räumliche Fähigkeiten. Des Weiteren war das mütterliche Ausbildungsniveau (MEL) bei den Reifgeborenen signifikant höher. Infolgedessen wurden auch Gesamt-IQ, VMII und MEL in die statistischen Gruppenvergleiche aufgenommen.

	Frühgeborene	Reifgeborene	P-Wert
Geschlecht (m : f)	22:12	17:20	n.s. [#]
EHI	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	n.s.*
Linkshändigkeit ^F	7	2	n.s. [#]
Alter (in Jahren)	15.0 (0.2)	12.2 (0.4)	< .001*
Gesamt-IQ	97 (3.2)	109 (1.4)	< .001*
Sprachverständnis	103 (3.3)	111 (1.7)	.007*
Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken	94 (2.7)	108 (1.7)	< .001*
Arbeitsgedächtnis	98 (2.8)	105 (1.9)	.003*
Verarbeitungsgeschwindigkeit	97 (2.9)	103 (2.0)	n.s.*
VITII	93 (2.4)	106 (1.9)	.027*
MEL	12 (0.5)	16.0 (0.5)	.002*
Aufgabenbearbeitung	100 (0.5)	100 (0.5)	n.s.*

Tabelle 2: Vergleich FG und RG

Demographische und neuropsychologische Daten von Frühgeborenen und Reifgeborenen. EHI - ‚*Edinburgh Handedness Inventory*‘; VMII – ‚*Visuo-Motor Integration Index*‘: Ergebnis des DTVP-A; MEL, mütterliches Ausbildungsniveau; Aufgabenbearbeitung - Korrekte Antworten während des VIT_{CC} in %; n.s.: nicht signifikant; ^F Frequenz; [#] Exakter Test nach Fisher; * Mann-Whitney U- Test.

Tabelle bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.1.2. Vergleich der hCMV-positiven und hCMV-negativen Frühgeborenen

Die demographischen Details der Frühgeborenengruppen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Sie unterscheiden sich in keinem der Parameter statistisch signifikant.

	hCMV+	hCMV-	P-Wert
Geschlecht (m : f)	10 : 5	12 : 7	n.s. [#]
EHI	0.7 (0.1)	0.83 (0.1)	n.s.*
Linkshändigkeit ^F	3	4	n.s. [#]
Alter (in Jahren)	14.3 (0.4)	15.0 (0.3)	n.s.*
Gesamt-IQ	93 (4.0)	99 (4.7)	n.s.*
Sprachverständnis	93 (4.7)	103 (4.5)	n.s.*
Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken	90 (3.3)	94 (4.1)	n.s.*
Arbeitsgedächtnis	93 (4.3)	99 (3.8)	n.s.*
Verarbeitungsgeschwindigkeit	94 (3.1)	103 (4.4)	n.s.*
VMII	92 (2.8)	101 (3.6)	n.s.*
MEL	12 (0.8)	12.0 (0.7)	n.s.*
Aufgabenbearbeitung	100 (0.4)	100 (0.8)	n.s.*

Tabelle 3: Vergleich FG_{hCMV+} und FG_{hCMV-}.

Vergleich der Frühgeborenen mit und ohne früher postnataler hCMV-Infektion in demographischen und den neuropsychologischen Daten. EHI - ‚*Edinburgh Handedness Inventory*‘; VMII – ‚*Visuo-Motor Integration Index*‘: Ergebnis des DTVP-A; MEL, mütterliches Ausbildungsniveau; Aufgabenbearbeitung - Korrekte Antworten während der VIT_{CC} in %; n.s.: nicht signifikant; ^F Frequenz; [#] Exakter Test nach Fisher; * Mann-Whitney U- Test.

Tabelle bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Die neonatalen Details der Frühgeborenengruppen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die beiden Gruppen sind in der Häufigkeit neonataler intrazerebraler Hämorrhagien, bronchoplumoner Dysplasien und von Frühgeborenen-Retinopathien vergleichbar. Schließlich ist auch die Rate aktueller motorischer Beeinträchtigung vergleichbar.

In der neuroradiologischen Durchsicht der MR-Bilder zeigten sich bei einigen Teilnehmenden Auffälligkeiten (wie leichte Erweiterungen der Seitenventrikel oder flauere Signalveränderungen in der weißen Substanz), die jedoch durch die

Frühgeburt erklärt werden können. Auch hier zeigten sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen.

	hCMV+	hCMV-	P-Wert
Gestationsalter (in Wochen)	29.7 (0.5)	27,0 (0.5)	n.s.*
Geburtsgewicht (in g)	1265 (101)	970 (64)	n.s.*
Perzentile	60 (8.3)	30 (5.9)	n.s.*
Neonatale intrazerebrale Hämorrhagien (jegliche) ^F	3	4	n.s. [#]
Bronchopulmonale Dysplasie ^F	1	5	n.s. [#]
Frühgeborenen-Retinopathie ^F	4	7	n.s. [#]
GMFCS / BFMF ^F	0 / 0	1 / 1 ^{GT}	n.s. [#]
MR Auffälligkeit ^F	4	4	n.s. [#]

Tabelle 4: Vergleich FG_{hCMV+} und FG_{hCMV-} neonatal

Vergleich der Frühgeborenen mit und ohne früher postnataler hCMV-Infektion in Variablen der Neonatalzeit und Risikofaktoren. Perzentile ist bezogen auf das Geburtsgewicht; GMFCS – ‚Gross Motor Function Classification System‘: grobmotorische Beeinträchtigung; BFMF – ‚Bimanual Fine Motor Function‘: motorische Beeinträchtigung der Hände; n.s.: nicht signifikant;^F Frequenz; [#] Exakter Test nach Fisher; * Mann-Whitney U- Test; ^{GT} gleiche Teilnehmende.

Tabelle bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.1.3. Vergleich der eingeschlossenen Frühgeborenen und der Gesamtkohorte der Frühgeborenen

Die Ergebnisse der post-hoc Analysen zur Verteilung von teilnehmenden und nicht-teilnehmenden Frühgeborenen innerhalb der Gesamtkohorte sind in Tabelle 5 dargestellt. Von den ursprünglich 94 ehemaligen Frühgeborenen in der Gesamtkohorte antworteten 49 Kinder und Jugendliche und kamen so als potenzielle Teilnehmende in Betracht (15 von ihnen konnten aufgrund von Ausschlusskriterien nicht teilnehmen). Fünfundvierzig ehemalige Frühgeborene konnten nicht rekrutiert werden: 21 sagten ab und 24 konnten nicht erreicht werden. Die Kinder und Jugendlichen, die erreicht werden konnten,

unterschieden sich von der Gesamtkohorte weder in der Verteilung des Geschlechts, dem Geburtsalter, dem Geburtsgewicht, noch der Rate von hCMV-Infektion.

	Gesamtkohorte	Potenziell Teilnehmende	P-Wert
Anzahl	94	49	
Geschlecht (m : f)	68 : 26	35 : 14	n.s. [#]
Gestationsalter (in Wochen)	28.5 (0.2)	28.6 (0.3)	n.s.*
Geburtsgewicht (in g)	1092 (33.8)	1085 (49.5)	n.s.*
hCMV (- : +)	50 : 44	26 : 23	n.s. [#]

Tabelle 5: Vergleich von Teilnehmenden und nicht Teilnehmenden Frühgeborenen innerhalb der Gesamtkohorte.

Die Ergebnisse sind als Median (Standardfehler) dargestellt; n.s. :nicht signifikant; [#] Exakter Test nach Fisher; * Mann-Whitney U- Test.

3.2. Aufgabenbearbeitung

Alle in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden bearbeiteten die Aufgabe während der Untersuchung erfolgreich. Im Median zeigten sich während der VIT_{CC} (Bild-Suche) 100 (0.4) % richtige Knopfdrücke in einer Spannweite von 89,5-100 %. Dies deutet, neben der kontinuierlichen Aufgabenbearbeitung, auch auf einen Deckeneffekt (Ceiling-Effekt) hin. Ein Mädchen drückte während der Bearbeitung konstant invers den Druckknopf, was sich direkt nach der Messung auf eine falsch verstandene Instruktion zurückführen ließ. Ihre Daten wurden daraufhin eingeschlossen. Wie auch aus Tabelle 2 (S. 30) und Tabelle 3 (S. 31) ersichtlich, unterschieden sich die Gruppen nicht in der Aufgabenbearbeitung.

3.3. Funktionelle Aktivierungen

3.3.1. Aktivierung $VIT_{AC} > VIT_{CC}$

3.3.1.1. Aktivierung der Gesamtgruppe

Die gesamte Kohorte zeigte Aktivierung in links inferior frontalen und temporalen Regionen während der VIT_{AC} (Vokal-Suche; Abb. 3). Des Weiteren zeigten sich Aktivierungen in den linken Basalganglien und rechts posterior-temporal, sowie im Cerebellum, in der prä-supplementär-motorischen Rinde, im linken Hippocampus und im vorderen Gyrus cinguli.

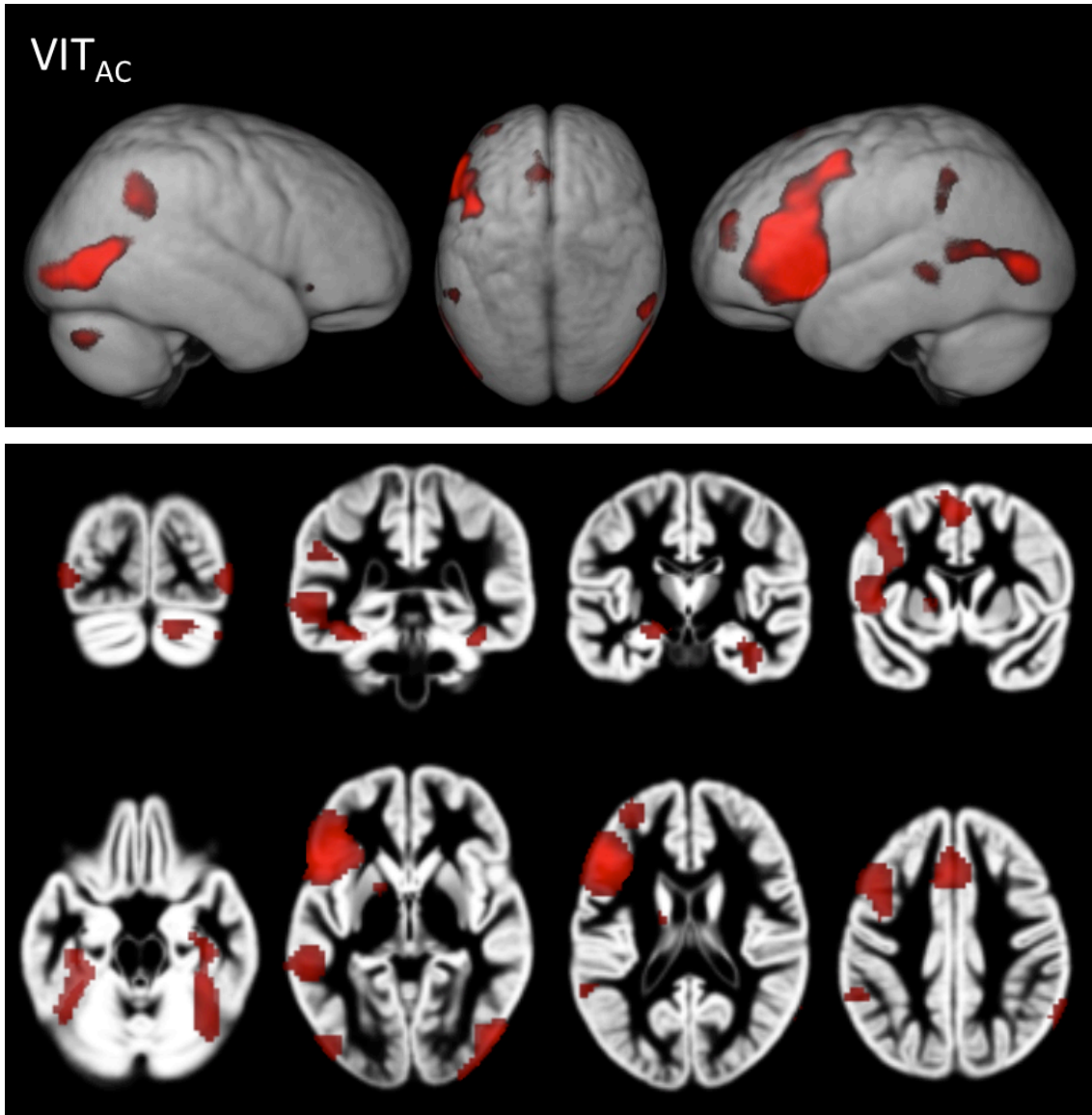


Abbildung 3: Aktivierung in VIT_{AC}

Zeigt die Aktivierung in der gesamten Kohorte während der VIT_{AC}. Random Effekt Analyse ($n = 71$); $p \leq .01$, FWE-korrigiert. Aktivierungen in links inferior frontalen und temporalen Regionen werden typischerweise bei der Bearbeitung von Sprachaufgaben gesehen. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.3.1.2. Vergleich der Früh- und Reifgeborenen

Beim Vergleich von Reifgeborenen und Frühgeborenen zeigten sich innerhalb der ROI-VIT_{AC} Aktivierungsunterschiede im linken Hippocampus (FG > RG; Abb. 4). Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich auch beim Vergleich der Reifgeborenen mit den Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion (FG_{hCMV+} > RG; Abbildung 5). Dieser Aktivierungsunterschied war beim Vergleich der Reifgeborenen zu den Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion (FG_{hCMV-} > RG und FG_{hCMV-} < RG) nicht darstellbar.

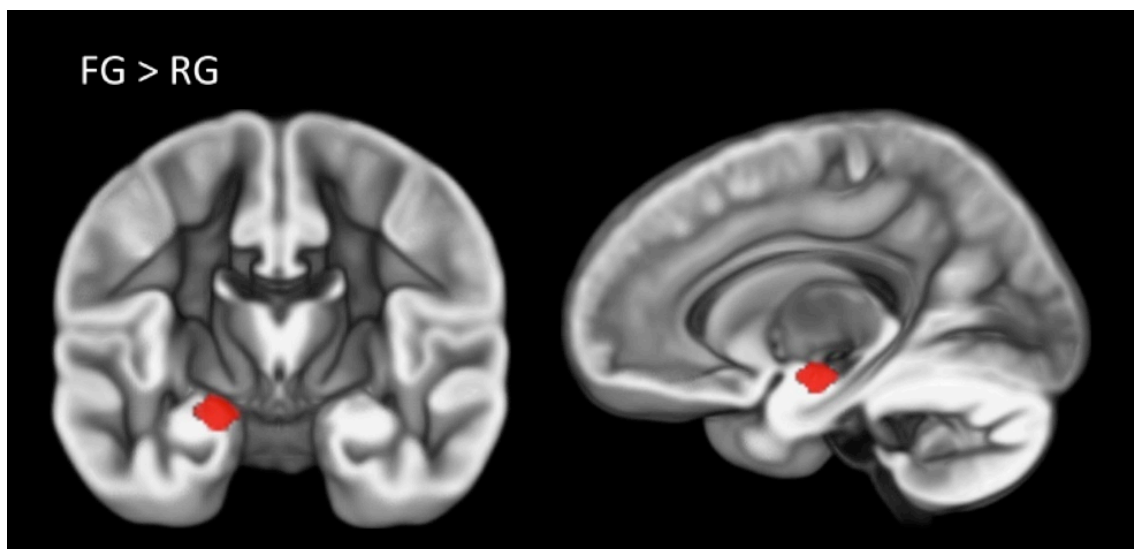


Abbildung 4: Aktivierungsdifferenz in ROI-VIT_{AC}, FG > RG

Zeigt die Aktivierungsdifferenz in der ROI-VIT_{AC} beim Gruppenvergleich FG > RG; Random Effekt Analyse ($n = 71$), $p \leq .001$, unkorrigiert. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet. Deutlich zu erkennen sind Aktivierungsunterschiede im linken Hippocampus beim Vergleich Reifgeborenen mit allen Frühgeborenen.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

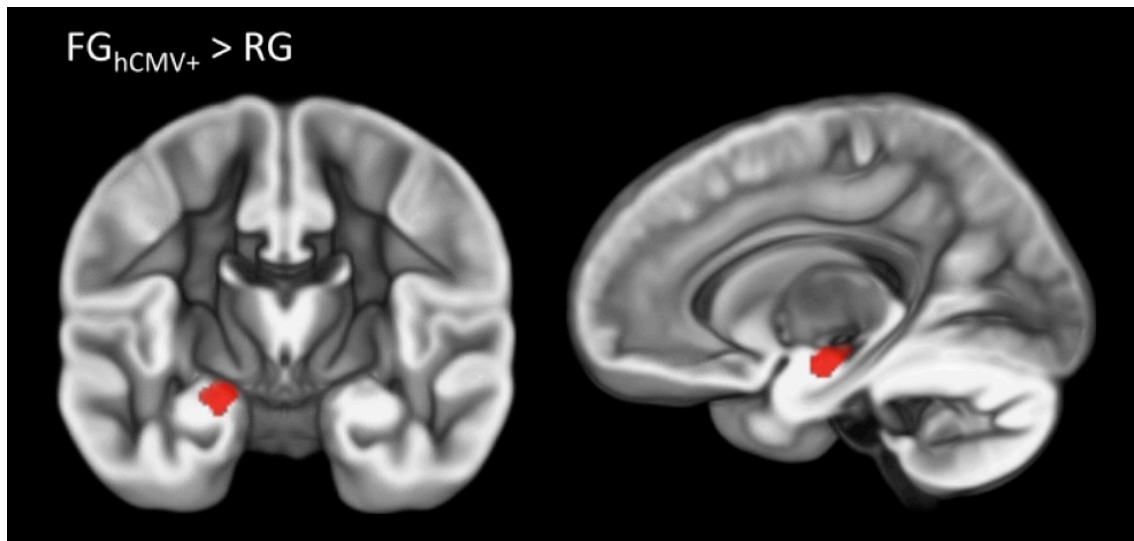


Abbildung 5: Aktivierungsdifferenz in ROI-VIT_{AC}, FG_{hCMV+} > RG

Zeigt die Aktivierungsdifferenz in der ROI-VIT_{AC} beim Gruppenvergleich FG_{hCMV+} > RG; Random Effekt Analyse ($n = 52$), $p \leq .001$, unkorrigiert. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet. Deutlich zu sehen sind Aktivierungsunterschiede im linken Hippocampus beim Vergleich der Reifgeborenen mit der Gruppe Frühgeborener mit früher postnataler hCMV-Infektion.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.3.1.3. Vergleich der Frühgeborenen-Gruppen

Beim Vergleich der beiden Frühgeborenen-Gruppen untereinander fanden sich innerhalb des Bereichs der ROI-VIT_{AC} signifikante Aktivierungsunterschiede im rechten vorderen Gyrus cinguli ($FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}$; Abbildung 6).

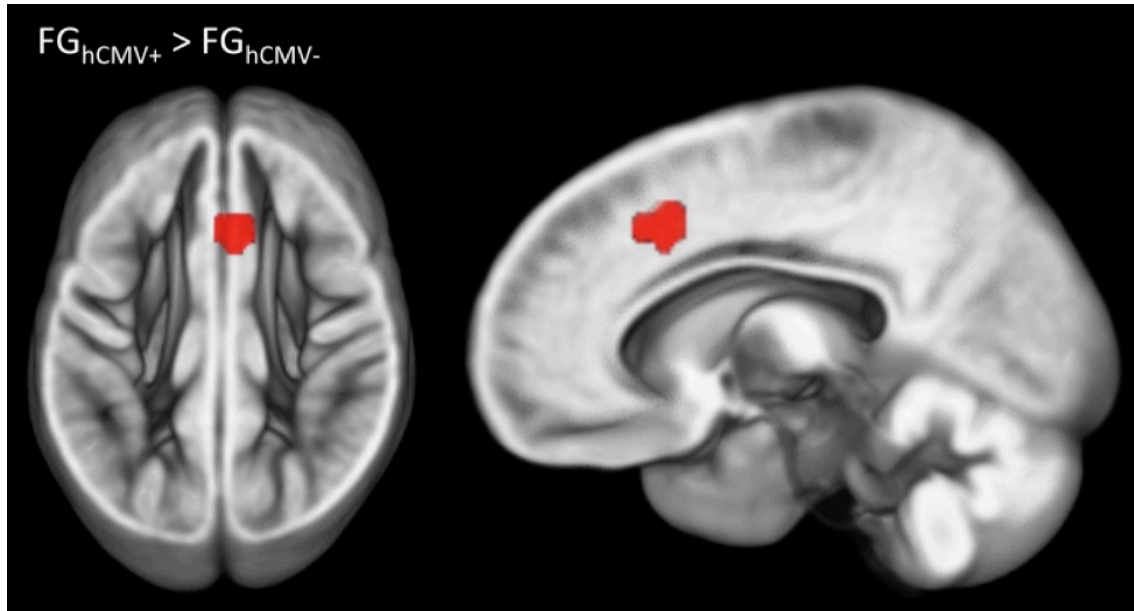


Abbildung 6: Aktivierungsdifferenz in ROI-VIT_{AC}, $FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}$.

Zeigt die Aktivierungsdifferenz in der ROI-VIT_{AC} beim Gruppenvergleich ($FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}$) im rechten vorderen Gyrus cinguli; Random Effekt Analyse ($n = 34$), $p \leq .001$, unkorrigiert. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.3.2. Aktivierung VIT_{CC} > VIT_{AC}

3.3.2.1. Aktivierung der Gesamtgruppe

Die gesamte Kohorte zeigte Aktivierung in posterior-parietalen Regionen beidseits mit einer rechtsseitigen Dominanz während der VIT_{CC} (Abbildung 7). Außerdem fanden sich Aktivierungen in okzipitalen, superior frontalen und cerebellären Regionen.

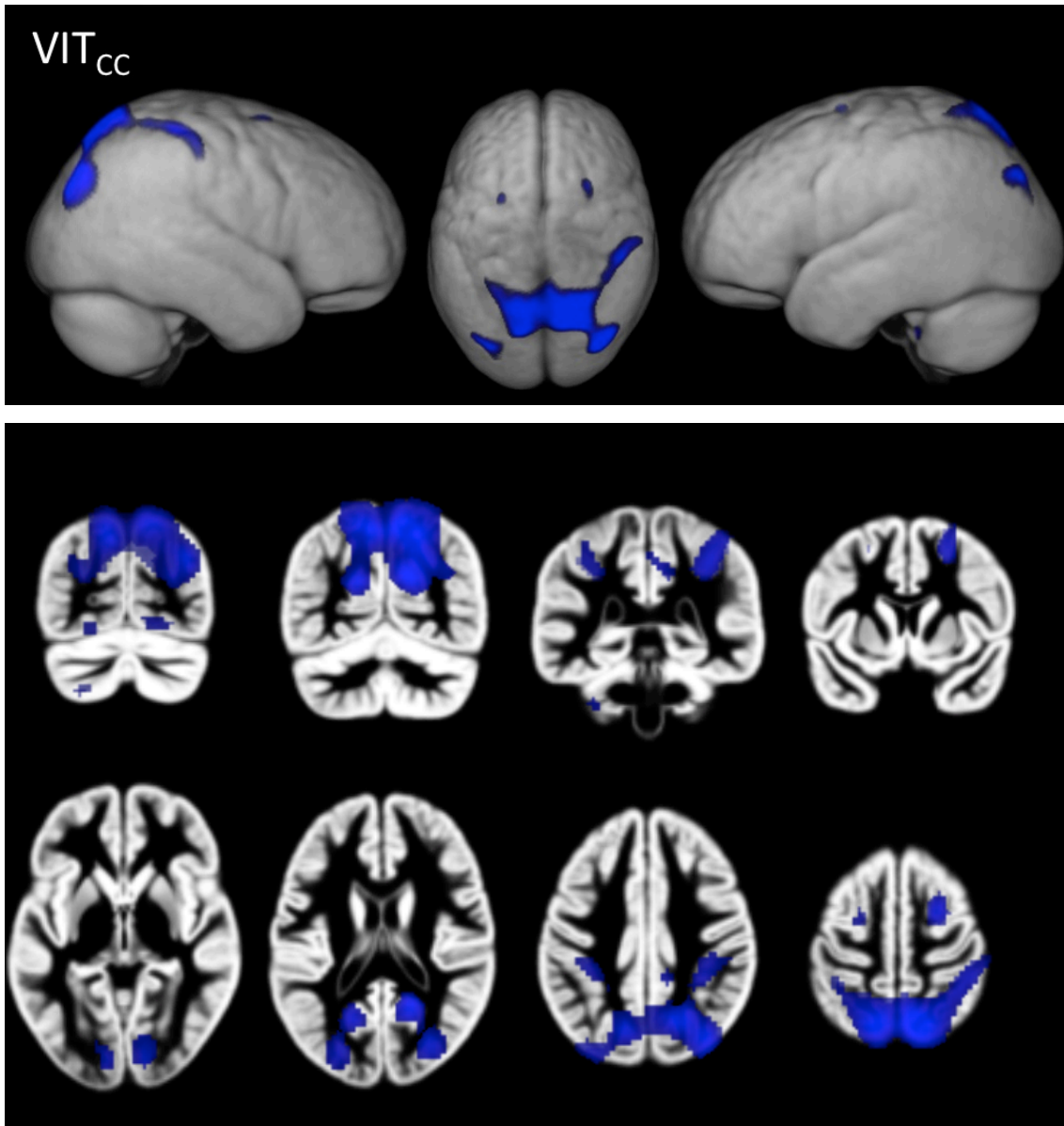


Abbildung 7: Aktivierung in VIT_{CC}

Zeigt die Aktivierung in der gesamten Kohorte während der VIT_{CC}. Random Effekt Analyse ($n = 71$); $p \leq .01$, FWE-korrigiert. Aktivierung in posterior parietalen Regionen mit rechts-hemisphärischer Dominanz ist typischerweise verbunden mit visuell-räumlichen Funktionen. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

3.3.2.2. Vergleich der Früh- und Reifgeborenen

Es wurden keine signifikanten Aktivierungsunterschiede während der VIT_{CC} zwischen der Gruppe der Reifgeborenen und der Gruppe der Frühgeborenen gefunden ($RG > FG$ und $RG < FG$).

Beim Vergleich von Reifgeborenen und Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion zeigten sich innerhalb der ROI- VIT_{CC} Aktivierungsunterschiede in rechten okzipitalen Cortex ($RG > FG_{hCMV-}$).

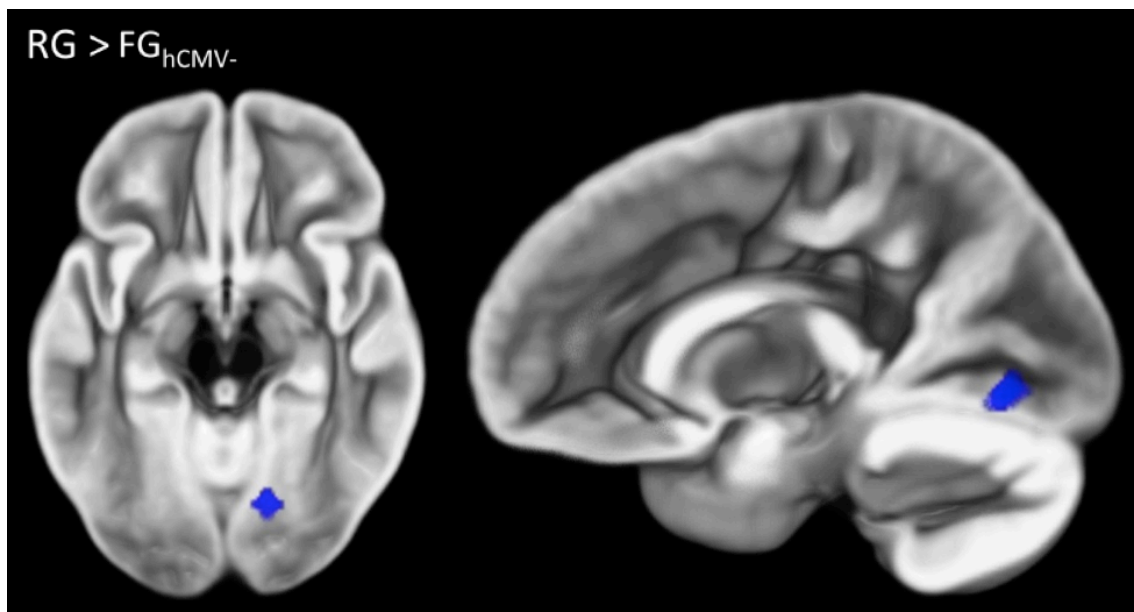


Abbildung 8: Aktivierungsdifferenz in ROI- VIT_{CC} , $RG > FG_{hCMV-}$.

Zeigt die Aktivierungsdifferenz in der ROI- VIT_{CC} beim Gruppenvergleich im rechten okzipitalen Kortex ($RG > FG_{hCMV-}$); Random Effekt Analyse ($n = 56$), $p \leq .001$, unkorrigiert. Die Ergebnisse sind auf dem spezifisch gefertigten Muster der Grauen Substanz abgebildet.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Es wurden keine signifikanten Aktivierungsunterschiede während der VIT_{CC} zwischen der Gruppe der Reifgeborenen und der Gruppe der Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion gefunden ($RG > FG_{hCMV+}$ und $RG < FG_{hCMV+}$).

3.3.2.3. Vergleich der Frühgeborenen-Gruppen

Es wurden keine signifikanten Aktivierungsunterschiede während der VIT_{CC} zwischen der Gruppe Frühgeborene ohne frühe postnatale hCMV-Infektion und der Gruppe Frühgeborene mit früher postnataler hCMV-Infektion gefunden ($FG_{hCMV-} > FG_{hCMV+}$ und $FG_{hCMV-} < FG_{hCMV+}$).

3.4. Vergleiche zwischen strukturellen und funktionellen Daten

Innerhalb der Regionen der ROI- VIT_{AC} gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Gewebewolumen und der Gewebsdichte der grauen Substanz im Vergleich von Frühgeborenen und Reifgeborenen. Dies weist darauf hin, dass es in diesen Bereichen der grauen Substanz keine signifikanten strukturellen Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Im Gegensatz dazu zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz im Bereich der ROI- VIT_{CC} , jedoch signifikante Volumenunterschiede (Tabelle 6 und Abbildung 9). Dies weist auf signifikante Gewebeunterschiede im Nativraum hin, welche durch die räumliche Normalisierung aufgehoben werden.

	Frühgeborene	Reifgeborene	<i>p</i> -Wert
Volumen in ROI-VIT _{AC}	2521 (43.6)	2722 (46.4)	n.s. [°]
Dichte in ROI-VIT _{AC}	2720 (10.6)	2730 (18.3)	n.s. [°]
Volumen in ROI-VIT _{CC}	2137 (43.7)	2386 (44.6)	.03 [°]
Dichte in ROI-VIT _{CC}	2335 (14.7)	2381 (19.9)	n.s. [°]

Tabelle 6: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebsdichte innerhalb der ROI-VIT_{AC} und der ROI-VIT_{CC}

[°]ANCOVA mit den bereits bei der fMRT-Statistik verwendeten Kovariablen Geschlecht, Alter, EHI, Gesamt-IQ, VMII und MEL (*n* = 71); n.s.: nicht signifikant; *p* ≤ .05; Die Ergebnisse sind in arbiträrer Einheit dargestellt.

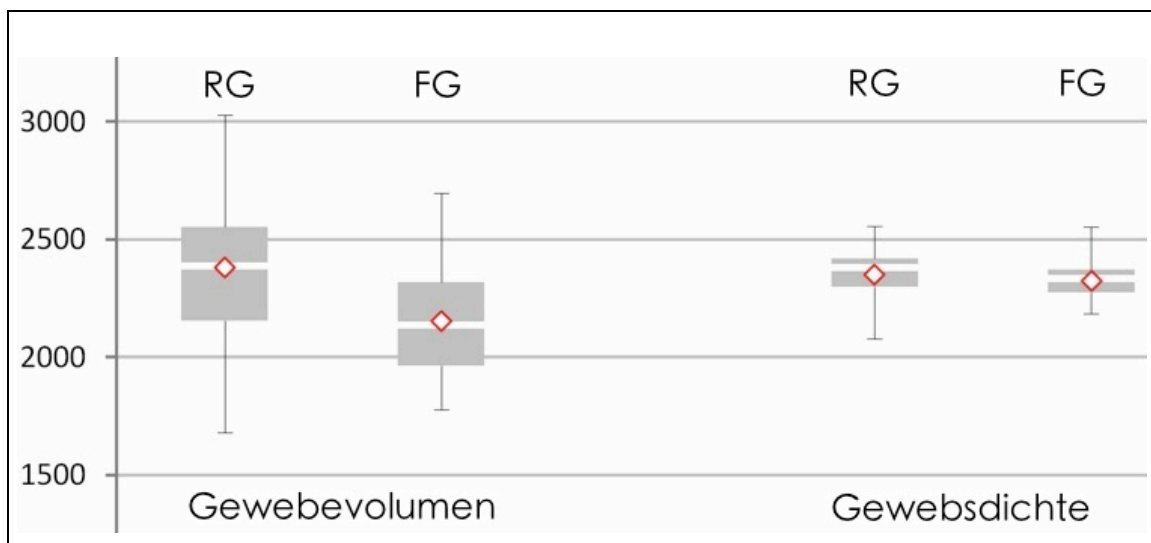


Abbildung 9: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebsdichte in ROI-VIT_{CC} von RG und FG. Dargestellt ist das Minimum, das untere Quartil, der Median, der Durchschnittswert (rote Raute), das obere Quartil und das Maximum. Signifikanter Unterschied im Gewebevolumen (*p* = .03), jedoch nicht in der Gewebsdichte der grauen Substanz (siehe Tabelle 6). Die Ergebnisse sind in arbiträrer Einheit dargestellt. RG - Reifgeborene, FG - Frühgeborene.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden post-hoc Vergleiche in den einzelnen Aktivierungsclustern durchgeführt. Es zeigten sich keine Volumenunterschiede in den Aktivierungsdifferenzen der ROI-VIT_{AC} wie aus Tabelle 7 zu entnehmen ist.

Aktivierung	Reifgeborene	Frühgeborene	hCMV+	hCMV-	P-Wert
1. Hippokampus (vgl. Abb. 4)	145 (3.0)	133 (3.3)			n.s. [°]
2. Hippokampus (vgl. Abb. 5)	119 (2.5)		112 (4.0)		n.s. [°]
3. vorderes Cingulum (vgl. Abb. 6)			267 (10.9)	238 (7.8)	n.s. [°]

Tabelle 7: Vergleich von Gewebevolumen in den Aktivierungsdifferenzen von ROI-VIT_{AC}, FG > RG, FG_{hCMV+} > RG und FG_{hCMV+} > FG_{hCMV-}.

Zeigt die Summe der Voxelwerte im Nativraum (entspricht Gewebevolumen) in den Aktivierungsdifferenzen der ROI-VIT_{AC}. ANCOVA mit den bereits bei der fMRT-Statistik verwendeten Kovariablen Geschlecht, Alter, EHI, Gesamt-IQ, VMII und MEL (1. $n = 71$; 2. $n = 52$; 3. $n = 34$); n.s.: nicht signifikant; $p \leq .05$; Die Ergebnisse sind in arbiträrer Einheit dargestellt.

Allerdings zeigten sich signifikante Volumenunterschiede im okzipitalen Aktivierungscluster der ROI-VIT_{CC}. Die Reifgeborenen wiesen hier mehr Gewebevolumen auf als die Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion. Im Gegensatz dazu zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz in diesem Bereich ($p = .02$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 10).

	hCMV-	Reifgeborene	
Okzipitale Aktivierung (vgl. Abb. 8)			
Volumen	56 (2.1)	66 (2.2)	.02°
Dichte	63 (1.9)	64 (1.4)	n.s.°

Tabelle 8: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebisdichte in der Aktivierungsdifferenz von ROI-VIT_{CC}, FG_{hCMV-} > RG

Zeigt die Summe der Voxelwerte im Nativraum (entspricht Gewebevolumen) und der Gewebisdichte in dem okzipitalen Bereich, der in Abbildung 8 (S. 40) dargestellt ist. ° ANCOVA mit den bereits bei der fMRT-Statistik verwendeten Kovariablen Geschlecht, Alter, EHI, Gesamt-IQ, DTVP und MEL ($n = 56$); n.s.: nicht signifikant; $p \leq .05$; Die Ergebnisse sind in arbiträrer Einheit als Median (Standardfehler) dargestellt.

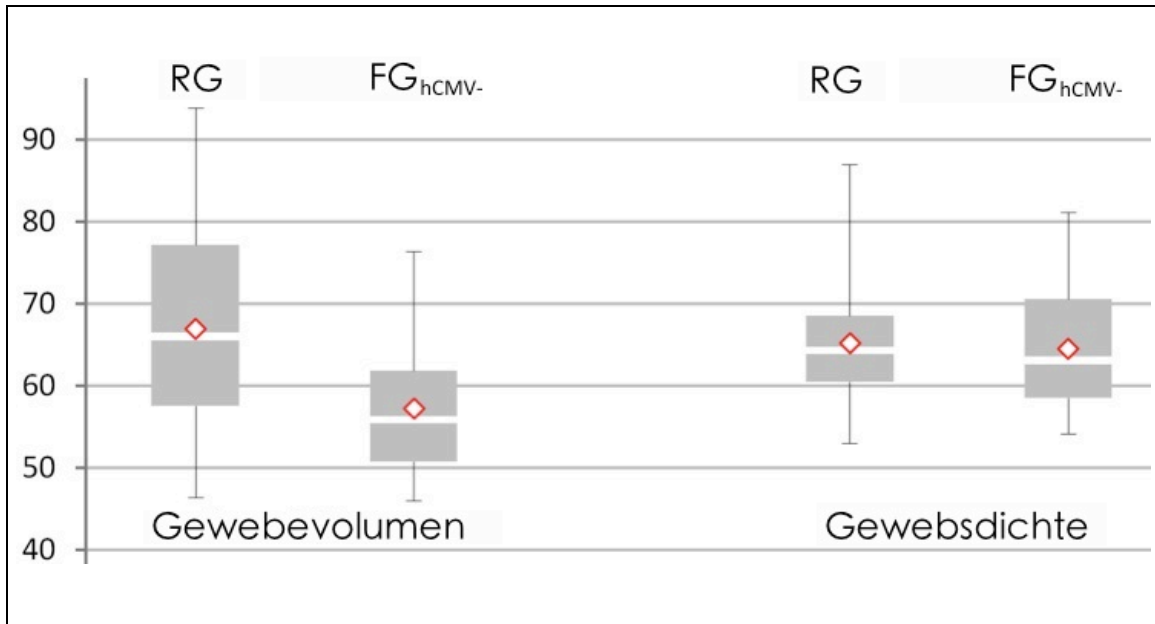


Abbildung 10: Vergleich von Gewebevolumen und Gewebisdichte in der Aktivierungsdifferenz von ROI-VIT_{CC}, FG_{hCMV-} > RG

im okzipitalen Aktivierungscuster aus Abbildung 8. Dargestellt ist das Minimum, das untere Quartil, der Median, der Durchschnittswert (rote Raute), das obere Quartil und das Maximum. Signifikanter Unterschied im Gewebevolumen ($p=.02$), jedoch nicht in der Gewebisdichte der grauen Substanz (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse sind in arbiträrer Einheit dargestellt. RG - Reifgeborene, FG_{hCMV-} - Frühgeborene ohne frühe postnatale hCMV-Infektion.

Abbildung bereits veröffentlicht in Dorn et al., 2014, reproduziert hier mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeitfolgen einer frühen postnatalen hCMV-Infektion bei ehemals Frühgeborenen auf die Gehirnfunktion zu untersuchen. Dafür wurde die Gehirnaktivierung während einer kombinierten sprachlichen und visuell-räumlichen Aufgabe mittels funktioneller MRT untersucht. In distinkten Gehirnregionen konnten signifikante Aktivierungsunterschiede, sowohl als Funktion der Frühgeburtlichkeit wie auch als Funktion einer frühen postnatalen hCMV-Infektion gefunden werden. Außerdem wurden innerhalb der aktivierten Gehirnregionen Volumenunterschiede der grauen Substanz gefunden, welche durch die räumliche Normalisierung verdeckt wurden. Hierdurch können Gruppenunterschiede verdeckt oder aggraviert werden. Die Ergebnisse werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

4.1. Kohorte

Mit dieser Studie war es möglich, eine große Kohorte Kinder und Jugendlicher zu untersuchen, die sehr früh und/oder mit sehr geringem Geburtsgewicht zu Welt kamen. Alle Frühgeborenen wurden in der Universitätsklinik Tübingen geboren und/oder dort neonatal behandelt. Dadurch konnten sehr viele klinische Daten der Neonatalzeit berücksichtigt werden und so ein Bias aufgrund verschiedener neonataler Komplikationen ausgeschlossen werden, wie in Tabelle 4 (S. 32) zu sehen ist. Es wurde bei allen Frühgeborenen der hCMV-Status direkt nach der Geburt erfasst (alle negativ). Der genaue Zeitpunkt, an dem die Serokonversion bei den postnatal infizierten Frühgeborenen zuerst auftrat, ist aufgrund serieller Screening-Untersuchungen genau bekannt. Dies erst ermöglichte die gesicherte Eingrenzung auf eine postnatale hCMV-Infektion, im Gegensatz zu einer konnatal erworbenen.

Die Frühgeborenen erreichten in den neuropsychologischen Tests insgesamt Ergebnisse im Normalbereich, ihre Werte waren aber signifikant niedriger als die der Reifgeborenen. Dies betraf sowohl den Gesamt-IQ wie auch die visuell-räumlichen Fähigkeiten. Dieses bestätigt und passt zu den Ergebnissen

vorheriger Studien mit ehemaligen Frühgeborenen (Bhutta et al., 2002; Hård et al., 2000; Johnson, 2007; Northam et al., 2011).

Das mütterliche Ausbildungsniveau, hier Indikator für den sozioökonomischen Status, war in der Gruppe der Reifgeborenen höher als bei den Frühgeborenen. Der sozioökonomische Status der Mutter stellt sowohl eine Einflussgröße auf die kognitive Entwicklung nach Frühgeburt dar (Krägeloh-Mann & Lidzba, 2012; Voss et al., 2012), er ist aber auch mit dem Auftreten einer Frühgeburt an sich verbunden (Brooks-Gunn et al., 1996; Kesler et al., 2008; Lieberman et al., 1987; Ment et al., 2003). Außerdem ist die Seroprävalenz von hCMV bei Menschen mit höherem sozioökonomischen Status geringer (Bate et al., 2010; Staras et al., 2006). Diese Zusammenhänge machen es schwierig, den Einfluss der genannten Variable genau zu spezifizieren. Diese Schwierigkeiten bei der Gruppenszusammensetzung sind für die Verfolgung von Gruppen Frühgeborener typisch (Callanan et al., 2001).

Schließlich war auch die Altersspanne bei den Reifgeborenen weiter. Sie waren zudem signifikant jünger als die Gruppen der Frühgeborenen. Es wurden daher zwar alle verwertbaren Daten der Reifgeborenen in die Analyse eingeschlossen, für Alterseffekte wurde aber durch den Einschluss einer Kovariable korrigiert.

4.2. Aktivierung in $VIT_{AC} > VIT_{CC}$

Während der VIT_{AC} (Vokal-Suche) zeigten sich die erwarteten Aktivierungsmuster in klassischen Sprachregionen links inferior frontal ('Broca-Areal', Ebner et al., 2011; Everts et al., 2009; Wilke et al., 2006). Außerdem fanden sich auch signifikante Aktivierungen in einer Reihe anderer Regionen, wie dem vorderen Gyrus cinguli und dem linken Hippocampus (Abbildung 3, S. 35).

Innerhalb dieser Regionen ($ROI-VIT_{AC}$) zeigten die Frühgeborenen signifikant stärkere Aktivierung im linken Hippocampus als die Reifgeborenen (Abbildung 4, S. 36). Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle bei der Enkodierung von Inhalten für das Arbeitsgedächtnis (Binder et al., 1997; Stark & Squire, 2000). Es ist hier besonders hervorzuheben, dass ein praktisch

identischer Aktivierungsunterschied nur beim Vergleich der Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion zu den Reifgeborenen auszumachen war (Abbildung 5, S. 37), jedoch nicht beim Vergleich zu den Frühgeborenen ohne diese Infektion. Dies legt nahe, dass die Gruppenunterschiede in der Aktivierung zwischen der Gesamtgruppe der Frühgeborenen zu den Reifgeborenen maßgeblich von den Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion hervorgerufen wurde. Frühere Studien, welche ähnliche Aktivierungsunterschiede im Hippocampus bei Frühgeborenen beobachteten, interpretierten diese als Indikator für höhere kognitive Anforderung oder als Kompensation hippocampaler Schädigung bei ehemals Frühgeborenen (Gimenez et al., 2004; Lawrence et al., 2010; Peterson et al., 2000). Es wird also vermutet, dass dieser Aktivierungsunterschied neuropsychologisch fassbare Defizite im Arbeitsgedächtnis widerspiegelt (Gimenez et al., 2004, 2005). Nachträgliche Analysen der neuropsychologischen Daten zeigten auch in unserer Kohorte Defizite bei Funktionen des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zu den Reifgeborenen, ermittelt durch die entsprechenden Subtests des HAWIK-IV (Tabelle 2, S. 30). Die hier dargestellten Ergebnisse legen daher nahe, dass sich der Aktivierungsunterschied im Hippocampus nicht allein auf die Frühgeburtslichkeit zurückführen lässt, sondern spezifischer auf die früh-postnatale hCMV-Infektion bei den Frühgeborenen. Zumindest ist der Aktivierungsunterschied bei den Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion ausgeprägter bzw. prävalenter. Dies passt zu den Ergebnissen aus Tiermodellen, die auf eine besondere Vulnerabilität des Hippocampus gegenüber hCMV hinweisen (Cheeran et al., 2009; Kosugi et al., 2005; Li et al., 2009).

Beim direkten Vergleich der beiden Gruppen Frühgeborener zeigte sich in der ROI-VIT_{AC} auch eine stärkere Aktivierung in der Gruppe der Frühgeborenen mit hCMV im vorderen Gyrus cinguli. Andere Studien brachten eine solche Aktivierung mit erhöhter Aufgabenschwierigkeit, Gedächtnisanforderung und kognitiver Anstrengung in Zusammenhang (Narberhaus et al., 2009; Nosarti et al., 2006; Paus et al., 1998), wiederum passend zu den oben diskutierten

Mechanismen. Wie auch bei der hippocampalen Aktivierung ist diese Differenz damit erklärbar, dass die Gruppe der Frühgeborenen mit früher postantaler hCMV-Infektion von der Aufgabe kognitiv mehr gefordert wurde. Dass diese Beobachtung sich nicht auch in der Auswertung der Aufgabenbearbeitung zeigt, ist bei der hier eingesetzten (und in der Durchführung eher einfachen) Aufgabe nicht überraschend und wahrscheinlich durch einen Deckeneffekt zu erklären (Tabelle 2, S. 30 und Tabelle 3, S. 31). Dennoch könnten andere Untersuchungen, mit entsprechend anspruchsvolleren Aufgaben, das Ausmaß der Kompensation weiter untersuchen.

4.3. Aktivierung in VIT_{CC} > VIT_{AC}

Während der VIT_{CC} (Bild-Suche) zeigten sich in allen Gruppen die erwarteten und zuvor beschriebenen Aktivierungsmuster in Gehirnregionen, welche klassischerweise in visuell-räumliche Verarbeitungsprozesse eingebunden sind (Abbildung 7, S. 39; Ebner et al., 2011). Innerhalb dieser Regionen konnten zwischen den Gruppen überraschenderweise nur Aktivierungsunterschiede innerhalb eines kleinen okzipitalen Bereichs gefunden werden. Dieser Unterschied bestand zwischen Reifgeborenen und den Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion, wobei die Reifgeborenen hier eine stärkere Aktivierung zeigten (Abbildung 8, S.40). Diese Region steht mit primären visuellen Prozessen in Verbindung, (Milner & Goodale, 2006; Somers et al., 1999), was auf einen Gruppenunterschied in der primären visuellen Wahrnehmung hindeuten könnte. Jedoch hatten alle Teilnehmenden entweder eine normale Sehschärfe oder eine Korrektur, welche normale Sehschärfe ermöglichte. Frühgeborenen haben zwar häufig Schwierigkeiten bei der komplexen visuellen Wahrnehmung (Hellgren et al., 2007; Narberhaus et al., 2009), Gruppenunterschiede in der Sehschärfe finden sich allerdings üblicherweise nicht. Da die Bestimmung der Sehschärfe hier nur cursorisch vorgenommen wurde und die mit der Frühgeburtlichkeit assoziierte Retinopathie durchaus im Verlauf zu Sehproblemen führen kann (Darlow et al., 1997; Dowdeswell et al., 1995; Holmstrom et al., 1998; O'Connor et al., 2002), kann dieser Unterschied nicht mit absoluter Gewissheit ausgeschlossen

werden. Es ist jedoch auch wegen der überwiegend nur sehr geringen neurologischen Beeinträchtigung der hier eingeschlossenen Frühgeborenen von keinem Gruppenunterschied auszugehen (O'Reilly et al., 2010). Eine weitere Erklärung wird im folgenden Abschnitt 4.4. diskutiert.

Es konnten keine Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen in parietalen Gehirnregionen gefunden werden, welche typischerweise mit visuell-räumlichen Prozessen in Zusammenhang stehen (Milner & Goodale 2006). Dies ist, in Anbetracht der gut beschriebenen Defizite bei Frühgeborenen im visuell-räumlichen Bereich, (Hellgren et al., 2007; Narberhaus et al., 2009) überraschend, zumal diese Defizite auch in der hier untersuchten Kohorte nachweisbar waren (Tabelle 2, S. 30). Da hier vorab entschieden wurde, diesen Index in das statistische Modell aufzunehmen, könnten aber auch einige Gruppendifferenzen verdeckt worden sein. Des Weiteren könnte die Aufgabe zu leicht gewesen sein, um eine ausreichend starke Aktivierungsdifferenz in visuell-räumlichen Gehirnarealen festzustellen. Ein solcher Deckeneffekt war auch bei der Auswertung der Aufgabenbearbeitung erkennbar. Alle Teilnehmenden erreichten sehr gute Ergebnisse und es wurden keine Unterschiede in der Aufgabenbearbeitung zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen festgestellt (Tabelle 2, S. 30). Allerdings gibt es auch hier ein alternatives, methodisches Erklärungsmodell für das Fehlen der Aktivierungsdifferenz, wie im nächsten Abschnitt diskutiert.

4.4. Interaktion von Struktur und Funktion

Der Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf die Gehirnstruktur konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden (Kesler et al., 2008; Nosarti et al., 2002; Peterson et al., 2000). Es wird angenommen, dass beobachtbare Unterschiede eine komplexe Mischung aus direktem Schaden, daraus resultierenden Entwicklungsveränderungen und Kompensationsmechanismen sind (Volpe 2009). Funktionelle Magnetresonanztomographie ist zwar die Methode der Wahl bei der nicht-invasiven Untersuchung der Gehirnfunktion bei Kindern (O'Shaughnessy et al., 2008; Wilke et al., 2003a), jedoch könnte es bei der

Untersuchung von Gruppen mit gleichzeitigen Strukturunterschieden des Gehirns potenziell zu Ungenauigkeiten kommen.

Um Gehirne verschiedener Personen voxelweise verglichen zu können wird üblicherweise durch eine räumliche Normalisierung der individuellen Gehirne erreicht, dass sich die entsprechenden Gehirnregionen räumlich überschneiden. Es konnte in anderen Studien bereits gezeigt werden, dass ein erheblicher Bias entstehen kann, wenn hierbei ungeeignete Referenzgehirne verwendet werden (Wilke et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurde dies durch die Verwendung eines spezifisch pädiatrischen Referenzgehirns vermieden (Wilke et al., 2008). Außerdem wurde gezeigt, dass es beim Vergleich von Gruppen mit groben Gehirnstruktur-Unterschieden zu systematischen Unterschieden in den funktionellen Daten kommen kann (Dinomis et al., 2011). Hierbei sind sowohl falsch-negative wie auch falsch-positive Gruppenunterschiede denkbar. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen sollte auch in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob sich etwaige Aktivierungsunterschiede durch zugrundeliegende subtile Strukturunterschiede erklären lassen könnten.

Zu diesem Zweck wurde das Volumen der grauen Substanz innerhalb der Regionen untersucht, in welchen auch die Gruppenaktivierungen gefunden wurden. Es konnten keine Gruppendifferenzen des Volumens in den Regionen gefunden werden, welche während der Vokal-Suche aktiv waren (Tabelle 6, S.42) und explizit auch keine Volumenunterschiede in den Regionen, in welchen funktionelle Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden wurden (Hippocampus und vorderes Cingulum, Tabelle 7, S. 43). Jedoch gab es Volumenunterschiede der grauen Substanz in den Regionen, die während der Bild-Suche aktiv waren. Hier fand sich bei den Reifgeborenen signifikant mehr graue Substanz als bei den Frühgeborenen (Tabelle 6, S. 42). Diese Volumenunterschiede stimmen mit vorherigen Studien an vergleichbaren Populationen überein, wo sie in Beziehung zu visuell-räumlichen Schäden bei Frühgeborenen interpretiert wurden (Hellgren et al., 2007; Narberhaus et al., 2009). Des Weiteren wurde bei den Reifgeborenen signifikant mehr Volumen

der grauen Substanz in dem kleinen okzipitalen Areal gefunden, in dem die Aktivierungsdifferenz zu den Frühgeborenen ohne frühe postnatale hCMV-Infektion gefunden wurde ($RG > FG_{hCMV-}$; Abbildung 8, S. 40). Im Gegensatz zu den signifikanten Unterschieden im Volumen fanden sich keine Unterschiede in der Gewebsdichte der grauen Substanz (siehe Tabelle 10, S. 44 und Abbildung 10, S. 45). Dies ist insofern beachtenswert, als dass solche Volumenänderungen bereits routinemäßig bei Untersuchungen der *Hirnstruktur* berücksichtigt werden können (durch die Modulation mit der Jacobian-Determinante der Normalisierungsmatrix; Good et al., 2001). Diese Möglichkeit besteht jedoch nicht bei der funktionellen MRT. Funktionelle MRT-Daten werden also nicht für die Volumenänderungen korrigiert, die durch die räumliche Normalisierung auftreten, da es sich bei den beobachtbaren Signalveränderungen in der BOLD-Bildgebung um nicht beliebig skalierbare Gewebeeigenschaften handelt. Die hier gefundenen Ergebnisse legen nahe, dass die beobachteten Unterschiede in der „Aktivierung“ durch zugrundeliegende Unterschiede in der Struktur zumindest in erheblichem Maße beeinflusst wurden.

Diese Ergebnisse lassen einige Schlüsse zu: Erstens legen sie nahe, dass die beobachteten Aktivierungsunterschiede während der Vokal-Suche nicht durch strukturelle Unterschiede verwischt wurden. Dies ist insofern wichtig, weil diese somit als tatsächliche funktionelle Unterschiede interpretiert werden können, die, wie oben diskutiert, aufgrund von Kompensation oder höherer kognitiver Anforderung entstehen. Zweitens konnten überraschenderweise keine Aktivierungsdifferenzen in parietalen Regionen gefunden werden, in welchen sie aufgrund der neuropsychologischen Ergebnisse (siehe auch Brecht et al., 2015) und vorherigen Studien zu erwarten gewesen wären (Hellgren et al., 2007; Narberhaus et al., 2009), da genau dort signifikante Volumenunterschiede der grauen Substanz gefunden wurden ($RG > FG$). Drittens, und invers zum letzten Fall, konnten unerwartet signifikante Aktivierungsunterschiede im okzipitalen Kortex gefunden werden, wo erneut signifikante Volumenunterschiede detektiert wurden ($RG > FG_{hCMV-}$). In früheren Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass manifeste Gehirnläsionen einen

deutlichen Einfluss auf das Muster der funktionellen Aktivierung haben (Dinomais et al., 2011). Bei größeren Läsionen ist die Sachlage hier auch einfach: es kann keine Gehirnaktivierung geben, wo dieses durch Läsionen zerstört wurde. Deshalb können große Gehirnläsionen den voxelweisen Vergleich zwischen Gruppen zweifelsfrei beeinflussen. Die oben beschriebenen, neuen Beobachtungen weisen nun folglich darauf hin, dass es sich bei den Ergebnissen der funktionellen Gruppenunterschiede unter der Bild-Suche um falsch positive (Unterschied in der okzipitalen Aktivierung) oder falsch negative Befunde (kein Unterschied in der parietalen Aktivierung) handelt, die in dieser besonderen Konstellation aufgrund subtilerer struktureller Unterschiede entstanden sind.

Dies hat natürlich bedeutsame Auswirkungen: Während auch schon vorherige Studien gleichzeitig die Struktur und Funktion des Gehirns untersucht haben (Gimenez et al., 2005; Lawrence et al., 2010; Peterson et al., 2000), gibt es bisher keine Möglichkeit in der fMRT Verarbeitung, der Volumenänderung des Gewebes Rechnung zu tragen, die durch die räumliche Normalisierung in funktionellen Gruppenvergleichen induziert wird. Die Einführung einer voxelweisen Kovariable mit einem Maß der vorherigen Verformung wäre eine Möglichkeit, dies ist aber bisher noch nicht routinemäßig etabliert. Des Weiteren ist die genaue Wechselwirkung zwischen Struktur und Funktion nicht klar und erfordert weitere Untersuchungen im Hinblick auf den Einfluss auf Gruppenvergleiche. Da in Studien funktionelle Vergleiche sehr häufig zwischen Gruppen mit ebenfalls strukturellen Unterschieden durchgeführt werden, wie beispielsweise Schizophrenie, Bipolare Störungen, oder Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (O'Reilly et al., 2010; Somers et al., 1999; Strakowski et al., 2011; Usher et al., 2010), ist weitere Forschung nötig, sowohl das Ausmaß der Problematik als auch möglichen Lösungsmöglichkeiten betreffend.

4.5. Limitationen

Die Faktoren Alter, Gesamt-IQ, VMII und MEL wurden als Kovariable in die statistische Auswertung mit aufgenommen. Es muss deshalb beachtet werden, dass einige der Gruppenunterschiede mit diesen Faktoren interagieren könnten. Das Ziel der vorliegenden Studie war es jedoch, die zentralen Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit und ohne frühe postnatale hCMV-Infektion zu untersuchen, die nicht durch diese Faktoren erklärt werden können. Auch deshalb sind die hier dargestellten Ergebnisse als eher konservativ zu betrachten, da durch diese Kovariablen sowohl erklärte Varianz wie auch statistische Freiheitsgrade nicht für den Gruppenvergleich zur Verfügung stehen. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Bias dadurch entstand, dass sich möglicherweise nur diejenigen Frühgeborenen auf die Studieneinladung gemeldet haben, die sich vergleichsweise normal entwickelt hatten. Die vorliegende Studie ist also nicht als eine epidemiologische Studie zu verstehen, die in jeder Hinsicht generalisierbare Schlüsse auf die Population von ehemaligen Frühgeborenen insgesamt zulässt. Jedoch zeigte sich in post-hoc Analysen, dass die eingeschlossenen Frühgeborenen sich nicht signifikant von der ursprünglichen Kohorte als Ganzes unterschieden (in den Variablen Geschlechtsverteilung, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Häufigkeit von hCMV-Infektion; Tabelle 5, S. 33). Die eingeschlossenen ehemaligen Frühgeborenen sind damit repräsentativ für die Gesamtkohorte der möglichen Teilnehmer, was zumindest einen erheblichen Bias in dieser Richtung ausschließt.

Hinsichtlich der Vorverarbeitung der MRT-Daten ist zu erwähnen, dass die Verwendung eines spezifisch generierten Templates den Gebrauch der Koordinaten des MNI-Standardraums ausschließt. Das bedeutet, dass in Anbetracht der zugrundeliegenden Struktur der direkte (voxelweise) Vergleich mit anderen Studien ausgeschlossen ist. Jedoch wurde hier wegen des starken Einflusses bei der Verwendung ungenauer Referenzdaten (Wilke et al., 2002, 2003b, 2008) entschieden, bei dieser spezifischen und großen Kohorte eigene Referenzdaten zugrunde zu legen. Zuletzt muss noch berücksichtigt werden,

dass es Zielsetzung der Untersuchung war, funktionelle Gruppenunterschiede nur innerhalb der Gehirnregionen zu suchen, in welchen die Gruppen auch von vornherein Aktivierung zeigten. Es kann folglich darüber hinaus keine Aussagen über eventuelle weitere Aktivierungsunterschiede in anderen Gehirnregionen gemacht werden.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht die neurobiologischen Langzeitfolgen einer frühen postnatalen Infektion mit humanem Cytomegalievirus (hCMV) in einer großen Kohorte ehemaliger Frühgeborener mit und ohne Infektion, im Vergleich zu Reifgeborenen. Das Risiko einer postnatalen hCMV-Infektion ist für unreife Frühgeborene besonders hoch, da infizierte Mütter das Virus diesen vulnerablen Kindern über die Muttermilch weitergeben (Hamprecht et al., 2001). In vorherigen Studien von Tübinger Arbeitsgruppen (Bevot et al., 2012; Brecht et al., 2015; Goelz et al., 2013) gelang der Nachweis, dass diese oft initial nicht schwer verlaufende Infektion die Gehirnentwicklung so nachhaltig beeinflusst, dass neurobiologische Effekte noch im Kleinkind- und Jugendalter nachweisbar sind.

Als bildgebende Methode der Wahl wurde hier die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) eingesetzt. Es wurden fMRT-Datensätze von 71 Kindern und Jugendlichen während einer kombinierten Aufgabe (*dual use-Task*), die sowohl sprachlicher als auch visuell-räumlicher Fertigkeiten bedarf, erfasst und ausgewertet (Ebner et al., 2011). Zu den 34 eingeschlossenen Frühgeborenen lagen ausführliche klinische Daten der Neonatalzeit vor, die entsprechend berücksichtigt werden konnten. So war es möglich den genauen Zeitpunkt der Serokonversion der postnatal mit hCMV infizierten Frühgeborenen (n = 15) nachzuvollziehen.

Es konnte bei Vergleichen der Aktivierung während der Sprachaufgabe gezeigt werden, dass eine hippocampale Aktivierung, die beim Vergleich von Frühgeborenen zu Reifgeborenen auftritt und die gut zu vorherigen Studien passt (Gimenez et al., 2004, 2005; Lawrence et al., 2010; Peterson et al., 2000), in unserer Gruppe hauptsächlich von der Untergruppe der Frühgeborenen mit früher postnataler hCMV-Infektion hervorgerufen wird. Dies deutet an, dass bei diesen Frühgeborenen später ausgeprägtere Kompensationsmechanismen nötig sind, um die gleiche Leistung zu erzielen. Dazu passend zeigten sie außerdem eine höhere Aktivierung im Bereich des

vorderen Gyrus cinguli. Dies kann wiederum als eine größere kognitive Beanspruchung interpretiert werden (Narberhaus et al., 2009; Nosarti et al., 2006; Paus et al., 1998). Während der Einfluss der frühen hCMV-Infektion immer wieder kontrovers diskutiert wird (Bryant et al., 2002), bestätigen die hier präsentierten Ergebnisse Studien, die die schädlichen Auswirkungen klinisch zeigten (Bevot et al., 2012). Die hier erhaltenen Ergebnisse bieten erste Evidenz dafür, dass die neurobiologischen Konsequenzen auch bei Kindern und Jugendlichen mit normalem IQ zu finden sind.

Folgestudien werden weiter untersuchen müssen, wie groß die neurobiologischen Langzeitfolgen der frühen postnatalen hCMV-Infektion bei Frühgeborenen ist. Die hier präsentierten Ergebnisse legen nahe, dass konkrete Auswirkungen mit den Möglichkeiten der heutigen Neurobildgebung nachweisbar sind, in Übereinstimmung mit anderen Studien, die die hohe Sensitivität dieser Methode nahelegen (Narberhaus et al., 2009). Unsere Ergebnisse unterstützen das Bemühen, frühgeborene Kinder vor hCMV-infektiöser Muttermilch zu schützen.

Ein weiteres Fazit dieser Arbeit hat grundlegende Konsequenzen für die Auswertung von funktionellen Unterschieden bei Gruppenanalysen. Die Analysen der strukturellen und funktionellen Daten geben deutliche Hinweise auf einen Einfluss der Vorverarbeitung bei Gruppen mit strukturellen Unterschieden, selbst wenn diese nur subtil sind. Das Fehlen erwarteter und das Vorhandensein unerwarteter funktioneller Gruppenunterschiede bei der Bearbeitung der räumlich-visuellen Aufgabe, begleitet von gegenläufigen Volumenunterschieden in den gleichen Regionen, legt nahe, dass es einen erheblichen Einfluss der zugrundeliegenden Struktur auf die funktionellen Daten gibt. Funktionelle Gruppenunterschiede könnten durch die räumliche Normalisierung abgeschwächt oder übersteigert werden. Die Prüfung der Gehirnstruktur vor funktionellen Gruppenvergleichen scheint ein angemessener Schritt zu sein, um diesen potenziellen Bias zu berücksichtigen. Durch die routinemäßige statistische voxelweise Berücksichtigung, ähnlich der Jacobian-Determinante bei strukturellen Vergleichen, könnte dies zukünftig realisiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- Ahlfors SP, Han J, Lin FH, Witzel T, Belliveau JW, Hämäläinen MS, Halgren E (2010): Cancellation of EEG and MEG signals generated by extended and distributed sources. *Hum Brain Mapp* 31:140-149.
- Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ (1990): Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 12:745-753.
- Allen MC (2008): Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 21:123-128.
- Allen MC, Donohue PK, Dusman AE (1993): The limit of viability-neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *NEJM* 329:1597-1601.
- Allin M, Henderson M, Suckling J, Nosarti C, Rushe T, Fearon P, Stewart AL, Bullmore E, Rifkin L, Murray R (2004): Effects of very low birthweight on brain structure in adulthood. *Dev Med Child Neurol* 46:46-53.
- Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, Zilles K (1996): Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *NeuroImage* 4:216-222.
- Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K (2001): Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage* 13:903-919.
- Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT (1993): Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 168:585-591.
- Ashburner J (2007): A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38:95-113.
- Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 11:805-821.
- Ashburner J, Friston KJ (2005): Unified segmentation. *NeuroImage* 26:839-851.
- Aylward GP (2003): Cognitive function in preterm infants. *JAMA* 289:752-753.
- Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, Stanley F (1998): What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 40:520-527.
- Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C (1986): Development of The Immune System in Very Low Birth Weight (Less than 1500 g)

- Premature Infants: Concentrations of Plasma Immunoglobulins and Patterns of Infections. *Pediatr Res* 20:899-904.
- Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ (2011): Language Abilities in Children Who Were Very Preterm and/or Very Low Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Pediatr* 158:766-774.e1.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ (2010): Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004. *Clin Infect Dis* 50:1439-1447.
- Bax M (1964): Terminology and Classification of Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 6:295-297.
- Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PFA (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 88:31-38.
- Beckung E, Hagberg G (2002): Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 44:309-16.
- Behrman RE, Butler AS (2007): Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington D.C.: Natl Academy Pr., S. 346-377.
- Berl MM, Vaidya CJ, Gaillard WD (2006): Functional imaging of developmental and adaptive changes in neurocognition. *Neuroimage* 30:679-691.
- Bevot A, Hamprecht K, Krägeloh-Mann I, Brosch S, Goelz R, Vollmer B (2012): Long-term outcome in preterm children with human cytomegalovirus infection transmitted via breast milk. *Acta paediatr* 101:e167-e172.
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand K (2002): Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm. *JAMA* 288:728-737.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T (1997): Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 17:353-362.
- Bishop DV, Watt H, Papadatou-Pastou M (2009): An efficient and reliable method for measuring cerebral lateralization during speech with functional transcranial Doppler ultrasound. *Neuropsychologia* 47:587-590.
- Bisset GS (1992): Magnetic resonance imaging in the pediatric patient. *Pediatr Ann* 21:121–126, 129–131.

- Brecht KF, Goelz R, Bevot A, Krägeloh-Mann I, Wilke M, Lidzba K (2015): Postnatal Human Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants Has Long-Term Neuropsychological Sequelae. *J Pediatr* 166:834-839.
- Brooks-Gunn J, Klebanov PK, Duncan GJ (1996): Ethnic differences in children's intelligence test scores: Role of economic deprivation, home environment, and maternal characteristics. *Child dev* 67:396-408.
- Bryant P, Morley C, Garland S, Curtis N (2002): Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? *Arch Dis in Child Fetal Neonatal* 87:F75-F77.
- Byars AW, Holland SK, Strawsburg RH, Bommer W, Dunn RS, Schmithorst VJ, Plante E (2002): Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children. *J Child Neurol* 17:885-889.
- Callanan C, Doyle L, Rickards A, Kelly E, Ford G, Davis N (2001): Children followed with difficulty: How do they differ? *J Paediatr Child Health* 37:152-156.
- Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR (2009): Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 22:99-126.
- Chen NK, Wyrwicz AM (1999): Correction for EPI distortions using multi-echo gradient-echo imaging. *Magn Reson Med* 41:1206 -1213.
- Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG (1987): Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J Pediatr* 110:437-442.
- Chugani HT (1998): A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med* 27:184-188.
- Cohen MS, Bookheimer SY (1994): Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci* 17:268-277.
- Cohen D, Cuffin BN (1983): Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56:38-51.
- Cooke RW, Abernethy LJ (1999): Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 81:F116-121.

- Crough T, Khanna R (2009): Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 22:76-98.
- Dale AM, Halgren E (2001): Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities. *Curr Opin Neurobiol* 11:202-208.
- Darlow BA, Clemett RS, Horwood J, Mogridge N (1997): Prospective study of New Zealand infants with birth weight less than 1500 g and screened for ROP: visual outcome at age 7–8 years. *Br J Ophthalmol* 81:935-940.
- De Kieviet JF, Zoetebier L, van Elburg RM, Vermeulen RJ, Oosterlaan J (2012): Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 54:313-323.
- De Moraes-Pinto I, Hart CA (1997): Transplacental antibody transfer and neonatal immunity. *Br J Hosp Med* 58:317-319.
- Di Salle F, Formisano E, Linden DEJ, Goebel R, Bonavita S, Pepino A, Smaltino F, Tedeschi G (1999): Exploring brain function with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 30: 84-94.
- Dinomais M, Groeschel S, Staudt M, Krägeloh-Mann I, Wilke M (2011): Relationship between functional connectivity and sensory impairment: Red flag or red herring? *Hum Brain Mapp* 33:628-638.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS (2007): New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 17:355-363.
- Donaldson DI, Buckner RL (2002): Effective paradigm design. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods*. New York: Oxford University Press, S.177-195.
- Dowdeswell HJ, Slater AM, Broomhall J, Tripp J (1995): Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without ocular pathology and cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 79:447-452.
- Duncan JD, Moss SD, Bandy DJ, Manwaring K, Kaplan AM, Reiman EM, Chen K, Lawson MA, Wodrich DL (1997): Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizures. *Pediatr Neurosurg* 26:144-156.
- Ebner KA (2014): Kombinierte Untersuchung von sprachlichen und visuell-räumlichen Funktionen: eine zweifach-nutzbare Aufgabe für pädiatrische fMRT-Studien. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen.

- Ebner K, Lidzba K, Hauser TK, Wilke M (2011): Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children. *NeuroImage* 58:923-929.
- Eichenwald EC, Stark AR (2008): Management and outcomes of very low birth weight. *NEJM* 358:1700-1711.
- Engle WA (2006): A Recommendation for the Definition of "Late Preterm" (Near-Term) and the Birth Weight–Gestational Age Classification System. *Semin Perinatol* 30:2-7.
- Euser A, de Wit C, Finken M, Rijken M, Wit J (2008): Growth of preterm born children. *Horm Res Paediatr* 70:319-328.
- Everts R, Lidzba K, Wilke M, Kiefer C, Mordasini M, Schroth G, Perrig W, Steinlin M (2009): Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp* 30:473-483.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR (2007): Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 196:147. e1-147. e8.
- Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, Gudinchet F, Vaudaux B, Berger C, Roth-Kleiner M (2010): Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant. *Neonatology* 97(4):339-345.
- Foulder-Hughes LA, Cooke R (2003): Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 45:97-103.
- Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F (2008): A 10-Year Prospective Study of Sensorineural Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr* 153:84-88.
- Fowler KB, Boppana SB (2006): Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 35:226–231.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA (1992): The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *NEJM* 326:663-667.
- Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ (1999) Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 10:385-396.

- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiack RSJ (1995): Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.
- Fukui Y, Ajichi Y, Okada E (2003): Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. *Appl Opt* 42:2881–2887.
- Gandhi MK, Khanna R (2004): Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 4:725–738.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding (2005): Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115:496–506.
- Gaser C, Altaye M, Wilke M, Holland S (2007): Unified segmentation without tissue priors. *NeuroImage* 36:68.
- Gimenez M, Junque C, Narberhaus A, Caldu X, Salgado-Pineda P, Bargallo N, Segarra D, Botet F (2004): Hippocampal gray matter reduction associates with memory deficits in adolescents with history of prematurity. *NeuroImage* 23:869–877.
- Gimenez M, Junque C, Vendrell P, Caldu X, Narberhaus A, Bargallo N, Falcon C, Botet F, Maria Mercader J (2005): Hippocampal functional magnetic resonance imaging during a face-name learning task in adolescents with antecedents of prematurity. *NeuroImage* 25:561–569.
- Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, Elminger M (2009): Effects of different CMV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk. *Pediatr Res* 65:458–561.
- Goelz R, Meisner C, Bevot A, Hamprecht K, Kraegeloh-Mann I, Poets CF (2013): Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98:F430–F433.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero (2008): Preterm Birth 1, Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75–84.
- Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R (2002): Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:3–13.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14:21–36.

- Grefte A, van der Giessen M, van Son W, The TH (1993): Circulating cytomegalovirus (CMV)-infected endothelial cells in patients with an active CMV infection. *J Infect Dis* 167:270-277.
- Grosse SD, Ross DS, Dollard SC (2008): Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 41:57-62.
- Haag A (2008): Funktionelle transkranielle Dopplersonographie und Wada-Test zur Lateralisierung der Sprachfunktionen bei Patienten mit fokalen Epilepsien. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Marburg.
- Hahn N, Jansen P, Heil M (2010) Preschoolers' mental rotation: sex differences in hemispheric asymmetry. *J Cogn Neurosci* 22:1244-1250.
- Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, Middeldorp JM, Speer CP, Jahn G (2004): Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res* 56:529-535.
- Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G (2001): Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 357:513-518.
- Hård AL, Niklasson A, Svensson E, Hellström A (2000): Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 42:100-105.
- Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (2009): Statistik: Lehr-und Handbuch der angewandten Statistik. 15. Auflage, München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, S. 416 und S. 513-520.
- Harvey AS, Berkovic SF (1994): Functional neuroimaging with SPECT in children with partial epilepsy. *J Child Neurol* 9:71-81.
- Heeger DJ, Ress D (2002): What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 3:142-151.
- Hellgren K, Hellström A, Jacobson L, Flodmark O, Wadsby M, Martin L (2007): Visual and cerebral sequelae of very low birth weight in adolescents. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F259-F264.
- Hervé PY, Crivello F, Perchey G, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2006): Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *NeuroImage* 29:1066–1079.

- Holland SK, Altaye M, Robertson S, Byars AW, Plante E, Szaflarski JP (2014): Data on the safety of repeated MRI in healthy children. *Neuroimage Clin* 4:526-530.
- Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U (1998): Ophthalmological long term follow up of preterm infants: a population based, prospective study of the refraction and its development. *Br J Ophthalmol* 82:1265-1271.
- Holt PG, Jones CA (2000): The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 55:688-697.
- Isaacs EB, Lucas A, Chong WK, Wood SJ, Johnson CL, Marshall C, Vargha-Khadem F, Gadian DG (2000): Hippocampal Volume and Everyday Memory in Children of Very Low Birth Weight. *Pediatr Res* 47:713-720.
- Jezzard P, Balaban RS (1995): Correction for geometric distortion in echoplanar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 34:65-73.
- Johnson S (2007): Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 12:363-373.
- Johnson SJ, Hosford-Dunn H, Paryani S, Yeager A, Malachowski N (1986): Prevalence of sensorineural hearing loss in premature and sick term infants with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Ear & Hearing* 7:325-327.
- Kenneson A, Cannon MJ (2007): Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 17:253-276.
- Kesler SR, Reiss AL, Vohr B, Watson C, Schneider KC, Katz KH, Maller-Kesselman J, Silbereis J, Constable RT, Makuch RW (2008): Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age twelve. *J Pediatr* 152:513-520.
- Knowlton RC, Shih J (2004): Magnetoencephalography in Epilepsy. *Epilepsia* 45:61-71.
- Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B (2012). Annual Summary of Vital Statistics: 2009. *Pediatrics* 129: 338-348.
- Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Tsutsui Y (2005): Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. *Acta Neuropathol* 109:475-482.

- Krägeloh-Mann I, Horber V (2007): The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 49:144-151.
- Krägeloh-Mann I, Lidzba K (2012): Preterm cognitive outcome and socioeconomic status. *Acta Paediatr* 101:557-558.
- Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, Gold E (1984): Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: Long-term follow-up. *J Pediatr* 104:674-679.
- Kurath S, Halwachs-Baumann G, Muller W, Resch B (2010): Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 16:1172-1178.
- Lawrence EJ, McGuire PK, Allin M, Walshe M, Giampietro V, Murray RM, Rifkin L, Nosarti C (2010): The very preterm brain in young adulthood: the neural correlates of verbal paired associate learning. *J Pediatr* 156:889-895.
- Li L, Wang B, Li P, Bai Z, Wang H, Liu H, Qian D, Song X, Ding S, Yan Z (2009): Human cytomegalovirus infection inhibits the differentiation of human hippocampus neural precursor cells into astrocytes. *Virology* 394:552-558.
- Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC (1987): Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *NEJM* 317:743-748.
- Luck S, Sharland M (2009): Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F58-F64.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Battin M, Cowan F, Edwards AD (1999): Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 135:351-357.
- Macey PM, Macey KE, Kumar R, Harper RM (2004): A method for removal of global effects from fMRI time series. *NeuroImage* 22:360-366.
- Malm G, Engman ML (2007): Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 12:154-159.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M (2005): Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *NEJM* 352:9-19.
- Maschmann J, Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP (2006): Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus

transmission to a preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91:F288-F290.

Mathiasen R, Hansen BM, Nybo Anderson A, Greisen G (2009): Socio-economic achievements of individuals born very preterm at the age of 27 to 29 years: a nationwide cohort study. *Dev Med Child Neurol* 51:901-908.

Mendelson M, Monard S, Sissons P, Sinclair J (1996): Detection of endogenous human cytomegalovirus in CD34+ bone marrow progenitors. *J Gen Virol* 77:3099-3102.

Ment LR, Peterson BS, Vohr B, Allan W, Schneider KC, Lacadie C, Katz KH, Maller-Kesselman J, Pugh K, Duncan CC (2006): Cortical recruitment patterns in children born prematurely compared with control subjects during a passive listening functional magnetic resonance imaging task. *J Pediatr* 149:490-498.e2.

Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW (2003): Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 289:705-711.

Michel CM, Murray MM (2012): Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool. *Neuroimage* 61:371-385.

Milner AD, Goodale MA (2006): Visual processing within the ventral stream and New insights into the ventral and dorsal streams. In: *The visual brain in action*. New York: Oxford University Press, S. 58-65 und S. 208-215.

Minagawa-Kawai Y, Mori K, Hebden JC, Dupoux E (2008): Optical imaging of infants' neurocognitive development: recent advances and perspectives. *Dev Neurobiol* 68:712-728.

Moutquin JM (2003): Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 110:30-33.

Narberhaus A, Lawrence E, Allin MP, Walshe M, McGuire P, Rifkin L, Murray R, Nosarti C (2009): Neural substrates of visual paired associates in young adults with a history of very preterm birth: Alterations in fronto-parieto-occipital networks and caudate nucleus. *NeuroImage* 47:1884-1893.

Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, Poets CF, Goelz R (2006): Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr* 148:326-331.

Northam GB, Liégeois F, Chong WK, Baker K, Tournier JD, Wyatt JS, Baldeweg T, Morgan A (2011): Speech and Oromotor Outcome in

- Adolescents Born Preterm: Relationship to Motor Tract Integrity. *J Pediatr* 160:402-408.
- Nosarti C, Al-Asady MHS, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM (2002): Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain* 125:1616-1623.
- Nosarti C, Mechelli A, Herrera A, Walshe M, Shergill SS, Murray RM, Rifkin L, Allin MP (2011): Structural covariance in the cortex of very preterm adolescents: a voxel-based morphometry study. *Hum Brain Mapp* 32:1615-1625.
- Nosarti C, Rubia K, Smith AB, Frearson S, Williams SC, Rifkin L, Murray RM (2006): Altered functional neuroanatomy of response inhibition in adolescent males who were born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 48:265-271.
- O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, Ng Y, Fielder AR (2002): Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 109:12-18.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5951-5955.
- O'Shaughnessy ES, Berl MM, Moore EN, Gaillard WD (2008): Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications. *J Child Neurol* 23:791-801.
- O'Reilly M, Vollmer B, Vargha-Khadem F, Neville B, Connelly A, Wyatt J, Timms C, De Haan M (2010): Ophthalmological, cognitive, electrophysiological and MRI assessment of visual processing in preterm children without major neuromotor impairment. *Dev Sci* 13:692-705.
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B (1997): Development and reliability of a system, to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39:214-223.
- Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DK (1985): Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr* 107:451-456.

- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S (2006): Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 35:216-220.
- Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C (1998): Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *NeuroReport* 9:R37-R47.
- Pauling L, Coryell CD (1936): The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22:210-216.
- Peckham CS, Johnson C, Ades A, Pearl K, Chin KS (1987): Early acquisition of cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 62:780-785.
- Petermann F, Petermann U (Hrsg.) (2007): Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder – IV (HAWIK-IV). Bern: Huber.
- Peterson BS, Vohr B, Kane MJ, Whalen DH, Schneider KC, Katz KH, Zhang H, Duncan CC, Makuch R, Gore JC (2002): A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children. *Pediatrics* 110:1153-1162.
- Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR (2000): Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 284:1939-1947.
- Petrou S, Eddama O, Mangham L (2011): A structured review of the recent literature on the economic consequences of preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 96:F225-F232.
- Petrou S, Kahn K (2012): Economic costs associated with moderate and late preterm birth: Primary and secondary evidence. *Semin Fetal Neonatal Med* 17:170-178.
- Philip AGS (2005): The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 58:799-815.
- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krägeloh-Mann I (2007): Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (< 1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 369:43-50.
- Price C (2000): The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197:335-359.

- Prösch S, Wendt CEC, Reinke P, Priemer C, Oppert M, Krüger DH, Volk HD, Döcke WD (2000): A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology* 272:357-365.
- Reber PJ, Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1998): Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps. *Magn Reson Med* 39:328-330.
- Reynolds CR, Pearson NA, Voress JK (2002): *Developmental Test of Visual Perception-Adolescent and Adult*. Austin: Pro-Ed.
- Romero R, Dey SK, Fisher SJ (2004): Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* 345:760-765.
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongse T, Mazor M (2006): The preterm parturition syndrome. *BJOG* 113:17-42.
- Roy CS, Sherrington CS (1890): On the regulation of the blood-supply of the brain. *J Physiol* 11:85-158.
- Rubia K, Hyde Z, Halari R, Giampietro V, Smith A (2010): Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation. *Neuroimage* 51:817-827.
- Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S (1989): The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol* 31:341-352.
- Saigal S, Doyle LW (2008): An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371:261-269.
- Saigal S, Rosenbaum P, Szatmari P, Hoult L (1992): Non-right handedness among ELBW and term children at eight years in relation to cognitive function and school performance. *Dev Med Child Neurol* 34:425-433.
- Santhouse A, Howard R, Williams S, Stewart A, Rooney M, Wyatt J, Rifkin L, Murray R (2002): The functional significance of perinatal corpus callosum damage: an fMRI study in young adults. *Brain* 125:1782-1792.
- Schanler RJ, Hurst NM, Lau C (1999): The use of human milk and breastfeeding in premature infants. *Clin Perinatol* 26:379-398.
- Schapiro MB, Schmithorst VJ, Wilke M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK (2004): BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport* 15:2575-2578.

- Schmidt MH, Marshall J, Downie J, Hadskis (2011): Pediatric Magnetic Resonance Research and the Minimal Risk Standard. *IRB* 33.5:1-6.
- Schrier RD, Nelson JA, Oldstone MB (1985): Detection of human cytomegalovirus in peripheral blood lymphocytes in a natural infection. *Science* 230:1048-1051.
- Senechal B, Boruchov AM, Reagan JL, Hart DN, Young JW (2004): Infection of mature monocyte-derived dendritic cells with human cytomegalovirus inhibits stimulation of T-cell proliferation via the release of soluble CD83. *Blood* 103:4207-4215.
- Sia IG, Patel R (2000) New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 13:83-121.
- Simister NE (2003): Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 21:3365-3369.
- Sinzger C, Grefte A, Plachter B, Gouw AS, The TH, Jahn G (1995): Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus infection in lung and gastro-intestinal tissues. *J Gen Virol* 76:741–750.
- Slattery MM, Morrison JJ (2002). Preterm delivery. *Lancet* 360:1489-1497.
- Söderberg C, Larsson S, Bergstedt-Lindqvist S, Möller E (1993): Definition of a subset of human peripheral blood mononuclear cells that are permissive to human cytomegalovirus infection. *J Virol* 67:3166-3175.
- Somers DC, Dale AM, Seiffert AE, Tootell RBH (1999): Functional MRI reveals spatially specific attentional modulation in human primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:1663-1668.
- Stagno S, Pass RF, Alford CA (1981): Perinatal infections and maldevelopment. *Birth Defects Orig Artic Ser* 17:31-50.
- Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ (2006): Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin Infect Dis* 43:1143-1151.
- Stark CEL, Squire LR (2000): Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *J Neurosci* 20:7776-7781.
- Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, Lewis SW, MDd, Kingsley DPE, Moseley IF, Foster O, Murray RM (1999): Brain

structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 353:1653-1657.

Stjernqvist K, Svenningsen N (1999): Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta Paediatr* 88:557-562.

Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, Lee JH, Welge JA, DelBello MP, Fleck DE (2011): fMRI brain activation in bipolar mania: Evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 69:381-388.

Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA (2002): Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 59:238-244.

Taylor HG, Burant CJ, Holding PA, Klein N, Hack M (2002): Sources of variability in sequelae of very low birth weight. *Child Neuropsychol* 8:163-178.

Taylor HG, Filipek PA, Juranek J, Bangert B, Minich N, Hack M (2011): Brain volumes in adolescents with very low birth weight: effects on brain structure and associations with neuropsychological outcomes. *Dev Neuropsychol* 36:96-117.

Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH (1991): Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 72:2059-2064.

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714:265-270.

Tudehope D (2013): Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. *J Pediatr* 162:17-25.

Usher J, Leucht S, Falkai P, Scherk H (2010): Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder-A systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiat Res-Neuroim* 182:1-8.

Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP (1998): Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 17:53-58.

Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Speer CP (2004): Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 23:322-327.

- Volpe JJ (2009): Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 8:110-124.
- Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, Neubauer A (2012): Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants: the influence of the maternal educational background. *Acta Paediatr* 101:569-573.
- Ward RM, Beachy JC (2003): Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 110:8-16.
- Wilke M (2012): An alternative approach towards assessing and accounting for individual motion in fMRI timeseries. *NeuroImage* 59:2062-2072.
- Wilke M, Holland SK (2008): Structural MR Imaging Studies of the Brain in Children: Issues and Opportunities. *Neuroembryology Aging* 5:6-13.
- Wilke M, Holland SK, Altaye M, Gaser C (2008): Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *NeuroImage* 41:903-913.
- Wilke M, Holland SK, Myseros JS, Schmithorst VJ, Ball WSJ (2003a): Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. *Neuropediatrics* 34:225-233.
- Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2006): An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *NeuroImage* 32:400-410.
- Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W, Krägeloh-Mann I (2005): Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts. *NeuroReport* 16:915-919.
- Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK (2002): Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Hum Brain Mapp* 17:48-60.
- Wilke M, Schmithorst VJ, Holland SK (2003b): Normative pediatric brain data for spatial normalization and segmentation differs from standard adult data. *Magn Reson Med* 50:749-757.
- World Health Organization (1970) The prevention of perinatal mortality and morbidity. *World Health Organ Tech Rep Ser Report* 457.
- Wolke D, Meyer R (1999): Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol* 41:94-109.

- Wright C, Permar S (2015): Preventing Postnatal Cytomegalovirus Infection in the Preterm Infant: Should It Be Done, Can It Be Done, and at What Cost? *J Pediatr* 166:795-798.
- Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG (1981): Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 98: 281-287.
- Yeager AS, Palumbo PE, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DK (1983): Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Pediatr* 102:918-922.
- Yuan W, Altaye M, Ret J, Schmithorst V, Byars AW, Plante E, Holland SK (2009): Quantification of head motion in children during various fMRI language tasks. *Hum Brain Mapp* 30:1481-1489.
- Zimmerman RA, Haselgrove JC, Wang Z, Hunter JV, Morriss MG, Hoydu A, Bilaniuk LT (1998): Advances in pediatric neuroimaging. *Brain Dev* 20: 275-289.
- Zwicker JG, Harris SR (2008): Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics* 121:e366-e376.

7. Veröffentlichung

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

Dorn M, Lidzba K, Bevot A, Goelz R, Hauser TK, Wilke M (2014): Long-term neurobiological consequences of early postnatal hCMV-infection in former preterms. Hum Brain Mapp 35:2594-2606.

Die freundliche Genehmigung des John Wiley and Sons Verlags für die Wiederverwendung der bereits in der obigen Publikation abgedruckten Abbildungen und Tabellen liegt vor; die betroffenen Abbildungen (Abbildung 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 [in modifizierter Form]) und Tabellen (Tabelle 2, 3, 4 [in modifizierter Form]) in dieser Arbeit sind entsprechend gekennzeichnet.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Maik Dorn war an der initialen Konzeption der Studie, der Entwicklung des Studiendesigns und der Aufnahme der Daten beteiligt. Er war verantwortlich für die Durchführung der statistischen Analysen, die Literaturrecherche, die Interpretation der Ergebnisse sowie das Verfassen der vorliegenden Arbeit.

Karen Lidzba war an der initialen Konzeption der Studie, der Entwicklung des Studiendesigns und der Datenaufnahme sowie der Interpretation der Ergebnisse beteiligt.

Andrea Bevot war an der Erfassung und Bereitstellung der kindlichen Daten beteiligt, insbesondere der Daten der Frühgeborenen aus der Neonatalzeit.

Ragmar Goelz war an der Erfassung und Bereitstellung der kindlichen Daten beteiligt, insbesondere der Daten der Frühgeborenen aus der Neonatalzeit.

Till-Karsten Hauser stellte die benötigten Ressourcen zur Verfügung und war verantwortlich für die neuroradiologische Beurteilung der anatomischen Bilder.

Marko Wilke war verantwortlich für die initiale Konzeption der Studie, das Studiendesign, die Bereitstellung von Mitteln und die Datenaufnahme. Er betreute die Analyse der Daten und die Interpretation der Ergebnisse.

9. Danksagung

Vor allem möchte ich meinem Doktorvater Marko Wilke danken. Du hast mir ermöglicht an dieser spannenden Studie zu arbeiten. Unter Deiner Anleitung habe ich einen Einblick in wissenschaftliches Arbeiten bekommen und konnte jede Menge über funktionelle Bildgebung, wissenschaftliches Schreiben lernen, oder auch wie man einen wirklich guten Vortrag hält. Du nahmst Dir immer wieder viel Zeit für Erklärungen und Verbesserungen, bis ein wirkliches gutes Resultat meiner Arbeit erzielt war. Du warst nicht nur ein hervorragender Betreuer, sondern hast mich über die Maßen unterstützt und immer wieder ermuntert. Dank Deiner Mitwirkung und Geduld ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Ich danke der Arbeitsgruppe für Experimentelle Pädiatrische Neurobiologie der Universitätskinderklinik Tübingen. Ich habe die Zusammenarbeit und Eure Ermutigung sehr genossen. Vor allem möchte ich Andrea Zsótér, Karen Lidzba, Nancy Nickisch und Kathina Vögele (geb. Ebner) dafür danken, dass sie mich ermutigt haben durchzuhalten, wenn die Arbeit, insbesondere fMRT Vorverarbeitung und Statistik, anfangs auch schwer zu verstehen war.

Vielen Dank meiner Familie für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit und Ihre Begleitung während meines Studiums. Besonderer Dank gilt meinem Vater Uwe Dorn, der mich schon zu Beginn ermutigte, dieses Studium aufzunehmen, und seine Unterstützung zusagte. Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch meinen Freunden Katharina Brecht, Milena Bartholain, Alexander Göbel, Sarah Mößner, Sandra Ebersoll, Anna Sehring, Juliane vom Orde und Christian Matysik, die diese Arbeit durch Korrektur-Lesen unterstützt haben oder mir immer wieder Beistand waren.

10. Lebenslauf

Geboren	25.01.1986 in Halle/Saale
Seit November 2015	Assistenzarzt im HELIOS Park-Klinikum Leipzig, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.
Juli 2009 – Juni 2015	Studium der Philosophie an der Eberhard Karls Universität Tübingen, Abschluss: Magister Artium. Magisterprüfung: 19.06. 2015
April 2008 – Oktober 2014	Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen, Abschluss: Staatsexamen. 1. Staatsexamen 18.03.2010 2. Staatsexamen 22.10.2014
August 2002 – Juli 2005	Berufliches Gymnasium BSZ 1 in Leipzig: Allgemeine Hochschulreife mit Schwerpunkt Wirtschaft.
Praktisches Jahr: April – Juli 2014	Tertial Chirurgie: Katharinenhospital Stuttgart.
Dezember 2014 – April 2014	Tertial Neurologie: Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow- Klinikum
August – Dezember 2013	Tertial Innere Medizin: Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik.