

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung III
(Schwerpunkte: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,
Sozialpädiatrie)
Ärztliche Direktorin: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

Frühe bilaterale, subkortikale, parieto-occipitale Läsionen
und ihr Einfluss auf die motorische Entwicklung sowie die
Wahrnehmung biologischer Bewegung
am Beispiel der periventrikulären PVL bei ehemaligen
Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Helene Selina Böhm
aus
Ostfildern-Ruit
2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. N. Nguyen

Die wahre Liebe: ein Gewebe von Bindungen, das einen werden lässt.

Antoine de Saint-Exupéry

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Überblick über die aktuelle Literatur.....	15
1.1.1	Frühgeborene	15
1.1.1.1	Typische Gehirnläsionen der Frühgeborenen - PVL.....	16
1.1.1.1.1	Ursachen der PVL / Pathophysiologie	17
1.1.1.1.2	Diagnostik der PVL.....	17
1.1.1.2	Outcome der Frühgeborenen mit PVL	19
1.1.1.2.1	Kognitive Entwicklung bei Frühgeborenen mit PVL	21
1.1.1.2.2	Motorische Entwicklung von Frühgeborenen mit PVL	25
1.1.1.2.2.1	Cerebralparese	26
1.1.1.2.2.2	Neuroradiologische Befunde und motorische Entwicklung	27
1.1.1.2.3	Visuelle Entwicklung der Frühgeborenen mit PVL.....	31
1.1.2	Biologische Bewegung.....	35
1.1.2.1	Was ist biologische Bewegung? – Historische Entwicklung der Forschung	35
1.1.2.2	Die Sehbahn der biologischen Bewegung	37
1.2	Ziel der Studie.....	44
2	Material and Methoden	45
2.1	Datenerfassung.....	45
2.1.1	Untersuchungskollektiv- Frühgeborene mit PVL und Kontrollen.....	45
2.1.1.1	Generierung des Untersuchungskollektivs.....	45
2.1.1.2	Gruppenbeschreibung	48
2.1.1.2.1	Frühgeborene mit PVL.....	49
2.1.1.2.2	Kontrollen Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene	53
2.1.1.2.2.1	Frühgeborene Kontrollen	53
2.1.1.2.2.2	Reifgeborene Kontrollen:	56
2.1.1.2.3	Untersuchung des Sensoriums – Augen und Gehör- Frühgeborene mit PVL und Kontrollen	57
2.1.1.2.4	Größe und Verteilung der PVL (Volumen).....	59

2.1.2	Neurologische Untersuchung.....	61
2.1.3	Fragebogen.....	64
2.1.4	MRI	65
2.1.4.1	Bestimmung der Größe der PVL.....	65
2.1.4.2	Beurteilung der Schädigung der Pyramidenbahn auf Grund von MRI Rekonstruktionen	67
2.1.4.3	Automatische Volumetrie der weißen Substanz	70
2.1.4.4	Auswertung.....	71
2.1.5	Psychophysischer Test	72
2.1.5.1	Durchführung des psychophysischen Tests	75
2.1.5.2	Auswertung.....	76
2.1.5.2.1	ROC-Kurven	78
2.1.6	IQ-Test mit Hamburg-Wechsler-Intelligenz Test für Kinder, dritte Auflage (HAWIK III).....	80
2.1.7	Statistik	82
3	Ergebnisse.....	83
3.1	Motorische Funktion und Schädigung der Pyramidenbahn.....	83
3.1.1	Ergebnisse der Neurologischen Untersuchung.....	83
3.1.1.1	Ergebnisse der Neurologischen Funktionsprüfung	83
3.1.1.2	Reflexstatus und Pathologische Haltungsmuster/ Kontrakturen.....	85
3.1.2	MRI Ergebnisse - Seitliche Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahnrekonstruktion.....	86
3.1.3	Korrelation der Ergebnisse aus der neurologischen Untersuchung mit den MRI Ergebnissen	88
3.1.4	Zusammenfassung	91
3.2	Ergebnisse der Psychophysik.....	93
3.2.1	Rohwerte und deren statistische Analyse	93
3.2.1.1	Spezifische Analyse der Antworten	98
3.2.2	ROC Kurven.....	101
3.2.3	Lernfähigkeit	105
3.2.4	Reaktionszeit	108

3.2.5	Zusammenfassung	110
4	Diskussion	111
4.1	Einfluss der PVL auf die Motorik	111
4.2	Visuelle Wahrnehmung biologischer Bewegung beim Vorliegen früher, bilateraler, subkortikaler parieto-occipitaler Hirnläsionen.....	114
4.2.1	Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit PVL und Kontrollen	114
4.2.2	Unterschiede zwischen Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen.....	116
4.3	Allgemeine Überlegungen zur Datenerhebung /Methodik.....	118
5	Zusammenfassung	120
5.1	Outlook.....	121
6	Abbildungen und Tabellen.....	122
7	Literaturverzeichnis	125
8	Anhang	134
8.1	Fragebogen.....	134
8.2	Gruppenbeschreibung.....	139
8.2.1	Schulbildung	139
8.2.2	Sozialer Status der Eltern	142
8.3	Rohdaten Neurologie	144
8.4	Rohdaten Psychophysik.....	147
8.4.1	Rohwerte "upright walker".....	147
8.4.2	Rohwerte und Statistik für "inverted walker"	154
9	Danksagung	159
10	Lebenslauf.....	162

Verwendete Abkürzungen:

Abkürzung	Begriff	deutsches Synonym, soweit vorhanden
AD(H)D	Attention Deficit (Hyperactivity) Disorder	Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit/ ohne Hyperaktivität
AP	Anterior Plane	vordere Ebene
ASR	Achillessehnenreflex	
Bab	Babinski	
Bds	Beidseits	
Beug.	Beugung	
BM	biological motion	biologische Bewegung
BSR	Bizepssehnenreflex	
CDC	Center of Disease Control and Prevention	Gesundheitsbehörde der USA
CP	Cerebralparese	
CSF	cerebro-spinal fluid	Liquor
c-r	Correct-Rejections	
Dpt	Dioptrie	
ELBW	Extremely low birth weight	Extrem niedriges Geburtsgewicht (<1000g)
f-a	False-Alarms	
Fro_li/re	Frontal links/ rechts	
FG	Frühgeborene	
G	Gramm	
GA	Gestationsalter	
GG	Geburtsgewicht	
GM	Grey matter	Graue Substanz
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder	

IM	inverted mask	Präsentation der auf dem Kopf stehenden Maskierung
IQ	Intelligenzquotient	
IW	inverted walker	Präsentation des auf dem Kopf stehenden, gehenden Männchens
Kontr.	Kontraktur	
LBW	Low birth weight	Niedriges Geburtsgewicht (<2500g)
Li/l	Links	
MEG	Magnetencephalogramm	
MI	Milliliter	
MP-RAGE	magnetization prepared rapid gradient echo	
(f)MRI	(functional) Magnetic resonance imaging	(funktionelles) Kernspin
MW	Mittelwert	
Neg	negativ	
Om	Omissions	
OP	Operation	
Path.	pathologisch	
p-o_li/re	parieto-occipital links/rechts	
Pos	positiv	
PP	Posterior Plane	Hintere Ebene
PSR	Pattellarsehnenreflex	
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie	
r	Korrelationskoeffizient	
Re/_r	rechts	

ROC	Receiver-Operating-Characteristic	
ROP	Retinopathy of the preterm	Retinopathie des Frühgeborenen
Rosso	Rossolimo	
RG	Reifgeborene	
RT	Reaktionszeit	
SCPE	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe	Europäische Untersuchung zur Cerebralparese
SD	Standartabweichung	
SSW	Schwangerschaftswoche	
Strab	Strabismus	
Streck.	Streckung	
STS	sulcus temporalis superior	
S.u.	Siehe unten	
T2seg1(2,3)%	Anteil des Segmentes 1 (2,3) in Prozent auf T2-Gewichteten MRI-Bildern	
TE	Echo time (MRI)	
Te_li/re	Temporal rechts/ links	
TR	repetition time (MRI)	
TSR	Trizepssehnenreflex	
UM	upright mask	Präsentation der aufrechten Maskierung
UW	upright walker	Präsentation des aufrecht gehenden Männchens
V.a./ v.a.	Verdacht auf / vor allem	
VLBW	Very low birthweight	Sehr niedriges Geburtsgewicht (<1500g)

WISC-R	Wechsler Intelligence scale for children- Revised Version	Wechsler Intelligenz Test für Kinder, Überarbeitete Version
WM	White matter	Weiße Substanz
Z.n.	Zustand nach	

Verwendete Fachbegriffe:

Hits = richtig erkannt, dass das Männchen da ist
Correct-Rejections = richtig erkannt, dass das Männchen nicht da ist
Omissions = nicht erkannt, dass das Männchen da ist
False-Alarms = nicht erkannt, dass das Männchen nicht da ist

1 Einleitung

Fortschritte in der Medizin besonders auf dem Gebiet der Frühgeborenen-intensivmedizin haben in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschancen von immer kleineren und unreiferen Frühgeborenen geführt. Das Outcome dieser Kinder, mögliche Faktoren, die eine frühe Aussage über die neurologische und intellektuelle Entwicklung ermöglichen oder diese beeinflussen, standen in letzten Jahren häufig im Mittelpunkt der medizinischen Forschung.

Frühgeborene, die zwischen der 27. und 33. Schwangerschaftswoche geboren werden, haben ein erhöhtes Risiko für Gehirnläsionen, die unter anderem durch Hirnblutungen, hypoxisch-ischämische und/oder entzündliche Prozesse verursacht werden und zu einem Verlust der weißen oder grauen Substanz, einer Aufweitung der Ventrikel, besonders im Bereich der Hinterhörner, und zu narbigen Veränderungen (Gliose) vor allem periventrikulär führen.

Radiologisch findet man im Kernspin (MRI) meist das Bild einer periventrikulären Leukomalazie (PVL). Die neurologische/neuropsychologische Symptomatik, die durch diese Läsionen verursacht wird, ist abhängig von der Lokalisation und vom Ausmaß der Läsion (Krageloh-Mann, Toft et al. 1999). Die Kinder können trotz PVL neurologisch/neuropsychologisch unauffällig sein, eine spastische Bewegungsstörung (Cerebralparese (CP)) leichter (Diplegie) oder schwerer Ausprägung (Tetraspastik) mit und ohne geistige Retardierung und/oder eine Sehstörung zeigen.

Neurologisch auffällige Kindern sind bei kleinen Läsionen am häufigsten in ihrer Gehfähigkeit, bei größeren Läsionen auch bezüglich Rumpfkontrolle und Handfunktion beeinträchtigt. Dies schränkt meist eine normalen Teilnahme am Leben (Schulbesuch, Berufsleben, Hobbies, etc...) stark ein.

Eine leichte PVL ist meist parieto-occipital, subkortikal lokalisiert. Bei größerer Ausdehnung, die dann weiter nach vorne reicht, kann auch die Pyramidenbahn mitbetroffen sein, dies bedingt die spastische Bewegungsstörung. Eine ausgedehnte PVL geht mit periventrikulärem Marklagerverlust einher und kann im

parieto-occipitalen Bereich die Sehstrahlung deutlich betreffen und so zu einer Einschränkung der Sehfähigkeit bis zur cerebralen Blindheit führen.

Kindern mit kleiner PVL haben zwar auf Grund der weiter kranial gelegenen Läsion keine Sehstörung, die durch Beteiligung der tiefer gelegenen Sehstrahlung zustande kommt, es gibt jedoch Hinweise auf eine Störung der visuellen Wahrnehmung, was eine Störung der visuellen Verarbeitung impliziert.

Die Untersuchung der o.g. Behinderungen erfolgt in der Regel anhand einer differenzierten neurologischen Untersuchung (incl. funktionellen Tests), sowie mit neuropsychologischen Tests.

Bei einer leichten PVL mit milder symmetrischer neurologischer Symptomatik (Diplegie ohne geistige Retardierung) bestehen meist bilaterale parieto-occipitalen Läsionen ohne kortikale Beteiligung. Dadurch ist es möglich durch Untersuchungen bei ehemaligen Frühgeborenen den Einfluss von subkortikalen Läsionen auf die Entwicklung bestimmter Fähigkeiten (neuromotorisch/ neuropsychologisch) zu untersuchen.

Aufgrund der typischen parieto-occipitalen Lokalisation liegt es nahe sich mit Fragestellungen zur Motorik (Pyramidenbahn) und zur visuellen Wahrnehmung (Nähe zur primären und sekundären Sehrinde und zum dorsalen pathway) zu beschäftigen.

Eine Fragestellungen auf Grund der typischen Lokalisation der PVL und der bekannten neurologischen Symptomatik ist der Zusammenhang zwischen motorischer Funktion und Größe und Lokalisation der PVL im Bereich der Pyramidenbahn. Um diese Gehirnläsionen in Bezug auf Ausdehnung und Lage präzise zu charakterisieren, eignen sich am besten Kernspinaufnahmen des Gehirns, da dort sowohl narbige Veränderungen als auch Verluste von grauer und weißer Substanz am genauesten abgegrenzt und dargestellt werden können. Es kann mit den heutigen Methoden differenziert das Ausmaß der Schädigung der Pyramidenbahn in topographisch klar definierten Bereichen untersucht werden. Da innerhalb der Pyramidenbahn die Bereiche für die oberen und unteren Ex-

tremitäten topographisch different repräsentiert sind – die obere Extremität kortikal und innerhalb der inneren Kapsel mehr lateral, bzw. frontal als die untere Extremität, ist es möglich zu untersuchen, ob aus der Größe und Lokalisation der PVL auf dem MRI-Bild die neurologische Symptomatik (nur die untere Extremität oder auch die obere Extremität mit betroffen) abgelesen werden kann.

Bei ehemaligen Frühgeborenen mit PVL wurden weiterhin häufiger Probleme bei der visuellen Wahrnehmung beschrieben, ohne dass eine Schädigung der primären Sehbahn oder des visuellen Kortex und der für Verarbeitung visueller Information zuständigen Rindenareale vorliegt.

Diese Probleme im Bereich der intermediären visuellen Perzeption, der Sehverarbeitung, wären eine mögliche Erklärung für leichte, unspezifische neuropsychologische Minderleistungen, die man bei ehemaligen Frühgeborenen häufig beobachtet.

Es ist eine naheliegende These, dass diesen subkortikale Schäden, welche die sehverarbeitenden Bahnen betreffen, zu Grunde liegen. Dies lässt sich kaum mit den im klinischen Alltag und in den meisten Studien gebräuchlichen Sehtests, die schwerpunktmäßig die primäre Sehbahn überprüfen (z.B. Visus-Tests, Stereopsie-Tests) oder mit Standard-Tests aus der Psychometrie (z.B. IQ-Tests, Figuren nachzeichnen) überprüfen.

Es liegt nahe einen Test zu verwenden, welcher Fähigkeiten überprüft, für welche vermutet werden kann, dass sie durch eine parieto-occipitale PVL beeinträchtigt werden und welcher eine relativ feine Abstufung der Einschränkung der Wahrnehmungsfähigkeit erlaubt (s.u.). Unser Gehirn ist sehr gut an die Wahrnehmung biologischer Bewegung angepasst. Es ist in der Lage aus wenigen, sich in einem bestimmten Muster bewegendem Punkten z.B. einen sich bewegendem Menschen oder einen fliegenden Vogel zu rekonstruieren. Eine Fähigkeit, die auch schon kleine Kinder besitzen (Pavlova, Krageloh-Mann et al. 2001), und eine sehr spezifische visuo-perceptive Leistung des Gehirns darstellt, die wenig höhere intellektuelle Entwicklung erfordert. Dies macht die Verwendung von biologischer Bewegung für die Untersuchung intermediärer visueller Perzeption interessant.

In MEG Untersuchungen gibt es Hinweise, dass die Wahrnehmung biologischer Bewegung neben occipitalen und temporalen Bereichen (dorsal pathway) auch parietale Bereiche involviert. Die entsprechenden Bahnen müssten durch das auch schon von einer kleinen PVL betroffene Gebiet durchziehen und somit die Wahrnehmung biologischer Bewegung bei Frühgeborenen mit PVL beeinträchtigt sein.

Daher ist es möglich mit einer Untersuchung der visuellen Wahrnehmung biologischer Bewegung bei ehemaligen Frühgeborenen mit parieto-occipitaler PVL zwei Aspekte zu untersuchen. Zum einen kann man überprüfen, ob eine Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung biologischer Bewegung bei diesen Kindern vorliegt, die möglicherweise eine weitere Erklärung für leichte neuropsychologische Defizite darstellt. Zum anderen ist möglich weitere Hinweise auf die an der Wahrnehmung biologischer Bewegung beteiligten Gehirnareale zu erhalten.

1.1 Überblick über die aktuelle Literatur

1.1.1 Frühgeborene

Frühgeburlichkeit ist definiert als Lebendgeburt vor der 37. SSW.

1996 kamen in den USA 9,7% aller Neugeborenen als Frühgeborene zur Welt. Die ethnische Herkunft spielt laut dem Center of Disease Control and Prevention (CDC) bezüglich des Risikos für Einlings-Frühgeburten eine erhebliche Rolle. So haben z.B. schwarze Neugeborene ein zweifach erhöhtes Risiko als Frühgeburt auf die Welt zu kommen als weiße "non-Hispanics" (16,3% versus 8,1%). Ebenso ist ein niedriger sozioökonomischer Hintergrund mit vermehrten Frühgeburten assoziiert (Ahern, Pickett et al. 2003; Blackmore-Prince, Kiecke et al. 1999).

Die Probleme und Erkrankungen sowie die Mortalität während der Peri- und Neonatalzeit als auch das spätere Outcome werden stark vom Gestationsalter und vom Geburtsgewicht, sowie von der Ursache für die Frühgeburlichkeit, beeinflusst.

Als "Low birth weight children" (LBW) werden Kinder mit einem Geburtsgewicht < 2500 g bezeichnet (USA: 7.5 % der lebendgeborenen Neugeborenen). Als "Very low birth weight children" (VLBW) werden Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g bezeichnet (USA: 1.4% der lebendgeborenen Neugeborenen). Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1000 g werden als "Extremely low birth weight children" (ELBW) definiert.

Ca. 70% der LBW und annähernd 100% der VLBW Kinder kommen vor der 36. SSW auf die Welt.

In über 50% der Todesfälle in der Neonatalzeit und in über 50% der behinderten Kinder findet man ein Geburtsgewicht unter 1500g.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist ebenfalls eng mit dem Geburtsgewicht (GG) assoziiert, so überleben ca. 20% der Kinder mit einem GG zwischen 500 und 600g und 85-99% der Kinder mit einem GG zwischen 1250 und 1500g (Zahlen aus den USA von 1997, Nelson Textbook of Pediatrics (Behrman, Kliegman et al. 2000)).

Bei bestimmten Krankheitsbildern oder wenn eine intrauterine Mangelversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen vorlag kann das Kind hypotroph also zu klein für das Gestationsalter sein (small for date).

Frühgeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht haben ein vielfach höheres Risiko sich nicht normal zu entwickeln – häufig aufgrund von Gehirnläsionen (Greene 2002; Olsen, Paakko et al. 1997; Wood, Marlow et al. 2000).

1.1.1.1 Typische Gehirnläsionen der Frühgeborenen - PVL

Ein häufig betroffenes Organsystem mit großer Auswirkung auf die spätere Entwicklung des Kindes ist das zentrale Nervensystem.

Bei Ultraschall- und Kernspinuntersuchungen des Gehirns kann man unter anderem folgende Befunde erheben: Intraventrikuläre/ intracerebrale Blutung, zerebelläre Atrophie, Hydrozephalus (z.T. posthämorrhagisch), Zustand nach globaler Hypoxie mit globaler Atrophie und, als wahrscheinlich wichtigsten und typischsten Befund bei Frühgeborenen, die zwischen der 26. und 34. SSW geboren werden, die PVL (Krageloh-Mann, Petersen et al. 1995; Okumura, Hayakawa et al. 1997; Grunnet 1979).

Sie ist gekennzeichnet durch periventrikulären Verlust der weißen Substanz mit dadurch erweiterten inneren Liquorräumen, ggf. zystischen Läsionen und Gliose.

Die PVL kann hauptsächlich parieto-occipital oder global vorhanden sein, es können je nach Lage und Größe die kortiko-spinalen Bahnen, die Sehbahn oder- im Falle einer globalen/frontalen PVL- die kognitiv verarbeitenden Bahnen geschädigt werden.

Seltener ist eine PVL so groß, dass sie bis in kortikale Bereiche reicht.

1.1.1.1.1 Ursachen der PVL / Pathophysiologie

Zum jetzigen Zeitpunkt geht man davon aus, dass viele verschiedene Faktoren eine Rolle bei der Entstehung der PVL spielen. Diskutiert werden z.B. der oxidative Stress dem alle Kinder unter der Geburt ausgesetzt sind, prä-, peri- und postnatale Entzündungsreaktionen, die Unreife des sich entwickelnden Nervensystems und die Unreife der cerebralen Gefäßversorgung, v.a. periventrikulär. Dadurch ist das Risiko ischämischer Episoden erhöht. Dabei kommt es dann zur Bildung freier Radikale, die wiederum die Vorstufen der myelinisierenden Zellen schädigen können, welche für die Ausbildung funktionierender Nervenzellen und deren Verknüpfungen untereinander von entscheidender Bedeutung sind (Grinspan, Coulalaglou et al. 1998; Lou, Lassen et al. 1979; Lou, Skov et al. 1979; Robles, Palomino et al. 2001; Takashima and Tanaka 1978; Takashima, Armstrong et al. 1978).

1.1.1.1.2 Diagnostik der PVL

Die periventrikuläre Leukomalazie ist eine radiologische Diagnose. Die Diagnose einer PVL in der Peri- / Neonatalzeit wird häufig mittels Ultraschall gestellt. Im Ultraschall werden Echogenitätsveränderungen periventrikulär im Sinne einer hyperechogenität und zystische Veränderungen beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich aus den beobachteten Ultraschallbefunden bleibende Läsionen entwickeln und klinische Symptome auftreten erhöht sich bei starken Veränderungen und bei über längere Zeit (mehrere Wochen) persistierenden Ultraschallauffälligkeiten (Hashimoto, Hasegawa et al. 2001). Ein unauffälliger neonataler Ultraschallbefund des Schädels schließt aber die Entwicklung einer PVL nicht aus. Bozzao et al. beschrieben dass diffusionsgewichtete MRI-Aufnahmen und Iwata et. al. dass FLAIR Sequenzen auch schon zu

einem frühen Zeitpunkt gute Hinweise auf das Vorliegen einer PVL geben können (Bozzao, Di et al. 2003; Iwata, Iwata et al. 2004).

Diagnostik nach dem 1./2. Lebensjahr:

Im CT finden sich umschriebene Gebiete mit geringerer Dichte (low density) vor allem im Zentrum semiovale, unregelmäßige Begrenzungen der Ventrikelwand, vergrößerte Ventrikel und punktförmige Bereiche mit geringerer Dichte in der periventrikulären weißen Substanz. Das CT eignet sich aber weniger gut für die Diagnosestellung einer PVL, da die Läsionen weniger gut abgegrenzt werden können (Hashimoto, Hasegawa et al. 2001; Okumura, Hayakawa et al. 1994).

Diagnostisch eignet sich am Besten das MRI für die Diagnose und die genaue Beschreibung der Lokalisation und Ausdehnung der einer PVL. Es zeigen sich dort auch die besten Korrelationen zwischen neuroradiologischen Befunden und der motorischen und zu einem gewissen Grad kognitiven Entwicklung im frühen Kindesalter. Durch die gute räumliche Auflösung und die unterschiedlichen Analysemöglichkeiten eignet es sich auch am Besten zur Ursachenabklärung bei Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung. Allerdings muss nicht jeder auffällige MRI-Befund auch gleichzeitig mit einer auffälligen neurologischen Entwicklung einhergehen (Rushe, Rifkin et al. 2001).

Die Diagnose einer PVL kann gestellt werden, wenn sich im MRI periventrikuläre Hyperintensitäten auf T2 gewichteten Aufnahmen, die als Gliose interpretiert werden, vergrößerte Seitenventrikel durch Verlust weißer Substanz und, je nach Quelle, unregelmäßige Begrenzungen der Seitenventrikel, finden lassen (De Vries, Connell et al. 1987; Roelants-van, Groenendaal et al. 2001; De Vries, Connell et al. 1987; Valkama, Paakko et al. 2000; Eken, de Vries et al. 1996; Murgu, Avni et al. 1999; Chen, Shen et al. 1995; Hashimoto, Hasegawa et al. 2001; Russ and Hand 2004; Krageloh-Mann, Toft et al. 1999).

1.1.1.2 Outcome der Frühgeborenen mit PVL

Prognostische Aussagen über das Outcome des einzelnen Frühgeborenen zu einem frühen Zeitpunkt zu machen ist trotz immer differenzierterer diagnostischer Möglichkeiten bis heute nur sehr bedingt möglich, da immer noch nicht ganz verstanden ist, in wie weit neurologische und neuropsychologische Befunde mit morphologischen Befunden korrelieren und welche Schädigung in welchem Ausmaß durch das unreife Gehirn kompensiert werden kann.

Frühe klinisch-neurologische Zeichen für eine PVL können eine verzögerte motorische Entwicklung, Persistenz von Pyramidenbahnzeichen, spastische Bewegungsmuster oder athetotische Bewegungen, sowie visuelle Probleme sein. Bei einer bilateralen Schädigung der motorischen Bahnen kommt es zur beidseitigen beinbetonten spastischen CP (ca. 14% der überlebenden Frühgeborenen (Burguet, Monnet et al. 2000)). Eine isolierte geistige Behinderung ohne motorische Symptome ist selten.

Hemiparesen findet man vor allem nach perinatalen Hirnblutungen. Da sich sowohl die Pathogenese als auch das Outcome von durch Blutung entstandenen Läsionen deutlich von denen der PVL unterscheidet wird hier nicht weiter auf rein blutungsbedingte Läsionen eingegangen.

Die Behinderungen, die im Rahmen einer PVL auftreten können, können unterteilt werden in sogenannte Major disabilities (z.B. CP, mentale Retardierung) und Minor disabilities (z.B. Aufmerksamkeitsdefizit mit oder ohne Hyperaktivität (AD(H)D), Teilleistungsschwächen, die unter anderem sprachliche, mathematische und visuell-konstruktive Fähigkeiten betreffen können) und Visuelle Probleme (z.B. Blindheit durch zentrale oder periphere Schäden, Visuseinschränkungen, Retinopathy of the preterm (ROP)) .

Ein Problem ist, dass Kinder mit PVL, die nur "minor disabilities" haben, nicht unbedingt als solche erkannt werden, da die definitive Diagnosestellung einer PVL nur anhand von MRI Bildern möglich ist und ein Zusammenhang zwischen

z.B. leichten Lernbehinderungen, sofern diese überhaupt einer Diagnostik unterzogen werden, und einer möglichen Hirnläsion nicht unbedingt hergestellt wird.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer PVL wurden eine längere Beatmungsdauer sowie eine erniedrigte Sauerstoffversorgung des Gehirns beschrieben (Krageloh-Mann, Toft et al. 1999; Sinha, D'Souza et al. 1990). Ein weiterer Risikofaktor v.a. für die Entwicklung einer CP scheint das Vorliegen einer Chorioamnionitis bei Geburt zu sein (Fung, Bawden et al. 2003). Die Apgar-Werte und sowie der Nabelschnur-pH eignen sich nicht um eine spätere Beeinträchtigung des Kindes vorherzusagen. Das Geburtsgewicht scheint ebenfalls nicht der entscheidende Faktor für das Outcome zu sein, wie in diversen Studien (McGrath and Sullivan 2002; Waber and McCormick 1995) gezeigt wurde, wobei ELBW Kinder im Vergleich zu LBW und normalgewichtigen Kindern in vielen Aufgaben etwas schlechtere Ergebnisse zeigen. Dies kann allerdings auch mit dem höheren Risiko für Folgeerkrankungen bei einem häufig niedrigerem Gestationsalter (GA) bei niedrigerem Gewicht zusammen hängen. Weitere das Outcome beeinflussende Faktoren, die diskutiert werden, sind Medikamente, die im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes "Frühgeburtlichkeit" notwendig sind.

Das Problem in Bezug auf die Interpretation und Verallgemeinerung der zu diesem Thema vorliegenden Studienergebnisse sind die uneinheitlichen Patientenkollektive und die Verschiedenheit der Tests, die meist Teilgebiete der kognitiven, motorischen und visuellen Fähigkeiten testen und z.T. stark von der geistigen Entwicklung der Kind abhängig sind. Eine große Einschränkung bezüglich der Vergleichbarkeit ist, dass die Gruppeneinteilungen häufiger auf Grund der neurologischen Symptomatik und nicht auf Grund von MRI Befunden erfolgt. Dadurch ist nicht sicher, ob es in der Kontrollgruppe nicht doch Kinder mit Hirnläsionen gibt. Auch kann so nicht die Ausprägung und Lokalisation der Hirnläsion mit in die Beurteilung der Ergebnisse mit einbezogen werden, was vor allem für differenzierte Fragen zur Prognose relevant wäre.

1.1.1.2.1 Kognitive Entwicklung bei Frühgeborenen mit PVL

Das Outcome der Frühgeborenen in Bezug auf die kognitive Entwicklung ist ein wichtiges Thema, da sich hier die Zukunft des Kindes entscheidet. Insgesamt gibt es wenig Studien, die sich mit dem kognitiven Outcome gerade älterer Frühgeborener beschäftigen. Follow-up Studien, welche die Kinder nur bis an das Ende des Kleinkindalters untersuchen haben den Nachteil dass sich aus der neuro-motorischen Entwicklung nicht unbedingt auch die neuropsychologische Entwicklung ableiten lässt. So können trotz normaler neurologischer Entwicklung später spezifische Lernschwächen auftreten, die sich im Alter von 2-3 Jahren noch nicht feststellen lassen, da das Spektrum des zu Lernenden sich im Laufe der Entwicklung ändert. So haben Roth, Baudin et al berichtet, dass sich bei einer Untersuchung extremer Frühgeborener in einer unkontrollierten Studie eine vollständige Wandlung der Werte, die im 4 Lebensjahr gewonnen wurden, vollzog - nämlich schlechtere Werte im Verbalteil und bessere Werte im Handlungsteil (McCarthy scales) in bessere Werte im Verbalteil und schlechtere im Handlungsteil des WISC-R im Alter von 8 Jahren (Roth, Baudin et al. 1994). O'Brien et al fanden im weiteren Verlauf der follow-up Studie sogar eine Verschlechterung der Neuropsychologie bei 14/15 - jährigen im Vergleich zur Voruntersuchung im Alter von 8 Jahren (O'Brien, Roth et al. 2004).

Die Daten zum IQ bei ehemaligen Frühgeborenen sind uneinheitlich. In den meisten Studien zu diesem Thema wird berichtet, dass sehr frühgeborene Kinder IQ- Werte haben, die bis zu 10 Punkte unter denen der Kontrollen liegen. Häufig finden sich Lernstörungen/ Teilleistungsstörungen, die sich besser durch spezifische Tests (z.B. Wisconsin Card Sorting Test , verbal fluency, Trial Making Test , Form A and Form B Developmental Test of Visual-Motor Integration, Connors' Teacher Rating Scale for ADHD), als durch globale Intelligenztests erfassen lassen.

Trotzdem zeigen diverse Studien zum IQ von ehemaligen Frühgeborenen zeigen eher eine Minderung der globalen Intelligenz, als spezifische Defizite (Mortensen, Olsen et al. 2003; Mortensen, Andresen et al. 2003; Wolke, Ratschinski et al. 1994; Saigal, Szatmari et al. 1991; Teplin, Bruchinal et al. 1991; Halsey, Collin et al. 1993; Hack, Taylor et al. 1994; Whitfield, Eckstein Grunau et al. 1997; Botting, Powls et al. 1998; Wolke and Meyer 1999). Oft wurde ein höherer Verbal-IQ im Vergleich zum Handlungs-IQ gefunden (Yliherva, Olsen et al. 2000). In manchen Studien lies sich eine Tendenz zu schlechteren Ergebnissen bei Jungen ablesen (Aylward 2002).

Krägeloh et al. (1999) fanden in Ihrer Studie, dass eine schwere geistige Retardierung entweder mit großen bilateralen Verlusten weißer Substanz oder cerebellärer Atrophie einhergingen. Einseitigen Läsionen führten nicht zu mentaler Retardierung. Sie fanden des weiteren keine Unterschiede bezüglich des IQ zwischen Frühgeborenen ohne und mit leichten MRI – Veränderungen, aber signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen und Kontrollen, v.a. bezüglich Problemlösungsfähigkeiten, angeeignetem Wissen und sprachlichen Fähigkeiten. Es ließen sich keine Unterschiede bezüglich spezifischerer Fähigkeiten wie Gedächtnis, visuelle Wahrnehmung und visuokonstruktiven Fähigkeiten finden (Krageloh-Mann, Toft et al. 1999).

Es gibt deutliche Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen IQ- Ergebnissen (Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ) und Kortex Volumen (im MRI) im Bereich des sensomotorischen- und midtemporalen Kortex (Peterson, Vohr et al. 2000; Peterson 2003; Peterson, Anderson et al. 2003). Interessanterweise fanden Rushe at al. im Rahmen einer Untersuchung ehemaliger Frühgeborener mit und ohne Hirnläsionen (im MRI) in Bezug auf die kognitive Entwicklung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wahrnehmung, visuo-motorische und exekutive Funktionen Werte im Normbereich ohne einen signifikanten Unterschied zu gleichaltrigen Reifgeborenen Kindern (Rushe, Rifkin et al. 2001). Allerdings lassen sich im Gegensatz zu motorischen Behinderungen nur schwer klare Korrelationen zwischen leichten kognitiven Defiziten und Hirnläsionen finden

(Krageloh-Mann 2002). Einzig für ein reduziertes cerebelläres Volumen ließ sich eine Korrelation mit schlechteren Ergebnissen in neuropsychologischen Tests finden (Krageloh-Mann, Toft et al. 1999).

Es ist allerdings schwierig im Einzelfall schädigende Faktoren auszumachen (Teplin, Bruchinal et al. 1991; Hack and Fanaroff 1999).

Grunau fand im Rahmen einer follow-up Studie, dass ELBW Kinder ein deutlich erhöhtes Risiko (65% im Vergleich zu 13% in der Reifgeborenen Kontrollgruppe) haben Lernstörungen zu entwickeln (Grunau 2002). Hypotrophie und kleiner Kopfumfang wurden ebenfalls mehrfach als Risikofaktoren beschrieben (Wolke and Meyer 1999; Botting, Powls et al. 1998; Lagercrantz 1997). Ein vermindertes postnatales Wachstum (Größe, Kopfumfang) im Vergleich zu Reifgeborenen fand sich auch bei ehemaligen Frühgeborenen im Schulkindalter und war mit einer schlechteren motorischen und kognitiven Entwicklung assoziiert (Cooke and Foulder-Hughes 2003). Die am häufigsten betroffenen Gebiete waren das Schreiben (Output), dann das Rechnen und dann das Lesen. Bei Reifgeborenen zeigten sich im Vergleich dazu nur Schwächen im Bereich der verbalen Fähigkeiten. Die Probleme mit dem Rechnen und Lesen wurden vor allem durch Schwächen im Bereich der visuell-räumlichen und visuo-motorischen Fähigkeiten in Kombination mit verbalen Funktionen erklärt.

Diese Ergebnisse spiegeln sich zum Teil auch in einer Metaanalyse zum Outcome ehemaliger Frühgeborener bezüglich Verhalten und kognitiver Entwicklung wieder. Dort zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen mit schlechteren Werten bezüglich der kognitiven Entwicklung und einem vermehrten Auftreten von AD(H)D bei ehemaligen Frühgeborenen abhängig vom Geburtsgewicht und Gestationsalter (Bhutta, Cleves et al. 2002).

Luoma, Herrgard et al. haben eine Assoziation einer hohen postnatalen Morbidität zu insbesondere einem niedrigen Handlungs- IQ gefunden. Sie vermuten, dass dies ein Zeichen für die Störung verschiedener Mechanismen, welche die

Entwicklung sprachlicher und "praktischer" Fähigkeiten beeinflussen, ist. Außerdem vermuten sie, dass dies durch Läsionen in Gebieten, die das Handeln betreffen, verursacht wurde (Luoma, Herrgard et al. 1998).

Eine relevante Korrelation zwischen kognitiver Entwicklung und perinatalen Problemen wurde für die Beatmungsdauer und eine verlängerte Sauerstoffabhängigkeit sowie die Entwicklung einer broncho-pulmonalen Dysplasie gefunden (Yliherva, Olsen et al. 2000; Botting, Powls et al. 1998; Staudt, Niemann et al. 2000; Wood, Costeloe et al. 2005). In wie weit dies Faktoren sind, die ursächlich an der Entwicklung kognitiver Probleme beteiligt sind oder ob dies Faktoren sind, welche die Schwere der Erkrankung beschreiben und somit parallel auftretende Phänomene sind muss hier offen gelassen werden.

Des Weiteren hat soziale Status hat einen unabhängigen Einfluss auf die IQ-Ergebnisse (Cohen and Parmelee 1983; Saigal, Szatmari et al. 1991; Hack, Taylor et al. 1994; Wolke and Meyer 1999). Vor allem die mütterliche Bildung scheint einen großen Einfluss zu haben (Ment, Vohr et al. 2003).

Zu diesen Ergebnissen passt die Studie von Kelleher et al (1993), der das soziale Umfeld in dem Kinder aufwachsen als einen wichtigen Risikofaktor für eine gestörte körperliche (Gedeihstörung) und damit einhergehend retardierte kognitive Entwicklung beschrieben hat (Kelleher, Casey et al. 1993).

Nachteil der meisten dieser Studien ist dass kein Schädel-MRI durchgeführt wurde um zu überprüfen ob die Ursache z.B. für ein retardiertes Kopfwachstum eine Hirnläsion sein könnte und damit mit einer neurologischen Ursache für eine retardierte Entwicklung einher geht.

Einen positiven Einfluss auf die neurologische und psychomotorische Entwicklung schein ein intensives Frühförderungs-/ -rehabilitationsprogramm zu haben, wobei dadurch zwar das Outcome verbessert aber trotzdem v.a. bezüglich der visuo-motorischen Integration keine Werte wie bei Reifgeborenen erreicht werden können (Pisaturo, Contegno et al. 1990).

1.1.1.2.2 Motorische Entwicklung von Frühgeborenen mit PVL

Eine PVL äußert sich häufig primär im frühen Kleinkindalter als motorische Entwicklungsverzögerung, die entweder im Fall einer leichteren Schädigung wieder aufgeholt werden kann, oder, im Fall einer ausgeprägteren Schädigung v.a. der motorischen Bahnen, als spastische Cerebralparese (Di- oder Tetraplegie) auch nach dem Kleinkindalter persistiert.

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer neuromotorischen Schädigung entsprechen denen die für das allgemeine Outcome beschrieben wurden. Die sozialen Faktoren scheinen einen geringeren Einfluss auf die motorische als auf die kognitive Entwicklung zu haben. Relevante Einflussfaktoren scheinen schwere perinatale Erkrankungen und ein längerer Gebrauch von Steroiden postnatal, sowie das Geschlecht (Jungen > Mädchen) zu sein (Wood, Costeloe et al. 2005).

Auf Grund der Lokalisation der PVL ist bei einer kleinen Schädigung meist nur die untere Extremität betroffen. Je größer die Läsion, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass auch die Hand-/ Armmotorik mit betroffen ist. Auf Grund der Pathogenese findet man im Gegensatz zu reinen Hirnblutungen so gut wie nie eine alleinige Beeinträchtigung der Handfunktion. Da die Genese der PVL am ehesten hypoxisch-entzündlich ist finden sich meist symmetrische Läsionen und dementsprechend ein Schädigungsmuster ohne ausgeprägte Seitenbetonung.

1.1.1.2.2.1 Cerebralparese

Unter einer spastischen Cerebralparese versteht man eine chronische, nicht durch eine progrediente Krankheit verursachte, zerebrale Erkrankung, die im frühen Kindesalter auftritt und durch ein abnormales Bewegungsmuster und eine pathologische Haltung gekennzeichnet ist.

Es werden 3 Subtypen entsprechend der im Vordergrund stehenden Bewegungsstörung unterschieden. (Reference and Training Manual of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE))

1. Spastische Cerebralparese

Erhöhter Muskeltonus, pathologische/ gesteigerte Reflexe, Pyramidenbahnzeichen, z.B. positiver Babinski

2. Dyskinetische Cerebralparese

Unwillkürliche, unkontrollierte, wiederholte, manchmal auch stereotype Bewegungen, Überwiegen von primitiven Reflexmustern, variierender Muskeltonus

3. Ataktische Cerebralparese

Verlust geordneter muskulärer Koordination, mit der Folge abnormaler Kraft, Rhythmus und Genauigkeit der Bewegungen

Allerdings zeigen Kinder mit einer PVL nicht unbedingt offensichtliche Zeichen einer CP. So bedarf es unter Umständen gezielter Tests um bei sonst neurologisch unauffälligen Kindern Defizite in der Grob- und Feinmotorik zu diagnostizieren, die durch eine PVL bedingt sind (Skranes, Vik et al. 1997).

1.1.1.2.2 Neuroradiologische Befunde und motorische Entwicklung

Durch die immer differenziertere Bildgebung wird es möglich immer genauere Korrelationen zwischen dem Ort der Hirnläsion und der entsprechenden neurologischen Symptomatik zu berechnen.

So fand sich z.B. bei Kindern mit extrapyramidalen Symptomatik (vorwiegend Reifgeborene Kinder) in einer Studie von Gururaj in 80% der Fälle eine Schädigung der Basalganglien (Gururaj, Sztriha et al. 2002).

Bei der spastischen CP wird in vielen Studien davon ausgegangen, dass die Entwicklung dieser vor allem durch eine Schädigung der kortiko-spinalen Bahnen im Bereich der periventrikulären weißen Substanz verursacht wird (Flodmark, Roland et al. 1987; Goto, Ota et al. 1994; Krageloh-Mann, Toft et al. 1999). Der Verlauf der Pyramidenbahn und die Ergebnisse bei Hemiparetischen Kindern mit PVL sprechen dafür (Thomas, Eyssen et al. 2005). Crawford und Hobbs stellten allerdings den Zusammenhang zwischen einer direkten Schädigung der Pyramidenbahn und einer spastischen CP auf Grund des Abstands der Pyramidenbahn von den Ventrikeln in Frage (Crawford and Hobbs 1994). Hoon et al fanden in ihrer Arbeit an zwei tetraplegischen Kindern im Vergleich zu den Kontrollen einen Unterschied vorwiegend posterior zur kortiko-spinalen Bahn und postulierten eine Schädigung auch der Wege außerhalb der Pyramidenbahn als Ursache für die spastische Bewegungsstörung. Allerdings berichten sie über einen Substanzverlust in der Capsula interna durch welche ja die kortiko-spinalen Bahnen ziehen und relativierten ihre Daten als möglicherweise nur für einen Teil der Kinder geltend (Hoon, Lawrie et al. 2002). Ermöglicht wird eine genauere Untersuchung der Ursache für eine spastische Bewegungsstörung und Lokalisation der Schädigung bei Kindern vor allem durch die "Gehirnarchitektur". Im Bereich des Kortex aber auch im Bereich der Capsula interna besteht eine Somatotopie. (Siehe Abbildung 1)

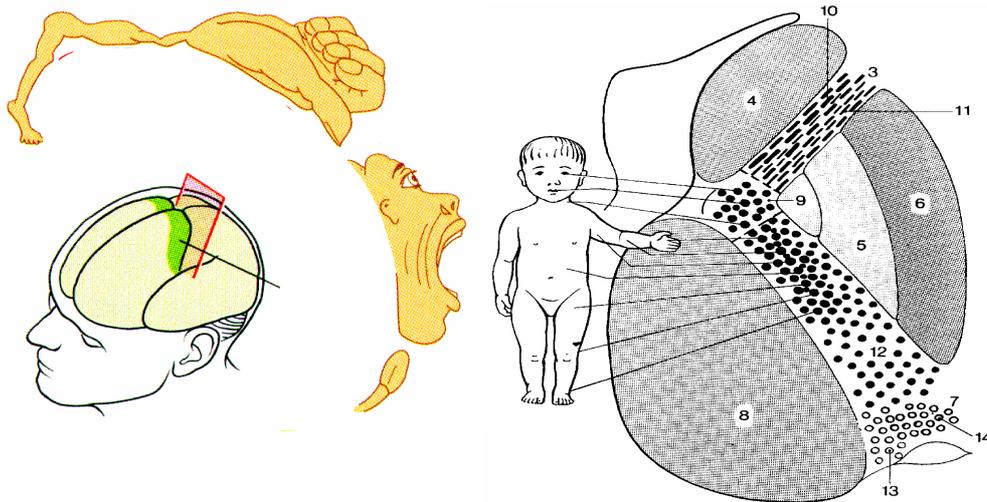


ABBILDUNG 1 SOMATOTOPIE PRIMÄRER MOTORISCHER KORTEX UND CAPSULA INTERNA

Die Abbildungen zeigen die somatotopische Repräsentation der Einzelnen Körperteile im Bereich des motorischen Kortex und der Capsula interna wobei die Beine und Rumpf im Bereich des Kortex medial, die Arme und das Gesicht lateral erpräsentiert sind. Im Bereich der Capsula interna finden sich die corticospinalen Bahnen im hinteren Schenkel (crus posterior, 12). Die Fasern für die Innervation der Beine liegen hier weiter dorsal, die für die Arme weiter frontal.

Auf Grund des angenommenen Verlaufs der corticospinalen Bahnen lässt sich herleiten warum bei einer kleinen fast ausschließlich parieto-occipitalen Schädigung der weißen Substanz im Rahmen der PVL vor allem die Beine betroffen sind (Siehe Abbildung 1,2,3).

So laufen die Bahnen, welche für die Beininnervation zuständig sind nach heutigem Wissensstand medialer und posteriorer als die Bahnen für die Hand oder Gesichtsinervation. Da die PVL wenn sie klein ist vor allem im Centrum semi-ovale, parieto-occipital, ventrikelnah lokalisiert ist und wenn sie größer wird Gebiete lateralerer, frontaler und caudaler betrifft, sind daher die Arme, das Gesicht, frontale Steuerungsmechanismen oder auch das Sehen erst bei einer größeren PVL betroffen.

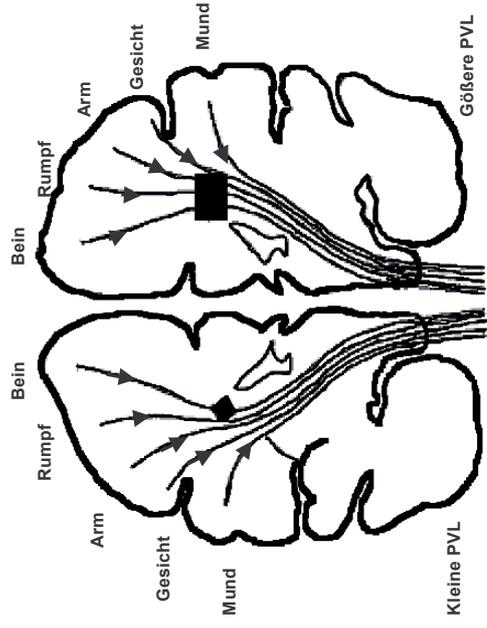
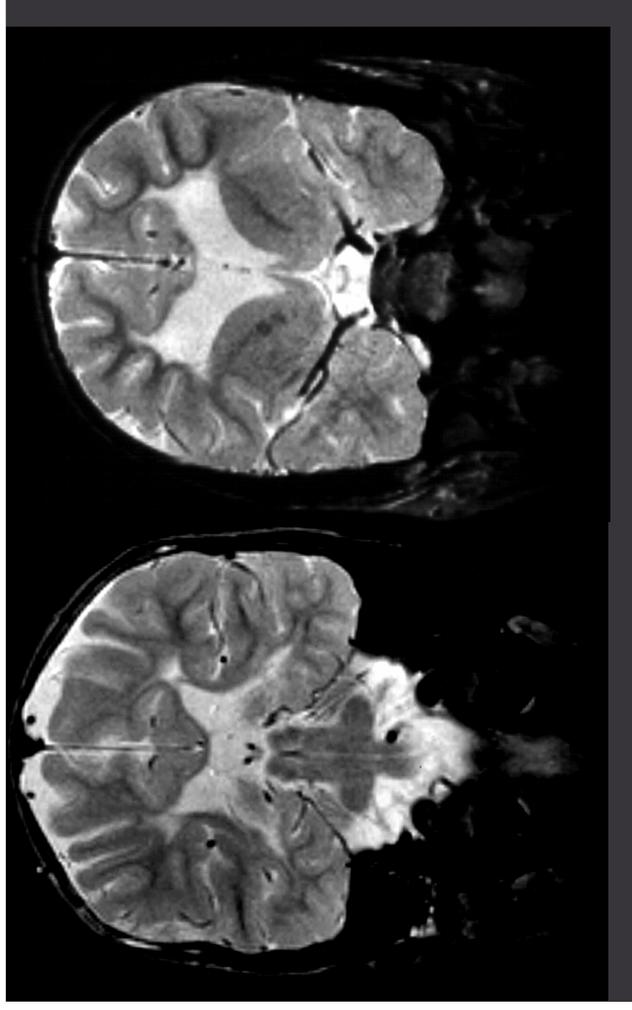


ABBILDUNG 2 MRI UND PYRAMIDENBAHN AUF CORONAREN SCHNITTEN

Die Abbildungen zeigen links ein Schema eines coronaren Schnittes rechts zwei MRI-Bilder, ebenfalls coronare Schritte. Auf dem Schema ist der Verlauf der Pyramidenbahn eingezeichnet. Man sieht die Nähe v.a. der Beine innervierenden Bahn zu den Seitenventrikeln. Die schwarze Raute und das schwarze Quadrat stehen jeweils für eine Schädigung der weißen Substanz durch die PVL. Das linke MRI Bild zeigt eine leichte PVL mit leicht vergrößerten Ventrikeln und Gliose (als weißliche Veränderungen) oberhalb der Seitenventrikel. Dieses Kind wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keine, oder nur eine geringe Armbeteiligung aufweisen. Auf dem rechten Bild ist eine größere PVL mit deutlich vergrößerten Ventrikeln und starkem Verlust weißer Substanz zu erkennen. Hier ist eine Armbeteiligung und insgesamt eine schwerere motorische Behinderung sehr wahrscheinlich. (Krageloh-Mann, Petersen et al. 1995)

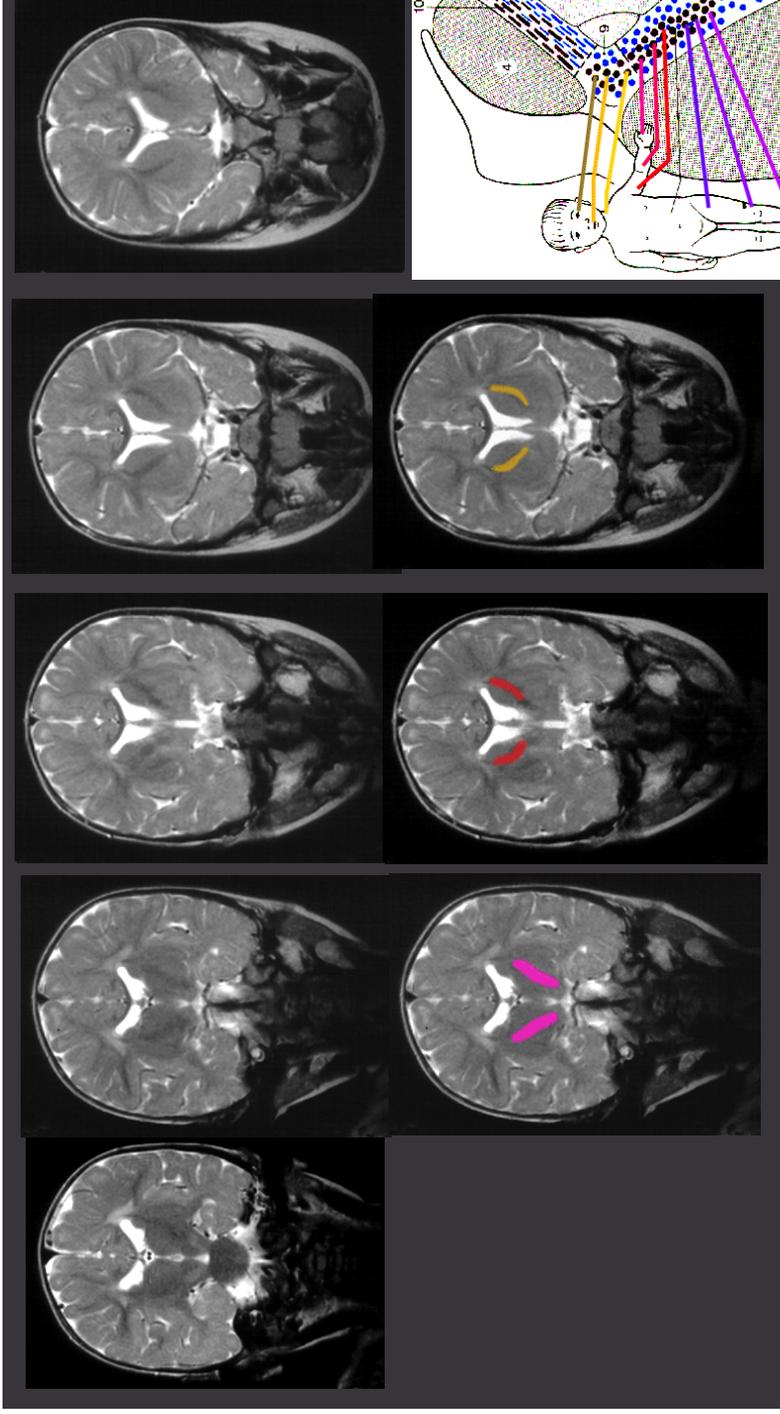


ABBILDUNG 3

CORONARE SCHNITTE IM BEREICH DER CAPSULA INTERNA

Coronare Schnitte von links nach rechts von weiter occipital nach weiter frontal

Auf den unteren Bildern ist jeweils die Pyramidenbahn farblich markiert wobei ersichtlich wird, dass je nach Schnittebene die Bahnen der Beinmotorik (links, pink), der Handmotorik (Mitte, rot) oder der Gesichtsmotorik (rechts, gelb) betroffen sind.

angeordnet.

Staudt et al entwickelten eine Methode anhand derer der Einfluß periventrikulärer Läsionen auf die kortiko-spinalen Bahnen bestimmt werden kann. (Staudt, Niemann et al. 2000). Mit dieser Methode konnte er bei Kindern (zum Grossteil Reifgeborene) mit kongenitaler Hemiparese eine deutliche Korrelation zwischen motorischen Ausfällen der oberen und unteren Extremität und der Lokalisation der Läsion im Bereich der Pyramidenbahn finden.

Für Frühgeborene mit bilateraler periventrikulärer Leukomalazie gibt es bisher keine solche Untersuchung. In wieweit sich diese Methode auch zur Bestimmung von Läsionen der Pyramidenbahn bei eben diesem Patientenkollektiv eignet und ob sich dort ebenfalls klare Korrelationen zwischen der Schädigung der Pyramidenbahn im Bereich der Capsula interna und dem motorischen Outcome zeigen lassen wird im Rahmen dieser Studie untersucht.

1.1.1.2.3 Visuelle Entwicklung der Frühgeborenen mit PVL

Das Sehvermögen von Frühgeborenen kann durch unterschiedliche Faktoren und auf unterschiedlichen Ebenen beeinträchtigt werden. Frühgeborene haben ein höheres Risiko für Refraktionsanomalien, manifestes Schielen, Veränderungen im Bereich des Fundus, v.a. durch die ROP, sowie zentrale Schäden im Bereich der Sehbahn als reifgeborene Kinder (O'Connor, Stephenson et al. 2002; Rudanko, Fellman et al. 2003). Dies kann sich z.B. in einer schlechteren Nah- und Fernsicht, Minderung der Kontrastsensitivität und Stereopsie, sowie Farbsehdefiziten, Einschränkungen des Gesichtsfeldes, visuellen Wahrnehmungsstörungen, also Beeinträchtigungen im Bereich der primären oder sekundären Sehbahn äußern (Dowdeswell, Slater et al. 1995; Fledelius 1996; Hard, Niklasson et al. 2000; Jongmans, Mercuri et al. 1996; Uggetti, Egitto et al. 1996; Jacobson and Dutton 2000).

Minderungen der visuellen Fähigkeiten werden allerdings weniger durch die Frühgeburtlichkeit selbst, als durch Folgeerkrankungen oder Gehirnläsionen verursacht (Cioni, Fazzi et al. 1997; McGrath and Sullivan 2002).

Die Risikofaktoren entsprechen denen für die Entwicklung anderer neurologischer Defizite (lange Beatmungsdauer, perinatale Infektionen, pulmonale Probleme (Rudanko, Fellman et al. 2003)) wobei für die Entwicklung einer ROP v.a. die Beatmung mit "zuviel" Sauerstoff als einer der Hauptfaktoren diskutiert wird.

Visuelle Defizite bei Frühgeborenen müssen nicht mit weiteren offensichtlichen major disabilities einhergehen, sondern treten oft unabhängig davon auf (Jongmans, Mercuri et al. 1996; Dowdeswell, Slater et al. 1995). So finden sich auch bei neurologisch sonst unauffälligen Kindern mit normalem kranialen Ultraschallbefund Beeinträchtigungen vor allem im Bereich der visuo-motorischen Fähigkeiten (Torrioli, Frisone et al. 2000). Ähnliches fanden Foreman et al (1997) bezüglich der visuellen Aufmerksamkeit und visuo-motorischen Koordination bei Frühgeborenen mit sonst unauffälliger motorischer und kognitiver Entwicklung (Foreman, Fielder et al. 1997).

Kivlin et al (1990) fanden Defizite in Bezug auf die visuelle Aufmerksamkeit bei Frühgeborenen v.a. bei Kindern mit Schädigungen im Bereich des ersten Motoneurons sowie bei mentaler Retardierung finden (Kivlin, Bodnar et al. 1990).

Des weiteren gibt es Studien, die zeigen, dass Schwierigkeiten im Bereich der visuellen Wahrnehmung und vor allem auch der Umsetzung des Wahrgenommenen in Motorik bei Frühgeborenen mit Diplegie nicht nur auf Defizite im Bereich des Sensoriums oder im Bereich der Feinmotorik beruhen, sondern auch auf Schwierigkeiten mit der Augenbewegung und antizipatorischen Kontrolle um Informationen zu Verarbeiten (Fedrizzi, Anderloni et al. 1998).

Bei Frühgeborenen mit PVL findet sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Größe der PVL und der Beeinträchtigung des Sehens. Je weiter die PVL nach occipital/ basal reicht, desto eher ist das Sehvermögen durch Schädigung der Sehstrahlung mit beeinträchtigt (Cioni, Fazzi et al. 1997). So kann eine

Schädigung der geniculostriatalen Bahnen durch eine PVL eine Ursache für eine Minderung des Sehvermögens sein (Krageloh-Mann, Hagberg et al. 1993; Krageloh-Mann, Petersen et al. 1995; Krageloh-Mann, Hagberg et al. 1995). Massive Sehstörungen aufgrund einer zentralen Schädigung bis hin zur zentralen Blindheit sind v.a. bei einer bis in die graue Substanz (v.a. occipital) reichenden Schädigung zu erwarten (Eken, van et al. 1994).

Zur Fragestellung in wie weit unterschiedliche Gehirnläsionen einen Einfluss auf die spezifischen Funktionen der visuellen Wahrnehmung haben, scheint vor allem bei Kindern mit PVL oder transienten periventriculären Echogenitätsveränderungen im neonatalen Ultraschall, weniger bei Frühgeborenen mit Hirnblutungen eine Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung aufzutreten (van, Stiers et al. 2000).

Interessant ist die Untersuchung von Goto et al., die Frühgeborenen mit Schwierigkeiten im Bereich der räumlichen Wahrnehmung eine Schmälerung der parietalen und/oder occipitalen weißen Substanz festgestellt haben (Goto, Ota et al. 1994). Koeda und Takeshita fanden, dass die Beeinträchtigung visuo-perzeptiver Fähigkeiten eng mit dem Volumen der peritrigonalen weißen Substanz parietal und occipital korreliert. (Koeda and Takeshita 1992) Sie stellten des weiteren die Behauptung auf, dass diese Beeinträchtigung der visuellen Wahrnehmung mit einer Beeinträchtigung des stereoskopischen Sehens zusammenhängt (Koeda 1994). Ebenso stellten sie fest, dass Frühgeborene mit CP überdurchschnittlich häufig eine konstruktive Dyspraxie zeigen (Koeda, Inoue et al. 1997; Koeda 1998). Isaacs, Edmonds et al. haben bei neurologisch und im konventionellen MRI unauffälligen ehemaligen Frühgeborenen mit Schwierigkeiten bei "line-orientation tasks" eine Verminderung der grauen Substanz und eine Zunahme der weißen Substanz im rechten ventralen extrastriatalen Kortex – nahe des Bereichs, der als wichtig für "line-orientation tasks" beschrieben wurde, gefunden (Isaacs, Edmonds et al. 2003). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es in der Literatur durchaus gute Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der visuellen Perzeption, Frühgeburtlichkeit und der Schädigung der parieto-occipitalen Region gibt.

Ein wichtiger allgemeiner Aspekt bei der Untersuchung von Fragestellungen zu psychomotorischen Problemen ist dass eine Beeinträchtigung des Sehens und der Sehverarbeitung immer die Ergebnisse aus z.B. einer IQ-Testung mitbeeinflusst, da viele Untertests ein unbeeinträchtigtes Sehen voraussetzen. Andererseits lassen sich mit Hilfe neuropsychologischer Tests spezifische Probleme der visuellen Verarbeitung überprüfen, wobei vor allem bei psychomotorischen Tests häufig gleichzeitig motorische und perzeptive Fähigkeiten überprüft werden und es daher schwierig sein kann zwischen visuell bedingten und motorisch bedingten Problemen zu unterscheiden, v.a. da häufig beides vorhanden ist (Aylward 2002).

1.1.2 Biologische Bewegung

Im Folgenden Abschnitt wird erklärt was man unter biologischer Bewegung versteht, die Entwicklung der Forschung kurz umrissen und dann ein Überblick über die zum jetzigen Zeitpunkt bekannten neuroanatomischen Grundlagen der Wahrnehmung biologischer Bewegung gegeben.

1.1.2.1 Was ist biologische Bewegung? – Historische Entwicklung der Forschung

Ein guter Überblick über die Entwicklung der Forschung über biologische Bewegung und deren Wahrnehmung kann bei Verville "Perceiving Human Locomotion: Priming Effects in direction discrimination", 2000 in Brain and Cognition, gefunden werden. (Verville 2000) Die Folgenden Ausführungen basieren vor allem auf dieser Veröffentlichung.

Die Beschäftigung mit der Bewegung von Lebewesen ist nicht neu. Schon Aristoteles hat ein Buch geschrieben, das den Titel trägt: "de Motu Animalum". Eine genau Betrachtung und künstliche Rekonstruktion/ Reproduktion von Bewegungsabläufen wurde aber erst durch die Entwicklung fotografischer Techniken im 19. Jahrhundert möglich. Eine wichtige Rolle hierbei spielten Edward Muybridge und Etienne-Jules Marey.

Marey hat Schauspielern schwarze, enge Anzüge angezogen, auf denen er im Bereich der Gelenke reflektierende Markierungen anbrachte. Er lies die Schauspieler in einem dunklen Raum Bewegungen durchführen, die er mit einer Kamera, bei der in regelmäßigen Abständen die Blende geöffnet wurde und die nur eine Fotoplatte enthielt, fotografierte. So konnte man auf einem Bild den Bewegungsablauf nachvollziehen.

Die Studien mit der "point-light walker" Technik, also einem laufenden Männchen, das aus Lichtpunkten besteht, beschäftigten sich lange Zeit nur mit der Produktion von Bewegung.

Erst Johansson verwendete die "point-light" Methode um damit die visuelle Wahrnehmung biologischer Bewegung zu erforschen. Er brachte kleine Licht emittierende Punkte oder lichtreflektierende Flecken auf den Körpern von sich bewegenden Schauspielern an und filmte sie dann so, dass nur die Punkte für den Beobachter sichtbar waren.(Johansson 1974; Johansson 1975)

Bei seinen Studien fand er heraus, dass eine statische Abbildungen des Stimulus mehr den Eindruck von wahllos abgebildeten Punkten als den eines Menschen vermittelt. Sobald sich die Lichter aber bewegen verarbeitet unser visuelles System diese Punkte zu einer menschlichen Figur, deren Tätigkeit (laufen, rennen, sich setzen,...) gut erkannt werden kann.

Seit diesen ersten Studien sind viele weitere Erkenntnisse gewonnen worden. So kann diese sich bewegende "point-light figure" Informationen über die Bekanntheit (Beardsworth 1981; Cutting and Kozlowski 1977), Geschlecht, (Barclay, Cutting et al. 1978; Cutting, Proffitt et al. 1978; Kozlovski and Cutting 1978; Mather and Murdoch 1994; Runeson and Frykholm 1983) Persönlichkeit/ Charaktereigenschaften (Frable 1987), Alter (Montepare and Zebrowitz-McArthur 1988) und emotionalen Zustand (Dittrich, Troscianko et al. 1996; Montepare, Goldstein et al. 1987; Walk and Homan 1984) vermitteln.

Es kann sowohl die Art der Bewegung, welche die "point-light figure" vollführt (tanzen, malen, laufen...), als auch die Kraft mit der diese Bewegung (hochheben/schieben/ werfen eines Gegenstandes) durchgeführt wird genau beurteilt werden (Runeson and Frykholm 1981). Selbst kleine Kinder sind schon in der Lage solche "point-light figures" zu erkennen. Interessanterweise erkennen sie einen laufenden Hund als "point-light figure" früher und besser als ein laufendes Männchen. (Pavlova, Krageloh-Mann et al. 2001) Kinder wenden schon im Säuglingsalter ihre Aufmerksamkeit eher einer "point-light figure" zu, als Punkten, die sich wahllos bewegen und scheinen eine ähnliche Gehirnaktivität bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung zu zeigen wie Erwachsene. (Fox and McDaniel 1982; Bertenthal, Proffitt et al. 1985; Bertenthal, Proffitt et al. 1987; Hirai and Hiraki 2005)

In weiteren Experimenten wurde überprüft welchen Einfluss Störfaktoren auf die Wahrnehmung des Männchens haben. So wurde mit unterschiedlichen Maskierungen – also zusätzlichen Punkten, die sich mit dem Männchen bewegen - (Bertenthal and Pinto 1993; Cutting, Moore et al. 1988; Cutting, Moore et al. 1988), zeitlicher Verzögerung zwischen den Bildern (Thorton, Pinto et al. 1998), Variationen in der Polarität, räumlichen Frequenz und Uneinheitlichkeit der Lichtpunkte (Ahlstrom, Blake et al. 1997); der Anzahl der gezeigten Punkte (Neri, Morrone et al. 1998), der Lokalisation der Punkte auf dem Körper, der Anzahl der gezeigten Extremitäten (Pinto and Shiffrar 1999), der räumlichen Tiefenposition im Gesichtsfeld des Beobachters (Bulthoff, Bulthoff et al. 1998), wechselnden Orientierungen (nach rechts, links oder auf dem Kopf laufend), "spatially scrambled" walker (die Punkte weichen von der eigentlichen Position im Raum ab- bis zu wahlloser Anordnung), nicht-menschlichen Bewegungsmustern (z.B. der Oberkörper läuft in die eine, der Unterkörper in die andere Richtung) oder phasenverschobenen Versionen gearbeitet.

Bei diesen Experimenten hat sich unter anderem gezeigt, dass eine Darstellung des Männchens in "nichtmenschlichen" Bewegungen (auf dem Kopf, scrambled,...) vom Beobachter viel schlechter (u.U. gar nicht) erkannt wird, als zum Beispiel ein maskiertes Männchen. (Pavlova and Sokolov 2000; Pavlova and Sokolov 2003; Pavlova, Lutzenberger et al. 2004)

1.1.2.2 Die Sehbahn der biologischen Bewegung

Die genauen Mechanismen der Wahrnehmung biologischer Bewegung sind bis heute noch nicht ganz geklärt.

Ergebnisse aus fMRI Studien und aus Einzelzelleableitungen bei Makaken sowie neuropsychologische Falluntersuchungen deuten daraufhin, dass sich die Wahrnehmung biologischer Bewegung von der Wahrnehmung anderer Formen von Bewegung unterscheidet. Entsprechend der bisherigen Studienergebnisse

wird heute davon ausgegangen, dass die Wahrnehmung von Bewegung im allgemeinen entlang des dorsalen Pathways (siehe Abbildung 5&6) erfolgt. Die Wahrnehmung biologischer Bewegung scheint jedoch mehr Gehirnregionen zu aktivieren und sowohl den dorsalen als auch den ventralen Pathway zu beinhalten.

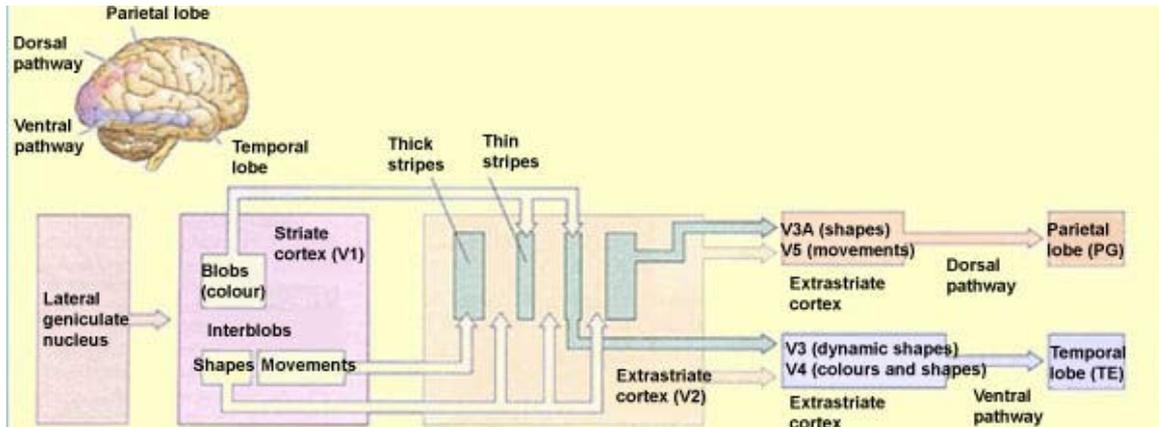


ABBILDUNG 4 DORSALER UND VENTRALER PATHWAY

Die Abbildung zeigt die wichtigsten an der Verarbeitung visueller Information beteiligten Hirnareale. Der ventrale Pathway (Farben und Formen sowie dynamische Formen) endet im Temporallappen, der dorsale Pathway (Formen und Bewegungen) endet im Parietallappen. (<http://www.thebrain.mcgill.ca>)

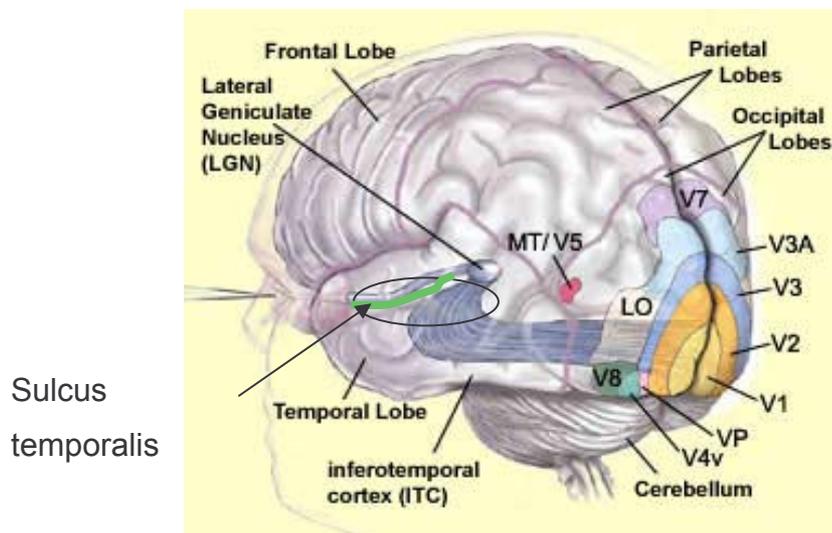


ABBILDUNG 5 AN DER BEWEGUNGSWAHRNEHMUNG BETEILIGTE HIRNAREALE

Die Abbildung zeigt den Weg des Sehens vom Auge über den Nucleus geniculatus lateralis, die Sehstrahlung, den primären und sekundären visuellen Kortex sowie weitere Assoziationsfelder. Der Bereich MT/V5 ist auf die Wahrnehmung linearer Bewegungen spezialisiert. In der Area MST sind die Zellen auf nicht-lineare Bewegung spezialisiert. Das superiore temporale polysensorische Gebiet (STP) v.a. der Sulcus temporalis superior (STS) ist vor allem auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung spezialisiert. (<http://www.thebrain.mcgill.ca>)

Erste Hinweise auf die Lokalisation der Zentren für die Verarbeitung biologischer Bewegung hat man durch die Untersuchung von Patienten mit lokalisierten Gehirndefekten gewonnen, die in der Lage sind biologische Bewegung zu erkennen, obwohl sie bei Aufgaben, die ein niedriges Niveau der Bewegungswahrnehmung testen, große Schwierigkeiten haben. So gibt es die Patientin LM, die von Zihl und Kollegen beschrieben wurde, bei der bilateral große extrastriatale Läsionen vorlagen (besonders im Bereich dorsalen Bahn) die auch den Bereich, der vermutlich beim Menschen V5/MT entspricht, eingeschlossen haben (Rizzo, Nawrot et al. 1995; Zihl, von et al. 1983; Zihl, von et al. 1991). Sie wurde als "akinetoscopic" (Bewegungsblind) beschrieben, da sie in

vielen Bewegungserkennungsaufgaben schlechte Werte erzielte. Sie war aber trotzdem in der Lage die Bewegung einer " biological motion" Projektion zu erkennen (McLeod, Dittrich et al. 1996).

Einen Patienten mit ähnlichen Symptomen – AF- mit großen Läsionen im dorsalen occipito-parietalen Kortex, die den Temporallappen aussparten, beschrieben Vaina et al. (Vaina, Lemay et al. 1990).

Anhand der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Gehirns, welche die Messung von metabolischer Aktivität ermöglicht, haben Bonda, Petrides, et al. beobachtet, welche Gehirnregionen bei der Betrachtung biologischer Bewegung (eine tanzende Person aus Lichtpunkten) eine Vermehrte Aktivität zeigen (Bonda, Petrides et al. 1996). Die Wahrnehmung einer tanzenden Person führt zu einer Aktivierung im Bereich limbischer Strukturen (u.U. durch die emotionale/soziale Komponente die eine tanzende Person vermittelt) aber auch zu einem vermehrten Blutfluss im retrocaudalen Anteil des Sulcus temporalis superior und im angrenzenden temporalen Kortex – diese Befunde deckten sich im großen, mit den Bereichen, die bei den Patienten LM und AF noch erhalten waren.

Studien, die mit Einzelzelleableitung arbeiten weisen ebenfalls auf die wichtige Rolle des Sulcus temporalis superior (STS) hin.

So zeigten Untersuchungen von Bruce, Desimone et al. sowie von Perrett und Kollegen (1981), welche Einzelzelleableitungen im vorderen oberen Bereich der STS (STPa) bei Makaken vornahmen, dass diese Zellen selektiv auf Körperbewegungen reagierten (Bruce, Desimone et al. 1981; Perrett, Smith et al. 1985; Perrett, Harries et al. 1989). Ein Teil der Zellen, die für die Verarbeitung biologischer Bewegung zuständig sind, reagieren auch auf Gesichter (Oram and Perrett 1992) oder statische menschliche Körper (Wachsmuth, Oram et al. 1994). Im Bereich des STS scheint es ebenfalls wie in anderen Gehirnarealen eine Somatotopie zu geben (Pelphrey, Morris et al. 2005).

Gehirnaktivität die ebenfalls spezifisch für die Erkennung biologischer Bewegung ist findet sich im lateralen Cerebellum und im lateralen occipitalen Kortex, welcher eine hohe Sensitivität für kinetische Konturen zeigt.

Des Weiteren werden während der Erkennung biologischer Bewegung auch die dorsalen und ventralen extrastriatalen kortikalen Regionen aktiviert.

Auch die Gebiete 22 und 38 nach Brodmann im superioren temporalen Sulcus und der linguale und fusiforme Kortex wurden wie auch bei der Gesichts- und Geschlechts Unterscheidung aktiviert.

Im Bereich des dorsalen Pathways führten sowohl biologische Bewegung als auch nicht-rigide Richtungsdiskrimination zu starken Antworten in unterschiedlichen bewegungssensitiven Gebieten, wie Brodmann Areal 19/37, 39 und 7 (Vaina, Solomon et al. 2001).

Grezes, Fonlupt et al. untersuchten anhand einer fMRI Studie welche Gehirnareale bei der Wahrnehmung von Bewegung und im speziellen von biologischer Bewegung aktiviert werden. Sie fanden, dass im Bereich der occipito-temporalen Verbindung ein Unterschied in der Aktivierung zu verzeichnen war. Die Reaktion auf "starre" Bewegung wurde mehr posterior registriert, als die auf nicht- starre Bewegungen. Ihre Ergebnisse zeigen, dass neben dem posterioren Sulcus temporalis superior der linke intraparietale Sulcus an der Wahrnehmung nicht starrer biologischer Bewegung beteiligt ist (Grezes, Fonlupt et al. 2001).

Bei einer EEG Studie mit Kindern wurde eine Seitendifferenz in der Gehirnaktivität bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung (links > rechts) festgestellt. Cochin, Barthelemy et al (2001) allerdings arbeiteten nicht mit dem klassischen biological motion Stimulus sondern mit Videoprojektionen. Sie stellten außerdem eine vermehrte Aktivierung über dem somatosensorischen Kortex fest (Cochin, Barthelemy et al. 2001).

In einer Studie von Saygin, Wilson et al wurde beschrieben, dass neben dem lateralen und inferioren temporalen Kortex auch der inferiore frontale Kortex selektiv auf point-light biological motion reagiert. Dies kann bedeuten, dass diese Art an Stimuli auch Bewegungs-Beobachtungs-Netzwerke rekrutieren können, obwohl sie sehr vereinfacht sind. Ggf. dient das frontale System auch zum Ergänzen der nur rudimentären Bewegungsdarstellung (Saygin, Wilson et al. 2004).

Die Fähigkeit maskierte biologische Bewegung zu erkennen ist trainierbar. Im Rahmen des "Trainings" wurde von Grossman et al bei fMRI –Untersuchungen eine Zunahme des BOLD –Signals im posterioren Sulcus temporalis superior und im fusiformen "Gesichts-Bereich" beobachtet (Grossman, Blake et al. 2004).

Im Rahmen von MEG Untersuchungen fand sich bei der Präsentation eines point-light walkers im Gegensatz zu sich wahllos bewegenden Punkten eine frühe gamma Aktivität (80-100ms) über dem primären visuellen Kortex. Wenn der präsentierte Stimulus als Männchen erkennbar war kam es zu einer weiteren gamma Aktivität über dem parietalen (nach 130ms) und rechten temporalen Kortex (170 ms) (Pavlova, Lutzenberger et al. 1999). Es erfolgte auch eine MEG Untersuchung an den Kindern des in dieser Dissertation beschriebenen Untersuchungskollektivs. Dort fand sich bei Kindern mit parieto-occipitaler PVL eine Abschwächung der Aktivierung über der rechten parietal Region wenn das Männchen (hier nicht maskiert) präsentiert wurde. Bei Präsentation sich zufällig bewogender Punkte ohne Bedeutung unterschied sich das Aktivierungsmuster der Kinder mit und ohne PVL im MEG nicht (Pavlova, Marconato et al. 2006). Erklärt wurde dieses Ergebnis dadurch, dass im Rahmen der PVL beschrieben wurde, dass durch Schädigung der posterioren thalamocorticalen Fasern Verbindungen zwischen dem Thalamus und dem parietalen Kortex getrennt werden (Hoon, Lawrie et al. 2002). Diese verbinden das Pulvinar und den Nukleus geniculatus lateralis mit dem parietalen Kortex. Es wird vermutet, dass diese Verbindung für die visuelle Verknüpfung von Elementen (z.B. Form und Farbe) wichtig ist.(Ward, Danziger et al. 2002). Des weiteren scheint dieses Netzwerk eine wichtige Rolle in der Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit zu spielen (O'Connor, Fukui et al. 2002).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nach Stand des heutigen Wissens an der Wahrnehmung biologischer Bewegung der hintere Sulcus temporalis superior, der intraparietale Kortex, der laterale occipitale Kortex aber auch

die Amygdala, das laterale und mediale Cerebellum, der Gyrus lingualis, occipitale und fusiforme Gesichts-Gebiete, der Frontale Kortex und vermutlich subcorticale Netzwerke (Verbindungen zum Thalamus etc.) in unterschiedlichem Ausmaß beteiligt sind (Grossman and Blake 2002; Vaina, Solomon et al. 2001; Bonda, Petrides et al. 1996; Servos, Osu et al. 2002; Ptito, Faubert et al. 2003; Saygin, Wilson et al. 2004; Ward, Danziger et al. 2002; Pavlova, Marconato et al. 2006). Das genaue Zusammenspiel dieser Regionen und der Einfluss von Schädigungen in den einzelnen Gebieten auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung ist aber zum jetzigen Zeitpunkt immer noch nicht vollständig verstanden. Diese Studie soll einen Beitrag zur Klärung des Einflusses subkortikaler Läsionen auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung leisten.

1.2 Ziel der Studie

Die hier beschriebene Studie wurde durchgeführt um den Einfluss früher bilateraler, subkortikaler, parieto-occipitaler Läsionen auf die Entwicklung motorischer Funktionen sowie auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung zu überprüfen. Die Untersuchung wurde an ehemaligen Frühgeborenen durchgeführt im Vergleich mit reifgeborenen Kontrollen. Frühgeborene zeigen dieses Läsionsmuster häufig, es ist homogen und die Entstehung betrifft eine bestimmte Phase der Hirnentwicklung, nämlich ein Gestationsalter zwischen 26 und maximal 36 Wochen.

Es wurden folgende Hypothesen untersucht:

Die Ausdehnung/Lokalisation der PVL im Bereich der Pyramidenbahn korreliert mit der motorischen Funktion

Beim Vorliegen von frühen bilateralen, subkortikalen, parieto-occipitalen Läsionen ist die Wahrnehmung biologischer Bewegung beeinträchtigt.

Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit biologische Bewegung wahrzunehmen nicht.

2 Material and Methoden

Im Folgenden werden das Untersuchungskollektiv und die verwendeten Untersuchungsmethoden sowie die statistischen Auswertungsverfahren beschrieben.

2.1 Datenerfassung

Die Untersuchungen der Kinder fanden zwischen Herbst 2000 und Sommer 2002 statt. Die Kinder nahmen zuerst an der psychophysischen Testung und der neurologischen Untersuchung teil. Danach wurde ein MRI des Schädels (z.T. am gleichen Tag, meist innerhalb der nächsten Wochen) und zuletzt der IQ-Test durchgeführt.

Alle Teilnehmer sowie die jeweiligen Sorgerechtigten haben eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie abgegeben. Die Studie wird den Anforderungen der Deklaration von Helsinki gerecht und wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt.

2.1.1 Untersuchungskollektiv- Frühgeborene mit PVL und Kontrollen

2.1.1.1 Generierung des Untersuchungskollektivs

Frühgeborene mit PVL: Die meisten dieser Kinder entstammen dem Patientenkollektiv der Entwicklungsneurologischen Ambulanz der Neuropädiatrie der Kinderklinik der Universität Tübingen. Sie waren dort während ihrer Kindheit in Behandlung, da sie Symptome einer spastischen CP oder einer motorischen Entwicklungsverzögerung gezeigt haben.

Frühgeborene ohne PVL: Die meisten dieser Kinder waren Teilnehmer einer follow-up Studie, die sich mit dem Outcome ehemaliger Frühgeborener, die zwischen 1984 und 1994 in der Tübinger Universitätsfrauenklinik geboren wurden und in der Neonatologie der Universitätskinderklinik behandelt wurden, beschäftigt hat (Martin Alber – Dissertation).

Reifgeborene: Die Kinder wurden aus dem Umfeld der Untersucher aus Schulen in Tübingen und Stuttgart generiert.

Ausschlusskriterien für diese Studie waren:

Blindheit oder eine nicht durch eine Brille korrigierbare Minderung des Sehvermögens

Stark asymmetrische PVL

Starke Seitenbetonung der motorischen Symptomatik / Hemiparese

Shunt-pflichtiger Hydrozephalus

MRI nicht möglich (z.B. bei Metall im Körper)

Schwere geistige Behinderung, Schulbesuch nicht möglich

Kortikale Läsionen

Für die Untersuchung zur Wahrnehmung biologischer Bewegung wurden die Ausschlusskriterien noch erweitert mit

verbaler IQ < 85

Teilnahme am IQ-Test nicht möglich/ verweigert, oder Ergebnisse der Psychophysik nicht verwertbar (psychische Überlagerung z.B. bei Aufregung)

V.a. oder bestätigte Zusatzerkrankung mit möglichem Einfluss auf kognitive Fähigkeiten (z.B. Turnersyndrom)

Zu Beginn der Studie waren alle Kinder zwischen 13 und 16 Jahren alt (Durchschnitt: 14,75). Insgesamt wurde bei 38 Kindern die psychophysische und neurologische Untersuchung durchgeführt.

Nach der Erstuntersuchung wurden fünf Kinder von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Bei einem Kind konnte auf Grund einer Herzoperation kein

MRI durchgeführt werden, bei einem Kind war die Durchführung eines MRI nicht möglich auf Grund der weiten Anfahrt. Drei Kinder wurden wegen nicht verwertbarer Ergebnisse der Psychophysik nicht weiter eingeschlossen.

MRI- Untersuchungen erfolgten bei 33 Kindern (14 Kinder mit PVL, 19 Kontrollen). In die MRI Studie wurden 32 Kinder (13 Kinder mit PVL, 19 Kontrollen) eingeschlossen. 1 Kind wies im MRI große kortikale Läsionen auf und hatte einen verbal IQ < 85 und wurde deshalb von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Für die psychophysische Fragestellung gingen nach Durchführung des MRIs und des IQ-Tests 28 (11 Kinder mit PVL, 17 Kontrollen) Kinder in die endgültige Auswertung ein. Ein Kind verweigerte die IQ-Testung, bei einem Kind bestand der V.a. ein Turnersyndrom, ein Kind hatte einen Verbal IQ < 85, bei einem Frühgeborenen ohne PVL im MRI konnten die Testergebnisse nicht verwertet werden.

2.1.1.2 Gruppenbeschreibung

Die Gruppenbeschreibung bezüglich der peri- und neonatalen Daten und der für den Einschluss in die Studie relevanten Daten sowie der Größe der PVL ist im nächsten Abschnitt ausführlich dargestellt, die genauen Angaben zum sozialen Status befinden sich im Anhang.

Es wurde versucht, als Kontrollen Kinder zu finden, die den Kindern mit PVL bezüglich Alter, Geschlecht und sozialem Status so ähnlich wie möglich waren.

Die Daten zum sozialen Status und Umfeld der Kinder wurden mit Hilfe eines Fragebogens (s.u./ Anhang) erhoben. Es ergeben sich im Gruppenvergleich folgende Ergebnisse:

Es finden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Klasse, Noten in den unterschiedlichen Fächern, Nachhilfebedarf und Schulbildung des Vaters.

Es finden sich erwartungsgemäß zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen aber nicht zwischen Frühgeborenen mit und ohne PVL Unterschiede im GA, Geburtsgewicht, dem Beatmungsbedarf nach Geburt und der Anzahl der Mehrlinge.

Des Weiteren findet sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schulart zwischen Frühgeborenen mit PVL und FG ohne PVL ($p < 0,01$) bzw. Reifgeborenen ($p < 0,05$) Von den Frühgeborenen ohne PVL besucht ein Kind die Realschule von den Reifgeborenen zwei Kinder, aller übrigen besuchten das Gymnasium. In beiden Gruppen besucht keines der Kinder die Hauptschule. Bei den Frühgeborenen mit PVL besuchen zwei Kinder das Gymnasium, sechs die Realschule, eines die Hauptschule sowie eines eine körperbehinderten Schule. Eine vollständige Parallelisierung bzgl. sozioökonomischem Status und Schulbesuch konnte nicht vorgenommen werden. Die Rekrutierung einer bezüglich Alter, GA, Läsionstyp und ev. bestehender Neurologie homogenen Gruppe ist

sehr aufwändig und bislang in keiner Studie zur Untersuchung der Visuoperzeption bei Frühgeborenen durchgeführt worden. Außerdem gibt es in der Literatur keinen Hinweis darauf, dass die Wahrnehmung biologischer Bewegung abhängig von der Intelligenz, dem sozialen Status oder dem Schulbesuch ist.

Im Folgenden werden sowohl die Daten der einzelnen Kinder als auch die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) angegeben.

2.1.1.2.1 Frühgeborene mit PVL

Es wurden 13 ehemalige Frühgeborene (6 weiblich, geboren in der 27-34 SSW, Durchschnitt 30,38 SSW) mit PVL untersucht (Tabelle 1).

In die psychophysische Untersuchung wurden 11 Kinder aufgenommen. Die mit ~ gekennzeichneten Kinder wurden ausgeschlossen. Mic B verweigerte die IQ-Testung, Han O hatte einen verbal IQ < 85.

TABELLE 1 GESCHLECHT, ALTER UND GA DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Geschlechterverteilung, das Alter und das Gestationsalter der Frühgeborenen mit PVL.

	Geschlecht	Alter*	GA
Sab S	W	16	33,0
Sim S	M	14	29,0
Lev B	M	16	33,0
Mar S	M	13	29,0
Ulr R	W	15	28,0
Sah T	W	16	27,0
Arm A	M	14	33,0
Ker U	W	13	28,0
Hei S	M	16	33,0
Mat S	M	14	29,0
Ann H	W	13	33,0
Mic B~	M	15	32,0
Han O~	W	17	28,0
MW (SD)		14,77 (+/-1,36)	30,38 (+/-2,42)

*zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung ; GA = Gestationsalter; ~ nur an MRI-Studie teilgenommen, w= weiblich, m = männlich, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

In Tabelle 2 sind das Geburtsgewicht, ob es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft gehandelt hat und die Anzahl der Beatmungstage der Frühgeborenen mit PVL aufgeführt (siehe auch Legendentext der Tabelle).

Bezüglich perinatal/neonatal beschriebener Probleme und Erkrankungen findet sich folgendes: Vier Kinder hatten eine Anämie (Sab S, Ulr R, Sah T, Hei S), zwei eine intracerebrale Blutung (Lev ,B Mar S), eines der Kinder eine Retino-

pathie (Mar S), bei einem der Kinder mit Hirnblutung (Lev B) wurde in der Neonatalzeit ein moderater Hydrozephalus beschrieben, eines hatte eine Hyperbilirubinämie (Ulr R), eines einen nicht genauer klassifizierten Ikterus (Sah T), Hei S hatte eine prämaturne Nahtsynostose. Bei einigen Kindern waren die perinatalen / neonatalen Probleme/ Erkrankungen sowie die Anzahl der Beatmungstage nicht mehr eindeutig zu klären, da sowohl die Eltern keine genauen Angaben machen konnten, als auch die vorhandenen Unterlagen nicht genügend Informationen darüber enthielten.

TABELLE 2 PERI- UND NEONATALE DATEN DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die peri- und neonatalen Daten der Frühgeborenen mit PVL. Das Geburtsgewicht aller Kinder lag über 1000 Gramm (g). (1030g – 2050g, MW 1393,85g, (+/- 285,94)). 3 Kinder lagen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und waren somit small for date, 1 Kind lag über der 90. Perzentile und war somit large for date. Sieben der Kinder waren Einlinge, 3 Zwillinge, von denen Sim S und Mat S Geschwister waren. Die Schwester von Ann H ist Lar H. Sie hat keine PVL und gehört somit zur Kontrollgruppe. Es gab in dieser Gruppe zwei Drillinge (Geschwister) Der dritte Drilling hatte keine PVL zeigte aber in der Psychophysik Zeichen einer psychischen Überlagerung und wurde deshalb nur in die MRI-Studie eingeschlossen. Zudem gab es noch einen Vierling. Ein Bruder dieses Vierlings hatte keine PVL und findet sich daher in der Kontrollgruppe, bei dem dritten Vierling durfte kein MRI durchgeführt werden und bei dem vierten Vierling war zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht klar, ob nicht ein genetischer Defekt vorliegt, weshalb sie nur in die MRI Studie eingeschlossen wurde und, da sie keine PVL aufweist, in der Kontrollgruppe aufgeführt wird. Alle Kinder mussten für eine gewisse Zeit (1-max 26 Tage) künstlich beatmet werden.

	GG (g)	Mehrling	Beatmungstage
Sab S	1380#	Drilling ¹	2
Sim S	1130	Zwilling ²	5
Lev B	1780	Einling	1
Mar S	1280	Vierling ⁴	26
Ulr R	1300	Einling	12
Sah T	1460 +	Einling	1
Arm A	1600	Einling	>0
Ker U	1240	Einling	>0
Hei S	1500#	Drilling ¹	7
Mat S	1120	Zwilling ²	>0
Ann H	1250#	Zwilling ³	1
Mic B~	2050	Einling	10
Han O~	1030	Einling	-

^{1,2,3} und ⁴ sind jeweils Geschwister; # = small for date ; + = large for date

~ = nur an MRI-Studie teilgenommen; GG = Geburtsgewicht in Gramm

2.1.1.2.2 Kontrollen Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene

Die Kontrollgruppe besteht aus 19 Kindern, 10 Frühgeborene ohne PVL und 9 Reifgeborene. Sie werden im Folgenden immer getrennt aufgeführt.

2.1.1.2.2.1 Frühgeborene Kontrollen

Als frühgeborene Kontrollen für die MRI- Untersuchung dienten zehn ehemalige Frühgeborene (5 weiblich, geboren in der 28-33 SSW, Durchschnitt GA: 30,7 Wochen) ohne neurologische Auffälligkeiten und mit unauffälligem MRI Befund des Gehirns . Zwei Kinder wurden entsprechend der Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Psychophysik-Studie ausgeschlossen (s.o.) Sie sind mit ~ gekennzeichnet (Tabelle 3).

Die Peri- und neonatalen Daten können der Tabelle 4 entnommen werden.

TABELLE 3 GESCHLECHT, ALTER UND GA DER FRÜHGEBORENEN OHNE PVL

Die Tabelle zeigt die Geschlechterverteilung, das Alter und das Gestationsalter der Frühgeborenen ohne PVL.

	Geschlecht	Alter *	GA
Mar L	W	15	29,0
Lar H	W	13	33,0
Rob S	M	13	29,0
Rob K	M	16	31,0
Ann K	W	14	29,0
Chr T	M	16	33,0
Jul P	W	15	28,0
Ste M	M	14	33,0
Ste S ~	M	16	33,0
Sil S ~	W	13	29,0
MW (SD)		14,5 (+/- 1,27)	30,7 (+/- 2,11)

*zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung; GA = Gestationsalter; ~ = nur an MRI-Studie teilgenommen; w = weiblich; m = männlich; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

TABELLE 4 PERI-/ NEONATALE DATEN DER FRÜHGEBORENEN OHNE PVL

Die Tabelle zeigt die peri- und neonatalen Daten der Frühgeborenen ohne PVL. Das Geburtsgewicht aller Kinder lag zwischen 990 und 2280 g (MW 1362,00 g (+/- 382,94)). 1 Kind lag mit seinem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile und war somit small for date. Fünf der Kinder waren Einlinge, zwei waren Zwillinge. Die Schwester von Lar H ist Ann H. Sie hat eine PVL und gehört somit zur Gruppe der Frühgeborenen mit PVL. Es gab in dieser Gruppe einen Drilling und zwei Vierlinge (s.o.). 5 Kinder wurden künstlich Beatmet, eines entwickelte direkt nach der Geburt einen Pneumothorax (Chr T) und bei Mar L ist der weite Zwilling noch in Utero verstorben., bei vier Kindern lagen keine genauen Informationen vor.

	GG (g)	Mehrling	Beatmungstage
Mar L	1090	Zwilling	31
Lar H	1340#	Zwilling ³	0
Rob S	990	Vierling ⁴	24
Rob K	1305	Einling	0
Ann K	1235	Einling	12
Chr T	1710	Einling	8
Jul P	1220	Einling	0
Ste M	2280	Einling	4
Ste S ~	1400	Drilling	Nicht bekannt
Sil S ~	1050	Vierling	Nicht bekannt

^{1,2,3} und ⁴ sind jeweils Geschwister; # = small for date; ~ = nur an MRI-Studie teilgenommen; GG = Geburtsgewicht in Gramm

2.1.1.2.2 Reifgeborene Kontrollen:

Die Zweite Kontrollgruppe bestand aus neun reifgeborenen gesunden Kindern (4 weiblich) ohne neurologische Auffälligkeiten oder Entwicklungsverzögerungen mit unauffälliger Geburtsanamnese und mit unauffälligem Kernspinbefund des Gehirns (Tabelle 5).

TABELLE 5 GESCHLECHT, ALTER UND GA DER REIFGEBORENEN KINDER

Die Tabelle zeigt die Geschlechtsverteilung, das Alter und das Gestationsalter der reifgeborenen Kinder

	Geschlecht	Alter *	GA
Cha B	W	16	41,0
Ars S	M	14	40,0
Pas S	M	14	40,0
Del S	W	16	37,0
Nic T	W	15	40,0
Jul S	W	15	40,0
Seb M	M	15	39,0
Nic S	M	15	40,0
Dir H	M	15	40,0
MW (SD)		15 (+/- 0,71)	39,67 (+/- 1,12)

*zum Zeitpunkt der 1. Untersuchung; GA = Gestationsalter; w= weiblich; m= männlich; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

2.1.1.2.3 Untersuchung des Sensoriums – Augen und Gehör- Frühgeborene mit PVL und Kontrollen

Die Ergebnisse der grob orientierenden Untersuchung des Hörvermögens (Rascheltest) ergab bei keinem der Kinder Auffälligkeiten.

Die Sehfähigkeit wurde Anhand von Visus-Tests (Teller-Visual-Acuity-Cards und Landoltringen) jeweils mit Sehhilfe überprüft. Bei einigen Kindern wurden Seitendifferenzen gefunden. Diese werden jeweils extra aufgeführt. Zum Ausschluss führte eine binokuläre nicht korrigierbare Visusminderung.

Die Werte zur Untersuchung der Auges der Frühgeborenen mit PVL sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Keines der Kinder hatte einen Nystagmus, dieser wurde daher nicht in den Tabellen aufgeführt. Bei Sim S lag im Kleinkindalter ein Strabismus (Strab) vor, der durch Abkleben behandelt wurde. Lev B und Ker U sind kurzsichtig, die Dioptriezahl (dpt) ihrer Brillen lies sich nicht eruieren. Der korrigierte Visus lag im Normbereich. Bei Ulr R lag ein bekannter und mit Brille korrigierter Astigmatismus vor.

Die Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen hatten alle einen, z.T. korrigierten, Visus > 1 , zwei Frühgeborene ohne PVL und ein Reifgeborenes benötigten eine Brille (Mar L beidseits -6 dpt, Rob S beidseits (bds) $+2$ dpt und Seb M beidseits $-1,5$ dpt), keines der Kinder hatte einen Strabismus oder einen bekannten Astigmatismus.

TABELLE 6 ERGEBNISSE DER AUGENUNTERSUCHUNG DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der orientierenden Augenuntersuchung der Frühgeborenen mit PVL

	Visus (korrigiert)	Strab	Brille	dpt re	dpt li
Sab S	1,3	nein	nein		
Sim S	1,3	nein	nein		
Lev B	1,3	nein	ja	-?	-?
Mar S	1,3	nein	nein		
Ulr R	1,3 bds; li bis 0,66	ja	ja	- 3,5	- 4,5
Sah T	1,3	nein	nein		
Arm A	1,3 bds; re 0,8; li 0,66	nein	ja	-5	-6
Ker U	1,3 bds; re 1,3; li 0,66	nein	ja	-?	-?
Hei S	>1,3	nein	nein		
Mat S		nein	ja	-2,5	-2,5
Ann H	1,3		Ja		
Mic B ~	1,3	Nein	Nein		
Han O ~	1,0 (re, li) 1,25 bds	nein	nein		

Strab= Strabismus, re= rechts, li= links, bds = beidseits ~=nur an MRI-Studie teilgenommen; ?=nicht bekannt, dpt= Dioptrie

2.1.1.2.4 Größe und Verteilung der PVL (Volumen)

Die in der Tabelle 7 angegebenen Volumina entsprechen bei den FG mit PVL der Gliose und dem Volumen der Seitenventrikel, bei den Kontrollen dem Volumen der Seitenventrikel.

Es finden sich bei den FG mit PVL in allen Gehirnabschnitten größere Werte als bei den Kontrollen, mit statistisch aussagekräftigen Unterschieden zu den FG ohne PVL und Reifgeborene v.a. im parieto-occipital, beim Vergleich mit den RG auch im rechts frontalen und links temporalen Bereich. Es findet sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Kontrollgruppen.

TABELLE 7 AUSDEHNUNG DER PVL BEI FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt das Volumen (in Milliliter(ml)) der PVL frontal, parieto-occipital sowie temporal. Bei den Kontrollen sind die Mittelwerte sowie der kleinste und größte Wert (Range) aufgeführt. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Frühgeborenen mit PVL und den Kontrollen sind mit einem/zwei Sternen gekennzeichnet

	fro_l (ml)	fro_r (ml)	p-o_l (ml)	p-o_r (ml)	te_l (ml)	te_r (ml)
FG mit PVL						
Sab S	6,9	12,2	35,4	40,4	2,8	4,94
Sim S	9,8	7,01	33,6	31,7	3,23	2,34
Lev B	14,1	13,9	38,9	34	1,96	4,84
Mar S	10	7,74	25,3	18,1	2,1	0,64
Ulr R	5,82	4,49	18,4	17,4	0,73	0,33
Sah T	4,06	6,88	12,6	15,4	0,75	0,96
Arm A	8,86	4,97	15,3	9,18	4,44	1,93
Ker U	7,86	8,89	5,34	7,01	0,42	1,08
Hei S	8,89	9,53	12,8	14,8	0,86	1,25
Mat S	4,35	5,99	10,6	13,6	1,57	2,52
Ann H	4,01	4,87	7,04	7,47	2,75	2,49
Mic B	11,61	7,39	15,28	22,56	3,10	2,33
Han O	8,08	8,13	21,64	14,97	1,07	1,68
MW	8,03	7,85	19,42	18,97	1,98	2,10
FG ohne PVL						
Range	3,2 – 12,3	2,5 – 10,3	4,5 – 14,4	3,6 – 12,3	0,1 - 2,4	0,3 – 2,7
MW	6,08	5,89	7,69*	7,77*	1,16	1,32
Reifgeborene						
Range	3,0- 10,9	2,9 - 9,2	2,8 - 16,8	2,6- 9,6	0,2- 1,5	0,3– 2,3
MW	5,47	5,00**	7,25*	7,17**	0,77*	1,08

fro_r/l = frontale Ausdehnung der PVL; te_r/l = temporale Ausdehnung der PVL;
p-o_r/l = parieto-occipitale Ausdehnung der PVL - jeweils in ml; FG = Frühgeborene;
RG= Reifgeborene; MW = Mittelwert; * = p < 0,05 beim Vergleich mit den FG mit PVL (Mann-Whitney-U-Test) ; ** = p < 0,01 beim Vergleich mit den FG mit PVL (Mann-Whitney-U-Test)

2.1.2 Neurologische Untersuchung

Die Untersuchung der Kinder ohne neurologische Auffälligkeiten in der Krankengeschichte erfolgte durch mich, die Untersuchung der Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten und bei unklaren Befunden erfolgte gemeinsam mit Frau Prof. Krägeloh-Mann.

Alle Kinder wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll neurologisch untersucht. Der Untersuchungsbogen ist im Anhang angefügt.

Zu folgenden Parametern wurden Daten erhoben:

Ein Teil der Daten diente der Beschreibung des Untersuchungskollektivs (incl. Überprüfung der Ausschlusskriterien), ein Teil ging in die spätere Auswertung ein.

Sehen (Occulomotorik, Visus, anamnestisch: Astigmatismus, St.n. Augen-OP);
siehe 2.1.1.2.3

Hören ("Rascheltest")

Tonus (gefühl) der Arme und Beine in Ruhe und Aktivierung

Pathologische Eigenreflexe (verbreiterte Reflexzonen und/ oder Kloni) der Arme und Beine

Spontane pathologische Haltungsmuster

Zusätzliche pathologische Bewegungsmuster

Orthopädische Probleme (Kontrakturen)

Schweregrad und Verteilungsmuster der spastischen Bewegungsstörung

Funktionelle Beeinträchtigung des Gangbildes (komplizierte Gangarten)

Therapie der Behinderung

Krampfanfälle in der Krankengeschichte

Begleiterkrankungen und Operationen

Die Beurteilung des Schweregrades der Bewegungsstörung anhand der erhobenen Daten wurde an die Klassifikationen der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) angelehnt. Für die untere Extremität wurde als weiteres Kriteri-

um die Fähigkeit den Vorfuß vom Boden zu heben, bzw. auf Fersen zu gehen hinzugenommen um eine genauere Beschreibung der Spastizität zu bekommen . Für die statistische Auswertung wurden entsprechend der Gradeinteilung Punkte vergeben (Tabellen 8 und 9). Die Daten wurden seitengetrent erhoben. Aus diesen Daten lässt sich der Schweregrad (Summe der Punkte) sowie das Verteilungsmuster ablesen.

TABELLE 8: EINTEILUNG FÜR DIE OBERE EXTREMITÄT

Tabelle 8 zeigt die Einteilung für die Beeinträchtigung der Funktion der oberen Extremität. Es findet sich keine Unterscheidung bezüglich Gradeinteilung und Punktescores. 0 entspricht jeweils voll erhaltner unbeeinträchtigter Funktion, 4 dem vollständigen Funktionsverlust

Klinik	Grad	Punkte
Keine Anzeichen für eine spastische CP	0	0
“clumsy“, keine Funktionseinschränkung im täglichen Leben; Sequenzielle Fingeropposition nicht wesentlich eingeschränkt	1	1
Deutliche Verlangsamung oder inkomplette sequenzielle Fingeropposition	2	2
starke Funktionseinschränkung; Unfähigkeit die Finger einzeln zu bewegen, Fähigkeit zu greifen noch erhalten	3	3
Funktionsverlust : kein aktives Greifen möglich	4	4

TABELLE 9: EINTEILUNG FÜR DIE UNTERE EXTREMITÄT

Die Tabelle zeigt die Einteilung der Beeinträchtigung der Funktion der unteren Extremität. Für eine Beeinträchtigung Grad 1 gibt es eine Unterteilung in a) und b) entsprechend der nicht eingeschränkten/ eingeschränkten Fähigkeit auf Fersen zu laufen bei allgemein leichter Beeinträchtigung der Beinmotorik, aber ohne Einschränkung im Alltag. Dementsprechend wird bei Einschränkung der Fähigkeit auf Fersen zu laufen ein Punkt mehr auf der Punkte-Scala vergeben. Ein Grad-/ Punktescore von 0 entspricht der Abwesenheit von Hinweisen auf eine CP, ein Gradscore von 4 oder Punktescore von 5 entspricht einem völligen Funktionsverlust der unteren Extremität.

Klinik		Grad	Punkte
Keine Anzeichen für eine spastische CP		0	0
"clumsy", keine Funktions-einschränkung im täglichen Leben	In der Lage auf Fersen zu laufen	1a	1
	Fersenlaufen nur unterbrochen möglich – d.h. intermittierender Vorfuß-Boden-Kontakt	1b	2
mäßige Funktions-einschränkung, Laufen ohne Hilfsmittel möglich	Unfähigkeit den Vorfuß vom Boden zu heben	2	3
starke Funktionseinschränkung, Gehen mit Hilfsmitteln möglich		3	4
Funktionsverlust : Gehen nicht möglich		4	5

2.1.3 Fragebogen

Die Daten des Fragebogens wurden soweit möglich bei der ersten Untersuchung erhoben. Es werden daher immer Alter, Schulklasse und Schulnoten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung angegeben. Der Fragebogen ist im Anhang angefügt. Leider war es zum Teil nicht möglich alle Daten vollständig zu erheben. Die Daten dienen vor allem der Charakterisierung des Untersuchungskollektives, sowie der Erhebung von Ausschlusskriterien.

Erhoben wurden:

Alter des Kindes

Gestationsalter (GA)

Größe, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt

Aktuelle Größe, Gewicht und Kopfumfang

Daten zum Schulbesuch (Schule, Klasse, Schuleintrittsalter) incl. der Noten der vierten Klasse und des letzten Zeugnisses, sowie des Bedarfs von spezieller Förderung

Einschränkung der räumlichen Orientierung (subjektive Einschätzung).¹

Familien- und Sozialanamnese (Eltern, Geschwister)

¹ Die Einschätzung der Einschränkung der räumlichen Orientierung sollte primär der Erhebung einer möglichen Beeinträchtigung im Alltag durch eine Einschränkung der visuellen Wahrnehmung biologischer Bewegung dienen und entspricht einer subjektiven Einschätzung des Kindes (z.T. auch der Eltern). Da die Angaben zu unspezifisch und nicht sicher objektivierbar waren gingen sie nicht weiter in die Auswertung mit ein

2.1.4 MRI

Die Datenerhebung erfolgte an einem 1,5 Tesla Siemens Vision Scanner. Die Datenanalyse wurde mit SPM99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) durchgeführt.

Von allen Teilnehmern an der Studie wurden axiale T2-gewichtete Bilder (25 Schichten, TR=4800ms; TE= 85 ms; 4mm Schichtdicke) und T1-gewichtete 3D-Daten Sets (MP-RAGE; 128 sagittale Schnitte; TR= 9,7ms; TE= 4 ms; flip Winkel 8°; 1,5 mm Schichtdicke) angefertigt. Als erster Schritt der Datenaufbereitung wurden alle MRI Daten mit SPM99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) linear normalisiert. Dabei wird jedes Gehirn entlang drei aufeinander senkrecht stehender Achsen auf Standarddimensionen (Höhe, Breite und Länge) "gezoomt" ohne die anatomischen oder pathologischen Merkmale des jeweiligen Gehirns zu verändern. Dadurch ist es möglich morphometrische Daten, die aus diesen "normalisierten" Gehirnaufnahmen gewonnen werden, in Absolutwerten zu vergleichen.

Es wurden drei verschiedene Ansätze zur Quantifizierung der PVL verwendet. Diese werden im Folgenden genauer erläutert.

2.1.4.1 Bestimmung der Größe der PVL

Zur Berechnung der Größe der PVL als Volumen in ml wurde auf jedem T2-gewichteten Schnitt (Abbildung 6) und auf den angrenzenden axialen Ebenen jede identifizierbare Gliose sowie das Volumen der Seitenventrikel mit Hilfe der MRicro software (zu erhalten unter <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/micro.html>) von Hand von Dr. M. Staudt markiert und daraus das Volumen berechnet. Dieses wurde dann für

jede Hemisphäre in einen anterioren (frontalen), inferioren (temporalen) und posterioren (parieto-occipitalen) Anteil unterteilt. Der Sulcus centralis wurde als Grenze zwischen dem vorderen und dem hinteren Anteil definiert (Yousry TA 1997), die Spitze des Hinterhorns des Seitenventrikels als Grenze zwischen dem superioren und dem inferioren Anteil. Die linear normalisierten Läsionsvolumina wurden mit der MRicro software mit 50% Schwellenwert für interpolierte Voxel ermittelt.

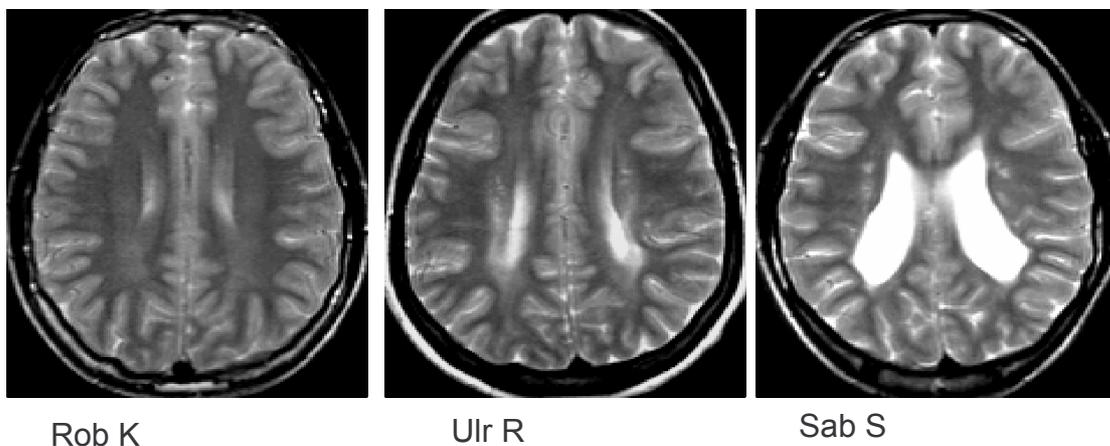


ABBILDUNG 6 MRI OHNE/ MIT PVL

Die Abbildung zeigt die axialen, T2-gewichteten, linear normalisierten MRI-Bilder auf der Ebene $z = 28\text{mm}$, oberhalb Bicommissural-Ebene von einem Frühgeborenen ohne PVL (Rob K) sowie zwei Kindern mit PVL unterschiedlicher Ausprägung (Ulr R, Sab S)

Die Größe und Lokalisation der PVL wurde zum Beschreiben der Läsionen, aber nicht für weitere statistische Analysen verwendet. Die Ergebnisse sind in der Gruppenbeschreibung aufgeführt.

2.1.4.2 Beurteilung der Schädigung der Pyramidenbahn auf Grund von MRI Rekonstruktionen

Die Technik der Rekonstruktion semikoronarer MRI Ebenen entlang der kortikospinalen Bahn wurde detailliert in der Veröffentlichung von Staudt et al. (Staudt, Niemann et al. 2000) beschrieben. Es wurde eine vordere Ebene rekonstruiert, welche die Projektionen zur oberen Extremität repräsentiert. Die vordere Ebene beinhaltet den "Hand knob" des präzentralen Gyri und den vorderen Anteil des crus posterior der Capsula interna. Die hintere Ebene, welche die Projektionen der unteren Extremität repräsentiert, beinhaltet den obersten Anteil des Sulcus centralis und das mittlere Drittel des crus posterior der capsula interna. (Siehe Abbildungen 7 und 8)

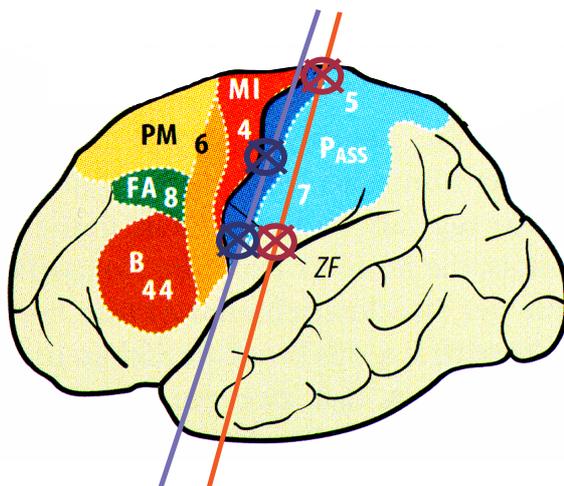


ABBILDUNG 7 LAGE DER SCHNITTEBENEN IN DENEN DIE GRÖÖE DER PYRAMIDENBAHN-LÄSION UNTERSUCHT WURDE

Die Abbildung zeigt die Lage der zwei untersuchten Schnittebenen. Die rote Linie entspricht der hinteren Ebene, auf welcher das Ausmaß der Schädigung der Beininnervation und die blaue Linie die vordere Ebene auf welcher das Ausmaß der Schädigung der die Arme innervierenden Fasern bestimmt wurde. (Staudt, Niemann et al. 2000)

Bei diesen Rekonstruktionen wurde die laterale Ausdehnung der Läsion (definiert als T1-Hypointensität durch die Gliose oder die Vergrößerung der Ventrikel) als Maß für die quantitative Ausdehnung der Schädigung des jeweiligen Teils der Pyramidenbahn verwendet.

Die Messungen wurden an rekonstruierten T2-gewichteten Bildern vorgenommen, auf denen die laterale Grenze der abnormalen Signalintensität bestimmt wurde (= Abstand vom Interhemisphärenspalt).

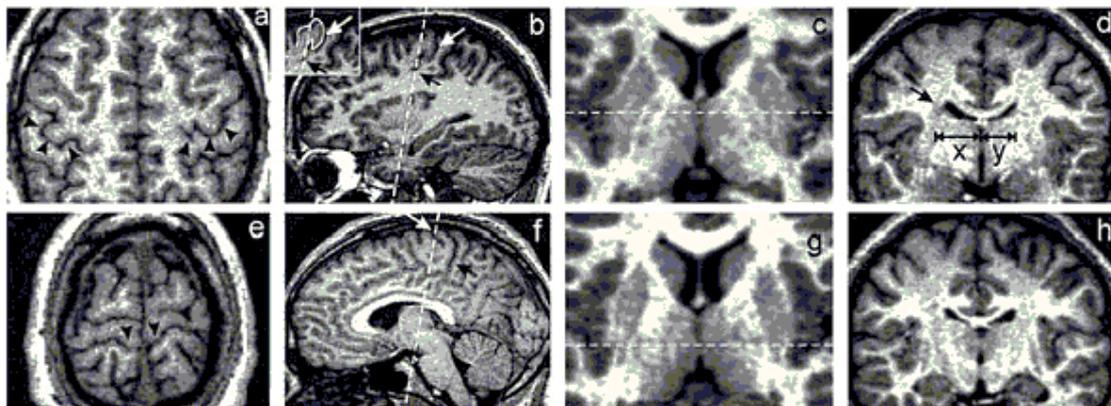


ABBILDUNG 8 REKONSTRUKTION DER PYRAMIDENBAHN BEI EINEM PATIENTEN MIT HEMIPARESE

Die Abbildungen a-h sind dem Paper von Staudt et al (Staudt, Niemann et al. 2000) entnommen und beschreiben die Bestimmung der Ebenen auf denen die Schädigung der Pyramidenbahn bestimmt wurde. Dargestellt sind die Lage der semikoronaren Ebenen entlang der corticospinalen Bahnen der oberen (a-d) und unteren (e-h) Extremität bei einem Patienten mit kongenitaler Hemiparese. Für die semikoronare Ebene der oberen Extremität (d; gestrichelte Linien b und c) wurde der "Hand-Knob" (schwarze Pfeilspitzen in a) mit seiner charakteristischen Omega oder Epsilon Form aufgesucht. Auf den axialen Bildern (b) sieht der seitliche Teil des "Hand-Knob" aus wie ein Haken dessen Spitze in den zurück in den Sulcus centralis zeigt. Des Sulcus centralis in der Tiefe dieses "Hakens" (schwarzer Pfeil in b) wurde als obere Markierung verwendet. Entsprechend der somatotopischen Organisation der Capsula interna wurde als zweite Markierung das anteriore Drittel des posterioren Schenkels der Capsula interna

an der Mitte der mesialen Seite des Nucleus lentiformis definiert (gestrichelte Linie in c).

Für die semicoronare Ebene der unteren Extremität (h, gestrichelte Linien in f und g) wurde die Spitze des Sulcus centralis (schwarze Pfeilspitzen in e) als obere Markierung verwendet. Auf den sagittalen Schnitten kann diese gut identifiziert werden (weiße Pfeilspitzen in f) und liegt direkt vor dem marginalen Ast des Sulcus cinguli (schwarzer Pfeil in f), die posteriore Grenze des Lobus paracentralis bildend. Die zweite Markierung wurde wieder durch die Capsula interna bestimmt, diesmal in der Mitte des posterioren Schenkels, in der Mitte der seitlichen Thalamusgrenze (gestrichelte Linie in g) gelegen.

Die semikoronaren Ebenen des Patienten (d und h) zeigen eine Vergrößerung des rechten Seitenventrikels und Hyperintensitäten der angrenzenden weißen Substanz (schwarzer Pfeil in d) auf der vorderen (obere Extremität) und nur eine leichte Asymmetrie auf der hinteren (untere Extremität) Ebene (h). Bei den von uns untersuchten Kindern mit Diplegie war im Gegensatz zu diesem Hemiparetischen Patienten die PVL immer dorsaler/ occipitaler und es zeigte sich nur eine geringe Seitendifferenz bezüglich der Weite der Ventrikel.

Da es in einem Teil der Fälle schwer war, eine eindeutige Grenze zwischen normaler und abnormaler Signalintensität auszumachen, wurde auch die seitliche Grenze des Seitenventrikels in jeder der rekonstruierten Ebenen bestimmt. Dies wurde anhand von T1-gewichteten Rekonstruktionen vorgenommen, da sich dort die Grenze zwischen Liquor und periventrikulärer Gliose besser darstellt als auf T2-gewichteten Bildern. In der Patientengruppe wurden beide Messverfahren von zwei unabhängigen, in Bezug auf klinische Informationen verblindeten Untersuchern vorgenommen.

Es zeigte sich, dass die Variabilität für die Bestimmung der seitlichen Ausdehnung der Gliose auf den T2-gewichteten Bildern (zwischen –10 und +14mm; mittlere Differenz 3,3mm) zwischen beiden Untersuchern unakzeptierbar hoch war. Die Variabilität für die Messungen der Ventrikelbreite auf den T1-gewichteten Bildern war aber akzeptierbar (zwischen –1 und +2mm, mittlere

Differenz 0,3mm). Daher wurde, nachdem der Mittelwert zwischen den Ergebnissen der beiden Auswerter gebildet wurde, nur die Weite der Ventrikel für weiteren Berechnungen verwendet.

2.1.4.3 Automatische Volumetrie der weißen Substanz

Anhand von SPM99 Algorithmen wurden die T2-gewichteten MRI-Daten aller Teilnehmer in die Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz und Liquor unterteilt. Die so unterteilten Bilder repräsentieren probabilistische Karten, auf denen jedem Voxel eine Wahrscheinlichkeit ($0 \leq p \leq 1$) zugeordnet ist, mit der es korrekt zu dem entsprechenden Kompartiment zugeordnet ist. Daraus folgt, dass der Anteil des jeweiligen Kompartiments (in Prozent) am intrakraniellen Gesamtvolumen durch Addition aller Voxelwerte des jeweiligen Kompartiments und Division des Wertes durch die Gesamtzahl der intrakraniellen Voxel berechnet werden kann.

Wenn diese Technik auf die Patienten mit PVL angewendet wird, zeigt sich, dass die Gliosenarben entweder der grauen Substanz oder dem Liquor zugeordnet werden, abhängig vom Grad der Signalhyperintensität. Das heißt, dass das Volumen von grauer Substanz und Liquor, das mit dieser Methode bestimmt wird, bei Patienten mit PVL falsch ist, aber das Volumen der nicht betroffenen weißen Substanz korrekt bestimmt wird. (siehe Abbildung 9)

Die Werte, welche die Verminderung der weißen Substanz charakterisieren, wurden als globales, objektives Maß für die Schwere der Schädigung verwendet.

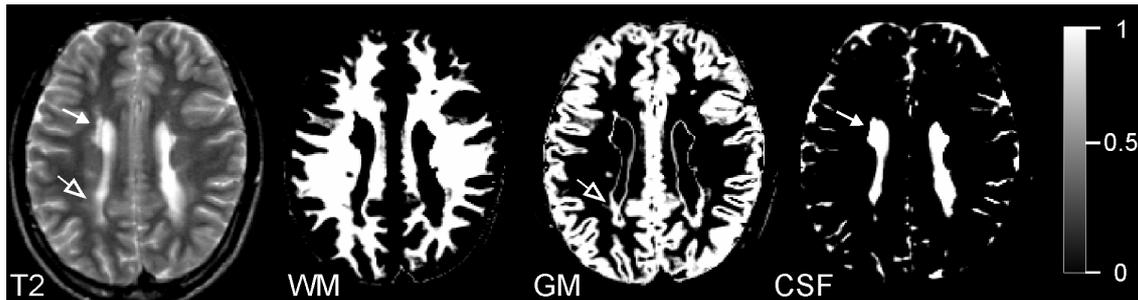


ABBILDUNG 9 AUTOMATISCHE VOLUMETRIE

Die Abbildung zeigt die SPM99 Segmentation eines T2-gewichteten axialen Schnittes von Mic B. Die segmentierten Bilder (WM= weiße Substanz, GM = graue Substanz, CSF= Liquor) repräsentieren probabilistische Karten, auf denen jedem Voxel eine Wahrscheinlichkeit ($0 \leq p \leq 1$) zugeordnet ist, mit der es korrekt zu dem entsprechenden Kompartiment zugeordnet ist. Man sieht, dass Bereiche mit Gliose entweder der grauen Substanz (nicht ausgefüllter Pfeil) oder dem Liquor (ausgefüllter Pfeil) zugeordnet wurden, abhängig von dem Grad der Hyperintensität.

2.1.4.4 Auswertung

Für die Auswertung ergeben sich folgende Parameter:

Für die Rekonstruktion auf der Pyramidenbahn:

Anterior plane (AP) und posterior plane (PP), jeweils rechts und links

Für das Ausmaß der PVL in ml :

Frontale PVL (fro_re/li) , temporale PVL (te_re/li) und parieto-occipitale PVL (p-o_re/li)

Daraus lassen sich durch Summation weitere Parameter berechnen, die im Ergebnisteil nicht noch einmal separat aufgeführt werden:

PVL rechts = fro_re (ml) + p-o_re (ml) + te_re (ml)

PVL links = fro_li (ml) + p-o_li (ml) + te_li (ml)

PVL Summe = PVL rechts + PVL links

PVL parieto-occipital = p-o_re (ml) + p-o_li (ml)

Für die Automatische Volumetrie:

T2seg1% = Graue Substanz + Gliose

T2seg2% = weiße Substanz

T2seg3% = Liquor+ Gliose

Jeweils in Prozent der Gesamtzahl der intrakraniellen Voxel.

2.1.5 Psychophysischer Test

Biologische Bewegung = Biological motion (BM)

Es wurde ein simultanes Maskierungs- Paradigma verwendet (Pavlova & Sokolov, 2000), das für die Untersuchung der Gestalterfassung verwendet wird. Das experimentelle Vorgehen wurde an das Alter der Kinder (13-16 Jahre) angepasst (Pavlova et al, 2000). Den Teilnehmern wurden in zufälliger Reihenfolge 96 rudimentäre point-light biological motion Stimuli gezeigt. Das heißt im ersten Fall (walker), ein Männchen, das aus 11 Punkten, die auf den großen Gelenken lokalisiert sind, besteht und auf der Stelle läuft (Abbildung 10). Dieses Männchen wird von 44 Punkten maskiert (Abbildung 11) . Diese entsprechen Punkten des Männchens, die räumlich verschoben wurden, sich aber ähnlich bewegen. Diese Präsentation wurde als "walker" definiert.

Im zweiten Fall (= "mask") wurden 55 Punkte gezeigt, die alle verschobenen Punkten des Männchens entsprechen.

Das Männchen wurde aufrecht (upright) oder auf dem Kopf (inverted) (Abbildung 12) gezeigt.

Es ergeben sich daraus vier mögliche Untersuchungsbedingungen:

upright walker (UW)= Präsentation des aufrecht stehenden, gehenden, maskierten Männchens

upright mask (UW)= Präsentation der aufrecht stehenden Maskierung

inverted walker (IW)= Präsentation des auf dem Kopf stehenden, gehenden Männchens

inverted mask (IM)= Präsentation der auf dem Kopf stehenden Maskierung

Es erfolgten insgesamt 6 Durchläufe á 32 Stimuli (16 walker; 16 mask), jeweils drei Durchläufe (Trials) mit upright und drei mit inverted Präsentation (Männchen/Maske). Die Abfolge der Stimuli und der Trials war zufällig.



ABBILDUNG 10: MÄNNCHEN (UPRIGHT) AUS 11 PUNKTEN AUF DEN GELENKEN



ABBILDUNG 11 MÄNNCHEN MIT MASKIERUNG

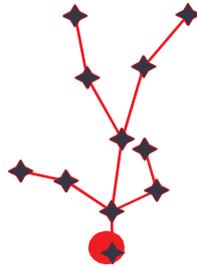


ABBILDUNG 12 MÄNNCHEN INVERTED

Die Abbildungen 10 + 12 zeigen das aus 11 Punkten bestehende Männchen aufrecht (upright), sowie auf dem Kopf (inverted). Abbildung 11 zeigt das Männchen mit einer Maskierung aus 44 Punkten entsprechend dem Standbild, das nach der Präsentation eines Zyklus auf dem Bildschirm erscheint. Es ist so praktisch nicht zu erkennen. Die Pfeile entsprechen ungefähr den Bewegungen der Punkte während der Präsentation.

Für die Generierung des laufenden Männchens wurde ein Gangzyklus aus 40 Bildern mit einer Bilddauer von 36 msec geschaffen. Dies führt zu einer Laufgeschwindigkeit von ca. 42 Zyklen pro Minute, was einer normalen Laufgeschwindigkeit (zwischen 30 und 70 Zyklen pro Minute) entspricht. Die Größe des Männchens entspricht an den breitesten/ höchsten Punkten des Zyklus einem Sehwinkel von $4,0^\circ$ in der Höhe und $2,8^\circ$ in der Breite.

Die Größe des Männchens betrug damit $2,8 \times 4^\circ$ und die der Maske $6,8 \times 5^\circ$.

Von diesem Männchen wurde immer nur ein Ausschnitt aus der "Dauerschleife" präsentiert. Jeder Stimulus wurde eine Sekunde lang gezeigt. Danach war das letzte Bild als Standbild auf dem Computerbildschirm zu sehen. Anhand dieses Standbildes ist es, wie im Literaturteil erwähnt, nicht möglich zu erkennen, ob das Männchen da ist, oder nicht.

Für die Generierung der Stimuli wurde ein Computerprogramm geschaffen, das auf Algorithmen basiert, die von Cutting beschrieben wurden (Cutting, Moore & Morrison, 1988).

2.1.5.1 Durchführung des psychophysischen Tests

Die Stimuli wurden auf einem Computerbildschirm präsentiert, der in 50 cm Abstand von den Augen des Betrachters stand. Das Kinn sollten die Kinder auf einer Kinnstütze abstützen um bei allen Kindern den gleichen Abstand zum Bildschirm und den gleichen Sehwinkel zu gewährleisten.

Vor Beginn des eigentlichen Tests wurde den Kindern das Männchen (jeweils entsprechend der ersten geplanten Präsentation als upright oder inverted Version) ohne Maskierung gezeigt. Die Präsentationsdauer betrug maximal 3x 10 sec. Das Kind wurde gebeten zu sagen, was es erkennt, und wenn das Männchen erkannt wurde, in welche Richtung es läuft. Hatte das Kind das Männchen nach der zweiten Präsentation nicht erkannt, wurde es darüber aufgeklärt, dass es sich um ein aufrecht oder auf dem Kopf laufendes Männchen handelt. Die andere Form (upright/ inverted) des Männchens wurde dem Kind dann vor dem ersten Durchlauf der 2. Variante gezeigt.

Nach der Präsentation des Stimulus ohne Maskierung wurde bei jedem Kind jeweils ein Testdurchlauf (32 Stimuli) mit Maskierung durchgeführt, während welchem das Prozedere des Versuchsablaufs noch einmal erklärt wurde. Dieser ging nicht in die weitere Auswertung mit ein.

Bei jedem präsentierten Stimulus wurden die Kinder gebeten, anzugeben ob das Männchen da war oder nicht und mit welcher Sicherheit sie das Männchen erkannt haben, bzw. wie sicher sie sich waren, dass es nicht da war. Dazu wurde eine Konfidenzskala (1-5) verwendet. Die Antwort 1 bedeutet, dass sie sich ganz sicher waren, dass das Männchen da war, die Antwort 5, dass sie sich ganz sicher waren, dass das Männchen nicht da war. Die Antworten 2 und 4

bedeuten, dass sich die Kinder nicht ganz sicher waren. Die Antwort drei sollte nur dann gegeben werden, wenn sie sich absolut unsicher waren, ob das Männchen da war oder nicht.

Außerdem wurden die Kinder gebeten eine rot markierte Taste auf der Computertastatur zu drücken, wenn sie meinten, dass das Männchen da war, und eine grün markierte Taste, wenn sie dachten, dass es nicht da war. Wenn sie sich unsicher waren, also 3 geantwortet hatten, sollten sie einfach nach dem Zufallsprinzip eine der beiden Tasten drücken.

Mit der Leertaste der Tastatur konnten die Kinder den nächsten Stimulus abrufen.

Die Kinder wurden gebeten so schnell wie möglich zu antworten.

Die Zeit zwischen der Präsentation des Stimulus und dem Drücken der roten oder grünen Taste wurde von dem Computer registriert und als Reaktionszeit (RT) definiert.

Die Kinder erhielten keine Rückmeldung über ihre Ergebnisse während des Tests.

2.1.5.2 Auswertung

Es werden Hits, False-Alarms, Omissions und Correct-Rejections unterschieden.

Hits = die Antworten 1 & 2 (sehr sicher/ sicher dass das Männchen da ist) bei der Bedingung "walker".

False-Alarms = die Antworten 1 & 2 (sehr sicher/ sicher dass das Männchen da ist) bei der Bedingung "mask".

Omissions= die Antworten 4 & 5 (sicher /sehr sicher, dass das Männchen nicht da ist) bei der Bedingung "walker".

Correct-Rejections= die Antworten 4 & 5 (sicher /sehr sicher, dass das Männchen nicht da ist) bei der Bedingung "mask".

Drei = die Antwort 3 (nicht sicher ob Männchen da war oder nicht), bei beiden möglichen Bedingungen².

Richtige Antworten = Hits und Correct-Rejections

Falsche Antworten = Omissions und False-Alarms

Die jeweils maximale Anzahl Hits oder False-Alarms oder Omissions oder Correct-Rejections beträgt 48. Die maximale Anzahl für die falschen bzw. richtigen Antworten beträgt 96.

Die Ergebnisse bezüglich des "inverted" Männchens werden hier nicht weiter analysiert. Die Ergebnisse sind aber der Vollständigkeit halber im Anhang aufgeführt.

Des Weiteren wurde das Lernverhalten analysiert. Man erwartet eine Zunahme der richtigen und Abnahme der falschen Antworten mit jedem Durchlauf (statistisch untersucht mit Hilfe des Friedmantests). Die Analyse diente dem Ausschluss von Störfaktoren (z.B. große Unterschiede im Lernverhalten zwischen den Gruppen erkennbar). Es erfolgte eine rein deskriptive Analyse. Weitergehende Aussagen über kognitive Fähigkeiten sind aus den erhobenen Werten nicht möglich.

Ähnliches gilt für die Analyse der Reaktionszeiten für die jeweiligen Antworten. Auch hier war das Ziel große Unterschiede zwischen der Gruppen, die möglicherweise Hinweise auf unabhängige Einflussfaktoren geben könnten, zu erkennen.

² Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit der Antwort "3" bei den Bedienung "walker" /"mask", deshalb wird in den weiteren Ausführungen auf eine separate Aufführung verzichtet und ein Summenwert angegeben.

2.1.5.2.1 ROC-Kurven

Zur Darstellung der Unterschiede im Antwortverhalten wurden ROC-Kurven erstellt. Diese Erlauben sowohl eine Aussage über die Sensitivität – also wie gut ein Kind oder das jeweilige Untersuchungskollektiv das Männchen / die Maskierung erkennt, als auch über allgemeine Auffälligkeiten im Antwortverhalten (z.B. Inkonstanz).

Um die ROC Kurven (Receiver-Operating-Characteristic curves) zu erstellen wird die proportionale Häufigkeit jeder Antwort berechnet und diese dann in einem Punktediagramm aufgetragen wobei sich der x-Wert jedes Punktes aus den kumulativen Häufigkeiten der Antwort bei der Bedingung "mask" und der y-Wert aus den kumulativen Häufigkeiten der Bedingung "walker" errechnet (siehe auch "Detection theory: a users guide"; Neil Mcmillian und C. Douglas Creelman (Macmillan 1991)).

Die Steilheit des Anstiegs der Kurven wird durch das Verhältnis falsche/ richtige Antworten angenommen wurde, dass das Männchen da ist geprägt. Je öfter das Männchen richtig erkannt wurde, desto steiler ist die Kurve.

Eine normale Antwortenverteilung bei einer gesunden Versuchsperson, die eine gute Wahrnehmung biologischer Bewegung besitzt ergibt bei unseren Untersuchungs- und Auswertungsmethoden eine Kurve wie in Abbildung 13.

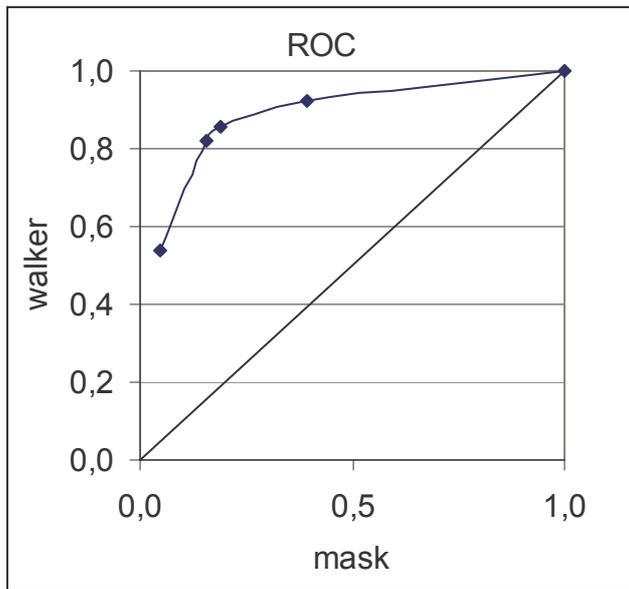


ABBILDUNG 13 NORMALE ROC KURVE

Die Abbildung zeigt eine ROC-Kurve wie sie bei einer gesunden Versuchsperson ohne Beeinträchtigung der Wahrnehmung biologischer Bewegung und ohne (neuro-)psychologische Interferenzen zu erwarten ist.

Je höher der Scheitelpunkt der Kurve ist, desto höher ist die Sensitivität, also desto mehr stimmen Einschätzung der Sicherheit des Erkennens (Antworten 1 oder 5) mit der tatsächlichen Präsentation überein. Die Diagonale entspricht dem Chance-Level (zufällige Antworten). Wellenförmig verlaufende Kurven sprechen für eine Überlagerung oder große Unsicherheit.

2.1.6 IQ-Test mit Hamburg-Wechsler-Intelligenz Test für Kinder, dritte Auflage (HAWIK III)

Um sicher zu stellen, dass niedrige Ergebnisse im psychophysischen Teil nicht durch einen niedrigen verbal IQ und das u.U. daraus resultierende Nichtverständnis der Aufgabe verursacht werden, wurde mit allen Kindern, sofern sie damit einverstanden waren, der Hamburg-Wechsler-Intelligenz Test für Kinder, dritte Auflage (HAWIK III) (Tewes, Rossmann, Schallberger; Psychological Corporation; Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle) durchgeführt.

Der Test besteht aus 13 Aufgaben wovon 6 die verbalen Fähigkeiten und Sprachkenntnisse (Verbal-IQ) und 7 die motorischen und visuell-konstruktiven Fähigkeiten (Handlungs-IQ) überprüfen.

Für jede Aufgabe wird eine genau definierte Anzahl von Punkten vergeben. Dies ergibt den sogenannten Rohwert. Die Rohwerte werden nach einem alterscodierten, standardisierten Schlüssel in Wertpunkte transformiert. Zur genauen Durchführung siehe Testheft des HAWIK III.

In den Verbal-IQ gehen die Wertpunkte der Aufgaben 2,4,6,8 und 10 ein.

Die Verbal –IQ Ergebnisse sind in der Tabelle 10 aufgeführt.

TABELLE 10 VERBAL IQ

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des HAWIK III. 1 Kind in der Frühgeborenen mit PVL Gruppe wies einen Verbal IQ < 85 auf und wurde daher aus der Psychophysik-Studie ausgeschlossen.

FG mit PVL	Verbal IQ	FG ohne PVL	Verbal IQ	RG	Verbal IQ
Sab S	113	Mar L	104	Cha B	121
Sim S	108	Lar H	103	Ars S	145
Lev B	105	Rob S	105	Pas S	113
Mar S	118	Rob K	121	Del S	127
Ulr R	106	Ann K	108	Nic T	97
Sah T	124	Chr T	118	Jul S	106
Arm A	127	Jul P	116	Seb M	108
Ker U	101	Ste M	123	Nic S	124
Hei S	111			Dir H	124
Mat S	105				
Ann H	104				
Han O~	82				

~ = hat nur an der MRI-Studie teilgenommen bei Verbal-IQ < 85

2.1.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch das Institut für Medizinische Biometrie/ Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Tübingen.

Es wurden Nicht-Parametrische-Tests verwendet, da bei der geringen Anzahl von Testpersonen pro Gruppe nicht sicher von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann.

Die Untersuchung auf Unterschiede zwischen den drei Gruppen (FG mit PVL, FG ohne PVL und RG) erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes ($p < 0,05$) wurde zu differenzierteren Analyse ein paarweiser Vergleich der einzelnen Untergruppen anhand des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Da dieses Verfahren nur bei einer Korrektur des Signifikanzniveaus Aussagen über signifikante Unterschiede erlauben würde und dieses Verfahren für zu aufwendig befunden wurde, wurde festgelegt, dass im Falle $p < 0,01$ ein Unterschied zwischen den Gruppen als wahrscheinlich anzunehmen ist.

Korrelationen wurden mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet. Dabei wurde auf Grund der kleinen Probandenzahl ein Koeffizient zw. 0,4 und 0,5 als schwach positiv und zwischen 0,8 und 0,9 als stark positiv definiert.

Um zu überprüfen ob die Kinder ein statistisch relevantes Lernverhalten zeigen wurden die Datensätze des ersten, zweiten und dritten Durchlaufs mit dem Friedmanntest auf eine relevante Änderung der Häufigkeit der Antworten hin analysiert.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, der MRI Untersuchung, der Psychophysik, sowie die statistische Analyse der Daten anhand des Kruskal-Wallis-Tests, des Mann-Whitney-U-Tests und der Spearman'schen-Rangkorrelation aufgeführt. Es werden in den meisten Fällen die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie die Streubreite der Antworten (Antwort-Range) dargestellt.

Die Einzelergebnisse aus der Psychophysik, sowie ergänzende Ergebnisse der neurologischen Untersuchung sind der Übersichtlichkeit halber in den Tabellen 25-32 im Anhang aufgeführt.

3.1 Motorische Funktion und Schädigung der Pyramidenbahn

3.1.1 Ergebnisse der Neurologischen Untersuchung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung (Überprüfung der Funktion der oberen/ unteren Extremität, Reflexstatus sowie pathologische Haltungsmuster) aufgeführt.

3.1.1.1 Ergebnisse der Neurologischen Funktionsprüfung

Zehn der dreizehn Frühgeborenen mit PVL weisen neurologische Auffälligkeiten im Sinne einer bilateralen beinbetonten spastischen Cerebralparese auf. Bei sechs Kindern sind nur die Beine betroffen, bei vier Kindern sowohl die Arme als auch die Beine. Drei Kinder sind nur in der Lage mit Hilfsmittel zu gehen. Bei fünf Kindern findet man eine leichte Seitenbetonung (2 rechts, 3 links be-

tont). Die ausführlichen Ergebnisse der neurologischen Funktionsprüfung (Punktescores) der Frühgeborenen mit PVL finden sich in Tabelle 10. Am stärksten betroffen ist Han O. Sie wies neben der starken motorischen Behinderung auch den niedrigsten verbal IQ und eine leicht dysarthrische Sprache auf.

Die Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen zeigten keine Auffälligkeiten in Bezug auf die motorische Funktion.

TABELLE 11 PUNKTESCORES FÜR DIE FUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die, die Funktionseinschränkung beschreibenden, Punktescores für die einzelnen Extremitäten bei den Frühgeborenen mit PVL.

	Rechter Arm	Linker Arm	Rechtes Bein	Linkes Bein	Summe
Sab S	1	1	3	3	8
Sim S	2	1	4	4	11
Lev B	0	0	2	3	5
Mar S	1	2	4	4	11
Ulr R	0	0	3	3	6
Sah T	0	0	2	3	5
Arm A	0	0	2	1	3
Ker U	0	0	2	2	4
Hei S	0	0	0	0	0
Mat S	0	0	0	0	0
Ann H	0	0	0	0	0
Mic B	0	0	1	1	2
Han O	2	2	4	4	12

3.1.1.2 Reflexstatus und Pathologische Haltungsmuster/ Kontrakturen

Bei zwölf der dreizehn Frühgeborenen mit PVL fanden sich auffällige Reflexmuster im Sinne von verbreiterten, sehr lebhaften, z.T. seitendifferenten Muskeleigenreflexen (v.a. PSR, ASR) , bei sechs Kindern ein positiver Babinski, bei acht Kindern ein positiver Rossolimo, bei drei Kindern Kloni bei schneller Dorsalflexion des Fußes. (Siehe Tabelle 25 im Anhang)

Bei den Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen fanden sich keine pathologischen Reflexe.

Sechs der Frühgeborenen mit PVL zeigten spontane Streckmuster im Bereich der Hüfte, zwei davon wiesen Kontrakturen auf, sieben Kinder zeigten ein Streckmuster im Bereich der Knie, zwei dieser Kinder wiesen Kontrakturen auf, sechs Kinder zeigen oder zeigten (Zustand nach (Z.n.) Operation (OP)) eine Spitzfußstellung, fünf davon mit Kontrakturen, eines mit Z.n. Achillessehnenverlängerung (siehe Tabelle 26 im Anhang).

Die Frühgeborenen ohne PVL und die Reifgeborenen zeigten keine pathologischen Haltungsmuster.

3.1.2 MRI Ergebnisse - Seitliche Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahnrekonstruktion

Die Ergebnisse der MRI-Analyse finden sich in der Tabelle 12.

Die kleinsten Werte der Frühgeborenen mit PVL liegen im unteren/mittleren Bereich der Werte der Kontrollen. Die größten Werte liegen deutlich über den größten Werten der Kontrollen.

Die Werte der Frühgeborenen ohne PVL sind etwas größer als die der Reifgeborenen, aber ohne statistische Relevanz.

TABELLE 12 SEITLICHE AUSDEHNUNG DER PVL AUF DER PYRAMIDENBAHNREKONSTRUKTION UND VOLUMEN DER WEIßEN SUBSTANZ

Die Tabelle zeigt die Werte der seitlichen Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahn (AP/ PP), sowie den Anteil des Volumen der weißen Substanz am Gesamtvolumen T2Seg2%).

	Li AP (mm)	Re AP (mm)	Li PP (mm)	Re PP (mm)	T2Seg2%
FG mit PVL					
Sab S	24	23	29,5	27,5	28
Sim S	29,5	25,5	32,5	28	27,1
Lev B	25	25	27	26	28,9
Mar S	27	24,5	31	26	30,5
Ulr R	21,5	20	23	21,5	33,1
Sah T	18	20,5	21,5	22,5	34,8
Arm A	23	18,5	24	20	30,7
Ker U	20,5	20,5	21,5	20,5	31,7
Hei S	19,5	18,5	20,5	17,5	23
Mat S	19	20	19,5	22	30,1
Ann H	19	19	21	20,5	29,7
Mic B	20,5	22	21	21	31,4
Han O	26	23	27,5	26	30,4
MW	22,50	21,54	24,58	23,00	30,7
(SD)	(+/- 35,7)	(+/- 2,46)	(+/- 4,40)	(+/- 3,31)	(+/- 0,02)
FG ohne PVL					
Range	18-20	18-21	19-22	19-24	27,8-31,2
MW	19,40	20,10	20,20	20,80	29,8
(SD)	(+/- 0,52)	(+/- 0,88)	(+/- 1,03)	(+/- 1,55)	(+/-0,01)
Reifgeborene					
Range	17-21	18-21	19-21	19-22	27,7-30,5
MW	18,78	19,33	19,56	20,33	29,1
(SD)	(+/- 1,20)	(+/- 1,00)	(+/- 0,73)	(+/- 1,00)	(+/-0,01)

AP= anterior plane; PP= posterior plane; re = rechts; li = links; T2Seg2%= Volumen der weißen Substanz in % am Gesamtvolumen (weiße Substanz, graue Substanz, Liquor); MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung

3.1.3 Korrelation der Ergebnisse aus der neurologischen Untersuchung mit den MRI Ergebnissen

Es wurden die MRI-Ergebnisse der Rekonstruktion der PVL auf der Pyramidenbahn (AP/ PP jeweils rechts und links) und die Größe der weißen Substanz (T2Seg2%), als untersucher-unabhängiges Maß der Schwere der Läsion, mit den Punktescores der neurologischen Untersuchung korreliert.

Untersucht wurde die Fragestellung, ob die Schädigung der Pyramidenbahn mit der motorischen Funktion der jeweiligen Extremität auf der contralateralen Seite korreliert.

Für die Pyramidenbahnrekonstruktion (AP/ PP links und rechts) ergeben sich Korrelationen mit allen neurologischen Werten, für die Größe der weißen Substanz nur für rechte obere Extremität (siehe Tabelle 13, Abbildung 14, Abbildung 15).

Alle neurologischen Werte korrelieren am Besten mit der Ausdehnung der PVL auf der hinteren Ebene der Pyramidenbahn.

Die Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahn korreliert etwas stärker mit der Bein-, als mit der Handfunktion.

TABELLE 13 KORRELATIONEN ZWISCHEN MRI-BEFUNDEN UND MOTORISCHER BEHINDERUNG

Die Tabelle zeigt die Korrelation (Spearman'sche Korrelation) der Ausprägung der motorischen Funktionseinschränkung mit der Größe der Pyramidenbahnläsion jeweils auf der kontralateralen Seite, sowie mit dem Volumen der weißen Substanz bei den Frühgeborenen mit PVL.

	Motorische Funktionseinschränkung			
	re Arm	li Arm	re Bein	li Bein
AP	,767(**)	,647(*)	,828(**)	,800(**)
PP	,791(**)	,716(**)	,922(**)	,798(**)
T2Seg2%	-,567(*)	-0,512	-0,266	-0,259

*= Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig); ** = Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig); AP= anterior plane; PP= posterior plane; T2 Seg2%= relatives Volumen der weißen Substanz; re = rechts; li = links

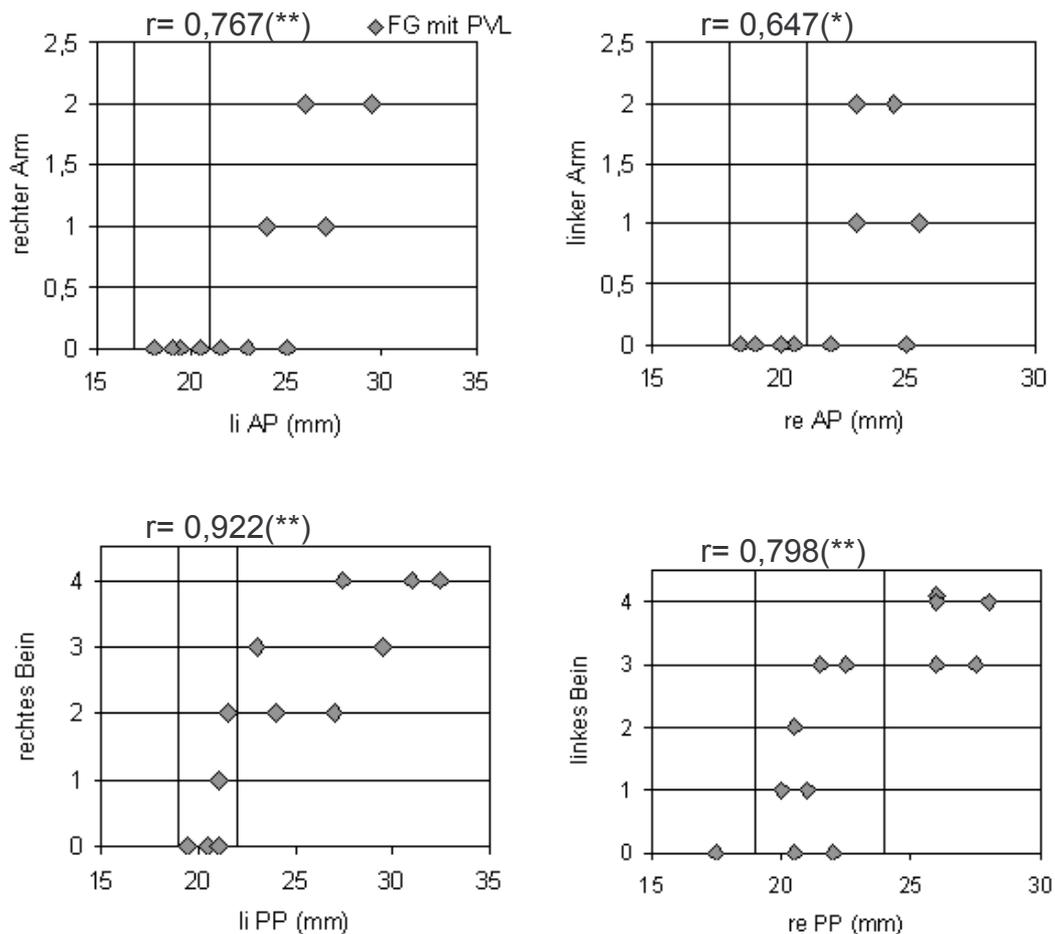


ABBILDUNG 14 STREUDIAGRAMME

PVL AUF DER PYRAMIDENBAHN ZU MOTORIK – SUMMEN-PUNKTESCORE

Die Diagramme zeigen die Korrelation zwischen der funktionellen Einschränkung der Motorik für jede Extremität und der seitlichen Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahn in mm nach rechts/ links (re/li) vorne und hinten (AP/ PP) getrennt. Die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) sind mit angegeben. Jede Raute (◆) entspricht einem Kind mit PVL, der Range der Werte der Kontrollen ist mit den waagrechten Balken gekennzeichnet.

*= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; AP= anterior plane; PP= posterior plane; re = rechts; li = links

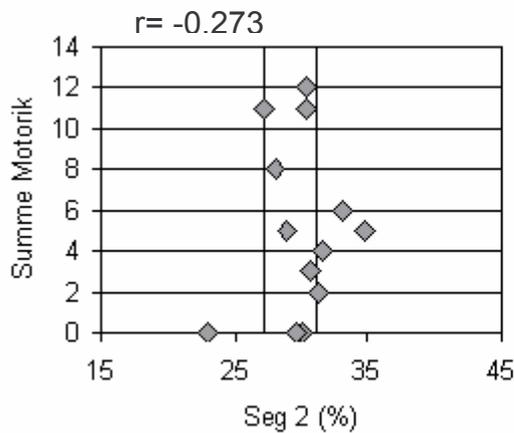


ABBILDUNG 15 KORRELATION DES RELATIVEN VOLUMENS DER WEISSEN SUBSTANZ MIT DEM SUMMENSORE DER MOTORISCHEN BEHINDERUNG

Die Abbildung zeigt die Korrelation des relativen Volumens der weißen Substanz in Prozent ($\text{Seg}2(\%) = T2\text{Seg}2(\%)$) mit dem Summenscore der motorischen Behinderung (Summe der Werte für beide Arme und Beine). Jede Raute (◆) entspricht einem Kind mit PVL, der Range der MRI-Befunde der Kontrollen ist als horizontaler Balken abgebildet. R ist der Korrelationskoeffizient. Es lässt sich keine klare Korrelation zwischen dem Ausmaß des Verlusts an weißer Substanz und dem Schweregrad der motorischen Behinderung ablesen.

3.1.4 Zusammenfassung

Es kann also bezüglich unseres Datenkollektivs gesagt werden, dass frühe, subkortikale, bilaterale parieto-occipitale Läsionen, welche die Pyramidenbahn betreffen, neurologische Ausfälle im Sinne einer spastischen Bewegungsstörung bedingen und damit einen Einfluss auf die motorische Entwicklung haben. Je nach Lage und Ausdehnung der PVL ist das Gehirn auch einem frühen Entwicklungsstadium nicht in der Lage diese Läsionen zu kompensieren.

Es findet sich ein klarer Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Schädigung und der neurologischen (motorischen) Ausfallssymptomatik.

Je Größer die Läsion der Pyramidenbahn, desto wahrscheinlicher ist eine Einschränkung der Beinfunktion. Des Weiteren scheint es so zu sein, dass je größer die Läsion der hinteren Pyramidenbahn ist, desto wahrscheinlicher ist auch die Handfunktion mitbetroffen. Allerdings sind Aussagen zur Handfunktion auf Grund des kleinen Datenkollektivs (nur 4 Kinder mit Einschränkung der Handfunktion, jeweils eines rechts-, eines linksbetont, zwei symmetrisch, insgesamt nur leicht betroffen) nur eingeschränkt möglich.

Die Größe des Verlusts der weißen Substanz korreliert nur für die rechte obere Extremität und weist für die linke obere Extremität eine deutliche und für die unteren Extremitäten nur eine geringe Tendenz auf. Es kann also bei unserem Patientenkollektiv aus dem neurologischen Muster nicht auf die Größe der globalen Schädigung geschlossen werden.

Die Ergebnisse sind in Neuropaediatrics 2003 veröffentlicht worden (Staudt, Pavlova et al. 2003).

3.2 Ergebnisse der Psychophysik

Im ersten Teil werden die Mittelwerte der Antworten für die unterschiedlichen Bedingungen aufgeführt und mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests auf aussagekräftige Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

Im zweiten Teil erfolgt die Darstellung der Ergebnisse als ROC-Kurven.

Die in Teil drei und vier aufgeführten Punkte Lernfähigkeit und Reaktionszeit dienen dem Ausschluss anderer relevanter Einflussfaktoren auf das Ergebnis.

3.2.1 Rohwerte und deren statistische Analyse

Die Rohwerte (Tabellen 27 und 28 im Anhang) entsprechen der Anzahl der jeweiligen Antworten, die für die Bedingungen walker oder mask gegeben wurden.

Aus den Rohwerten und aus den Mittelwerten (Tabellen 13 und 14) kann man entnehmen, dass Frühgeborene im Vergleich zu Reifgeborenen weniger richtige Extremantworten (1 bei upright walker, 5 bei inverted walker) gegeben haben.

Des Weiteren lässt sich eine Tendenz ablesen, dass sich Reifgeborene ihrer Antworten im Durchschnitt sicherer waren als Frühgeborene unabhängig davon ob diese eine PVL haben oder nicht. Damit korrespondiert, dass die Frühgeborenen häufiger drei geantwortet haben als die Reifgeborenen, wobei die Frühgeborenen mit PVL wiederum häufiger drei geantwortet haben als die Frühgeborenen ohne PVL.

Bei den Frühgeborenen mit PVL gab es kein Kind, das mehr als 20 mal eins bei der Bedingung upright walker geantwortet hat, bei Frühgeborenen ohne PVL eines und bei den Reifgeborenen vier. Für die Antwort 5 bei der Bedingung

upright mask findet sich diesbezüglich (> als 20x 5 geantwortet) eine Verteilung 1:4:5.

Beim Gruppenvergleich fanden sich zwei Parameter, die im Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL und den Kontrollen ein $p < 0,01$ ergaben: UW4 und UM5. Es fand sich für diese und für alle anderen Werte kein Unterschied zwischen den beiden Kontrollgruppen. Für UW4 war der Unterschied bei der Untereinanalyse nur für den Vergleich zwischen Frühgeborenen mit PVL und Reifgeborenen signifikant, für UW5 war der Unterschied auch zwischen Frühgeborenen mit und ohne PVL signifikant ($p < 0,05$). Beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL und den Reifgeborenen ergab sich eine noch deutlichere Signifikanz ($p < 0,01$). Bei allen übrigen Werten lassen sich nur Tendenzen ablesen.

TABELLE 14 MITTELWERTE FÜR UPRIGHT WALKER (ROHWERTE)

Die Tabelle zeigt den Antwort-Range, die Mittelwerte und die Standardabweichung für die einzelnen Antworten bei der Bedingung "upright walker". Die Werte bei denen sich beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Frühgeborenen ohne PVL bzw. den Reifgeborenen im Mann-Whitney-U-Test ein $p < 0,01$ ergab sind mit zwei Sternen gekennzeichnet.

	UW1	UW2	UW3	UW4	UW5
FG mit PVL					
Range	2-20	3-20	0-15	6-13	1-20
MW	11,45	16,09	8,91	7,82	3,73
(SD)	(+/- 7,49)	(+/- 3,67)	(+/- 3,73)	(+/- 3,68)	(+/- 2,94)
FG ohne PVL					
Range	0-33	5-26	0-11	2-13	0-8
MW	13,13	17,75	7,50	6,75	2,88
(SD)	(+/- 5,73)	(+/- 5,73)	(+/- 3,51)	(+/- 5,31)	(+/- 3,09)
Reifgeborene					
Range	3-37	5-26	0-15	2-4	0-10
MW	19,22	16,78	5,78	3,44**	2,78
(SD)	(+/- 9,95)	(+/- 7,08)	(+/- 4,79)	(+/- 0,88)	(+/- 3,56)

UW 1/2/3/4/5 = bei der Bedingung "upright walker" 1/2/3/4/5 geantwortet; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FG= Frühgeborene; RG= Reifgeborene; Range = Werte von ... bis...; **= $p < 0,01$ beim Vergleich mit den Frühgeborenen mit PVL (Mann-Whitney-U-Test)

TABELLE 15 MITTELWERTE FÜR UPRIGHT MASK (ROHWERTE)

Die Tabelle zeigt den Antwort-Range, die Mittelwerte und die Standardabweichung für die einzelnen Antworten bei der Bedingung "upright mask". Die Werte bei denen sich beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Frühgeborenen ohne PVL bzw. den Reifgeborenen im Mann-Whitney-U-Test ein $p < 0,05$ ergab sind mit einem Stern, die bei denen sich ein $p < 0,01$ ergab mit zwei Sternen gekennzeichnet.

	UM1	UM2	UM3	UM4	UM5
FG mit PVL					
Range	0-5	0-22	0-18	3-33	1-36
MW	3,91	8,00	10,73	15,73	9,64
(SD)	(+/- 6,63)	(+/- 5,69)	(+/- 5,57)	(+/- 7,71)	(+/- 5,89)
FG ohne PVL					
Range	0-4	1-9	0-14	6-27	8-30
MW	0,75	4,13	6,88	18,25	18,00*
(SD)	(+/- 1,49)	(+/-2,95)	(+/- 4,16)	(+/- 6,18)	(+/- 8,00)
Reifgeborene					
Range	0-8	1-8	0-12	1-24	7-40
MW	2,56	4,89	4,78	13,67	22,11**
(SD)	(+/- 2,83)	(+/- 2,71)	(+/- 4,68)	(+/- 7,18)	(+/- 9,97)

UM 1/2/3/4/5 = bei der Bedingung "upright mask" 1/2/3/4/5 geantwortet

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, FG= Frühgeborene, RG= Reifgeborene, Range = Werte von... bis..., *= $p < 0,05$ beim Vergleich mit den Frühgeborenen mit PVL, **= $p < 0,01$ beim Vergleich mit den Frühgeborenen mit PVL

In der Abbildung 16 findet sich eine graphische Darstellung der Antwortverteilung der Gruppen (Mittelwerte). Die polynomischen Kurven dienen der graphischen Verdeutlichung des oben beschriebenen Verteilungsmusters und zeigen

Tendenzen im Antwortverhalten. Sie erlauben aber keine statistisch basierten Aussagen.

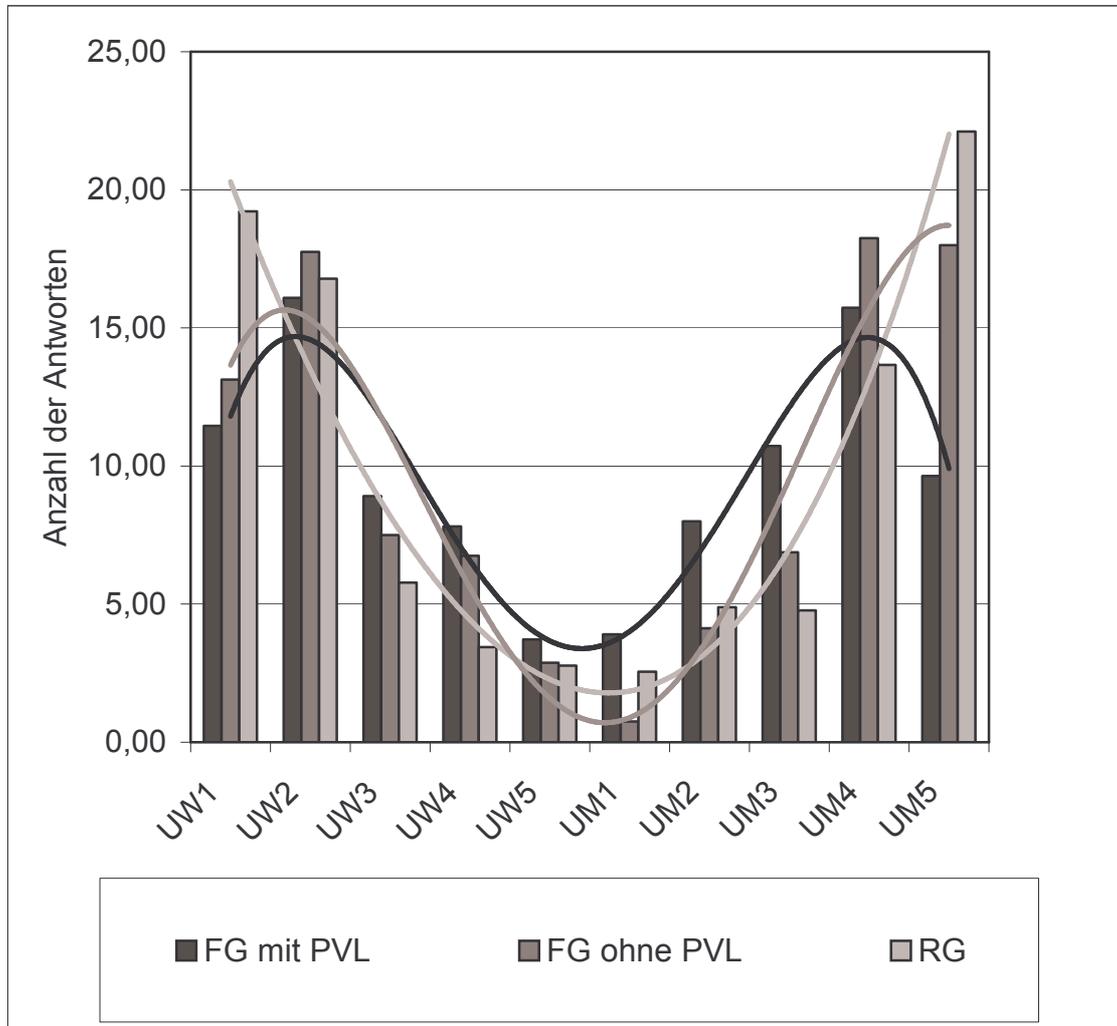


ABBILDUNG 16 MITTELWERTE DER ANTWORTHÄUFIGKEITEN FÜR UPRIGHT WALKER

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Anzahl der Antworten (UW 1-5= 1-5 bei der Bedingung walker, UM 1-5 = Antwort 1-5 bei der Bedingung mask) der Frühgeborenen (FG) mit/ohne PVL und Reifgeborenen (RG). Die Linien entsprechen Polynomischen Trendlinien. Es ist ein deutlicher Unterschied der Verteilung der mittleren Antworthäufigkeiten zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen mit PVL, ein kleinerer zwischen Frühgeborenen mit und ohne PVL zu erkennen.

3.2.1.1 Spezifische Analyse der Antworten

Im Folgenden werden die statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen betreffend ihres Antwortverhaltens bezüglich Hits, False-Alarms, Omissions, Correct-Rejections und "Drei" aufgeführt.

Wie zuvor schon beschrieben sieht man, dass die Frühgeborenen mit PVL mehr Fehler machen und weniger richtige Antworten geben, als die Kontrollen (siehe Abbildung 17).

Die Werte der Frühgeborenen mit PVL weisen bei upright walker, bei Correct-Rejections, False-Alarms und drei die größte Streuung auf. Bei den Frühgeborenen ohne PVL findet sich für Hits und Omissions die größte Streubreite der Antworten. Die Reifgeborenen zeigen das einheitlichste Antwortmuster. (siehe Tabelle 16)

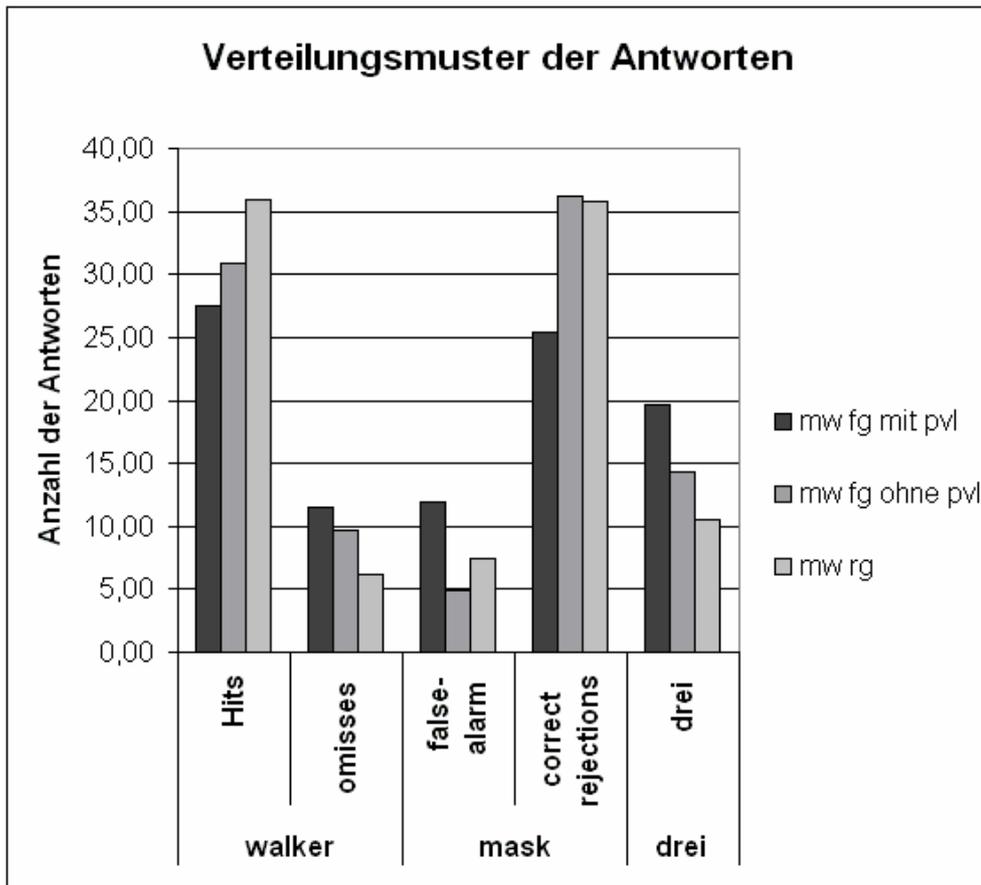


ABBILDUNG 17 ANTWORTVERHALTEN DER UNTERSCHIEDLICHEN GRUPPEN FÜR UPRIGHT WALKER

Die Abbildung zeigt Mittelwerte (MW) der jeweiligen Antworthäufigkeiten für die Frühgeborenen (FG) mit und ohne PVL sowie die Reifgeborenen (RG). Die Frühgeborenen (FG) mit PVL haben immer die meisten falschen und die wenigsten richtigen Antworten gegeben und am häufigsten 3 geantwortet.

TABELLE 16 MITTELWERTE FÜR UPRIGHT WALKER

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte der richtigen und falschen Antworten, sowie die Antwort "drei" für die beiden Bedingungen (Männchen da/ nicht da) sowie die in der vergleichenden Statistik gefundenen Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Die Werte bei denen sich beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Frühgeborenen ohne PVL bzw. den Reifgeborenen im Mann-Whitney-U-Test ein $p < 0,05$ ergibt sind mit einem Stern gekennzeichnet, die bei denen der Test ein $p < 0,01$ ergibt sind mit zwei Sternen gekennzeichnet.

	Hits	False- Alarms	Omissions	Correct- Rejections	Drei
FG mit PVL					
Range	22-37	0-32	2-18	8-48	0-28
MW	27,55	11,91	11,55	25,36	19,64
(SD)	(4,74)	(9,46)	(4,74)	(11,22)	(8,24)
FG ohne PVL					
Range	16-46	1-9	2-24	29-40	1-23
MW	30,88	4,88*	9,63	36,25*	14,38
(SD)	(8,36)	(2,90)	(7,07)	(3,62)	(7,09)
Reifgeborene					
Range	29-42	1-16	3-12	23-44	0-27
MW	36,00**	7,44	6,22*	35,78*	10,56
(SD)	(5,00)	(4,33)	(3,23)	(6,69)	(9,23)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, FG= Frühgeborene, RG= Reifgeborene, Range = Werte von ... bis, * = $p < 0,05$ beim Vergleich mit den Frühgeborenen mit PVL, ** = $p < 0,01$ beim Vergleich mit den Frühgeborenen mit PVL

Es lassen sich beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Kontrollen statistisch signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test finden für Hits ($p <$

0,01), Omissions ($p < 0,05$), Correct-Rejections ($p < 0,01$), für richtige Antworten ($p < 0,01$), falsche Antworten ($p < 0,01$) sowie deren Verhältnis zueinander (richtige/ falsche Antworten) ($p < 0,01$). Für False-Alarms lassen sich keine Unterschiede berechnen.

Bei einem statistischen Vergleich der Untergruppen ergeben sich die stärksten Unterschiede zwischen den Frühgeborenen mit PVL und den Reifgeborenen (Hits $p < 0,01$; Omissions $< 0,05$; Correct-Rejections $< 0,05$; richtige Antworten $p < 0,01$; falsche Antworten $p < 0,01$; richtige/falschen Antworten $p < 0,01$). Beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL und ohne PVL finden sich statistisch aussagekräftige Unterschiede für False-Alarms ($p < 0,05$), Correct-Rejections ($p < 0,05$), richtige Antworten ($p < 0,01$), falsche Antworten ($p < 0,05$) und richtige/falsche Antworten ($p < 0,05$). Für die Antwort "drei" ergeben sich keine Unterschiede.

Es findet sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Frühgeborenen ohne PVL und den Reifgeborenen.

Frühe bilaterale subkortikale Läsionen haben dementsprechend einen deutlichen Einfluss auf das Erkennen eines maskierten point-light walkers.

3.2.2 ROC Kurven

Es wurden für alle drei Gruppen die für die Erstellung der ROC-Kurven notwendigen Werte berechnet und die entsprechenden Kurven erstellt. Des Weiteren erfolgte ein statistischer Vergleich der berechneten Werte der Frühgeborenen mit PVL jeweils mit den Kontrollgruppen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests. Auf eine statistische Analyse der Kurvenverläufe mit genauer Berechnung der Scheitelpunkte und der "Area under the curve" wurde auf Grund des aufwendigen statistischen Verfahrens, welches spezielle Software erfordert, die nicht verfügbar war, verzichtet.

Es finden sich statistisch auffällige Unterschiede zwischen den Gruppen für berechneten proportionalen Häufigkeit für die Summen 1+2 ($p = 0,003$) und 1+2+3

($p = 0,016$) bei der Bedingung "walker" jeweils zwischen Frühgeborenen mit PVL und Reifgeborenen sowie für 1+2, 1+2+3 und 1+2+3+4 bei der Bedingung "mask" zwischen Frühgeborenen mit PVL und Frühgeborenen ohne PVL ($p=0,041$; $p = 0,012$ und $p = 0,02$) sowie 1+2+3 und 1+2+3+4 im Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Reifgeborenen ($p = 0,02$ und $p = 0,006$)

Die Kurvenverläufe der jeweiligen Gruppen können der Abbildung 18 entnommen werden. Die Kurven der Kontrollen zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf, die Kurve der Frühgeborenen mit PVL ist dem entgegen deutlich flacher.

Die Kurvenverläufe der einzelnen Kinder im Verhältnis zu den Mittelwertkurven sind in Abbildung 19 aufgeführt. Bei den Frühgeborenen mit PVL zeigt sich eine breite Streuung der Einzelkurven mit einer großen Variabilität der Kurvenverläufe. Die Kurvenverläufe bei den Kontrollen sind bezüglich der Morphologie einheitlicher und die Streubreite der Höhe der Scheitelpunkte ist geringer. Bei den Frühgeborenen ohne PVL gibt es nur ein Kind, dessen Kurve die Mittelwerte der Frühgeborenen mit PVL kreuzt, bei den Reifgeborenen verlaufen alle Kurven oberhalb der Mittelwerts der Frühgeborenen mit PVL. Die meisten Kurvenverläufe bei den Kontrollen entsprechen den aus Studien bei Erwachsenen bekannten Kurvenverläufen (siehe Kapitel 2.1.5.2.1).

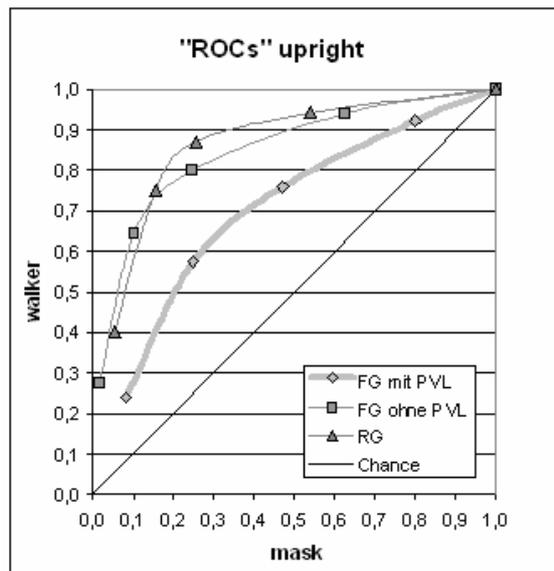


ABBILDUNG 18 ROC-KURVEN FÜR UPRIGHT WALKER

Die Abbildung zeigt die aus den Mittelwerten berechneten ROC-Kurven der Frühgeborenen (FG) mit PVL (Raute ◆), Frühgeborenen ohne PVL (■) und Reifgeborenen (RG) (▲). Die Diagonale entspricht dem Chance-Level.

Die Kurven zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen den FG mit PVL und den frühgeborenen und reifgeborenen Kontrollen. Man sieht, dass die FG mit PVL zwar z.T. ähnlich viele richtige Antworten wie die Kontrollkinder gegeben haben, aber im Vergleich zu den Kontrollen viel häufiger falsch geantwortet haben. Deshalb verläuft die Kurve deutlich flacher. Auch zwischen den Frühgeborenen ohne PVL und den Reifgeborenen Kindern lässt sich ein leichter Unterschied im Antwortverhalten ablesen. So haben die Reifgeborenen insgesamt häufiger "1" und "5" geantwortet dafür aber auch häufiger falsch, so dass die Kurve der Reifgeborenen zunächst etwas weiter rechts und etwas weniger steil verläuft. Da die Reifgeborenen aber insgesamt mehr richtige Antworten gegeben haben verläuft die Kurve dann oberhalb der Kurve der Frühgeborenen ohne PVL.

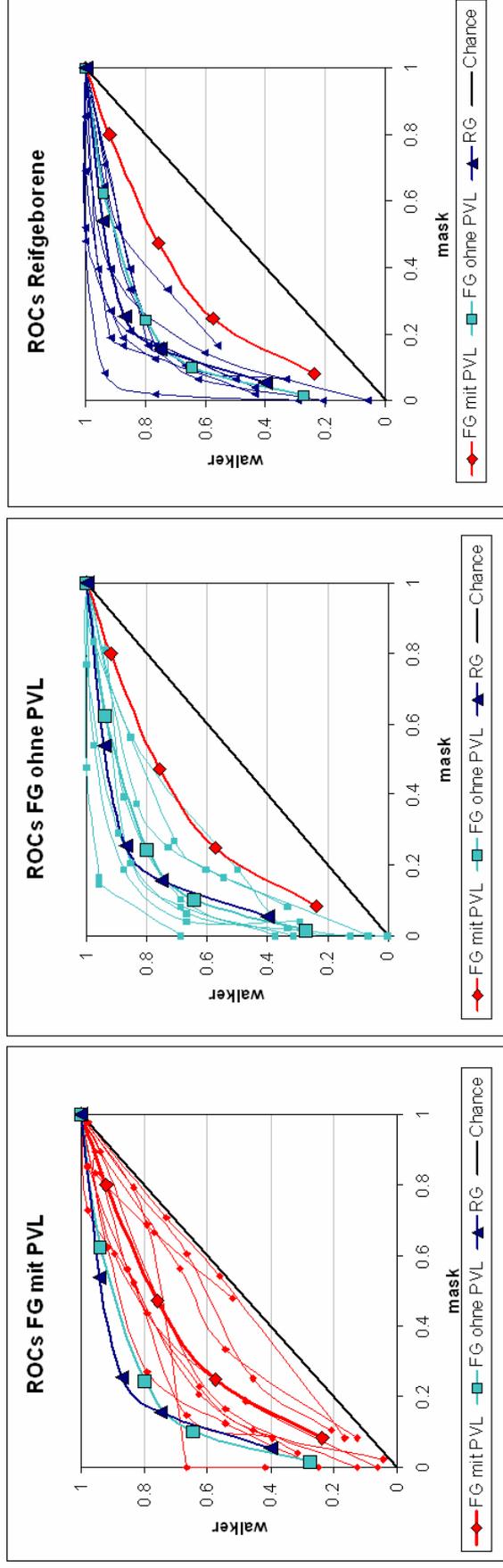


ABBILDUNG 19 ROC KURVEN – EINZELKURVEN NACH UNTERGRUPPEN

Die Abbildungen zeigen die Kurvenverläufe der Frühgeborenen (FG) mit PVL (rote Raute (◆)), ohne PVL (türkisfarbenes Quadrat (■)) und Reifgeborenen (RG)(blaues Dreieck (▲)). Die dicken Linien entsprechen den jeweiligen Mittelwerts-Kurven, die dünnen den Einzelkurven. Bei den FG mit PVL finden sich, bis auf eine Kurve, keine Kurven, die über den Mittelwertkurven der Kontrollen liegen. Eine Kurve läuft beinahe parallel zum Chance-Leve (schwarze Linie) und eine Kurve beginnt erst bei (0,48/ 0,52). Das bedeutet, dass fast so oft eins geantwortet wurde, wenn das Männchen da war, wie wenn es nicht da war. Bei den Kontrollen sieht man, dass keine Kurve unterhalb der Mittelwertkurve der FG mit PVL verläuft. Insgesamt zeigt sich bei den RG die kleinste Streuung der Kurven.

3.2.3 Lernfähigkeit

Hier aufgeführt sind die Mittelwerte der jeweiligen Antworten bei jedem Trial, jeweils aufgeschlüsselt nach Hits, False-Alarms, Omissions, Correct-Rejections und Drei (Tabelle 17, Abbildung 20, sowie Tabellen 29-31 im Anhang).

Untersucht wurde, ob sich die drei Gruppen bezüglich ihres Lernverhaltens deutlich unterscheiden und somit von einem weiteren Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Psychophysik ausgegangen werden muss.

Für alle drei Gruppen findet sich der Tendenz nach ein leichter Lerneffekt. Je nach Unteraspekt der Psychophysik ist dieser bei den Reifgeborenen oder bei den Frühgeborenen ohne PVL am ausgeprägtesten. Die Frühgeborenen mit PVL zeigen eine geringere Zunahme der richtigen und Abnahme der falschen Antworten.

Die Statistik ergibt mit dem Friedmanntest nur für die Hits bei Reifgeborenen signifikante Werte ($p < 0,01$), also einen signifikanten Anstieg der Hits mit jedem Durchlauf. Bei den Frühgeborenen ergaben sich keine statistisch signifikanten Änderungen des Antwortverhaltens nach jedem Trial.

Es ergibt sich also folgendes Bild. Die Frühgeborenen mit PVL verzeichnen bei den Hits keinen, bei den Correct-Rejections einen kleinen Zuwachs pro Trial während die falschen Antworten (Omissions, False-Alarms) hauptsächlich zu Gunsten der Antwort "Drei" mit jedem Trial abnehmen.

Bei den Kontrollen nehmen sowohl die Anzahl der richtigen Antworten zu, als auch die der falschen Antworten und "drei" pro Trial ab.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass alle Kinder in der Lage sind visuell zu lernen, wobei das Lernen bei Kindern mit PVL, vermutlich vor allem durch das schlechtere Erkennen des point-light walkers erschwert wird.

TABELLE 17 LERNEN TRIAL 1-3

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Hits, False-Alarms, Omissions und Correct-Rejections und Antwort "3" im ersten, zweiten und dritten Durchgang.

Hits		False-Alarms			Omissions			Correct-Rejections			Drei				
trial1	trial2	trial3	trial1	trial2	trial3	trial1	trial2	trial3	trial1	trial2	trial3	Trial 1	Trial 2	Trial 3	
FG mit PVL															
Range	2-12	3-15	7-10	0-11	0-13	0-13	1-9	1-7	0-7	4-16	1-16	3-16	0-9	0-11	0-10
MW	9,00	9,55	9,00	4,64	4,00	3,27	4,45	3,64	3,45	8,09	8,36	8,91	5,82	6,45	7,36
(SD)	(2,79)	(3,21)	(-1,41)	(3,32)	(-3,22)	(3,72)	(2,58)	(2,11)	(2,02)	(3,94)	(3,98)	(3,67)	(2,82)	(3,17)	(3,11)
FG ohne PVL															
Range	4-14	5-16	7-16	1-5	0-3	0-3	1-6	0-10	0-8	7-12	8-16	10-16	0-14	0-8	1-6
MW	9,88	10,25	10,75	2,50	1,25	1,13	3,38	3,25	3,00	10,50	12,88	12,88	5,75	4,38	4,25
(SD)	(3,09)	(3,28)	(2,92)	(1,69)	(1,04)	(1,13)	(2,26)	(2,96)	(2,51)	(2,00)	(2,75)	(2,03)	(4,77)	(2,92)	(2,25)
Reifgeborene															
Range	8-14	8-15	11-15	0-9	0-4	0-6	0-6	0-4	0-4	2-15	8-15	9-16	0-8	0-10	0-11
MW	10,78	11,78	13,44	3,11	2,00	2,33	2,67	2,11	1,44	11,44	12,11	12,22	4,00	4,00	2,56
(SD)	(2,33)	(2,33)	(1,33)	(2,52)	(1,41)	(1,87)	(1,73)	(1,45)	(1,33)	(3,78)	(2,67)	(2,22)	(2,69)	(3,91)	(3,57)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FG= Frühgeborene; RG= Reifgeborene; Range = Werte von ... bis...

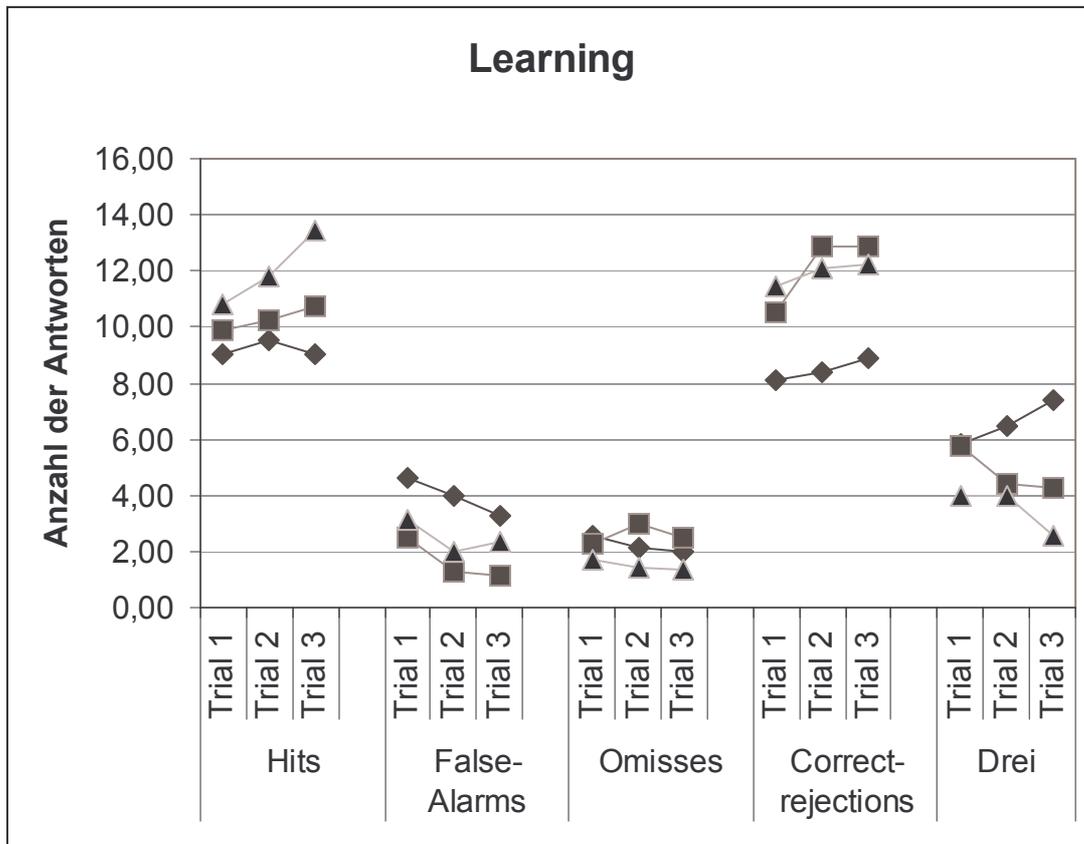


ABBILDUNG 20 LERNVERHALTEN FÜR UPRIGHT WALKER

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Anzahl der jeweiligen Antworten der drei Gruppen für jede Durchlauf (Trial). Alle Kinder zeigen eine Tendenz zu Lernen. Die Reifgeborenen (▲) und Frühgeborenen ohne PVL (■) zeigen einen Lern-tendenz für alle Aspekte (mit jedem Trial mehr richtige und weniger falsche Antworten sowie weniger "drei"). Diese ist bei Reifgeborenen für die Hits statistisch signifikant. Bei den Frühgeborenen mit PVL (◆) zeigt sich ein ähnliches Bild, wenn auch die Kurvenverläufe bei den richtigen Antworten etwas weniger steil verlaufen. Auffallend ist, dass die Antwort "drei" mit jedem Trial zunimmt, während die Kontrollen mit jedem Trial seltener "drei" Antworten.

3.2.4 Reaktionszeit

Die Mittelwerte der bei der Bedingung "upright" gemessenen Reaktionszeiten sind in der Tabelle 18 aufgeführt. Die ausführlichen Einzelwerte der Frühgeborenen mit PVL finden sich im Anhang (Tabelle 32).

Es finden sich insgesamt nur geringe statistische Unterschiede (Kruskal-Wallis-Test/ Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Reaktionszeiten der Gruppen. Die Frühgeborenen mit PVL brauchen bei den richtigen Antworten (Hits $p=0,01$; Correct-Rejections $p<0,01$) statistisch aussagekräftig länger als die Reifgeborenen, bei den falschen Antworten lässt sich kein statistisch aussagekräftiger Unterschied finden. Zwischen den Frühgeborenen mit und ohne PVL lässt sich bei den Omissions ein statistisch aussagekräftiger Unterschied ($p<0,05$) finden. Zwischen den beiden Kontrollgruppen lassen sich keine Unterschiede berechnen.

Insgesamt ist die Reaktionszeit bei den Hits am kürzesten und es lässt sich die Tendenz erkennen, dass die Kinder für falsche Antworten eher länger benötigt haben. Die Unterschiede sind aber nicht statistisch signifikant.

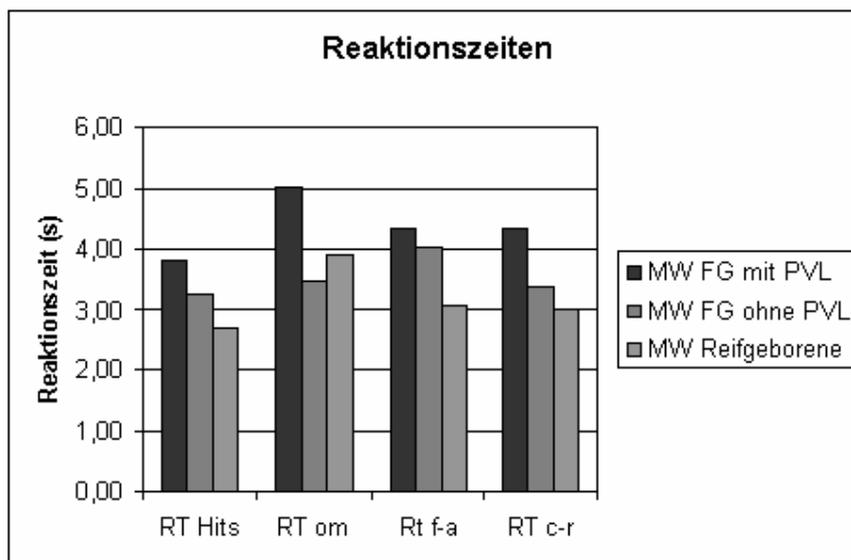


ABBILDUNG 21 REAKTIONSZEITEN

Die Abbildung zeigt die Reaktionszeiten (Mittelwerte (MW)) der Frühgeborenen (FG) mit und ohne PVL sowie der Reifgeborenen für Hits, Omissions (om), False-Alarms (f-a) und Correct-Rejections (c-r). Frühgeborene mit PVL benötigten insgesamt länger bis zum drücken der jeweiligen Taste nach der Präsentation des Stimulus als Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene.

TABELLE 18 REAKTIONENZEITEN

In der Tabelle sind die jeweiligen Reaktionszeiten der einzelnen Kinder für die unterschiedlichen Antworten für upright walker aufgeführt

	RT Hits (s)	RT Omissions (s)	RT False-Alarms (s)	RT Correct-Rejections (s)
FG mit PVL				
Range	2,02-5,66	3,17-7,03	2,56-6,69	2,81-5,74
MW (SD)	3,83 (+/- 0,99)	5,00 (+/- 1,39)	4,32 (+/- 1,25)	4,33 (+/- 0,93)
FG ohne PVL				
Range	2,12-5,17	2,47-4,91	2,69-6,34	2,06-5,11
MW (SD)	3,27 (+/- 1,04)	3,49 (+/- 0,86)	4,03 (+/- 1,21)	3,38 (+/- 1,11)
Reifgeborene				
Range	1,66-5,07	2,28-5,98	2,01-4,61	1,92-4,94
MW (SD)	2,69 (+/- 1,02)	3,9 (+/- 1,34)	3,07 (+/- 0,92)	2,97 (+/- 1,1)

RT = Reaktionszeit; s = Sekunden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FG= Frühgeborene; RG= Reifgeborene; Range = Werte von ... bis...

Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Reaktionszeiten einen Einfluss auf die übrigen Ergebnisse der Psychophysik haben. Allerdings mag die z.T. längere Reaktionszeit bei den Frühgeborenen mit PVL ein Ausdruck der Schwierigkeit das Männchen zu erkennen sein, also der Versuch das "Nichterkennen" durch überlegen zu kompensieren.

3.2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Frühgeborene mit PVL sich bezüglich ihrer Fähigkeit maskierte biologische Bewegung zu erkennen deutlich von den Kontrollen unterscheiden. Auch wenn die Unterschiede zwischen den Frühgeborenen mit und ohne PVL nicht so groß sind, wie zwischen den Frühgeborenen mit PVL und den Reifgeborenen, so ist er doch noch sehr deutlich. Ein Unterschied zwischen den beiden Kontrollen findet sich statistisch nicht, so dass als Hauptursache für das schlechtere Erkennen des Männchens die PVL angenommen werden kann.

Dies bedeutet, dass frühe, subkortikale, bilaterale parieto-occipitale Läsionen einen Einfluss auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung haben.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden zwei Themengebiete und drei Hypothesen untersucht. Diese werden im Folgenden unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur diskutiert.

4.1 Einfluss der PVL auf die Motorik

Die von uns aufgestellte These war, dass die Ausdehnung/ Lokalisation der PVL im Bereich der Pyramidenbahn mit der motorischen Funktion korreliert. Um dies zu Überprüfen wurden Kinder mit PVL neurologisch untersucht und die dabei gefundenen Defizite an Hand eines Punktescores quantifiziert. Die Ausdehnung der PVL im Bereich der Pyramidenbahn wurde auf T1 gewichteten Aufnahmen bestimmt indem die Weite des Seitenventrikels auf zuvor genau definierten Ebenen ausgemessen wurde. Des weiteren wurde als globales Maß der Schädigung das Volumen der weißen Substanz auf T2 gewichteten Aufnahmen erhoben.

In die endgültige Auswertung gingen 32 Kinder ein, davon 13 Kinder mit PVL, 19 Kontrollen. Es fand sich eine klare Korrelation zwischen der Schädigung der Pyramidenbahn durch die PVL und der motorischen Behinderung.

Diese Daten fügen sich gut in den aktuellen Wissensstand ein. Es wurden zuvor schon Korrelationen zwischen der Größe der PVL und z.T. auch ihrer Lokalisation und neurologischen Defiziten hergestellt (Costello, Hamilton et al. 1988; Fawer, Diebold et al. 1987; Yokochi, Horie et al. 1989; Krägeloh-Mann et al. 1995; Melhem, Hoon et al. 2000; Fujimoto, Togari et al. 1999).

Melhem et al fanden einen Zusammenhang zwischen dem Volumen der Seitenventrikel und der motorischen Behinderung (Melhem, Hoon et al. 2000). Es gibt allerdings keine Studie bei ehemaligen Frühgeborenen mit PVL bei welcher das Ausmaß der Schädigung der Pyramidenbahn durch die PVL so genau be-

stimmt und so differenziert mit der Motorik verglichen wurde wie in unserer Studie. Neuere Analysen mit fibre tracking zeigten bei hemiparetischen Patienten mit PVL eine Reduktion der corticospinalen und corticobulbären Fasern (Thomas, Eyssen et al. 2005). Hoon et al.(2000) stellten in ihrer Untersuchung an 2 Kindern mit PVL und beinbetonter Spastik anhand des gleichen Verfahrens auch noch die Frage ob eine Beeinträchtigung des sensorischen Inputs auf Grund einer Reduktion der hinteren thalamo-kortikalen Fasern die Ursache für die motorische Behinderung sei. Des weiteren fanden eine geringere Beeinträchtigung der corticospinalen Bahnen. Allerdings ist das Patientenkollektiv sehr klein. Die motorische Behinderung wurde nicht genauer beschrieben und auf weitere Probleme (z.B. der Visuoperzeption) gingen die Autoren nicht ein. Die Autoren selbst schränkten die Verallgemeinerbarkeit ihre Ergebnisse deshalb auch deutlich ein. Allerdings wäre eine genauere Untersuchung des von uns untersuchten Patientenkollektivs mit diffusion tensor imaging und fibre tracking sicher einer der nächsten Schritte um das genauere Ausmaß der Schädigung der Pyramidenbahn in Zusammenhang mit den daraus resultierenden motorischen Behinderungen zu beschreiben.

Trotz der relativen Ungenauigkeit unseres Verfahrens (s.o./ s.u.) ließ sich zeigen, dass das von uns verwendete Analyseverfahren, welches bereits im Rahmen einseitiger Läsionen verwendet wurde (Staudt, Niemann et al. 2000) auch zur Untersuchung bilateraler Läsionen geeignet ist.

Im Unterschied zu den Kindern mit Hemiparese lassen sich bei der Untersuchung von Frühgeborenen mit PVL aber keine so klaren Unterscheidungen in den Korrelationen zwischen der unteren und oberen Extremität treffen. Eine Ursache dafür mag sein, dass das neurologische Muster der CP bei einer PVL bei Frühgeborenen so gut wie immer beinbetont ist und eine ausgeprägtere Armbeteiligung meist mit einer größeren Läsion die weiter nach frontal, aber auch nach lateral und unten reicht einhergeht. Eine isolierte Armparese wird bei Kindern mit bilateraler PVL im Gegensatz zu Kindern mit Hemiparese so gut wie nie beobachtet, da die PVL ihren Schwerpunkt parieto-occipital hat und bei schwererer Ausprägung nach weiter vorne zieht. Eine frontal betonte PVL ist

sehr ungewöhnlich. Auf neuroanatomischer (MRI) Ebene bedeutet das, dass bei einer Armbeteiligung immer eine größere Läsion, die das Gebiet durch welche die Fasern für die Beinmotorik laufen mit einschließt, vorliegen müsste (siehe Kapitel 1.1.1.2.2. Abbildungen 1 und 2), die dann schwerere Defizite verursacht, z.B. der Kognition (solche Kinder wurden hier nicht miteingeschlossen). Das bedeutet, dass Bein- und Armmotorik nicht unabhängig von einander betrachtet werden können. In unserem Untersuchungskollektiv gab es des Weiteren nur vier Kinder deren Handmotorik beeinträchtigt war, so dass schon aus rein statistischen Überlegungen Aussagen zur Korrelation zwischen der Handmotorik und den MRI-Befunden nur sehr zurückhaltend gemacht werden können.

Interessant ist, dass die Einschränkung der motorischen Funktion bei dem von uns untersuchten Kollektiv nur wenig mit der globalen Größe der Läsion (Reduktion der weißen Substanz) korreliert, sondern vor allem sehr spezifisch mit der Ausdehnung der Schädigung der Pyramidenbahn. Dies deckt sich nicht ganz mit den Ergebnissen von Fujimoto et al. (1999), die beschrieben, dass bei Ihrer Untersuchung sich die Reduktion der weißen Substanz als am zuverlässigsten erwies, wenn es um eine Korrelation mit der Schwere der CP geht. (Fujimoto, Togari et al. 1999). Ihr Ansatz war jedoch topographisch weniger genau und betrachtete nicht spezifisch die Pyramidenbahn. Sie fanden aber auch einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Größe der Ventrikel und dem Ausmaß der CP.

Eine Ursache für den bei unseren Daten fast vollständig fehlenden Zusammenhang zwischen Verlust weißer Substanz und motorischen Defiziten ist möglicherweise die Tatsache, dass unser Untersuchungskollektiv vorwiegend leicht-betroffene Kinder mit normaler oder fast normaler kognitiver Entwicklung umfasste. Im Gegensatz zu der Größe der Seitenventrikel in den untersuchten Bereichen liegen die Werte für das Volumen der weißen Substanz für fast alle Kinder im Bereich der Kontrollen. Es ist anzunehmen, dass, wenn man Kinder mit Tetraplegie und ggf. mentaler Retardierung hinzunehmen würde, sich auch eine Korrelation zwischen dem Verlust weißer Substanz und der motorischen

Behinderung finden lassen würde. Andererseits konnten wir so demonstrieren, dass nicht v.a. das Ausmaß der globalen Schädigung wegweisend für die neuromotorische Entwicklung ist, sondern dass es ganz spezifisch auf die Lokalisation der Schädigung ankommt. Dies gilt auch schon zu einem Zeitpunkt an dem das Gehirn noch eine sehr große Plastizität aufweist und die entsprechende Fähigkeit (Laufen, Greifen) noch nicht erlernt wurde. Das noch unreife Gehirn scheint also nur in einem begrenzten Maß in der Lage zu sein, eine noch nicht gelernte Fähigkeit zu erlernen, wenn eine frühe, beidseitige Schädigung im Gebiet der dafür "vorgesehenen" Bahnen vorliegt.

4.2 Visuelle Wahrnehmung biologischer Bewegung beim Vorliegen früher, bilateraler, subkortikaler parieto-occipitaler Hirnläsionen

Die zu untersuchende Hypothese war, dass bei frühen, bilateralen, subkortikalen parieto-occipitalen Hirnläsionen, wie sie im Rahmen einer PVL bei Frühgeborenen auftritt, die Wahrnehmung biologischer Bewegung beeinträchtigt ist. In die endgültige Auswertung wurden insgesamt 28 Kinder aufgenommen, 19 davon Frühgeborene, 11 von diesen mit PVL.

Die Untersuchung erfolgte anhand eines simultanen Maskierungsparadigmas, welches spezifisch die Wahrnehmung biologischer Bewegung testet. Die Testbedingungen waren für alle Kinder identisch. Die meisten Kinder waren ohne große Probleme in der Lage den Test durchzuführen. Es zeigte sich jedoch eine gewisse Anfälligkeit der Testergebnisse auf emotionale Überlagerung (Aufregung), so dass vier Kinder (Kontrollen) aus der Bewertung ausgeschlossen werden mussten. Das entspricht einem Dropout von 12,5%.

4.2.1 Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit PVL und Kontrollen

Entsprechend unserer Ergebnisse kann man annehmen, dass im Fall einer frühen bilateralen parieto-occipitalen subkortikalen Schädigung, wie sie bei den

Frühgeborenen mit PVL vorliegt, das Erkennen von maskierter biologischer Bewegung gestört ist. Obwohl alle Kinder in Lage waren das Männchen ohne Maskierung sofort als laufendes Männchen zu erkennen, war es den Kindern mit PVL zum Teil schwerer, zum Teil gar nicht möglich, es zu erkennen, wenn es maskiert war. Sie gaben statistisch aussagekräftig weniger richtige und mehr falsche Antworten als Frühgeborene ohne PVL oder Reifgeborene. Dass dies so ist, liegt nicht vor allem an der Frühgeburtlichkeit und auch nicht daran, dass die Kinder z.T. selbst nur wenig Erfahrung mit dem Gehen haben, wie im Rahmen einer Unteranalyse, die gesondert veröffentlicht wurde, gezeigt werden konnte (Pavlova, Staudt et al. 2003). Auch spielen die Fähigkeit des visuellen Lernens oder die Reaktionsgeschwindigkeit als Einflussfaktoren keine Rolle.

Für parieto-occipitale Läsionen, wie in unserem Fall sind zum einen allgemeine Defizite der visuo-perceptiven Fähigkeiten (Koeda and Takeshita 1992; van, Stiers et al. 2000) zum anderen aber auch sehr spezifische Defizite, wie z.B. Schwierigkeiten bei der räumlichen Wahrnehmung beschrieben worden (Goto, Ota et al. 1994). Eine Untersuchung der Wahrnehmung maskierter biologischer Bewegung gab es zuvor nicht. Gunn et al. (2002) fanden bei Kindern mit Hemiparese eine Beeinträchtigung des dorsalen Pathways und Jakobson et al (2006) bei Frühgeborenen mit im Ultraschall diagnostizierter PVL eine Beeinträchtigung des Erkennens von durch Bewegung definierten Formen. (Jakobson, Frisk et al. 2006). Problematisch ist allerdings – wie bei vielen Studien an Frühgeborenen oder CP Kindern, dass die Untersuchungskollektive nicht klar beschrieben sind, nicht einheitlich bezüglich der Art der Hirnläsion ausgewählt wurden und keine aktuelle Diagnostik mit MRI, die das Vorliegen einer PVL ausschließt oder bestätigt, vorliegt. Auch sind die untersuchten Gruppen schwieriger zu beurteilen, da meist Kinder mit niedrigem IQ oder eingeschränkter Sehschärfe nicht ausgeschlossen wurden. Dies erschwert die Bewertung der gewonnenen Ergebnisse im Zusammenhang mit vorliegender Literatur.

Die von uns gewonnenen Ergebnisse sprechen dafür, dass Bahnen, die durch die parieto-occipitale weiße Substanz ziehen wichtig für die Wahrnehmung biologischer Bewegung sind. Da aber, wie im Literaturteil ausführlich erläutert, bisher auch noch nicht ganz verstanden ist wie die Wahrnehmung biologischer Bewegung funktioniert, ist schwer zu beantworten, in welcher Form konkret eine parieto-occipitale PVL Netzwerke, die an der Wahrnehmung biologischer Bewegung beteiligt sind schädigt. Eine Hypothese wäre, dass die PVL auf Grund ihrer Topographie ein Netzwerk, das der visuellen Verarbeitung zugrunde liegt, stört. Diskutiert wird von diversen Autoren ein dorsaler und ein ventraler pathway (Grossman and Blake 2002; Vaina and Gross 2004; Pavlova, Sokolov et al. 2006), deren Existenz wird jedoch kontrovers diskutiert. Eine weitere Hypothese wäre, dass die parieto-occipital gelegene PVL die Bahnen zwischen Pulvinar thalami, Nucleus geniculatus lateralis und parietalem Kortex stört, die für die visuelle Bindung (visual binding) notwendig sind (Ward, Danziger et al. 2002; Behrens, Johansen-Berg et al. 2003).

Sicher kann nur gesagt werden, dass auch subkortikale Schäden die Wahrnehmung der biologischen Bewegung stören.

Weiteren Aufschluss dazu werden immer differenziertere Untersuchungen mit fMRI, fiber-tracking, MEG und Einzelzelleableitungen geben.

4.2.2 Unterschiede zwischen Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen

Es erscheint sicher, dass das Defizit in Bezug auf die Wahrnehmung maskierter biologischer Bewegung nicht vor allem durch die Frühgeburtlichkeit bedingt wird, da sich keine statistischen Unterschiede zwischen den Frühgeborenen ohne PVL und den Reifgeborenen finden.

In der Literatur gibt es viele Hinweise darauf, dass die visuelle Wahrnehmung bei Frühgeborenen und vor allem bei Frühgeborenen mit PVL beeinträchtigt ist. Dies wurde ausführlich im Überblick über die aktuelle Literatur beschrieben.

Dass hauptsächlich die Folgeerkrankungen und weniger die Tatsache der Frühgeburtlichkeit entscheidend für die Entwicklung der visuellen Wahrnehmung sind haben unter anderem Cioni et al und McGrath und Sullivan gezeigt (Cioni, Fazzi et al. 1997; McGrath and Sullivan 2002; Jakobson, Frisk et al. 2006)

Allerdings lässt sich eine leichte Tendenz erkennen, dass auch Frühgeborene ohne PVL etwas mehr Schwierigkeiten mit dem Erkennen des Walkers haben als Reifgeborene. Es gibt deutlich mehr statistische Unterschiede bezüglich des Antwortverhaltens zwischen den Frühgeborenen mit PVL und Reifgeborenen als zwischen den Frühgeborenen mit und ohne PVL. Eine mögliche Ursache dafür könnten mit Hilfe der heutigen Technik noch nicht detektierbare Mikro-Läsionen oder Reifungsstörungen (z.B. verzögerte/ verminderte Myelinisierung) des Gehirns sein. Auch ist es möglich dass die Ursache dafür, wie auch bei Krägeloh et al. für die "minor deficits" diskutiert, mehr in primär nicht neurologischen Faktoren (Ernährung, endokrin, psychosozial), die mit einer Frühgeburt einhergehen, liegt und die erst sekundär einen Einfluss auf die neurologische Entwicklung haben.

Die Antwort darauf wird sich wahrscheinlich mit zunehmendem Wissen über die kindliche Entwicklung und v.a. auch die des Frühgeborenen und über das Zusammenspiel zwischen den die Gehirnentwicklung beeinflussenden Faktoren geben lassen.

Es kann aber unabhängig von der Ursache gesagt werden, dass die Probleme die bei den Frühgeborenen ohne PVL beobachtet wurden signifikant geringer waren als bei den Frühgeborenen mit PVL und kein Kind nicht in der Lage war das maskierte Männchen zu erkennen.

4.3 Allgemeine Überlegungen zur Datenerhebung /Methodik

Ein Problem, v.a. für die statistische Auswertung, stellt, wie schon mehrfach erwähnt, die geringe Anzahl an untersuchten Probanden dar. Da es aber das Ziel war, ein möglichst einheitliches Patientenkollektiv mit einer recht eng umschriebenen neurologischen Symptomatik, ohne schwerwiegende neuropsychologische Defizite zu untersuchen, war die Auswahl an geeigneten Patienten begrenzt. Trotzdem war es möglich unsere Fragestellungen klar zu beantworten.

Bezüglich der MRI-Untersuchung ergibt sich die Problematik, dass die Gehirne, um sie vergleichbar zu machen, per PC "normalisiert" wurden. Dies hat den Nachteil, dass eine mögliche globale Minderung der Gehirngröße "weg-normalisiert" werden könnte. Allerdings waren alle Kinder normocephal, so dass nicht davon auszugehen ist, dass dies einen relevanter Einflussfaktor darstellt. Relevanter könnte sein, dass auf Grund der beidseitigen Hirnläsion und dem Verwenden der lateralen Weite der Ventrikel als Maß für die Schädigung der Pyramidenbahn individuelle Schwankungen der Ventrikelweite nicht mitberücksichtigt werden können. Es ist daher möglich, dass das Ausmaß der Pyramidenbahnläsion bei einzelnen Kindern zu klein/ groß berechnet wurde, da die normale Weite der Ventrikel größer/ kleiner gewesen wäre.

Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass die Weite der Ventrikel und nicht noch ergänzend die Gliose als Maß für die Schädigung der Pyramidenbahn verwendet wurde und dass so nicht alle gliotischen Veränderungen miteinbezogen werden konnten. Allerdings waren anderenfalls die Unterschiede in der Beurteilung der Größe der PVL zwischen den beiden Untersuchern unakzeptabel hoch (s.o.) und die Ergebnisse waren dementsprechend nicht zu verwerten.

Ein weiterer möglicher systematischer Fehler ist, dass sich die Gruppen bezüglich ihrer Schulzugehörigkeit und der Schulbildung der Mutter unterscheiden. Die Tatsache, dass bei den Kontrollen keines der Kinder die Hauptschule besucht nur drei die Realschule, bei den Frühgeborenen mit PVL aber nur zwei

das Gymnasium besuchen, kann eine positive Selektion sein. Es gibt aber in der Literatur keinen Hinweis darauf, dass die Schulbildung einen Einfluss auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung hat. In wie weit die Wahrnehmung biologischer Bewegung aber einen Einfluss auf den Schulbesuch im Sinne eines "outcome Parameters" hat wäre möglicherweise ein interessantes Thema für eine Folgestudie.

Es besteht zudem eine gewisse Gruppendifferenz bezüglich der Schulbildung der Mutter. Für den IQ (bei Frühgeborenen) ist die Schulbildung der Mutter als unabhängiger Einflussfaktor beschrieben (Ment, Vohr et al. 2003). Ob dies auch für die Wahrnehmung biologischer Bewegung gilt müsste ggf. ebenfalls im Rahmen einer separaten Studie untersucht werden. Es gibt aber in der Literatur bisher keinen Hinweis darauf, dass die motorische Entwicklung oder visuelle Wahrnehmung von der Schulbildung der Mutter beeinflusst wird.

5 Zusammenfassung

Ziele der Studie waren zu überprüfen, in wie weit frühe, bilaterale subkortikale parieto-occipitale Läsionen, wie sie bei ehemaligen Frühgeborenen mit PVL typisch sind, einen Einfluss auf die Entwicklung motorischer Funktionen sowie auf die Wahrnehmung biologischer Bewegung haben.

Es wurden folgende Hypothesen untersucht:

1. Die Ausdehnung/Lokalisation der PVL im Bereich der Pyramidenbahn korreliert mit der motorischen Funktion
2. Beim Vorliegen von frühen bilateralen, subkortikalen, parieto-occipitalen Läsionen ist die Wahrnehmung biologischer Bewegung beeinträchtigt.
3. Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit biologische Bewegung wahrzunehmen nicht.

Es konnten alle drei Hypothesen bestätigt werden.

Wird die Pyramidenbahn im Rahmen einer PVL bilateral geschädigt, so korreliert die Ausdehnung der Läsion mit der motorischen Behinderung. Es konnte gezeigt werden, dass nicht vor allem das Gesamtausmaß der Schädigung ausschlaggebend ist, sondern spezifisch das Ausmaß der Läsion der Pyramidenbahn.

Des weiteren konnte gezeigt werden, dass bei frühen bilateralen subkortikalen parieto-occipitalen Läsionen die Wahrnehmung biologischer Bewegung beeinträchtigt ist. Es gab keine Hinweise darauf, dass die Ergebnisse durch die Fähigkeit zu lernen oder eine unterschiedliche Reaktionszeit beeinflusst werden.

Frühgeborene ohne PVL und Reifgeborene unterscheiden sich in der Wahrnehmung biologischer Bewegung nicht. Allerdings lassen sich diskrete, aber statistisch nicht relevante Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachten, so dass es möglich ist, dass bei manchen Frühgeborenen kleine parieto-

occipitale Läsionen vorliegen, die mit der heutigen Bildgebung noch nicht dargestellt werden können.

5.1 Outlook

Entsprechend der hier erhaltenen Ergebnisse scheint es empfehlenswert Frühgeborene, selbst wenn sie keine, oder nur eine diskrete neurologische Symptomatik zeigen, auf Schwierigkeiten in der visuellen Wahrnehmung und hier, falls möglich, gezielt der Wahrnehmung von biologischer Bewegung zu überprüfen. Bei Vorliegen größerer Probleme in der Wahrnehmung maskierter biologischer Bewegung ist an das Vorhandensein einer PVL zu denken. Auch wenn es noch kein spezifisches Behandlungskonzept für Störungen der Wahrnehmung biologischer Bewegung gibt so ist es doch vorstellbar, dass ein generelles Training der visuellen Wahrnehmung und visuellen Aufmerksamkeit einen positiven Effekt auf die weitere Entwicklung haben könnte.

6 Abbildungen und Tabellen

Abbildungen und Tabellen:

Abbildungen

Abbildung 1 Somatotopie primärer motorischer Kortex und Capsula Interna...	28
Abbildung 2 MRI und Pyramidenbahn auf coronaren Schnitten	29
Abbildung 3 Coronare Schnitte im Bereich der Capsula interna.....	30
Abbildung 4 Dorsaler und ventraler Pathway	38
Abbildung 5 An der Bewegungswahrnehmung beteiligte Hirnareale.....	39
Abbildung 6 MRI ohne/ mit PVL	66
Abbildung 7 Lage der Schnittebenen in denen die Größe der Pyramidenbahnläsion untersucht wurde	67
Abbildung 8 Rekonstruktion der Pyramidenbahn bei einem Patient mit Hemiparese	68
Abbildung 9 Automatische Volumetrie.....	71
Abbildung 10: Männchen (upright) aus 11 Punkten auf den Gelenken	73
Abbildung 11 Männchen mit Maskierung	73
Abbildung 12 Männchen inverted	74
Abbildung 13 Normale ROC Kurve.....	79
Abbildung 14 Streudiagramme	90
Abbildung 15 Korrelation des relativen Volumens der weissen Substanz mit dem Summenscore der motorischen Behinderung	91
Abbildung 16 Mittelwerte der Antworthäufigkeiten für upright walker	97
Abbildung 17 Antwortverhalten der unterschiedlichen Gruppen für upright walker.....	99
Abbildung 18 ROC-Kurven für upright walker.....	103
Abbildung 19 ROC Kurven – Einzelkurven nach Untergruppen	104
Abbildung 20 Lernverhalten für upright walker	107
Abbildung 21 Reaktionszeiten	108

Abbildung 22 "ROCs" upright und inverted.....	158
---	-----

Tabellen

Tabelle 1 Geschlecht, Alter und GA der Frühgeborenen mit PVL	50
Tabelle 2 Peri- und neonatale Daten der Frühgeborenen mit PVL.....	51
Tabelle 3 Geschlecht, Alter und GA der Frühgeborenen ohne PVL	54
Tabelle 4 Peri-/ neonatale Daten der Frühgeborenen ohne PVL.....	54
Tabelle 5 Geschlecht, Alter und GA der reifgeborenen Kinder.....	56
Tabelle 6 Ergebnisse der Augenuntersuchung der Frühgeborenen mit PVL ...	57
Tabelle 7 Ausdehnung der PVL bei Frühgeborenen mit PVL	59
Tabelle 8: Einteilung für die obere Extremität.....	62
Tabelle 9: Einteilung für die untere Extremität.....	63
Tabelle 10 Verbal IQ	81
Tabelle 11 Punktescores für die Funktionseinschränkung der Frühgeborenen mit PVL.....	84
Tabelle 12 Seitliche Ausdehnung der PVL auf der Pyramidenbahnrekonstruktion und Volumen der weißen Substanz	86
Tabelle 13 Korrelationen zwischen MRI-Befunden und motorischer Behinderung	89
Tabelle 14 Mittelwerte für upright walker (Rohwerte)	95
Tabelle 15 Mittelwerte für upright mask (Rohwerte)	96
Tabelle 16 Mittelwerte für upright walker	100
Tabelle 17 Lernen Trial 1-3	106
Tabelle 18 Reaktionszeiten	109
Tabelle 19 Schulbildung der Frühgeborenen mit PVL	139
Tabelle 20 Schulbildung der Frühgeborenen ohne PVL.....	140
Tabelle 21 Schulbildung der Reifgeborenen	141
Tabelle 22 Sozialer Status der Eltern der Frühgeborenen mit PVL	142
Tabelle 23: Sozialer Status der Eltern der Frühgeborenen ohne PVL.....	143
Tabelle 24: Sozialer Status der Eltern der Reifgeborenen	144

Tabelle 25 Reflexstatus der Frühgeborenen mit PVL.....	145
Tabelle 26 Pathologische Haltungsmuster/ Kontrakturen der Frühgeborenen mit PVL	146
Tabelle 27 Rohwerte für upright walker der Frühgeborenen mit PVL.....	148
Tabelle 28 Rohwerte für upright mask der Frühgeborenen mit PVL.....	149
Tabelle 29 Hits und False-Alarms für Trial 1-3 für upright walker der Frühgeborenen mit PVL	150
Tabelle 30 Omissions und Correct-Rejections für Trial 1-3 für upright walker der Frühgeborenen mit PVL	151
Tabelle 31 "Drei" für Trial 1-3 für upright walker der Frühgeborenen mit PVL	152
Tabelle 32 Reaktionszeiten der Frühgeborenen mit PVL	153
Tabelle 33 Rohwerte für die Bedingung "inverted walker"	155
Tabelle 34 Rohwerte für die Bedingung "inverted mask"	156

7 Literaturverzeichnis

- Ahern, J., K. Pickett, et al. (2003). "Preterm birth among African American and white women: a multilevel analysis of socioeconomic characteristics and cigarette smoking." J Epidemiol Community Health 57(8): 606-11.
- Ahlstrom, V., R. Blake, et al. (1997). "Perception of biological motion." Perception 26(12): 1539-48.
- Aylward, G. (2002). "Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores." Ment Retard Dev Disabil Res Rev 8(4): 234-40.
- Barclay, C., J. Cutting, et al. (1978). "Temporal and spatial factors in gait perception that influence gender recognition." Percept Psychophys 23(2): 145-52.
- Beardsworth, T., Buckner, T. (1981). "The ability to recognize oneself from a video recording of one's movements without seeing one's body." Bulletin of the Psychonomic Society 18: 19-22.
- Behrens, T., H. Johansen-Berg, et al. (2003). "Noninvasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging." Nat Neurosci 7: 750-757.
- Behrman, R. E., R. M. Kliegman, et al. (2000). Nelson Textbook of Pediatrics - 16 th Edition.
- Bertenthal, B. and J. Pinto (1993). Complementary processes in the perception and production of human movement. A dynamic systems approach to human development: Applications. L. Smith and E. Thelen. Cambridge, Bradford Books: 209-239.
- Bertenthal, B. I., D. R. Proffitt, et al. (1987). "Perception of biomechanical motions by infants: implementation of various processing constraints." J Exp Psychol Hum Percept Perform 13(4): 577-85.
- Bertenthal, B. I., D. R. Proffitt, et al. (1985). "The development of infant sensitivity to biomechanical motions." Child Dev 56(3): 531-43.
- Bhutta, A., M. Cleves, et al. (2002). "Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis." JAMA 288(6): 728-37.
- Blackmore-Prince, C., B. Kieke, et al. (1999). "Racial differences in the patterns of singleton preterm delivery in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey." Matern Child Health J 3(4): 189-97.
- Bonda, E., M. Petrides, et al. (1996). "Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion." J Neurosci 16(11): 3737-44.
- Botting, N., A. Powls, et al. (1998). "Cognitive and educational outcome of very-low-birthweight children in early adolescence." Dev Med Child Neurol 40: 652-660.
- Bozzao, A., P. A. Di, et al. (2003). "Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia." Eur Radiol 13(7): 1571-6.
- Bulthoff, I., H. Bulthoff, et al. (1998). "Top-down influences on stereoscopic depth-perception." Nat Neurosci 1(3): 254-7.

Burguet, A., E. Monnet, et al. (2000). "[Neurodevelopmental outcome of premature infants born at less than 33 weeks of gestational age and not cerebral palsy at the age of 5 years]." Arch Pediatr 7(4): 357-68.

Chen, C., W. Shen, et al. (1995). "Cerebral magnetic resonance imaging of preterm infants after corrected age of one year." Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 36(4): 261-5.

Cioni, G., B. Fazzi, et al. (1997). "Cerebral visual impairment in preterm infants with periventricular leukomalacia." Pediatr Neurol 17(4): 331-8.

Cioni, G., B. Fazzi, et al. (1997). "Cerebral visual impairment in preterm infants with periventricular leukomalacia." Pediatr Neurol 17(4): 331-8.

Cochin, S., C. Barthelemy, et al. (2001). "Electroencephalographic activity during perception of motion in childhood." Eur J Neurosci 13(9): 1791-6.

Cohen, S. and A. Parmelee (1983). "Prediction of five-year Stanford-Binet scores in preterm infants." Child Dev 54(5): 1242-53.

Cooke, R. and L. Foulder-Hughes (2003). "Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years." Arch Dis Child 88(6): 482-7.

Costello, A., P. Hamilton, et al. (1988). "Prediction of neurodevelopmental impairment at four years from brain ultrasound appearance of very preterm infants." Dev Med Child Neurol 30(6): 711-22.

Crawford, C. and M. Hobbs (1994). "Anatomy of diplegia: an hypothesis." Dev Med Child Neurol 36(6): 513-7.

Cutting, J., C. Moore, et al. (1988). "Masking the motions of human gait." Percept Psychophys 44(4): 339-47.

Cutting, J., D. Proffitt, et al. (1978). "A biomechanical invariant for gait perception." J Exp Psychol Hum Percept Perform 4(3): 357-72.

Cutting, J. E. and L. T. Kozlowski (1977). "Recognizing friends by their walk: Gait perception without familiarity cues." Bulletin of the Psychonomic Society 9: 353-356.

De Vries, L. S., J. A. Connell, et al. (1987). "Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia." Neuropediatrics 18(2): 61-6.

Dittrich, W., T. Troscianko, et al. (1996). "Perception of emotion from dynamic point-light displays represented in dance." Perception 25(6): 727-38.

Dowdeswell, H., A. Slater, et al. (1995). "Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage." Br J Ophthalmol 79(5): 447-52.

Eken, P., L. S. de Vries, et al. (1996). "Early predictors of cerebral visual impairment in infants with cystic leukomalacia." Neuropediatrics 27(1): 16-25.

Eken, P., N. O. van, et al. (1994). "Relation between neonatal cranial ultrasound abnormalities and cerebral visual impairment in infancy." Dev Med Child Neurol 36(1): 3-15.

Fawer, C., P. Diebold, et al. (1987). "Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants." Arch Dis Child 62(1): 30-6.

Fedrizzi, E., A. Anderloni, et al. (1998). "Eye-movement disorders and visual-perceptual impairment in diplegic children born preterm: a clinical evaluation." Dev Med Child Neurol 40(10): 682-8.

Fledelius, H. (1996). "Pre-term delivery and subsequent ocular development. A 7-10 year follow-up of children screened 1982-84 for ROP. 1) Visual function, slit-lamp findings, and fundus appearance." Acta Ophthalmol Scand 74(3): 288-93.

Flodmark, O., E. Roland, et al. (1987). "Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis." Radiology 162(1 Pt 1): 119-24.

Foreman, N., A. Fielder, et al. (1997). "Visual search, perception, and visual-motor skill in "healthy" children born at 27-32 weeks' gestation." J Exp Child Psychol 64(1): 27-41.

Fox, R. and C. McDaniel (1982). "The perception of biological motion by human infants." Science 218(4571): 486-7.

Frable, D. E. S. (1987). "Sex-typed execution and perception of biological motion." Journal of Personality and Social Psychology 53: 391-396.

Fujimoto, S., H. Togari, et al. (1999). "Correlation between magnetic resonance imaging and clinical profiles of periventricular leukomalacia." Tohoku J Exp Med 188(2): 143-51.

Fung, G., K. Bawden, et al. (2003). "Chorioamnionitis and outcome in extremely preterm infants." Ann Acad Med Singapore 32(3): 305-10.

Goto, M., R. Ota, et al. (1994). "MRI changes and deficits of higher brain functions in preterm diplegia." Acta Paediatr 83(5): 506-11.

Greene, M. (2002). "Outcomes of very low birth weight in young adults." N Engl J Med 346(3): 146-8.

Grinspan, J., M. Coulalaglou, et al. (1998). "Maturation-dependent apoptotic cell death of oligodendrocytes in myelin-deficient rats." J Neurosci Res 54(5): 623-34.

Grossman, E. and R. Blake (2002). "Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion." Neuron 35(6): 1167-75.

Grossman, E., R. Blake, et al. (2004). "Learning to see biological motion: brain activity parallels behavior [In Process Citation]." J Cogn Neurosci 16(9): 1669-79

Grunau, R. (2002). "Early pain in preterm infants. A model of long-term effects." Clin Perinatol 29(3): 373-94, vii-viii.

Grunnet, M. (1979). "Periventricular leukomalacia complex." Arch Pathol Lab Med 103(1): 6-10.

Gunn, A., E. Cory, et al. (2002). "Dorsal and ventral stream sensitivity in normal development and hemiplegia." Neuroreport 13(6): 843-7.

Gururaj, A., L. Sztrihá, et al. (2002). "CT and MR patterns of hypoxic ischemic brain damage following perinatal asphyxia." J Trop Pediatr 48(1): 5-9.

Hack, M. and A. Fanaroff (1999). "Outcomes of children of extremely low birth-weight and gestational age in the 1990's." Early Hum Dev 53: 193-218.

Hack, M., H. Taylor, et al. (1994). "Schoolage outcomes in children with birth weights under 750g." N Engl J Med 331: 753-759.

Halsey, C., M. Collin, et al. (1993). "Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian longitudinal study." J Pediatr 91: 807-811.

Hard, A., A. Niklasson, et al. (2000). "Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study." Dev Med Child Neurol 42(2): 100-5.

- Hashimoto, K., H. Hasegawa, et al. (2001). "Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria." Pediatr Int 43(3): 240-5.
- Hirai, M. and K. Hiraki (2005). "An event-related potentials study of biological motion perception in human infants [In Process Citation]." Brain Res Cogn Brain Res 22(2): 301-4
- Hoon, A., W. Lawrie, et al. (2002). "Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways." Neurology 59(5): 752-6.
- Isaacs, E., C. Edmonds, et al. (2003). "Cortical anomalies associated with visuo-spatial processing deficits." Ann Neurol 53(6): 768-73.
- Iwata, O., S. Iwata, et al. (2004). "Periventricular low intensities on fluid attenuated inversion recovery imaging in the newborn infant: relationships to the clinical data and long-term outcome." Pediatr Int 46(2): 150-7.
- Jacobson, L. and G. Dutton (2000). "Periventricular leukomalacia: an important cause of visual and ocular motility dysfunction in children." Surv Ophthalmol 45(1): 1-13.
- Jakobson, L., V. Frisk, et al. (2006). "Motion-defined form processing in extremely premature children." Neuropsychologia In Press.
- Johansson, G. (1974). "Vector analysis in visual perception of rolling motion. A quantitative approach." Psychol Forsch 36(4): 311-9.
- Johansson, G. (1975). "Visual motion perception." Sci Am 232(6): 76-88.
- Jongmans, M., E. Mercuri, et al. (1996). "Visual function of prematurely born children with and without perceptual-motor difficulties." Early Hum Dev 45(1-2): 73-82.
- Kelleher, K., P. Casey, et al. (1993). "Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birth weight preterm infants." Pediatrics 91(5): 941-8.
- Kivlin, J., A. Bodnar, et al. (1990). "The visually inattentive preterm infant." J Pediatr Ophthalmol Strabismus 27(4): 190-5.
- Koeda, T. (1994). "[Hypoxic brain damage and higher cortical dysfunction in children]." No To Hattatsu 26(2): 137-41.
- Koeda, T. (1998). "[Higher cortical dysfunctions in preterm diplegia: how to evaluate and treat for their pedagogical difficulties]." No To Hattatsu 30(3): 215-9.
- Koeda, T., M. Inoue, et al. (1997). "Constructional dyspraxia in preterm diplegia: isolation from visual and visual perceptual impairments." Acta Paediatr 86(10): 1068-73.
- Koeda, T. and K. Takeshita (1992). "Visuo-perceptual impairment and cerebral lesions in spastic diplegia with preterm birth." Brain Dev 14(4): 239-44.
- Kozlovski, L. T. and J. E. Cutting (1978). "Recognizing the gender of walkers from point-lights mounted on ankles: Some second thoughts." Perception & Psychophysics 23: 459.
- Krageloh-Mann, I. (2002). "The cognitive outcome of very preterm children: how to interpret results." Acta Paediatr 91(12): 1285-7.
- Krageloh-Mann, I., G. Hagberg, et al. (1995). "Bilateral spastic cerebral palsy--a collaborative study between southwest Germany and western Sweden. III: Aetiology." Dev Med Child Neurol 37(3): 191-203.

Krageloh-Mann, I., G. Hagberg, et al. (1993). "Bilateral spastic cerebral palsy--a comparative study between south-west Germany and western Sweden. I: Clinical patterns and disabilities." Dev Med Child Neurol 35(12): 1037-47.

Krageloh-Mann, I., D. Petersen, et al. (1995). "Bilateral spastic cerebral palsy--MRI pathology and origin. Analysis from a representative series of 56 cases." Dev Med Child Neurol 37(5): 379-97.

Krageloh-Mann, I., P. Toft, et al. (1999). "Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation." Acta Paediatr 88(8): 897-908.

Krageloh-Mann, I., P. Toft, et al. (1999). "Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation." Acta Paediatr 88(8): 897-908.

Lagercrantz, H. (1997). "Better born too soon than too small." Lancet 350: 1044-1045.

Lou, H., N. Lassen, et al. (1979). "Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant." J Pediatr 94(1): 118-21.

Lou, H., H. Skov, et al. (1979). "Low cerebral blood flow: a risk factor in the neonate." J Pediatr 95(4): 606-9.

Luoma, L., E. Herrgard, et al. (1998). "Neuropsychological analysis of the visuomotor problems in children born preterm at < or = 32 weeks of gestation: a 5-year prospective follow-up." Dev Med Child Neurol 40(1): 21-30.

Macmillan, N. A. a. C. D. C. (1991). Dectction thery: a usere's guide. Cambridge, Cambridge University Press.

Mather, G. and L. Murdoch (1994). "Gender recogintion in biological motion displays based on dynamic cues." Proceedings of the Royal Society of London B258: 273-279.

McGrath, M. and M. Sullivan (2002). "Birth weight, neonatal morbidities, and school age outcomes in full-term and preterm infants." Issues Compr Pediatr Nurs 25(4): 231-54.

Melhem, E., A. Hoon, et al. (2000). "Periventricular leukomalacia: relationship between lateral ventricular volume on brain MR images and severity of cognitive and motor impairment." Radiology 214(1): 199-204.

Ment, L., B. Vohr, et al. (2003). "Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants." JAMA 289(6): 705-11.

Montepare, J., S. B. Goldstein, et al. (1987). "The identification of emotions from gait information." Journal of Nonverbal Behavior 11: 33-42.

Montepare, J. and L. Zebrowitz-McArthur (1988). "Impressions of people created by age-related qualities of their gaits." J Pers Soc Psychol 55(4): 547-56.

Mortensen, E., J. Andresen, et al. (2003). "IQ stability: the relation between child and young adult intelligence test scores in low-birthweight samples." Scand J Psychol 44(4): 395-8.

Mortensen, J., J. Olsen, et al. (2003). "Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics." Eur J Epidemiol 18(8): 769-71.

Murgo, S., E. Avni, et al. (1999). "[Periventricular leukomalacia in premature infants: prognostic role of ultrasonography and MRI]." J Radiol 80(7): 715-20.

Neri, P., M. Morrone, et al. (1998). "Seeing biological motion." Nature 395(6705): 894-6.

O'Brien, F., S. Roth, et al. (2004). "The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence." Arch Dis Child 89(3): 207-11.

O'Connor, A., T. Stephenson, et al. (2002). "Strabismus in children of birth weight less than 1701 g." Arch Ophthalmol 120(6): 767-73.

O'Connor, D., M. Fukui, et al. (2002). "Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus." Nat Neurosci 5(11): 1203-9.

Okumura, A., F. Hayakawa, et al. (1997). "MRI findings in patients with spastic cerebral palsy. I: Correlation with gestational age at birth." Dev Med Child Neurol 39(6): 363-8.

Okumura, A., F. Hayakawa, et al. (1994). "[The prognostic value of brain CT scan in infants with periventricular leukomalacia]." No To Hattatsu 26(6): 475-9.

Olsen, P., E. Paakko, et al. (1997). "Magnetic resonance imaging of periventricular leukomalacia and its clinical correlation in children." Ann Neurol 41(6): 754-61.

Pavlova, M., I. Krageloh-Mann, et al. (2001). "Recognition of point-light biological motion displays by young children." Perception 30(8): 925-33.

Pavlova, M., W. Lutzenberger, et al. (1999). Biological motion perception and gamma MEG activity. Looking Back: The ENd of 20th Century Psychophysics, Tempe, AZ, USA, The ISP.

Pavlova, M., W. Lutzenberger, et al. (2004). "Dissociable Cortical Processing of Recognizable and Non-recognizable Biological Movement: Analysing Gamma MEG Activity [Record Supplied By Publisher]." Cereb Cortex 14(2): 181-188

Pavlova, M., F. Marconato, et al. (2006). "Periventricular leukomalacia specifically affects cortical MEG response to biological motion." Ann Neurol 59(2): 415-9.

Pavlova, M. and A. Sokolov (2000). "Orientation specificity in biological motion perception." Percept Psychophys 62(5): 889-99.

Pavlova, M. and A. Sokolov (2003). "Prior knowledge about display inversion in biological motion perception." Perception 32(8): 937-46.

Pavlova, M., A. Sokolov, et al. (2006). "Biological motion processing in adolescents with early periventricular brain damage." Neuropsychologia 44(4): 586-93.

Pavlova, M., M. Staudt, et al. (2003). "Perception and production of biological movement in patients with early periventricular brain lesions." Brain 126(Pt 3): 692-701.

Peterson, B. (2003). "Brain imaging studies of the anatomical and functional consequences of preterm birth for human brain development." Ann N Y Acad Sci 1008: 219-37.

Peterson, B., A. Anderson, et al. (2003). "Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants." Pediatrics 111(5 Pt 1): 939-48.

Peterson, B., B. Vohr, et al. (2000). "Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants." JAMA 284(15): 1939-47.

Pinto, J. and M. Shiffrar (1999). "Subconfigurations of the human form in the perception of biological motion displays." Acta Psychol (Amst) 102(2-3): 293-318.

Pisaturo, C., P. Contegno, et al. (1990). "[Effects of early rehabilitative treatment on neurological development and cognitive and perceptual-motor functions of preterm infants at risk]." Minerva Pediatr 42(7-8): 281-9.

- Ptito, M., J. Faubert, et al. (2003). "Separate neural pathways for contour and biological-motion cues in motion-defined animal shapes." Neuroimage 19(2 Pt 1): 246-52.
- Robles, R., N. Palomino, et al. (2001). "Oxidative stress in the neonate." Early Hum Dev 65 Suppl: S75-81.
- Roelants-van, R. A., F. Groenendaal, et al. (2001). "Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome." Neuropediatrics 32(2): 80-9.
- Roth, S., J. Baudin, et al. (1994). "Relation between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and eight years." Dev Med Child Neurol 36(12): 1049-62.
- Rudanko, S., V. Fellman, et al. (2003). "Visual impairment in children born prematurely from 1972 through 1989." Ophthalmology 110(8): 1639-45.
- Runeson, S. and G. Frykholm (1981). "Visual perception of lifted weight." J Exp Psychol Hum Percept Perform 7(4): 733-40.
- Runeson, S. and G. Frykholm (1983). "Kinematic specification of dynamics as an informational basis for person-and-action perception: Expectation, gender recognition, and deceptive intention." Journal of Experimental Psychology: General 112: 585-615.
- Rushe, T., L. Rifkin, et al. (2001). "Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure." Dev Med Child Neurol 43(4): 226-33.
- Russ, A. and I. Hand (2004). "Preterm brain injury: imaging and neurodevelopmental outcome." Am J Perinatol 21(3): 167-72.
- Saigal, S., P. Szatmari, et al. (1991). "Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: A regional study." J Pediatr 118: 751-760.
- Saygin, A., S. Wilson, et al. (2004). "Point-light biological motion perception activates human premotor cortex [In Process Citation]." J Neurosci 24(27): 6181-8
- Saygin, A., S. Wilson, et al. (2004). "Point-light biological motion perception activates human premotor cortex." J Neurosci 24(27): 6181-8.
- Servos, P., R. Osu, et al. (2002). "The neural substrates of biological motion perception: an fMRI study." Cereb Cortex 12(7): 772-82.
- Sinha, S. K., S. W. D'Souza, et al. (1990). "Ischaemic brain lesions diagnosed at birth in preterm infants: clinical events and developmental outcome." Arch Dis Child 65(10 Spec No): 1017-20.
- Skranes, J. S., T. Vik, et al. (1997). "Cerebral magnetic resonance imaging and mental and motor function of very low birth weight children at six years of age." Neuropediatrics 28(3): 149-54.
- Staudt, M., G. Niemann, et al. (2000). "The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions." Neuropediatrics 31(5): 257-64.
- Staudt, M., M. Pavlova, et al. (2003). "Pyramidal tract damage correlates with motor dysfunction in bilateral periventricular leukomalacia (PVL)." Neuropediatrics 34(4): 182-8.
- Takashima, S., D. Armstrong, et al. (1978). "Subcortical leukomalacia. Relationship to development of the cerebral sulcus and its vascular supply." Arch Neurol 35(7): 470-2.

Takashima, S. and K. Tanaka (1978). "Microangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant." Can J Neurol Sci 5(1): 45-50.

Teplin, S. W., M. Bruchinal, et al. (1991). "Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001 grams." J Pediatr 118: 768-777.

Thomas, B., M. Eyssen, et al. (2005). "Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury." Brain 128(Pt 11): 2562-77.

Thorton, I., J. Pinto, et al. (1998). "The visual perception of human locomotion." Cognitive Neuropsychology 15: 535-552.

Torrioli, M., M. Frisone, et al. (2000). "Perceptual-motor, visual and cognitive ability in very low birthweight preschool children without neonatal ultrasound abnormalities." Brain Dev 22(3): 163-8.

Uggetti, C., M. G. Egitto, et al. (1996). "Cerebral visual impairment in periventricular leukomalacia: MR correlation." AJNR Am J Neuroradiol 17(5): 979-85.

Vaina, L. and C. Gross (2004). "Perceptual deficits in patients with impaired recognition of biological motion after temporal lobe lesions." Proc Natl Acad Sci U S A 101(48): 16947-51.

Vaina, L., J. Solomon, et al. (2001). "Functional neuroanatomy of biological motion perception in humans." Proc Natl Acad Sci U S A 98(20): 11656-61.

Valkama, A., E. Paakko, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants." Acta Paediatr 89(3): 348-55.

van, d. H. B., P. Stiers, et al. (2000). "Relation between visual perceptual impairment and neonatal ultrasound diagnosis of haemorrhagic-ischaemic brain lesions in 5-year-old children." Dev Med Child Neurol 42(6): 376-86.

Vervaille (2000). "Perceiving Human Locomotion: Priming Effects in direction discrimination." Brain and Cognition.

Waber, D. and M. McCormick (1995). "Late neuropsychological outcomes in preterm infants of normal IQ: selective vulnerability of the visual system." J Pediatr Psychol 20(6): 721-35.

Walk, R. and C. Homan (1984). "Emotion and dance in dynamic light displays." Bulletin of the Psychonomic Society 22: 437-440.

Ward, R., S. Danziger, et al. (2002). "Deficits in spatial coding and feature binding following damage to spatiotopic maps in the human pulvinar." Nat Neurosci 5(2): 99-100.

Whitfield, M., R. Eckstein Grunau, et al. (1997). "Extremely premature (< 800g) schoolchildren: multiple areas of hidden disability." Arch Dis Child 77: F85-90.

Wolke, D. and R. Meyer (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(2): 94-109.

Wolke, D., G. Ratschinski, et al. (1994). "The cognitive outcome of very preterm infants may be poorer than often reported: an empirical investigation of how methodological issues make a big difference." Eur J Pediatr 153(12): 906-15.

Wood, N., K. Costeloe, et al. (2005). "The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth [In Process Citation]." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 90(2): F134-40

Wood, N., N. Marlow, et al. (2000). "Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group." N Engl J Med 343(6): 378-84.

Yliherva, A., P. Olsen, et al. (2000). "Language abilities of 8-year-old preterm children among the northern Finland 1-year birth cohort for 1985-1986." Logoped Phoniatr Vocol 25(3): 98-104.

Yokochi, K., M. Horie, et al. (1989). "Computed tomographic findings in children with spastic diplegia: correlation with the severity of their motor abnormality." Brain Dev 11(4): 236-40.

Yousry TA, S. U., Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al (1997). "Localisation of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark." Brain 120: 121-57.

8 Anhang

8.1 Fragebogen

Fragebogen / Beurteilungsbogen:

Kindnr.

Datum:

Name:

Geb. Datum:

Gestationsalter:

Beatmungstage :

Komplikationen in der Perinatalzeit

Größe : _____ cm/ P _____ Gewicht: _____ kg/P ____ Kopfumfang:
_____ cm/P ____

Diagnose: _____

Schule:

Klasse:

Schuleintrittsalter:

Letztes Zeugnis (Noten)

Deutsch:

Mathematik:

Algebra:

Geometrie:

1. Fremdsprache:

2. Fremdsprache:

Naturwissenschaften (Chemie, Physik, Biologie, Geographie, Politik Durchschnitt):

Musik & Kunst (Durchschnitt):

Gesamtdurchschnitt

4. Klasse Zeugnis:

Mathe:

Deutsch:

Durchschnitt:

Spezielle Förderung (Förderkurse, Nachhilfe): _____

Räumliche Orientie-

rung: _____

Tonus (gefühl)

0 = erniedrigt

1= normal

2= erhöht

3= wechselnd

		Re				Li			
Arm:	Ruhe	0	1	2	3	0	1	2	3
	Aktivierung	0	1	2	3	0	1	2	3
Bein	Ruhe	0	1	2	3	0	1	2	3
	Aktivierung	0	1	2	3	0	1	2	3

Pathologische Eigenreflexe (verbreiterte Reflexzonen und oder Kloni)

		Re		Li	
		Ja	nein	ja	nein
Arm:	BSR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TSR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bein	PSR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ASR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Babinski: re: positiv/ negativ li: positiv/ negativ

Sehen:

PL-Visus:

Augenärztlich:

Strabismus ja nein

Nystagmus: ja nein

Brille: nein ja kurzsichtig [dpt]; weitsichtig [dpt], Astigmatismus [],

Hören

keine Einschränkung

leichte bis mäßige Einschränkung

taub oder fast taub

nicht beurteilbar

Spontane pathologische Haltungsmuster:

	Nein	Re	Li
Beugung der Arme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beugung der Hüfte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beugung der Knie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spitzfußstellung:	Re <input type="checkbox"/>	Li <input type="checkbox"/>	

Zusätzliche Pathologische Bewegungsmuster:

Dyskinesie

0= keine; 1= mäßig/ gelegentlich; 2= schwer/immer

		Re			Li		
Athetose	Hände	0	1	2	0	1	2
Dystonie	Gesicht	0	1	2			
	Rumpf	0	1	2			
	Arme	0	1	2	0	1	2
	Beine	0	1	2	0	1	2

Andere: _____

Orthopädische Probleme:

0= keine, 1= leicht bis mäßig, 2= ausgeprägt

Kontrakturen	Re			Li		
Ellenbogen	0	1	2	0	1	2
Handgelenk	0	1	2	0	1	2
Hüfte	0	1	2	0	1	2
Knie	0	1	2	0	1	2
Fußgelenk	0	1	2	0	1	2

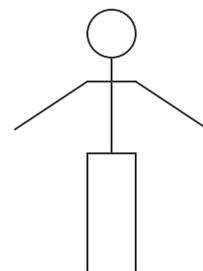
Schweregrad und Verteilungsmuster der Behinderung

O= normale Bewegung, 1= "clumsy", keine Funktionseinschränkung, 2= mäßige Funktionseinschränkung, 3= starke Funktionseinschränkung, 4= Funktionsverlust

○ =leicht ● =mäßig ✶ =schwer ▲ =schwerst

Re Arm: _____
 Li Arm: _____
 Re Bein: _____
 Li Bein: _____

Muster
 Schweregrad
 Seitenbetonung: Ja / Nein



Wenn laufen möglich:

Zehengang möglich: ja / nein/ eingeschränkt
 Hackengang möglich: ja/ nein/ eingeschränkt
 Hüpfen möglich: ja/ nein/ eingeschränkt

Sonstiges: Sonstiges:

Therapie der Behinderung:

0= keine, 1= < 1X pro Woche, 2= >1X pro Woche

Krankengymnastik	0	1	2
Beschäftigungstherapie	0	1	2
Logopädie/Sprachtherapie	0	1	2
Andere Therapie (Reiten, Schwimmen,...)	0	1	2

Begleiterkrankungen; Operationen,.....: _____

Medikamente:

Nein [] Ja []

: _____

Daten zur Entwicklung:

Freies Sitzen:

nicht [] mit _____ Jahren

Freies Gehen:

nicht [] mit _____ Jahren

1. Wörter: (Mama, Papa)

nicht [] mit _____ Jahren

Kleine Sätze (Wortreihen aus 3-5 Wörtern)

Erste Entwicklungsauffälligkeiten ____/____(Monat /Jahr)

Diagnose gesichert ____/____(Monat /Jahr)

Familienanamnese:

Krankheiten in der Familie nein [] ja [] unbekannt []

Wenn

ja,welche: _____

Geschwister:

	Alter	Geschlecht	GA	Schule/ Kindergarten	Besonderheiten
1.	_____	_____	_____	_____	_____
2	_____	_____	_____	_____	_____
3	_____	_____	_____	_____	_____

Eltern:

Schulbildung: Mutter: _____ Vater: _____

Beruf: Mutter _____ Vater: _____

Aus den Akten:

Krampfanfälle:

NMR /CT Befunde:

Augenärztliche Untersuchung:

Ohrenärztliche Untersuchung:

Psychologische Untersuchung:

Zahnsperre:

Persönliche Einschätzung der Aufmerksamkeit:

Sehr Aufmerksam [] Aufmerksam [] wenig Aufmerksam []

Persönliche Einschätzung der Motivation

Sehr Motiviert [] Motiviert [] wenig Motiviert []

Kommentare:

8.2 Gruppenbeschreibung

8.2.1 Schulbildung

TABELLE 19 SCHULBILDUNG DER FRÜHGEBORENEEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt welche Schulen die Frühgeborenen mit PVL zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung besuchten, in welchen Klasse sie gingen, sowie die Noten aus dem letzten Zeugnis vor der Untersuchung in Deutsch und Mathematik.

	Schule	Klasse	Deutsch	Mathematik
Sab S	Realschule	10	3,0	4,0
Sim S	Sonderschule	6	2,0	2,0
Lev B	Realschule	9	4,0	4,0
Mar S	Gymnasium	6	3,0	3,0
Ulr R	Realschule	9	3,0	3,0
Sah T	Gymnasium	10	2,0	4,0
Arm A	Realschule	8	1,0	1,0
Ker U	Hauptschule	6	4,0	4,0
Hei S	Realschule	10	*	*
Mat S	Realschule	7	2,0	3,0
Ann H	Realschule	7	3,0	2,0
Mic B~				
Han O~				
MW (SD)		8,2 (+/- 1,61)	2,7 (+/- 1,0)	3,2 (+/- 1,2)

MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung; * Daten wurden nicht erhoben

TABELLE 20 SCHULBILDUNG DER FRÜHGEBORENEN OHNE PVL

Die Tabelle zeigt welche Schulen die Frühgeborenen ohne PVL zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung besuchten, in welchen Klasse sie gingen, sowie die Noten aus dem letzten Zeugnis vor der Untersuchung in Deutsch und Mathematik

	Schule	Klasse	Deutsch	Mathematik
Mar L	Gymnasium	10,0	3,0	2,0
Lar H	Gymnasium	7,0	3,0	3,0
Rob S	Gymnasium	7,0	3,0	3,0
Rob K	Gymnasium	9,0	3,0	3,0
Ann K	Gymnasium	8,0	3,0	4,0
Chr T	Realschule	10,0	3,0	3,0
Jul P	Gymnasium	9,0	3,0	3,0
Ste M	Gymnasium	8,0	2,0	2,0
MW (SD)		8,5 (+/- 1,2)	2,88 (+/- 0,35)	2,88 (+/- 0,64)

MW= Mittelwert, SD = Standardabweichung;

TABELLE 21 SCHULBILDUNG DER REIFGEBORENEN

Die Tabelle zeigt welche Schulen die Reifgeborenen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung besuchten, in welchen Klasse sie gingen, sowie die Noten aus dem letzten Zeugnis vor der Untersuchung in Deutsch und Mathematik

	Schule	Klasse	Deutsch	Mathematik
Cha B	Gymnasium	10,0	3,0	4,0
Ars S	Gymnasium	10,0	0,0	0,0
Pas S	Realschule	9,0	2,0	1,0
Del S	Gymnasium	10,0	3,0	1,0
Nic T	Realschule	9,0	4,0	3,0
Jul S	Gymnasium	9,0	2,0	4,0
Seb M	Gymnasium	8,0	3,0	2,0
Nic S	Gymnasium	9,0	2,0	3,0
Dir H	Gymnasium	9,0	2,0	3,0
MW (SD)		9,22 (+/- 0,67)	2,63 (+/- 0,74)	2,63 (+/- 1,19)

MW = Mittelwert , SD = Standardabweichung

8.2.2 Sozialer Status der Eltern

Im Folgenden sind die Daten zum sozialen Status der Eltern der Kinder aufgeführt.

TABELLE 22 SOZIALER STATUS DER ELTERN DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt welche Schulbildung die Eltern der Frühgeborenen mit PVL haben und welchem Beruf sie nachgehen.

	Elterlicher Schulabschluss		Beruf	
	Mutter	Vater	Mutter	Vater
Sab S	Realschule	Gymnasium	Hausfrau	Lehrer
Sim S	Hauptschule	Hauptschule	Arbeiterin	Arbeiter
Lev B	Hauptschule	Hauptschule	Arbeiterin	Arbeiter
Mar S	#	#	#	#
Ulr R	Hauptschule	Hauptschule	Floristin	Gärtnermeister
Sah T	Gymnasium	Gymnasium	Journalistin	Betriebswirt
Arm A	Hauptschule	Realschule	Bankangestellte	Forstwirtschaftsmeister
Ker U	Realschule	Realschule	Verkäuferin	Kfz-Schlosser
Hei S	Realschule	Gymnasium	Hausfrau	Lehrer
Mat S	Hauptschule	Hauptschule	Arbeiterin	Arbeiter
Ann H	Realschule	Realschule	Personalsachbearbeiter	Datenelektriker

= Daten wurden nicht erhoben

TABELLE 23: SOZIALER STATUS DER ELTERN DER FRÜHGEBORENEN OHNE PVL

Die Tabelle zeigt welche Schulbildung die Eltern der Frühgeborenen ohne PVL haben und welchem Beruf sie nachgehen.

	Elterlicher Schulabschluss		Beruf	
	Mutter	Vater	Der Mutter	Des Vaters
Mar L	Hauptschule	Realschule	Hausfrau	Kriminal- Oberkommissar
Lar H	Realschule	Realschule	Personal- sachbearbeiterin	Datenelektriker
Rob S	#	#	#	#
Rob K	Gymnasium	Gymnasium	Ärztin	Arzt
Ann K	Realschule	Gymnasium	Krankenschwester	Chemiker
Chr T	Fachhoch- schulreife	Realschule	Sozialpädagogin	Schuhmacher- meister
Jul P	Gymnasium	Realschule	Optikerin	Feinmechaniker
Ste M	Gymnasium	Gymnasium	Lehrerin	Lehrer

= Daten wurden nicht erhoben

TABELLE 24: SOZIALER STATUS DER ELTERN DER REIFGEBORENEN

Die Tabelle zeigt welche Schulbildung die Eltern der Reifgeborenen haben und welchem Beruf sie nachgehen.

	Elterlicher Schulabschluss		Beruf	
	Mutter	Vater	Mutter	Vater
Cha B	Hauptschule	Gymnasium	Hausfrau	Professor
Ars S	Gymnasium	Gymnasium	Psychologin	Psychologe
Pas S	Realschule	Hauptschule	Sachbearbeiterin bei Post	Beamter bei Post
Del S	Gymnasium	Gymnasium	Lehrerin	Mathematiker
Nic T	Realschule	Realschule	Versicherungs- kauffrau	Automechaniker
Jul S	Gymnasium	Gymnasium	Lehrerin	Steuerberater
Seb M	Gymnasium	Gymnasium	Heilpraktikerin	Maschinenbau- ingenieur
Nic S	Gymnasium	Gymnasium	Lehrerin	Priv. Doz Alt- griechisch
Dir H	Gymnasium	Gymnasium	Lehrerin	Mechaniker/ Informatiker

8.3 Rohdaten Neurologie

Im Folgenden sind der Reflexstatus und die pathologischen Haltungsmuster der Frühgeborenen mit PVL in Tabellen aufgeführt.

TABELLE 25 REFLEXSTATUS DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt bei welchen Kindern welche pathologische Reflexe vorlagen.

	BSR path.	TSR path.	PSR path.	ASR path.	Kloni	Rosso	Bab pos
Sab S	-	-	re&li	re&li		re&li	re&li
Sim S	re&li	re&li	re&li	re&li		re&li	re&li
Lev B	-	-	re&li	*		re&li	(re)
Mar S	-	-	re&li	#		re&li	re, (li)
Ulr R	-	-	re&li	-	kurz	re&li	re&li
Sah T	-	-	re&li	re&li		li	li
Arm A	-	-	re&li	re&li		re&li	-
Ker U	-	-	#	re&li	kurz	re&li	-
Hei S	-	-	-	-	-	-	-
Mat S	-	-	lebhaft	#	li		-
Ann H	-	-	lebhaft	-	+		-
Mic B	-	-	#	#			-
Han O	-	-	re&li	re&li			re&li

re= rechts; li = links; pos = positiv;#= verbreitert; -= Normalbefund; BSR = Bizepssehnenreflex; TSR = Trizepssehnenreflex; PSR= Patellarsehnenreflex; ASR = Achillessehnenreflex; Rosso = Rossolimo; Bab= Babinski; * = Leichte Kontraktur li -> nicht sicher verwertbar; += nicht sicher auslösbar, da Patient nicht locker

TABELLE 26 PATHOLOGISCHE HALTUNGSMUSTER/ KONTRAKTUREN DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

In der Tabelle sind pathologische Haltungsmuster und Kontraktionen aufgeführt. Der Schweregrad der Kontraktionen ist jeweils in Klammern angegeben.

	Beug Arme	Beug. Hüfte	Streck Knie	Spitz- fuß- stellung	Kontr Hüfte	Kontr Knie	Kontr Fuß- gelenk
Sab S	-	re&li	re&li	re&li	0	0	re&li (1)
Sim S	-	re&li	re&li	-	re&li (2)	re&li (1)	re&li (1)
Lev B	-	leicht bds	leicht bds	-	0	0	re (0,5) li (1)
Mar S	-	re&li	re&li	Z.n. OP	re&li (1)	re&li (1)	0
Ulr R	-	re&(li)	re&(li)	re&(li)	0	0	re&li (1)
Sah T	-	-	-	-			
Arm A	-	-	re (leicht)	re	0	0	0
Ker U	-	-	-	OP re	0	0	0
Hei S	-	-	-	-	0	0	0
Mat S	-	-	-	-	0	0	0
Ann H	-	-	-	-	0	0	0
Mic B	-	-	-	-	0	0	0
Han O	re&li	re&li	re&li	re&li	re&li (2)	re&li (2)	re&li (2)

Beug. = Beugung, Streck. = Streckung, Kontr= Kontraktur, re= rechts, li = links, bds = beidseits, OP= Operation, Z.n. = Zustand nach

8.4 Rohdaten Psychophysik

Zunächst werden die unterschiedlichen Rohwerte der Frühgeborenen mit PVL für die Aufgabe "upright walker", im Folgenden die für die Aufgabe "inverted walker" (mit den Bedingungen inverted walker und inverted mask) in Tabellen aufgeführt. Zum Schluss erfolgt eine grafische Darstellung der Antwortverteilungen für upright und inverted walker. Die Rohwerte der Kontrollen wurden nicht explizit aufgeführt. Die Mittelwerte und die Streubreite der Werte sind jeweils im Ergebnisteil mit angegeben worden.

8.4.1 Rohwerte "upright walker"

Die Tabellen 27 und 28 zeigen die Rohwerte für upright walker/ mask als Summenwerte der einzelnen Trials für die unterschiedlichen Antworten (1-5 bei walker/ mask). In den Tabellen 29, 30,31 werden die Anzahl der Hits, Correct-Rejections, Omissions, False-Alarms und Drei für jedes Trial angegeben. Die Rohwerte zu den Reaktionszeiten bei den Unterschiedlichen Antworten werden in Tabelle 32 angegeben.

TABELLE 27 ROHWERTE FÜR UPRIGHT WALKER DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Antwortenverteilung bei der Bedingung upright walker. Die Antworten aller drei Durchläufe wurden summiert.

	UW1	UW2	UW3	UW4	UW5
Sab S	8	19	8	12	1
Sim S	2	3	14	9	20
Lev B	3	20	15	7	3
Mar S	12	14	12	6	4
Ulr R	10	12	10	8	8
Sah T	15	15	11	6	1
Arm A	2	20	8	13	5
Ker U	19	13	8	7	1
Hei S	6	20	7	12	3
Mat S	20	12	0	6	10
Ann H	6	20	10	9	3

UW= upright walker; UW1/2/3/4/5= bei Anwesenheit des Männchens "1"
(2/3/4/5) geantwortet

TABELLE 28 ROHWERTE FÜR UPRIGHT MASK DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Antwortenverteilung bei der Bedingung upright mask. Die Antworten aller drei Durchläufe wurden summiert.

	UM1	UM2	UM3	UM4	UM5
Sab S	4	22	8	13	1
Sim S	0	2	7	3	36
Lev B	0	9	12	19	8
Mar S	0	6	7	17	18
Ulr R	5	7	17	9	10
Sah T	2	8	17	14	7
Arm A	1	4	6	18	19
Ker U	4	3	18	10	13
Hei S	4	12	11	16	5
Mat S	0	0	0	33	15
Ann H	0	8	14	21	5

UM= upright mask, UM1/2/3/4/5 = bei Abwesenheit des Männchens= Präsentation der Maske "1" (2/3/4/5) geantwortet

TABELLE 29 HITS UND FALSE-ALARMS FÜR TRIAL 1-3 FÜR UPRIGHT WALKER DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Hits und False-Alarms im ersten, zweiten und dritten Durchgang.

	Hits				False-Alarms			
	trial1	trial2	trial3	Summe	trial1	trial2	trial3	Summe
Sab S	12	8	7	27	11	8	7	26
Sim S	12	15	10	37	8	13	13	34
Lev B	10	3	10	23	6	2	1	9
Mar S	8	10	8	26	2	1	3	6
Ulr R	2	10	10	22	6	3	3	12
Sah T	11	11	8	30	4	4	2	10
Arm A	9	6	7	22	2	2	5	9
Ker U	10	12	10	32	2	4	1	7
Hei S	7	9	10	26	7	6	3	16
Mat S	9	12	11	32	0	0	0	0
Ann H	9	9	8	26	4	3	1	8

TABELLE 30 OMISSIONS UND CORRECT-REJECTIONS FÜR TRIAL 1-3 FÜR UPRIGHT WALKER DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Omissions und Correct-Rejections im ersten, zweiten und dritten Durchgang.

	Omissions				Correct-Rejections			
	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Summe	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Summe
Sab S	2	5	6	11	4	5	5	14
Sim S	1	1	0	1	4	1	3	8
Lev B	2	6	2	8	7	11	9	27
Mar S	4	4	2	6	12	11	12	35
Ulr R	9	4	3	7	6	7	6	19
Sah T	2	1	4	5	6	7	8	21
Arm A	4	7	7	14	13	12	12	37
Ker U	5	1	2	3	6	7	10	23
Hei S	7	5	3	8	6	8	7	21
Mat S	7	4	5	9	16	16	16	48
Ann H	6	2	4	6	9	7	10	26

TABELLE 31 "DREI" FÜR TRIAL 1-3 FÜR UPRIGHT WALKER DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Antwort "3" im ersten, zweiten und dritten Durchgang.

Drei				
	Trial 1	Trial 2	Trial 3	Summe
Sab S	3	6	7	16
Sim S	7	4	6	17
Lev B	7	10	10	27
Mar S	6	6	7	19
Ulr R	9	8	10	27
Sah T	9	9	10	28
Arm A	5	5	4	14
Ker U	9	8	9	26
Hei S	5	4	9	18
Mat S	0	0	0	0
Ann H	4	11	9	24

TABELLE 32 REAKTIONSZEITEN DER FRÜHGEBORENEN MIT PVL

In der Tabelle sind die jeweiligen Reaktionszeiten der einzelnen Kinder für die unterschiedlichen Antworten für upright walker aufgeführt. Mat S hat keine False-Alarms gemacht dementsprechend liegt keine Reaktionszeit vor.

	RT Hits (s)	RT Omissions (s)	RT False-Alarms (s)	RT Correct-Rejections (s)
Sab S	5,66	7,03	5,53	5,74
Sim S	3,7	6,36	3,36	5,73
Lev B	3,93	3,17	4,61	3,83
Mar S	4,25	4,31	3,63	3,98
Ulr R	3,88	6	5,03	4,92
Sah T	2,02	3,3	2,56	2,81
Arm A	4,25	4,75	4,89	4,52
Ker U	3,04	6,14	3,7	3,82
Hei S	5	6,08	6,69	5,03
Mat S	3,08	4,63	/	3,64
Ann H	3,3	3,27	3,26	3,65

RT= Reaktionszeit; s= Sekunde

8.4.2 Rohwerte und Statistik für "inverted walker"

Die Tabellen 33 und 34 zeigen die Rohwerte für inverted walker als Summenwerte der einzelnen Trials für die unterschiedlichen Antworten (1-5 bei walker/mask). Die Abbildung 22 zeigt die ROC-Kurven der Frühgeborenen mit und ohne PVL und der Reifgeborenen für inverted walker. Zum Vergleich wurden die ROC-Kurven für upright walker ebenfalls dargestellt.

Beim statistischen Vergleich der Gruppen finden sich mit dem Kruskal-Wallis-Test sowohl bei den Rohwerten als auch bei den weiteren Berechnungen (Hits, Omissions, False-Alarms , Correct-Rejections) mit Ausnahme von "Summe richtige Antworten" keine auffälligen Unterschiede zwischen Gruppen.

Bei "Summe richtige Antworten" finden sich folgende Werte:

Kruskal-Wallis-Test $p = 0,016$; Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich der Frühgeborenen mit PVL mit den Frühgeborenen ohne PVL $p = 0,033$ und der Frühgeborenen mit PVL und Reifgeborenen $p = 0,007$.

TABELLE 33 ROHWERTE FÜR DIE BEDINGUNG "INVERTED WALKER"

Die Tabelle zeigt die Rohwerte für "inverted walker" der Frühgeborenen mit PVL, sowie die Mittelwerte incl. Standardabweichung der Werte der Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen. Im Mittel finden sich bei den Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen mehr richtige Antworten (IW1& IW2) und weniger falsche Antworten (IW4&IW5)

	IW1	IW2	IW3	IW4	IW5
FG mit PVL					
Sab S	0	18	10	14	6
Sim S	17	3	20	3	5
Lev B	0	1	19	16	12
Mar S	1	14	11	17	5
Ulr R	4	9	24	9	2
Sah T	5	18	14	9	2
Arm A	1	14	11	16	6
Ker U	1	4	29	9	5
Hei S	0	18	13	13	4
Mat S	11	14	0	7	16
Ann H	0	16	17	15	0
MW (SD)	3,64 (+/- 5,55)	11,73 (+/- 6,40)	15,27 (+/- 7,80)	11,64 (+/- 4,50)	5,73 (+/- 4,58)
FG ohne PVL					
Range	0-16	7-22	7-20	4-24	0-12
MW	5,63	15,63	14	9,88	2,88
(SD)	(+/- 6,05)	(+/- 5,93)	(+/- 4,87)	(+/- 6,98)	(+/- 3,80)
Reifgeborene					
Range	0-31	7-22	0-19	2-19	0-18
MW	9,89	13,89	7,44	9,78	7,00
(SD)	(+/- 10,60)	(+/- 5,75)	(+/- 6,69)	(+/- 6,00)	(+/- 6,44)

IM 1/2/3/4/5 = bei der Bedingung "inverted mask" 1/2/3/4/5 geantwortet; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FG= Frühgeborene; RG= Reifgeborene; Range = Werte von ... bis...

TABELLE 34 ROHWERTE FÜR DIE BEDINGUNG "INVERTED MASK"

Die Tabelle zeigt die Rohwerte der Frühgeborenen mit PVL, sowie die Mittelwerte incl. Standardabweichung der Werte der Frühgeborenen ohne PVL sowie Reifgeborenen für "inverted mask". Im Mittel finden sich bei den Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen mehr richtige Antworten (IM4&IM5) und weniger falsche Antworten (IM1& IM2).

	IM1	IM2	IM3	IM4	IM5
FG mit PVL					
Sab S	0	17	7	21	3
Sim S	20	5	19	0	4
Lev B	0	0	16	18	14
Mar S	0	1	14	20	13
Ulr R	3	12	15	11	7
Sah T	0	9	18	12	9
Arm A	1	8	6	15	18
Ker U	2	0	22	16	8
Hei S	1	18	13	16	0
Mat S	3	12	0	18	15
Ann H	0	10	10	27	1
MW	2,73	8,36	12,73	15,82	8,36
(SD)	(+/- 5,85)	(+/- 6,34)	(+/- 6,47)	(+/- 6,84)	(+/- 6,04)
FG ohne PVL					
Range	0-5	1-11	5-18	12-32	2-19
MW	1,25	7	10,13	19	10,63
(SD)	(+/- 1,83)	(+/- 3,34)	(+/- 3,76)	(+/- 6,89)	(+/- 7,54)
Reifgeborene					
Range	0-7	3-17	0-16	3-23	2-37
MW	1,89	8,78	6,89	13,44	17,00
(SD)	(+/- 2,71)	(+/- 4,58)	(+/- 5,86)	(+/- 7,40)	(+/- 12,86)

IW 1/2/3/4/5 = bei der Bedingung "inverted walker" 1/2/3/4/5 geantwortet; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FG= Frühgeborene; RG= Reifgeborene; Range = Werte von ... bis ...

Bei der Bedingung "inverted walker" liegen die Ergebnisse aller Gruppen unter den Ergebnissen der Bedingung "upright walker". Die Ergebnisse der Kontroll-

gruppe entsprechen den Ergebnissen der Frühgeborenen mit PVL bei der Bedingung "upright walker "

Es findet sich ähnlich wie ähnlich wie beim "upright" walker eine Differenz zwischen den Frühgeborenen mit PVL und den Kontrollen allerdings ohne statistisch aussagekräftig zu sein.

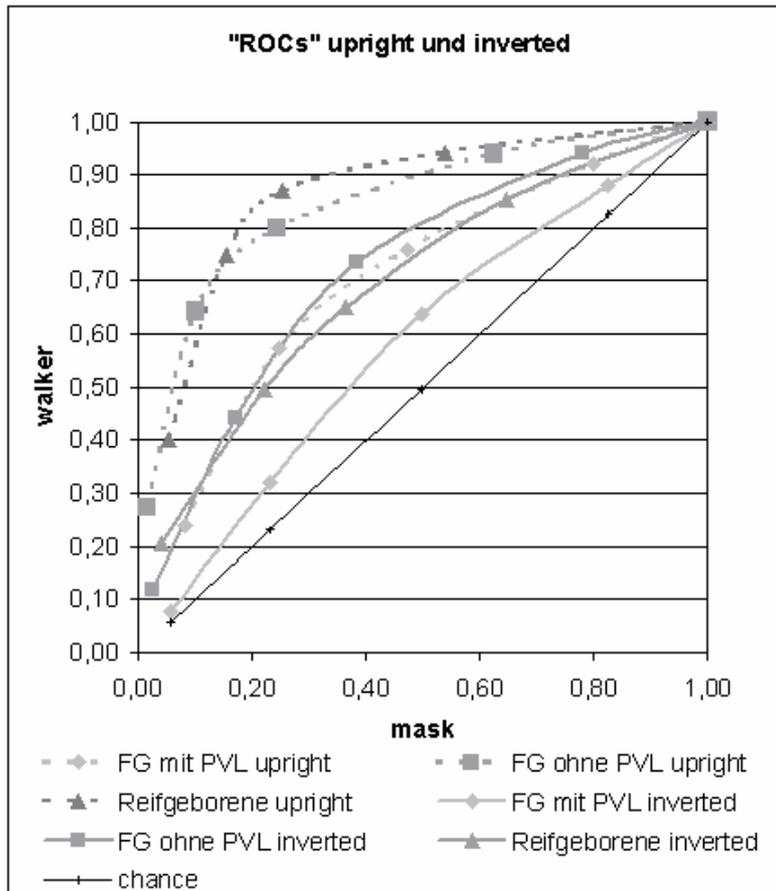


ABBILDUNG 22 "ROCs" UPRIGHT UND INVERTED

Die Abbildung zeigt die ROC Kurven, berechnet aus den Mittelwerten, der Frühgeborenen (FG) mit PVL, ohne PVL und Reifgeborenen Kinder für die beiden Bedingungen "upright" und "inverted". Die Kurven der Frühgeborenen ohne PVL und Reifgeborenen verlaufen beinahe identisch. Die Kurve der Frühgeborenen mit PVL verläuft sehr nahe dem Chance-Level. Die Kurven der Kontrollen liegen für die Bedingung "inverted" fast genau auf der Kurve der Frühgeborenen mit PVL für die Bedingung "upright".

9 Danksagung

Das Suchen und der Weg sind wichtiger, als dass man wirklich etwas findet!
(Yehudi Menuhin)

Ich hatte das Glück, dass wir "etwas gefunden haben". Trotzdem war für mich auch der Weg bis zum Beenden der Doktorarbeit wichtig und wertvoll, wenn auch nicht immer einfach. Ich hatte die Möglichkeit unterschiedliche Konzepte wissenschaftlichen Arbeitens und Zusammenarbeitens kennenzulernen und zu erfahren, welches eher mein Weg ist und welches nicht. Es ergaben sich immer wieder kleinere und größere Herausforderungen und ich erhielt oft Hilfe auf unerwarteten Wegen. Vieles, was ich in der "Doktorarbeitszeit" gelernt habe, ist mir auch im Alltag nützlich. Ich bin dankbar, dass ich diese Erfahrung machen durfte.

Zu aller erst möchte ich mich bei allen Kindern bedanken, die bereit waren, an dieser Studien teilzunehmen und immer sehr gut und engagiert mitgearbeitet haben. Mittlerweile sind alle von ihnen volljährig und gehen hoffentlich trotz mancher "Anfangsschwierigkeiten" und trotz zum Teil starken Einschränkungen in den körperlichen und z.T. auch in den kognitiven Möglichkeiten ihren Weg. Ich wünsche ihnen für ihre Zukunft alles Gute!

Ein weiterer Dank gilt den Eltern der Kinder, die zugestimmt haben, dass ihre Kinder an dieser Studie teilnehmen durften und die zum Teil größere Strecken an Fahrtweg auf sich genommen haben um mit ihren Kindern nach Tübingen zu kommen.

Ich danke Frau Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann für die gute Betreuung und Unterstützung, die positiven Gespräche, die Geduld und die Zeit, die sie investiert hat.

Dr. Martin Staudt danke ich für die MRI Auswertung und die immer nette und prompte Beratung und Unterstützung in allen Belangen. Es war für mich ein Vergnügen mit ihm zusammenzuarbeiten.

Ich danke Frau Dr. M. Pavlova. Sie war eine Initiatorin der zugrundeliegenden Studie und hat mich während der Datenerhebung betreut. Im Weiteren danke ich Frau Dipl. Psych. Karen Lidzba für die IQ-Testung der PVL-Kinder und Frau Anja Hösl für die MRI Anfertigung.

Herzlichen Dank den Mitarbeitern der neuropädiatrischen EEG-Ambulanz, vor allem den Pflegekräften, die während unseres Untersuchungszeitraumes dort gearbeitet haben. Sie haben zu einem reibungslosem Ablauf der Untersuchungen beigetragen und waren immer sehr hilfsbereit und für einen kleinen Schwatz zu haben.

Des weiteren danke ich der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen, die diese Studie mit Fördermitteln aus dem fortune-Programm (716 und 979) unterstützt hat.

Ich danke allen meinen Freunden, Kollegen und Verwandten, welche die Entstehung und das Ende der Doktorarbeit begleitet haben. Erwähnen möchte Ulrike Utz, die die Doktorarbeit in diversen Stadien der Entstehung Korrektur gelesen hat und in der ich oft eine wertvolle Diskussionspartnerin gefunden habe, das "Team Sonnenblumengelb" und die Kommilitonen aus meiner Semestergruppe, namentlich dort Stefan Irion, der mir seine Klemmordner hinterließ und somit das Ende als gegeben vorgab, lange bevor klar war, ob ich fertig werden würde. Anke Scheel und Brigitte Züger, die mir halfen, aus inneren und äußeren Hürden Herausforderungen zu machen, die es Wert waren genommen zu werden und Lukas Merkelbach, der mir im letzten Stadium der Arbeit mit seinem Rat und seiner Liebe zu Seite stand.

Zu allerletzt und am allermeisten danke ich meiner Familie, die mich immer motiviert hat, das "Projekt Doktorarbeit" zum Abschluss zu bringen. Meine beiden Schwestern Therese und Charlotte sorgten immer wieder für den notwendigen Abstand und Unernst (Lachen ist gesund ;-). Mein Vater war mir dank seiner wissenschaftlichen Erfahrung häufig ein guter Ratgeber und meine Mutter war mir vor allem als geduldige ZuhörerIn sehr hilfreich. Sie haben wesentlich zum Gelingen der Doktorarbeit beigetragen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

10 Lebenslauf

Name	Helene <u>Selina</u> Böhm
Geburtstag	11.06.77 in Ostfildern-Ruit, Deutschland
Eltern	Prof. Dr. med. vet. Reinhard Böhm, Professor für Umwelt- und Tierhygiene an der Universität Hohenheim Marta Böhm, Einzelhandelskauffrau
Geschwister	Alice Therese ('78) und Charlotte Luise ('84)
Studium/ Schulbildung	1983-1987 Grund- und Hauptschule, Plieningen 1987-1996 Paracelsus-Gymnasium-Hohenheim (Abitur mit 1,3) 1997-2003 Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen; Abschluss 11/03, Gesamtnote 1,4 Frühjahr `00 Erstes Staatsexamen (Note 2), Sommer `02 Zweites Staatsexamen (Note 1,66) 19.11.2003 Drittes Staatsexamen (Note 1,0)
Beruflicher Werdegang	Februar 2004 bis April 2006 Assistenzärztin an der Reha-Rheinfeldern, Rehabilitationszentrum für rheumatologisch- orthopädische and neurologische Patienten Mai 2006 bis Dezember 2006 Assistenzärztin am REHAB Basel, Rehabilitationszentrum für Paraplegiker und Schädelhirntraumapatienten Seit Januar 2007 Assistenzärztin für Innere Medizin im Spital Dornach