

**Vergleich von vier MRT-Scoringssystemen mit dem
kognitiven Outcome einer lokalen Kohorte mit
Neugeborenen nach perinataler Asphyxie und
Hypothermiebehandlung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Ok-Hap Kang

aus Neuss

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hemmen Sabir
2. Gutachter: PD Dr. med. Markus Born

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.07.2024

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde, Abteilung für Experimentelle Neonatologie
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Müller

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	14
1.4	Diskussion	19
1.5	Zusammenfassung	29
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	29
2.	Veröffentlichung	43
	Abstract	43
	Introduction	43
	Materials and Methods	44
	Results	46
	Discussion	49
	References	53
3.	Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
aEEG	amplituden-integrierte Elektroenzephalographie
ALIC	anteriorer Schenkel der Capsula interna
BSID	Bayley Scales of Infant and Toddler Development
DWI	diffusion weighted imaging
HIE	hypoxisch ischämische Enzephalopathie
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung
KI	Konfidenzintervall
MRS	Magnetresonanztomographie
NICHD	National Institute of Children and Human and Development
PLIC	hinterer Schenkel der Capsula interna

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Hypothermiebehandlung nach perinataler Asphyxie stellt weiterhin die einzige therapeutische Möglichkeit dar, die damit verbundene Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen mit mittelschwerer und schwerer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie zu reduzieren. Bei Erfüllung von spezifischen Asphyxiekriterien werden betroffene Patienten innerhalb eines sechsständigen Zeitfensters in den ersten postnatalen Stunden auf eine Körpertemperatur von 33-34 °C gekühlt. Die Hypothermie wird über 72 Stunden aufrechterhalten (Jacobs et al., 2013, 2011; Shankaran et al., 2015, 2008, 2005). Die ärztliche Entscheidung muss relativ früh fallen, denn mit sechs Stunden ist das therapeutische Zeitfenster eng. Ab diesem Zeitpunkt beginnt die Phase des sekundären Energiemangels, die vor allem mit apoptotischen Zelluntergang einhergeht und eine weitere zerebrale Schädigung verursachen kann. Die Hypothermiebehandlung ist in der Lage insbesondere diese Reperfusionsschäden zu verringern (Flemmer et al., 2013; Gunn et al., 1997; Gunn und Bennet, 2009; Williams et al., 1991).

Da die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie mit einer Inzidenz von 1-8/1000 Lebendgeburten eine nicht seltene Erkrankung in der Neonatalperiode darstellt und trotz der Hypothermietherapie ein Großteil der Patienten (bis zu 55%) an Langzeitschäden erkranken, scheint die Untersuchung von verschiedenen Verfahren relevant, die eine akkurate Prognoseeinschätzung erlauben (Azzopardi et al., 2014; Jacobs et al., 2013; Lee et al., 2013; Vega-Del-Val et al., 2021).

Für die bildmorphologische Beurteilung der Schwere und Ausdehnung der Hirnschädigung wird die Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT) in den ersten beiden Lebenswochen als Goldstandard empfohlen (Flemmer et al., 2014). Auch wenn üblicherweise die Wahl als erste bildgebende Diagnostik auf die Schädelsonographie fällt, ist ihre Sensitivität und ihr prädiktiver Wert geringer, vor allem, wenn es sich nicht um hochauflösende Ultraschallgeräte handelt (Eken et al., 1995; Salas et al., 2018; Walas et al., 2020).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die therapeutische Hypothermie in der Lage ist, die Hirnschädigung signifikant zu verringern. Die zerebrale Bildgebung mittels MRT wird häufig für die Prognoseeinschätzung bei asphyktischen Neugeborenen nach Hypothermiebehandlung mit mittelschwerer und schwerer hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie verwendet (Cheong et al., 2012; Rutherford et al., 2010b; Shankaran et al., 2013). Rutherford et al. (2010c) konnten keine nachteiligen Veränderungen bezüglich der prognostischen Aussagekraft der MRT nach Hypothermietherapie feststellen.

Das Schädigungsmuster der betroffenen Hirnareale ist von der Schwere, Dauer und Zeitpunkt des hypoxischen Ereignisses abhängig. Man unterscheidet zwei große Verteilungsmuster: die „basal ganglia/thalamus pattern of injury“ sowie die „watershed pattern/white matter of injury“- Gruppe.

Bei der ersten Gruppe („basal ganglia/thalamus pattern of injury“) führt ein akutes schwerwiegendes hypoxisches Ereignis zu einem akuten Sauerstoffmangel, welches vor allem metabolisch aktive Hirnareale wie die tiefe graue Substanz und Hirnstamm schwer schädigen kann, da hier die Autoregulationsmechanismen fehlen. Bei der „watershed pattern/white matter of injury“- Gruppe löst ein chronischer partieller Sauerstoffmangel eine Schädigung der weißen Substanz, des Kortex und vor allem der Wasserscheidenzonen der großen Hirnarterien aus (Bano et al., 2017; Parmentier et al., 2022). Unterschiedliche zerebrale Verletzungsmuster in der Bildgebung können zu spezifischen neurokognitiven Ausfällen führen. Kinder mit dem „basal ganglia/thalamus pattern of injury“ weisen häufiger eine motorische Entwicklungsverzögerung auf, wobei kognitive Schäden oder Sprachentwicklungsverzögerungen überwiegend bei Kindern mit dem „watershed/white matter pattern of injury“ anzutreffen sind (De Vries und Groenendaal, 2010; Mercuri und Barnett, 2003; Miller et al., 2005; Steinmann et al., 2009).

Umso relevanter scheint die Prognoseeinschätzung mithilfe der Magnetresonanztomographie bei asphyktischen Neugeborenen nach Hypothermiebehandlung zu sein und folglich wurden über die letzten zwei Jahrzehnte verschiedene standardisierte MRT-Scoringsysteme entwickelt.

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, ob vier bereits vorbeschriebene MRT Scoringsysteme an einer lokalen unabhängigen Kohorte anzuwenden sind und ob sie mit

dem neurologischen Outcome im Alter von 2 Jahren, gemessen anhand der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development, korrelieren (Albers und Grieve, 2007). Dabei werden die MRT-Aufnahmen mit dem Scoringssystemen von Barkovich et al., NICHD, Rutherford et al. und Weeke et al. analysiert und beurteilt (Barkovich et al., 1998; Rutherford et al., 2010c; Shankaran et al., 2013; Weeke et al., 2018).

1.2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Datenauswertung eines Patientenkollektivs, die in einem Level I Perinatalzentrum der Kinderklinik Leverkusen im Jahre 2010 bis 2020 behandelt wurde. Die Studiendaten wurden anhand der elektronischen Patientenakten erhoben. Die vorliegende Studie wurde von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt (2018-270-ProspDEuA).

Neugeborene Patienten, die aufgrund einer moderaten-schweren perinatalen Asphyxie die folgenden Einschlusskriterien der therapeutischen Hypothermie erfüllten und über 72 Stunden mit einer Körperkerntemperatur von $33,5 \pm 0,5$ °C gekühlt wurden, wurden in die Arbeit eingeschlossen:

- Gestationsalter $\geq 36+0$ Schwangerschaftswochen
- ≤ 6 Lebensstunden
- Nabelschnur pH $\leq 7,0$ oder ein Basendefizit ≤ -16 mmol/l oder aus einer Blutprobe in der ersten Lebensstunde
- Klinische Zeichen einer mittelgradigen oder schweren Enzephalopathie (nach Sarnat & Sarnat)
- Bei fehlenden Blutgasanalysen: Hinweise für ein perinatales hypoxisches Ereignis wie z.B. pathologische Kardiotokographie, Nabelschnurvorfal, Uterusruptur, maternale Blutung und APGAR-Score ≤ 5 Punkten nach 10 Minuten oder Beatmung oder Reanimation nach Geburt für mindestens 10 Minuten

Nach der Wiedererwärmung, die nach Protokoll langsam über 0,2-0,4 °C/ Stunde erfolgte, erhielten alle überlebenden Patienten ein Schädel-MRT vor der Entlassung. Die Zeitspanne lag dabei zwischen dem 5. Lebenstag und dem 19. Lebenstag. Die MRT-Aufnahmen erfolgten mit einem 1,5 Tesla MRT Scanner (Siemens), wobei das interne Protokoll die Aufnahme von unter anderem T1- und T2 gewichteten Bilder, diffusionsgewichteten Bilder und apparent diffusion coefficient- Mapping für jeden Patienten vorsah.

Die entwicklungsneurologische Nachuntersuchung erfolgte im Alter von 2 Jahren im Sozialpädiatrischen Zentrum des Klinikum Leverkusens mittels der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3. Edition (Albers und Grieve, 2007).

Eine Punktzahl von > 85 Punkten (bei einem Mittelwert von 100 Punkten) gilt als normaler Befund, eine Punktzahl von 70 bis 85 Punkten (-1 Standardabweichung von 15 Punkten) als eine mittelgradige Entwicklungsverzögerung und eine Punktzahl von < 70 Punkten (-2 Standardabweichung) als eine schwergradige Entwicklungsverzögerung.

1.2.1 MRT Scoringsysteme

Die MRT-Aufnahmen wurden individuell von zwei Untersuchern analysiert, die hinsichtlich des neurologischen Outcomes verblindet waren. Die Ergebnisse wurden miteinander verglichen und in Fällen mit Unstimmigkeiten erfolgte die Vergabe der Punktzahl im gemeinschaftlichen Konsens.

Insgesamt wurden vier verschiedene MRT-Scoringsysteme untersucht. Dabei gilt für alle vier Scoringsysteme, dass eine höhere Punktzahl einen höheren Verletzungsgrad der zerebralen Bildgebung darstellt.

1. Barkovich Score

Hierbei handelt es sich um ein Scoringssystem, welches im Jahre 1998 und somit noch vor der Hypothermie-Ära erstmals beschrieben wurde. Dabei wird der basal ganglia/watershed (BG/W) Score am häufigsten verwendet. Hierbei ist eine Maximalzahl von 4 Punkten zu erreichen:

- 0 Punkte: normal

- 1 Punkt: abnormales Signal in den Basalganglien oder Thalamus
- 2 Punkte: abnormales Signal im Kortex
- 3 Punkte: abnormales Signal im Kortex und Basalganglien
- 4 Punkte: abnormales Signal im gesamten Kortex und Basalganglien

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Score und dem motorischen Outcome nach 3 und 12 Monaten sowie dem kognitiven Outcome nach 12 Monaten festgestellt werden (Barkovich et al., 1998). Die prognostische Aussagekraft wurde durch eine Hypothermiebehandlung nicht negativ beeinflusst (Al Amrani et al., 2018).

2. NICHD Score

Im Jahre 2013 stellten Shankaran et al. ein Scoringssystem vor, welches vom National Institute of Children and Human and Development entwickelt wurde. Dabei gibt es 6 Schweregrade.

- 0: normal
- 1A: minimale zerebrale Läsionen ohne Beteiligung der Basalganglien, Thalamus, anterioren Schenkel der Capsula interna (ALIC), posterioren Schenkel der Capsula interna (PLIC) oder „watershed“- Infarkten
- 1B: ausgedehnte zerebrale Läsionen ohne Beteiligung der Basalganglien, Thalamus, ALIC, PLIC oder „watershed“-Infarkten
- 2A: jegliche Läsion im Bereich der Basalganglien, ALIC, PLIC oder „watershed“- Infarkten
- 2B: Kategorie 2 A und weitere zusätzliche zerebrale Läsionen
- 3: komplette zerebrale Zerstörung einer Hemisphäre

Shankaran et al. konnten zeigen, dass der NICHD Score im Alter von 18 Lebensmonaten mit dem Tod oder mit einer Entwicklungsstörung bei asphyktischen Neugeborenen mit und ohne Hypothermiebehandlung korreliert (Shankaran et al., 2013). Zusätzlich konnten Shankaran et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Scoringssystem und dem Outcome (Tod oder IQ <70) im Alter von sechs bis sieben Jahren in seiner Studie

belegen und postulierten ihn als potentiellen Biomarker für die neurologische Entwicklung im Schulkindalter (Shankaran et al., 2015).

3. Rutherford Score

Das von Rutherford et al. 2010 entwickelte Scoringsystem wurde erstmals im Rahmen einer Teilstudie des multizentrischen TOBY-Trials (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy Trial) von Rutherford et al. angewendet (Azzopardi et al., 2009; Rutherford et al., 2010c). Dabei konnte eine gute Vorhersagekraft für den Tod oder eine Entwicklungsstörung im Alter von 18 Lebensmonaten bei asphyktischen Neugeborenen mit und ohne Hypothermietherapie festgestellt werden. Es werden vier Regionen (PLIC, Basalganglien, weiße Substanz, Kortex) nach ihrem Grad der Verletzung bewertet. Insgesamt können maximal 11 Punkte erreicht werden (Rutherford et al., 2010c).

- PLIC: 0 Punkte = normal, 1 Punkt = verminderte uneindeutige Signalveränderung, 2 Punkte = abnormale Signalveränderung
- Basalganglien und Thalamus: 0 Punkte = normal, 1 Punkt = milde/fokale Signalveränderung, 2 Punkte = moderate/multifokale Signalveränderung, 3 Punkte = schwere ausgedehnte Signalveränderung
- Weiße Substanz: 0 Punkte = normal, 1 Punkt = milde Signalveränderung, 2 Punkte = moderate Signalveränderung, 3 Punkte = schwere Signalveränderung
- Kortex: 0 Punkte = normal, 1 Punkt = milde Signalveränderung, 2 Punkte = moderate Signalveränderung, 3 Punkte = schwere Signalveränderung

4. Weeke Score

Das im Jahre 2018 vorgestellte Scoringsystem von Weeke et al. verwendet im Gegensatz zu den oben genannten Systemen nicht nur T1- und T2- gewichtete MRT-Bilder, sondern auch diffusionsgewichtete- und, wenn vorhanden, Protonen-Magnetresonanzspektroskopie- Aufnahmen. Vier Untergruppen werden hierbei unterschieden:

- graue Substanz wie Basalganglien, Thalamus, PLIC, Hirnstamm, perirolandischer Kortex und Hippocampus
- weiße Substanz/Kortex inklusive optische Bahn und Corpus callosum

- Cerebellum
- Zusatzgruppe (intraventrikuläre Hirnblutung, Subduralhämatom oder Sinusvenenthrombose)

Bei Anwendung der Protonen-Magnetresonanztomographie, wird jeweils zusätzlich ein Punkt addiert, wenn ein verminderter N-Acetylaspartat (NAA) Peak oder ein erhöhter Laktat Peak im Bereich der Basalganglien oder Thalamus zu verzeichnen ist. Die maximal erreichbare Summe in dem Weeke Score beträgt 57 Punkte. In der Originalpublikation von Weeke et al. konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem neurologischen Outcome nach 2 Jahren und im Schulkindalter nachgewiesen werden (Weeke et al., 2018).

1.2.2 Statistische Analyse

Zur statistischen Datenauswertung wurde das Programm GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) verwendet. Um die Korrelation zwischen den jeweiligen Scoringsystemen und dem kognitiven Outcome des Bayley Scales of Infant and Toddler Development zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Eine schwache Korrelation ist bei einem Wert von $r=0,2-0,39$ zu erwarten, eine moderate Korrelation bei einem Wert von $r=0,4-0,59$, eine starke Korrelation bei $r=0,6-0,79$ und eine sehr starke Korrelation bei $r=0,8-1$. Zur Beurteilung der Anpassungsgüte des Regressionsmodells wurde das r^2 berechnet. Dabei entspricht ein $r^2=0,02$ einer sehr schwachen Assoziation, ein $r^2=0,02-0,13$ einer schwachen, ein $r^2=0,13-0,26$ einer moderaten und ein $r^2 \geq 0,26$ einer starken Assoziation (Cohen, 1988). Ein p -Wert $\leq 0,05$ gilt als statistisch signifikant. Cronbach alpha wurde ermittelt, um die Intra-Rater Reliabilität zu bestimmen. Dafür wurden erneut 28 MRT-Aufnahmen von zufällig ausgewählten Patienten mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 2 Monaten verblindet ausgewertet.

Jedes Scoringsystem wurde anhand der maximal zu erreichenden Punktzahl in 3 Schweregrade unterteilt. Eine Ausnahme von diesem Vorgehen galt für den Weeke Score, da er für seine nicht-lineare Punkteverteilung bekannt ist (Szakmar et al., 2021).

Die Inzidenzen von „unauffälligen“ und „auffälligen“ MRT-Aufnahmen wurden für die jeweiligen MRT-Scoringssysteme erhoben. Dabei galt als „auffällig“, wenn ≥ 1 Punkt erzielt wurde und als „unauffällig“, wenn 0 Punkte erhoben wurden.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Neonatale Daten

In den Jahren 2010 bis 2020 wurden in der Kinderklinik des Klinikums Leverkusen insgesamt 48 neugeborene Patienten aufgrund einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie mit einer therapeutischen Hypothermie behandelt. Dabei handelte es sich um Patienten, die im Klinikum Leverkusen geboren oder postpartal dorthin verlegt wurden. Die Präsentation der neonatalen Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet. Acht Patienten wurden von dieser Studie ausgeschlossen: vier verstorbene Patienten, die keine MRT-Bildgebung erhalten hatten; ein Patient, der nach der therapeutischen Hypothermie heimatnah verlegt wurde; zwei Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie nicht erfüllten und ein Patient, deren MRT-Bilder nicht zur Verfügung standen.

Die Mehrheit der Patienten waren reife Neugeborene mit einem Gestationsalter von $\geq 37+0$ Schwangerschaftswochen (33 von 40 Patienten, 82,5 %). Sieben Patienten waren Frühgeborene mit einem Gestationsalter von $\geq 36+0$ Schwangerschaftswochen. Das mittlere Gestationsalter lag bei $39+0$ Schwangerschaftswochen und hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es keine Unterschiede.

Der Anteil der Patienten mit einer moderaten hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie überwiegte mit 52,5 % (n=21) im Patientenkollektiv, gefolgt von Patienten mit einer schweren hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (32,5 %, n=13) und der Patienten mit einer milden hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (15 %, n=6). Die zerebrale Bildgebung erfolgte im Zeitraum vom 5. Lebenstag bis zum 19. Lebenstag, wobei das Durchschnittsalter bei 8 Lebenstagen lag.

Tab. 1: Charakteristika der Patientendaten (modifiziert nach Kang et al., 2023)

Parameter	Probe (n= 40)
Gestationsalter (Tagen), Mittelwert (<i>SD</i> ¹)	273 (18)
Geburtsgewicht (g), Mittelwert (<i>SD</i>)	3338 (659)
Männliches Geschlecht, <i>n</i> (%)	20 (50 %)
APGAR Score 1 min, Mittelwert (<i>SD</i>)	2 (2)
APGAR Score 5 min, Mittelwert (<i>SD</i>)	4 (2)
APGAR Score 10 min, Mittelwert (<i>SD</i>)	6 (2)
Sarnat Einteilungsgrad, <i>n</i> (%)	
Milde HIE ²	6 (15 %)
Moderate HIE	21 (52,5 %)
Schwere HIE	13 (32,5 %)
Niedrigster pH-Wert vor Beginn der TH ³ , Mittelwert (<i>SD</i>)	6,89 (0,16)
Niedrigster BE ⁴ vor Beginn der TH, Mittelwert (<i>SD</i>)	-20,19 (18,43)
Lebensalter beim MRT, Mittelwert (<i>SD</i>)	8 (2)

Abkürzungen: ¹ Standardabweichung, ² hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, ³ therapeutische Hypothermie, ⁴ Base Excess

1.3.2 Entwicklungsneurologische Nachuntersuchung

Im Rahmen der standardisierten Nachuntersuchung mittels Bayley Scales of Infant and Toddler Development wurden die Patienten im Alter von 23 bis 25 Lebensmonaten untersucht. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Nachuntersuchung veranschaulicht. In 72,5 % der Fälle zeigte sich eine normale Entwicklung (> 85 Punkte), in 22,5 % der Fälle eine mittelgradige und in 2,5 % der Fälle eine schwergradige Entwicklungsverzögerung.

Tab. 2: Ergebnisse der BSID-III¹ Auswertung (modifiziert nach Kang et al., 2023)

BSID – III, Mittelwert (<i>SD</i> ²)	97 (17)
Normale Entwicklung (> 86 Punkte), <i>n</i> (%)	29 (72,5%)
Mittelgradige Entwicklungsverzögerung (70 bis 85 Punkte), <i>n</i> (%)	9 (22,5%)
Schwergradige Entwicklungsverzögerung (< 70 Punkte)	2 (5%)

Abkürzungen: ¹ Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3. Edition, ² Standardabweichung

1.3.3 Auswertung der MRT-Aufnahmen

Insgesamt wurden 40 MRT-Aufnahmen anhand der vier verschiedenen Scoringsystemen analysiert. Die Ergebnisse der MRT-Auswertungen und deren Schweregradverteilungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Am häufigsten waren im Barkovich Score mit 75 % die Patientengruppe mit 2 bis 3 Punkten (abnormales Signal im Kortex, abnormales Signal im Kortex und Basalganglien) vertreten und im NICHD Score die Patienten der 1B bis 2A Gruppe (1B: ausgedehnte zerebrale Läsionen ohne Beteiligung der Basalganglien, Thalamus, ALIC, PLIC oder „watershed“-Infarkten, 2A: jegliche Läsion im Bereich der Basalganglien, ALIC, PLIC oder „watershed“-Infarkten). Mit 70 %- Anteil überwiegte im Rutherford Score die Patientengruppe mit 0 bis 3 Punkten und im Weeke Score mit 42,5 % die Patientengruppe mit 0 bis 4 Punkten.

Pathologien in den MRT-Bildern wurden unter den jeweiligen Scoringsystemen mit gleichen bzw. ähnlichen Häufigkeiten festgestellt (Barkovich, Rutherford, NICHD und Weeke; 80 %, 80 %, 80 % und 82,5 %).

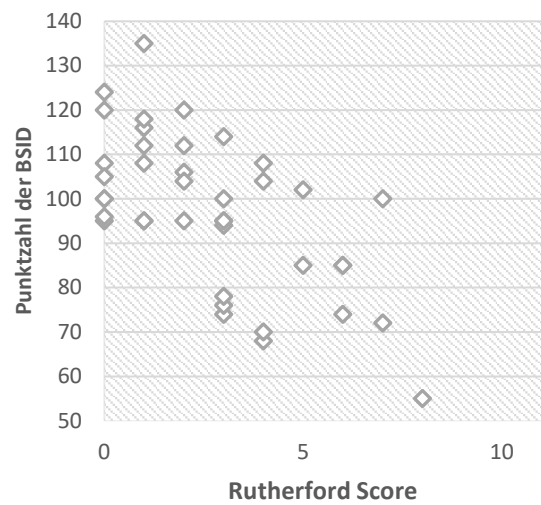
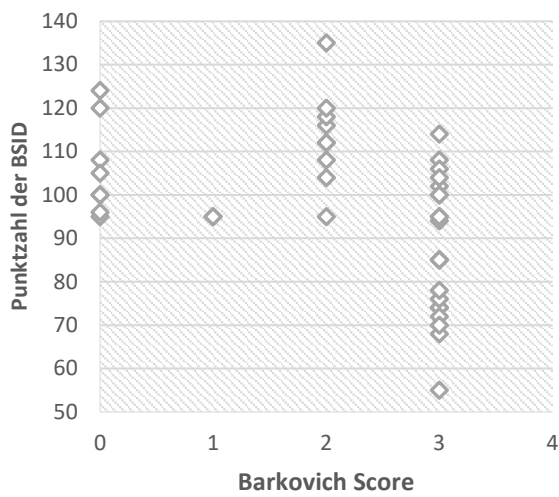
Die Intra-Rater Reliabilität betrug für den Barkovich Score 0,552, für den NICHD Score 0,833, für den Rutherford Score 0,859 und für den Weeke Score 0,856.

Tab. 3: Ergebnisse und Schweregradeinteilung nach Scoringsystemen (modifiziert nach Kang et al., 2023)

MRT Scoringsysteme	
Barkovich, Mittelwert (<i>SD</i>)	2 (1)
Mild (0 bis 1 P)	10 (25 %)
Moderat (2 bis 3 P)	30 (75 %)
Schwer (4 P)	0
Rutherford, Mittelwert (<i>SD</i>)	3 (2)
Mild (0 bis 3 P)	28 (70 %)
Moderat (4 bis 7 P)	11 (27,50 %)
Schwer (8 bis 11 P)	1 (2,50 %)
NICHD, Mittelwert (<i>SD</i>)	2 (1)
Mild (0 bis 1A)	14 (35 %)
Moderat (1B bis 2A)	19 (47,50 %)
Schwer (2B bis 3)	7 (17,50 %)
Weeke, Mittelwert (<i>SD</i>)	7 (6)
Normal (0 bis 4 P)	17 (42,5 %)
Mild (5 bis 10 P)	11 (27,5 %)
Moderat (11 bis 15 P)	10 (25 %)
Schwer (>15 P)	2 (5 %)

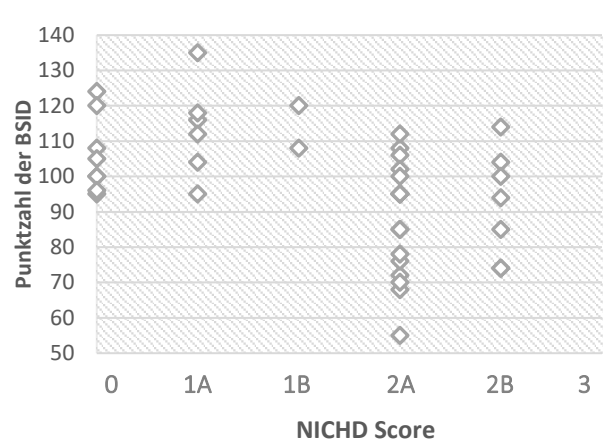
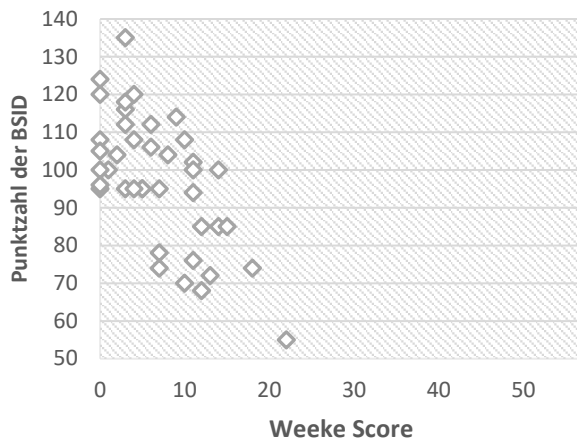
1.3.4 Korrelation der MRT Scoringsysteme mit dem Bayley Scales of Infant and Toddler Development

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen den vier verschiedenen MRT Scoringsystemen und der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development festgestellt werden. Die stärkste Assoziation lag dabei für den Weeke Score ($r^2= 0,43$, $p < 0,0001$), gefolgt vom Rutherford Score ($r^2= 0,39$, $p < 0,0001$) vor. Für den NICHD Score ($r^2= 0,22$, $p = 0,0018$) und für den Barkovich Score ($r^2= 0,17$, $p = 0,0066$) konnte ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem Bayley Scales of Infant and Toddler Development beobachtet werden. Dies wird anhand der Abbildung 1 und Tabelle 4 veranschaulicht.



(a)

(b)



(c)

(d)

Abb. 1: Korrelationsdiagramme der verschiedenen Scoringssysteme mit den Werten der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID). (a) Barkovich Score, (b) Rutherford Score, (c) Weeke Score und (d) NICHD Score (modifiziert nach Kang et al., 2023)

Tab. 4: Pearson Korrelationskoeffizienten (r) und Signifikanzwerte (modifiziert nach Kang et al., 2023)

	Bayley und NICHD	Bayley und Weeke	Bayley und Barkovich	Bayley und Rutherford
Pearson r	-0,4785	-0,6604	-0,4224	-0,6278
95% Konfidenzintervall	(-0,6875 bis -0,1962)	(-0,8061 bis -0,4392)	(-0,6485 bis -0,1276)	(-0,7856 bis -0,3931)
r ²	0,2289	0,4361	0,1784	0,3941
p-Wert (zweiseitig)	0,0018	<0,0001	0,0066	<0,0001

1.4 Diskussion

Nach wie vor bleibt die genaue Einschätzung der Prognose für Patienten nach einer perinatalen Asphyxie mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie eine Herausforderung für das behandelnde ärztliche Team. Vor dem ärztlichen Aufklärungsgespräch sollten bei der Bewertung mehrere Kriterien berücksichtigt werden, damit eine möglichst akkurate Einschätzung der Prognose erreicht werden kann. Aus den vergangenen Arbeiten der letzten Jahrzehnte wird deutlich, dass unter anderem die Ergebnisse der klinischen neurologischen Untersuchung, Ergebnisse des amplituden-integrierten EEGs und EEGs, Häufigkeit der Krampfanfälle, laborchemische Biomarker und die zerebrale Bildgebung für die Prognoseeinschätzung ausschlaggebend sind (Chakkarapani et al., 2016; Chalak et al., 2021; Mercuri et al., 1999; Murray, 2019; Skranes et al., 2017; Van Laerhoven et al., 2013; Van Rooij, 2005; Wassink et al., 2022).

Verschiedene Studien belegen, dass die zerebrale Bildgebung mittels der Magnetresonanztomographie eine bedeutende Stellung in der Prognoseeinschätzung bei asphyktischen Neugeborenen nach Hypothermietherapie einnimmt (Bach et al., 2021; Barkovich et al., 1998; Chalak et al., 2014b; Cheong et al., 2012; De Wispelaere et al., 2019; Martinez-Biarge et al., 2011; Shankaran et al., 2015, 2013; Weeke et al., 2016). Entsprechend wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene MRT Scoringsysteme entwickelt (Barkovich et al., 1998; Bednarek et al., 2012; Bonifacio et al., 2011; Jyoti und O'Neil, 2005; Shankaran et al., 2013; Thoresen et al., 2021; Trivedi et al.,

2017; Weeke et al., 2018). Ziel dieser Arbeit war es vier verschiedene MRT Scoringsysteme von Barkovich et al., NICHD, Rutherford et al. und Weeke et al. auf eine lokale unabhängige Kohorte von Patienten nach einer perinatalen Asphyxie und hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie anzuwenden und auf ihre Reproduzierbarkeit zu untersuchen.

Bei allen vier MRT-Scoringsystemen konnte eine signifikante Assoziation mit dem kognitiven Outcome nach 2 Lebensjahren, gemessen anhand der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development, beobachtet werden. Die stärkste Korrelation wies demnach der Weeke Score auf ($r^2=0,43$, $p<0,0001$), gefolgt vom Rutherford Score ($r^2=0,39$, $p<0,0001$) und NICHD Score ($r^2=0,22$, $p=0,0018$) und schließlich vom Barkovich Score ($r^2=0,17$, $p=0,0066$).

Den vier vorgestellten Scoringsystemen ist gemeinsam, dass die tiefe graue Substanz und die weiße Substanz/Kortexregion anhand von T1- und T2- gewichteten MRT-Aufnahmen beurteilt werden. Der Weeke Score unterscheidet sich von den anderen drei MRT Scoringsystemen zusätzlich darin, dass diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen und Protonen-Magnetresonanzspektroskopien in der Auswertung berücksichtigt werden. Analysen spezifischer Hirnareale, die in den anderen drei Scoringsystemen nicht explizit erwähnt werden, sind Bestandteile des Weeke Scores. Dazu zählen z.B. Signalveränderungen im Corpus callosum, Kleinhirn, Hirnstamm, Hippocampus oder das Vorhandensein einer Sinusvenenthrombose oder einer intraventrikulären Hirnblutung. Somit wird deutlich, dass der Weeke Score das umfangreichste Scoringssystem von den vier vorgestellten Systemen darstellt. Die Frage, ob die Auswertung von zusätzlichen Hirnarealen außerhalb der tiefen grauen Substanz, weißen Substanz und Kortex in einer Erhöhung der prognostischen Aussagekraft mündet, bleibt allerdings noch unbeantwortet (Machie et al., 2021; Weeke et al., 2018). In unserer Arbeit gab es keine nennenswerten Unterschiede in der Aufdeckungsrate von MRT-Auffälligkeiten zwischen den verschiedenen Scoringsystemen. Abweichend von diesen Ergebnissen, konnten Machie et al. jedoch eine höhere Inzidenz von MRT-Abnormalitäten (50 %) bei Neugeborenen mit milder hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie bei Anwendung eines detaillierteren Scoringsystems wie von Weeke et al. feststellen (im Gegensatz zum Barkovich Score (6 %) und NICHD Score (25 %)) (Machie et al., 2021).

Veränderungen in der Hirnstamm- und Kleinhirnregion scheinen ebenfalls wichtige prognostische Informationen zu liefern. Asphyktische Neugeborene mit Verletzungen der Hirnstammregion haben einer Studie von Martinez-Biarge et al. zufolge ein erhöhtes Risiko für den Tod. Eine Verletzung des Cerebellums geht ebenfalls mit einem schlechten Outcome einher (Martinez-Biarge et al., 2011). Alderliesten et al. untersuchten die ADC-Werte des Corpus callosums von asphyktischen Neugeborenen nach und ohne Hypothermiebehandlung. Dabei war ein niedriger ADC-Wert im Bereich des posterioren Teil des Corpus callosums mit einem schlechten Outcome assoziiert (Alderliesten et al., 2015). Hingegen stellten Lakatos et al. fest, dass trotz hoher Inzidenzen für intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH) unter den behandelten asphyktischen Neugeborenen eine signifikante prognostische Beeinflussung des neurologischen Outcomes durch eine IVH ausblieb (Lakatos et al., 2019).

Aus mehreren Arbeiten ist bekannt, dass die Verletzung der Basalganglien, der hinteren Schenkel der Capsula interna (PLIC) oder der Thalamusregion einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose hat (Charon et al., 2016; De Vries und Groenendaal, 2010; Hunt et al., 2004; Mercuri und Barnett, 2003; Miller et al., 2005; Ouwehand et al., 2020; Rutherford et al., 1996; Weeke et al., 2018). In der Studie von Charon et al. konnte gezeigt werden, dass Pathologien in der PLIC mit einer Sensitivität von 100 % (95 % KI [54-100]) und einer Spezifität von 100 % (95 % KI [84,4–100]) mit einem schlechten neurologischen Outcome vergesellschaftet sind. Verletzungen der Basalganglien und Thalamusregion haben ebenfalls einen hohen Vorhersagewert für eine schwere motorische Entwicklungsverzögerung im Alter von 2 Jahren (96 % Sensitivität, 77 % Spezifität, 85 % positiver prädiktiver Wert und 94 % negativer prädiktiver Wert) (Martinez-Biarge et al., 2011).

Analog konnte die Metaanalyse von Ouwehand et al. bestätigen, dass eine Signalveränderung im Thalamus und in den Basalganglien eine hohe Spezifität für ein schlechtes Outcome beinhaltet, wenn die MRT-Untersuchung in der zweiten Lebenswoche stattfindet. Zudem hat eine Signalveränderung in der PLIC ebenfalls einen hohen prädiktiven Wert für ein schlechtes Outcome (Ouwehand et al., 2020). Lally et al. konnten eine signifikante Assoziation zwischen Signalveränderungen in der PLIC, Basalganglien oder Thalamusregion und dem neurologischen Outcome mit 2 Lebensjahren belegen (Sensitivität von 71 %, Spezifität von 88-90 % und eine area under

the ROC curve (AUC) von 0,81-0,82). Im Gegensatz dazu war eine niedrigere Sensitivität von 48 %, eine Spezifität von 81 % und eine AUC von 0,67 bei Verletzungen des Kortex nachzuweisen (Lally et al., 2019). Andere Arbeiten teilen ebenfalls die Auffassung, dass die Sensitivität für ein schlechtes neurologisches Outcome bei „watershed“-Verletzungen geringer ausfällt (Al Amrani et al., 2018; Ouwehand et al., 2020; Thoresen et al., 2021). Allerdings sollte dies nicht dazu führen, dass diese Pathologien unterschätzt werden. Mehrere Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen „watershed“-Verletzungen und kognitiven Entwicklungsstörungen feststellen (Bach et al., 2021; Chalak et al., 2014b; Martinez-Biarge et al., 2012; Miller et al., 2005; Steinman et al., 2009; Trivedi et al., 2017).

Da bestimmte zerebrale Verletzungsmuster („basal ganglia/thalamus pattern of injury“ oder „watershed pattern/white matter of injury“) mit spezifischen neurologischen Folgeschäden assoziiert sein können, erscheint die Berücksichtigung bei der Befundinterpretation durchaus sinnvoll. Vor allem könnte die Anwendung von kategorien-orientierten Scoringsystemen wie von Barkovich et al. und von NICHD die Interpretation vereinfachen. Die daraus resultierende Information hätte vor allem konkrete Relevanz für die weitere medizinische Versorgung. Kinder können in den ersten Lebensjahren durch das Fehlen von motorischen Defiziten möglicherweise nicht auffallen, obwohl sie später im Schul- und Jugendalter an Verhaltensauffälligkeiten, kognitiven Störungen oder an entwicklungsbedingten Koordinationsstörungen erkranken können. Dies trifft vor allem für Patienten mit einem „watershed pattern/white matter of injury“-Verletzungsmuster zu (Barnett et al., 2002; Lee et al., 2022, 2021). Durch die Kategorisierung des Verletzungsmusters könnten somit bestimmte Patientengruppen von einer risikoorientierten Nachuntersuchung profitieren, die über das Kleinkindalter hinaus gehen.

In der vorliegenden Arbeit konnte die stärkste Assoziation mit dem Weeke bzw. Rutherford Score und der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development beobachtet werden. Der gemeinsame Punkt der beiden Scoringsystemen liegt in der Beurteilung der jeweiligen betroffenen Hirnareale hinsichtlich ihrer Schwere und Ausdehnung. Dies gilt vor allem für die prognostisch relevanten Hirnregionen wie die PLIC, Basalganglien, Thalamus oder weiße Substanz.

Beim Barkovich Score und NICHD Score liegt die Einstufung der Verletzungsschwere nicht maßgeblich im Vordergrund. Hier erfolgt die Auswertung anhand vorbestimmter Kategorien, sodass eine Läsion nicht weiter deskriptiv in ihrer Ausdehnung oder Schwere beschrieben werden kann. Im Vergleich zu dem Barkovich Score, gehören die folgenden Regionen im NICHD Score zu einer gemeinsamen Kategorie und werden nicht differenziert: Basalganglien, Thalamus, PLIC, ALIC und „watershed“-Verletzung (2A: jegliche Läsion im Bereich der Basalganglien, ALIC, PLIC oder „watershed“-Infarkten). Andererseits wird beim Barkovich Score einer Verletzung des Kortex einen höheren Stellenwert als einer Verletzung der Basalganglien oder Thalamus beigemessen (1 Punkt: abnormales Signal in den Basalganglien oder Thalamus, 2 Punkte: abnormales Signal im Kortex). Des Weiteren gehört die PLIC nicht explizit zu den Bestandteilen des Scoringsystems von Barkovich et al. (Barkovich et al., 1998; Rutherford et al., 2010c; Shankaran et al., 2013; Trivedi et al., 2017; Weeke et al., 2018). Sicherlich ist ein direkter Vergleich der verschiedenen MRT- Scoringsysteme schwierig, da sie in ihren Ansätzen unterschiedlich aufgebaut sind. In Anbetracht der oben genannten Gesichtspunkte scheinen dies mögliche Erklärungen für eine höhere prognostische Aussagekraft eines objekt-orientierten als eines kategorien-orientierten Scoringsystems zu sein.

Nach unserem Wissen, sind die Arbeiten von Bhroin et al. (2022) und von Langeslag et al. (2022) die einzigen Untersuchungen, welche die Assoziationen verschiedener MRT Scoringsysteme mit dem Bayley Scales of Infant and Toddler Development vergleichen. Langeslag et al. untersuchten dabei die Scoringsysteme von Weeke et al., Rutherford et al., NICHD und Trivedi et al. Für alle vier MRT Scoringsysteme konnten vergleichbar hohe AUC-Werte (0,66-0,71) für die Prognose eines schlechten neurologischen 2 Jahres-Outcomes und für den Tod (AUC-Werte 0,84-0,96) ermittelt werden. Unter den vier MRT-Scoringsystemen gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, zeigte der Rutherford Score dabei die niedrigste AUC von 0,66, wobei der Weeke Score die höchste AUC von 0,71 aufwies, welches mit unseren Ergebnissen übereinstimmt (Langeslag et al., 2022). Allerdings liegt eine eingeschränkte Vergleichbarkeit vor, da die Studie von Langeslag et al. (2022) die prognostische Aussagekraft mittels AUC-Berechnungen erfasste und die zerebrale Bildgebung in der ersten Lebenswoche stattfand.

Bhroin et al. untersuchten die Scoringsysteme von Weeke et al., NICHD und Barkovich et al.. Konform mit unseren Ergebnissen, konnte eine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development und den MRT Scoringsystemen von Barkovich Score, NICHD Score und Weeke Score in aufsteigender Reihenfolge nachgewiesen werden (Ní Bhroin et al., 2022).

Somit ergeben sich hiernach folgende konkrete Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit: Aufgrund der höchsten Assoziation mit der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development und dem Weeke Score scheint dieses Scoringsystem die prognostisch aussagekräftigsten Ergebnisse hierfür zu präsentieren. Jedoch erfordert die Anwendung dieses Scores einen hohen Zeitaufwand und mag aufgrund der Komplexität im klinischen Alltag schwer zu implementieren sein. Der Rutherford Score scheint aber eine annähernd ebenbürtige Alternative darzustellen, da er eine ähnlich hohe valide prognostische Aussagekraft wie der Weeke Score besitzt, aber simpler gestaltet ist und somit im klinischen Alltag routinemäßiger angewendet werden kann. Jedoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass bislang nicht bekannt ist, ab welchem Cut-off Wert mit einem schlechten neurologischen Outcome zu rechnen ist. Abweichend von den vorgestellten Studienergebnissen, zeigte eine aktuelle Studie von Wu et al. (2023) eine unzureichende prognostische Aussagekraft bei milden zerebralen Schädigungen für das neurologische Outcome nach 2 Jahren. Bei schweren Hirnschädigungen bestand weiterhin eine signifikante Korrelation mit einem schlechten Outcome. Hierbei wurden MRT-Bilder im Alter von vier bis sechs Lebenstagen von asphyktischen Neugeborenen nach Hypothermiebehandlung mittels des Trivedi-Scoring-systems untersucht. Im Gegensatz dazu konnten Trivedi et al. jedoch eine signifikante Korrelation zwischen den MRT-Scoringwerten und der kognitiven, motorischen und sprachlichen Skala des BSID-III feststellen (Trivedi et al., 2017; Wu et al., 2023). Aufgrund der noch uneinheitlichen Studienlage dürfte die Bestimmung des Cut-off Wertes eine besonders herausfordernde Aufgabe darstellen.

Ein besonderes Augenmerk gilt bei der Anwendung von MRT-Scoringssystemen den Neugeborenen mit milder hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie. Für diese Patientengruppe wird aktuell die therapeutische Hypothermie nicht angeboten, da man unter anderem lange davon ausging, dass diese Kinder ohne neurologische

Folgeschäden überleben (Mañeru et al., 2001; Moster et al., 2002; Odd et al., 2011). Allerdings wurde es in den vergangenen Jahren zunehmend deutlich, dass ein Teil dieser Patientengruppe sehr wohl Schädigungen der zerebralen Strukturen sowie kognitive und motorische Defizite erleiden können (DuPont et al., 2013; Rao et al. 2019; van Handel et al., 2010). Umso bedeutsamer erscheint es, potentiell betroffene Patienten zu selektieren, die engmaschigere Nachuntersuchungen benötigen. Im letzten Jahrzehnt haben immer mehr Kliniken auch Neugeborene mit milder HIE in ihrer Hypothermiebehandlung eingeschlossen (Kracar et al., 2014; Oliveira et al., 2018). Die MRT-Scoringssysteme werden regelmäßig im Rahmen wissenschaftlicher Studien von Neugeborenen mit milder HIE eingesetzt. Eine Validierung der Scoringssysteme als prognostisches Mittel ist für diese Patientengruppe bislang noch nicht in selbem Maße wie für Neugeborene mit mittelschwerer und schwerer HIE erfolgt. Es scheint aber vielversprechende Ansätze zu geben (Chalak et al., 2018; Chawla et al., 2020; Montaldo et al., 2019; Prempunpong et al., 2018; Walsh et al., 2017; Wisnowski et al., 2021). In der vorliegenden Studie hatte ein geringer Anteil (15%) trotz milder HIE eine Hypothermietherapie erhalten. Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters lässt sich nicht mehr detailliert klären, aufgrund welcher klinischen Kriterien jene Patienten damals für die Hypothermietherapie eingeschlossen wurden. Auch wenn aufgrund des geringen Anteils keine ausreichende Aussagekraft mit der vorliegenden Studie möglich ist, scheinen die Scoringssysteme auf Patienten mit milder HIE, konform zu den oben genannten Überlegungen, anwendbar zu sein.

Abgesehen vom Weeke Score (Weeke et al., 2018), wo die zerebrale Bildgebung in der Originalpublikation meist in der ersten Lebenswoche stattfand, erfolgten die MRT Untersuchungen in den Originalpublikationen von Barkovich et al. (Barkovich et al., 1998), NICHD (Shankaran et al., 2013) und Rutherford et al. (Rutherford et al., 2010c) zu einem späteren Zeitpunkt, vor allem in der zweiten Lebenswoche. (Rutherford: Lebenstag 2-30, mittleres Alter 8 Tage; Barkovich: Lebenstag 1-17 Tage, mittleres Alter 7 Tage; NICHD: mittleres Alter 15 Tage; Weeke: mittleres Alter 6 Tage).

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die zerebrale Bildgebung nach Hypothermietherapie wird weiterhin kontrovers diskutiert. Bei der Durchführung einer frühen MRT (< 8 Lebenstage) hat die zusätzliche Ausführung von diffusion-weighted imaging (DWI)-Sequenzen in der ersten Lebenswoche eine immense Bedeutung, da

Signale in den konventionellen T1- und T2- gewichteten Bildern der ersten Lebenstage nur subtil verändert sein können. Damit besteht die Gefahr, dass falsch-negative Befunde sowie niedrigere Inter-Rater Reliabilitäten entstehen können (Barkovich et al., 1995; Goergen et al., 2014). Zerebrale Auffälligkeiten werden mit diffusionsgewichteten Aufnahmen früher erkennbar und erreichen ihren Höhepunkt mit drei bis fünf Tagen (Parmentier et al., 2022; Robertson et al., 1999; Varghese et al., 2016; Vermeulen et al., 2008). Durch den Einsatz von DWI-Sequenzen können einige Studien einen höheren prädiktiven Wert oder eine höhere Spezifität für frühe MRT-Untersuchungen als für später (≥ 8 Lebenstagen) durchgeführte MRT-Aufnahmen belegen (Charon et al., 2016; Ouwehand et al., 2020; Weeke et al., 2018).

Hingegen ist eine späte MRT logistisch deutlich einfacher durchzuführen, da die meisten Patienten zu dem Zeitpunkt bereits keine Atemhilfe und keine kreislaufunterstützenden Medikamente mehr benötigen. Darüber hinaus vertreten einigen Autoren den Standpunkt, dass eine höhere Vorhersagekraft für späte MRT-Aufnahmen besteht, da wie oben bereits erwähnt, Signalveränderungen in den T1- und T2- gewichteten Bildern erst mit Ende der ersten Lebenswoche in voller Ausprägung erkennbar sein können (Martinez-Biarge et al., 2011; Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition, 2014; Rutherford et al., 2010a; Shankaran et al., 2013). Bei der Analyse von diffusionsgewichteten Bildern in der zweiten Lebenswoche birgt jedoch die „Pseudonormalisierung“ eine Gefahr für falsch-negative Befunde. Aufgrund der therapeutischen Hypothermie tritt dieses Phänomen mit 10 Tagen bei Neugeborenen nach Hypothermiebehandlung später als gewöhnlich ein und sollte bei der Auswertung unbedingt beachtet werden (Bednarek et al., 2012).

In den meisten Fällen (72,5 %) unseres Patientenkollektivs erfolgte die zerebrale Bildgebung in der zweiten Lebenswoche und kann die Aussagen von Arbeiten, in denen MRT-Aufnahmen ebenfalls meist später (≥ 8 Lebenstagen) erfolgten, weiter unterstützen (Al Amrani et al., 2018; Barkovich et al., 1998; Ní Bhroin et al., 2022; Rutherford et al., 2010c; Shankaran et al., 2013; Thayyil et al., 2010). Anhand unserer Ergebnisse können wir veranschaulichen, dass der Weeke Score, auch wenn er 2018 anhand früher MRT-Aufnahmen entwickelt wurde, ferner bei Patienten mit späten MRT-Aufnahmen sicher anzuwenden ist.

Andererseits wird auch der Standpunkt von diversen Autoren vertreten, dass der Zeitpunkt für die MRT keine signifikante Relevanz für die Prognoseeinschätzung darstellt und sogar MRT-Untersuchungen während der Hypothermiebehandlung ausreichend aussagekräftige Ergebnisse liefern können (Agut et al., 2014; Boudes et al., 2015; O’Kane et al., 2021; Skranes et al., 2015; Wintermark et al., 2011). Wintermark et al. (2010) und Wu et al. (2014) stellten in dem Zusammenhang geeignete sichere Methoden für die Durchführung der Magnetresonanztomographie während der Hypothermie vor. Wenn es die Logistik der jeweiligen Klinik erlaubt, könnte eine frühe MRT unter der Hypothermiebehandlung vor allem bei kritisch kranken Kindern wertvolle Informationen liefern, insbesondere, wenn es um die Frage nach einem vorzeitigen Abbruch der lebenserhaltenden Maßnahmen geht. Nicht selten kommen Situationen mit unklaren Behandlungsprognosen und Therapiezielen während der Hypothermiebehandlung vor. Bei dieser ethisch schwierigen Fragestellung könnte eine frühe MRT das behandelnde medizinische Team, aber auch die Eltern bei der Entscheidungsfindung bis zu einem gewissen Grad unterstützen. Allerdings sollte beachtet werden, dass in den ersten 24 Lebensstunden falsch negative Befunde auch in den DWI-Sequenzen auftreten können, welches somit in einer Unterschätzung der Verletzungsschwere resultieren kann. Des Weiteren kann die Spezifität der PLIC-Veränderung in der äußerst frühen MRT verringert sein (Barkovich et al., 2001; Soul et al., 2001; Varghese et al., 2016).

In der vorliegenden Arbeit konnte eine gute Intra-Rater Reliabilität für den Weeke Score, Rutherford Score und NICHD Score beobachtet werden. Der Grund für die unzureichende Intra-Rater Reliabilität für den Barkovich Score ist hingegen nicht offensichtlich. Bei Verwendung eines semi-quantitativen Auswertungssystems darf das potentielle Risiko einer möglichen Fehlinterpretation, vor allem bei Darstellungen in den ersten Lebenstagen ohne DWI-Sequenz, nicht unberücksichtigt bleiben. Hierfür untersuchten Georgen et al. (2014) 19 mit Hypothermie behandelte Neugeborene mit HIE, die eine MRT in der ersten Lebenswoche (mittleres Alter 5 Lebenstage) erhielten. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte mit dem Griffiths-Scoringssystem. Dabei konnte zwar eine gute Inter-Rater Reliabilität bei der Untersuchung von diffusionsgewichteten Bildern ($\kappa = 0,61-0,69$) erreicht werden, allerdings galt dies nicht für konventionelle MRT-Bilder. Ähnliche Differenzen in der Inter-Rater Reliabilität gab es bei den Untersuchern in der Studie von

Laptook et al.. Unter Anwendung des NICHD Scores wurde eine lediglich moderate Vergleichbarkeit ($\kappa=0,56$) festgestellt (Laptook et al., 2021).

Gleichwohl belegen mehrere Arbeiten eine hohe Vergleichbarkeit bzw. Reproduzierbarkeit von Auswertungsergebnissen unter Anwendung des Barkovich-, Rutherford-, NICHD- und Weeke Scores (Ní Bhroin et al., 2022; Langeslag et al., 2022; Machie et al., 2021; Rollins et al., 2014; Szakmar et al., 2021; Walsh et al., 2017; Weeke et al., 2018). Dennoch wird deutlich, dass mehr objektive Auswertungsverfahren benötigt und erforscht werden sollten. Als ein Beispiel sei die Analyse mittels Diffusion-Tensor-Bildgebung genannt, die vor allem Informationen über den axonalen Faserverlauf in der weißen Hirnsubstanz liefert und eine hohe prognostische Aussagekraft besitzen kann (Dibble et al., 2020; Massaro et al., 2015; Tusor et al., 2012). Auch wenn die Magnetresonanztomographie in vielen deutschen Kinderkliniken nicht zu dem Standardprotokoll für die zerebrale Bildgebung nach Hypothermiebehandlung gehört, dürfte dies perspektivisch als ergänzende Diagnostik von großem Interesse sein, da viele Ergebnisse auf eine hohe Vorhersagekraft hindeuten (Barta et al., 2022, 2018; Thayyil et al., 2010). In der multizentrisch angelegten MARBLE- (magnet resonance biomarkers in neonatal encephalopathy) Studie befassten sich Lally et al. unter anderem mit der N-Acetylaspartat (NAA) Konzentration der Thalamusregion in der Protonen-Magnetresonanztomographie (MRS). Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang (AUC 0,99, 95 % CI 0,94-1,00) mit einem schlechten neurologischen Outcome im Alter von 18 bis 24 Lebensmonaten festgestellt werden (Lally et al., 2019). Somit erscheint es sinnvoll, dass Bemühungen angestrebt werden sollten, die konventionelle Magnetresonanztomographie um die MRS im Standardprotokoll zu erweitern.

Im Rahmen von klinischen Studien finden die MRT-Scoringssysteme, zum Beispiel zur Evaluation von innovativen Therapiemaßnahmen oder neuen Biomarkern, bereits regelmäßig Anwendung (Azzopardi et al., 2016; Chalak et al., 2014a; Huang et al., 2022; Jerez-Calero et al., 2020; Wisnowski et al., 2023). Aktuell gehört die Bewertung von MRT-Bildern mittels Scoringssystemen nach perinataler Asphyxie nicht zu der Standarddiagnostik der betreuenden Kinderkliniken. Eine Integrierung von standardisierten Scoringssystemen für MRT-Bilder nach perinataler Asphyxie scheint ein grundsätzlich hilfreiches diagnostisches Mittel für jedes Neugeborene zu sein, um eine präzisere

Prognoseeinschätzung der betroffenen Patienten zu erreichen. Davon könnten vor allem potentiell gefährdete Kinder profitieren. Bei Überschreiten eines Cut-off Wertes könnte eine engmaschigere Betreuung in Nachsorgeambulanzen erfolgen- neurokognitive Defizite früher detektiert und durch frühzeitige Interventionen behandelt werden. Allerdings ist dieser Cut-off Wert, der zu einer Veranlassung von intensiveren Folgeuntersuchungen oder -hilfen führen muss, noch nicht bekannt und müsste zunächst, wie oben bereits erwähnt, durch Folgestudien mit einer größeren Studienpopulation ermittelt werden. Dies wäre vor einer routinemäßigen Einführung von MRT-Scoringsystemen im klinischen Alltag von essenzieller Bedeutung.

1.5 Zusammenfassung

Die zerebrale Bildgebung mittels MRT spielt eine entscheidende Rolle bei der Prognoseeinschätzung bei Neugeborenen nach perinataler Asphyxie und Hypothermiebehandlung. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die prognostische Aussagekraft von vier verschiedenen MRT Scoringsystemen in einer unabhängigen lokalen Kohorte mit asphyktischen Neugeborenen nach Hypothermietherapie. Dabei zeigte der Weeke Score und der Rutherford Score, gefolgt vom NICHD Score und dem Barkovich Score, die stärkste Assoziation mit der kognitiven Skala des Bayley Scales of Infant and Toddler Development im Alter von 2 Jahren. Derartige Scoringsysteme könnten in der Prognoseeinschätzung neben den anderen zuvor genannten Prognosefaktoren (u.a. aEEG, klinische Untersuchung) einen wertvollen Bestandteil in der weiterführenden Therapieentscheidung und -steuerung während und nach therapeutischer Hypothermie darstellen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Agut T, León M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early Identification of Brain Injury in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy at High Risk for Severe Impairments: Accuracy of MRI Performed in the First Days of Life. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 177

Al Amrani F, Marcovitz J, Sanon PN, Khairy M, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Prediction of Outcome in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia: Is a MRI Scoring System Described before the Cooling Era Still Useful? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018; 22: 387–395

Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development—Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J. Psychoeduc. Assess* 2007; 25:180–190

Alderliesten T, De Vries LS, Khalil Y, Van Haastert IC, Benders MJNL, Koopman- Esseboom C, Groenendaal F. Therapeutic Hypothermia Modifies Perinatal Asphyxia- Induced Changes of the Corpus Callosum and Outcome in Neonates. *PLoS ONE* 2015; 10: e0123230

Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, Fagiolo G, Franks NP, Griffiths J, Hajnal J, Juszczak E, Kapetanakis B, Linsell L, Maze M, Omar O, Strohm B, Tusor N, Edwards AD. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of- concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 145-153

Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349-1358

Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, Goodwin J, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Linsell L, Omar O, Thoresen M, Tusor N, Whitelaw A, Edwards AD, TOBY Study Group. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:140–149

Bach AM, Fang, AY, Bonifacio, S, Rogers, EE, Scheffler, A, Partridge, JC, Xu, D, Barkovich, AJ, Ferriero, DM, Glass, HC, Gano D. Early Magnetic Resonance Imaging Predicts 30-Month Outcomes after Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *J. Pediatr.* 2021; 238: 94–101.e1

- Bano S, Chaudhary V, Garga U. Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J. Pediatr. Neurosci.* 2017; 12: 1–6
- Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron, D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero D.M. Prediction of Neuromotor Outcome in Perinatal Asphyxia: Evaluation of MR Scoring Systems. *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19:143–149
- Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 ;16(3):427-38
- Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1786- 17894
- Barnett A, Mercuri E, Rutherford M, Haataja L, Frisone MF, Henderson S, Cowan F, Dubowitz L. Neurological and perceptual-motor outcome at 5 - 6 years of age in children with neonatal encephalopathy: relationship with neonatal brain MRI. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 242-8
- Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, Kozak, LR, Lakatos A, Meder U, Szabo M, Rudas G. Prognostic Value of Early, Conventional Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Cooled Asphyxiated Infants. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 302
- Barta H, Jermendy A, Kovacs L, Schiever N, Rudas G., Szabo M. Predictive Performance and Metabolite Dynamics of Proton MR Spectroscopy in Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2022; 91: 581–589
- Bednarek N, Mathur A, Inder T, Wilkinson J, Neil J, Shimony J. Impact of Therapeutic Hypothermia on MRI Diffusion Changes in Neonatal Encephalopathy. *Neurology* 2012; 78: 1420–1427
- Bonifacio SL, Glas HC, Vanderpluym J, Agrawal AT, Xu D, Barkovich AJ, Ferriero DM. Perinatal Events and Early Magnetic Resonance Imaging in Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr.* 2011; 158: 360–365
- Boudes E, Tan X, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. MRI obtained during versus after hypothermia in asphyxiated newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F238–242

Chakkarapani E, Poskitt KJ, Miller SP, Zwicker JG, Xu Q, Wong DS, Roland EH, Hill A, Chau V. Reliability of Early Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Necessity of Repeating MRI in Noncooled and Cooled Infants With Neonatal Encephalopathy. *J Child Neurol.* 2016; (5):553-559

Chalak L, Hellstrom-Westas L, Bonifacio S, Tsuchida T, Chock V, El-Dib M, Massaro AN, Garcia-Alix A; Newborn Brain Society Guidelines and Publications. Bedside and laboratory neuromonitoring in neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021; (5):101273

Chalak LF, DuPont TL, Sánchez PJ, Lucke A, Heyne RJ, Morriss MC, Rollins NK. Neurodevelopmental Outcomes after Hypothermia Therapy in the Era of Bayley-III. *J. Perinatol.* 2014b; 34: 629–633

Chalak LF, Nguyen KA, Prempunpong C, Heyne R, Thayyil S, Shankaran S, Laptook AR, Rollins N, Pappas A, Koclas L, Shah B, Montaldo P, Techasaensiri B, Sánchez PJ, Sant'Anna G. Prospective research in infants with mild encephalopathy identified in the first six hours of life: neurodevelopmental outcomes at 18-22 months. *Pediatr Res.* 2018; 84: 861-868

Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2014a; 164: 468-74.e1

Charon V, Proisy M, Bretaudeau G, Bruneau B, Pladys P, Beuchée A, Burnouf-Rose G, Ferré JC, Rozel C. Early MRI in Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy Treated with Hypothermia: Prognostic Role at 2-Year Follow-Up. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85: 1366–1374

Chawla S, Bates SV, Shankaran S. Is It Time for a Randomized Controlled Trial of Hypothermia for Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *J Pediatr.* 2020; 220: 241-244

Cheong JLY, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, Jacobs SE. Infant Cooling Evaluation Collaboration, F.T. Prognostic Utility of Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Substudy of a Randomized Trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012;166: 634–640

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; Hillsdale, NJ, USA: L. Erlbaum Associates, 1988; ISBN 978-0-8058-0283-2

De Vries LS, Groenendaal F. Patterns of Neonatal Hypoxic–Ischaemic Brain Injury. *Neuroradiology* 2010; 52: 555–566

De Wispelaere LA, Ouwehand S, Olsthoorn M, Govaert P, Smit LS, De Jonge RC, Lequin MH, Reiss IK, Dudink J. Electroencephalography and Brain Magnetic Resonance Imaging in Asphyxia Comparing Cooled and Non-Cooled Infants. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2019; 23: 181–190

Dibble M, O’Dea MI, Hurley T, Byrne A, Colleran G, Molloy EJ, Bokde ALW. Diffusion Tensor Imaging in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105: 480–488

DuPont TL, Chalak LF, Morriss MC, Burchfield PJ, Christie L, Sánchez PJ. Short-term outcomes of newborns with perinatal acidemia who are not eligible for systemic hypothermia therapy. *J Pediatr.* 2013; 162: 35-41

Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: F75-80

Flemmer A, Maier R, Hummler H. Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. *Klin Padiatr* 2014; 226: 29–37

Goergen SK, Ang H, Wong F, Carse EA, Charlton M, Evans R, Whiteley G, Clark J, Shipp D, Jolley D, Paul E, Cheong JL. Early MRI in Term Infants with Perinatal Hypoxic–Ischaemic Brain Injury: Interobserver Agreement and MRI Predictors of Outcome at 2 Years. *Clin. Radiol.* 2014; 69: 72–81

Gunn AJ, Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin Perinatol.* 2009; 36: 579-593

Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997; 99: 248-256

Huang HZ, Hu XF, Wen XH, Yang LQ. Serum neuron-specific enolase, magnetic resonance imaging, and electrophysiology for predicting neurodevelopmental outcomes of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective study. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 290

Hunt RW, Neil JJ, Coleman LT, Kean MJ, Inder T.E. Apparent Diffusion Coefficient in the Posterior Limb of the Internal Capsule Predicts Outcome After Perinatal Asphyxia. *Pediatrics* 2004; 114:999–1003

Jacobs SE. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165: 692

Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi, WO, Inder, TE, Davis PG. Cooling for Newborns with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2013 CD003311

Jerez-Calero A, Salvatierra-Cuenca MT, Benitez-Feliponi Á, Fernández-Marín CE, Narbona-López E, Uberos-Fernández J, Muñoz-Hoyos A. Hypothermia Plus Melatonin in Asphyctic Newborns: A Randomized-Controlled Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21: 647-655

Jyoti R, O'Neil R. Predicting outcome in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy using simplified MR criteria. *Pediatr Radiol* 2005; 36: 38–42

Kang OH, Jahn P, Eichhorn JG, Dresbach T, Müller A, Sabir H. Correlation of Different MRI Scoring Systems with Long-Term Cognitive Outcome in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children (Basel).* 2023; 10: 1295

Kracer B, Hintz SR, Van Meurs KP, Lee HC. Hypothermia therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in the state of California. *J Pediatr.* 2014; 165: 267-273

Lakatos A, Kolossváry M, Szabó M, Jermendy Á, Barta H, Gyebnár G, Rudas G, Kozák LR. Neurodevelopmental effect of intracranial hemorrhage observed in hypoxic ischemic brain injury in hypothermia-treated asphyxiated neonates - an MRI study. *BMC Pediatr* 2019; 19: 430

Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, Soe A, Swamy R, Bassett P, Mendoza J, Atreja G, Kariholu U, Pattanayak S, Sashikumar P, Harizaj H, Mitchell M, Ganesh V, Harigopal S, Dixon J, English P, Clarke P, Muthukumar P, Satodia P, Wayte S, Abernethy LJ, Yajamanyam K, Bainbridge A, Price D, Huertas A, Sharp DJ, Kalra V, Chawla S, Shankaran S, Thayyil S. Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment of Brain Injury after Moderate Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Multicentre Cohort Study. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 35–45

Langeslag JF, Groenendaal F, Roosendaal SD, De Vries LS, Onland W, Leeftang MMG, Groot PFC, Van Kaam AH, De Haan TR, on behalf of the PharmaCool Study Group. Outcome Prediction and Inter-Rater Comparison of Four Brain Magnetic Resonance Imaging Scoring Systems of Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* 2022; 119: 311–319

Laptook AR, Shankaran S, Barnes P, Rollins N, Do BT, Parikh NA, Hamrick S, Hintz SR, Tyson JE, Bell EF, Ambalavanan N, Goldberg RN, Pappas A, Huitema C, Pedroza C, Chaudhary AS, Hensman AM, Das A, Wyckoff M, Khan A, Walsh MC, Watterberg KL, Faix R, Truog W, Guillet R, Sokol GM, Poindexter BB, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Limitations of Conventional Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Death or Disability Following Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in the Late Hypothermia Trial. *J. Pediatr.* 2021; 230:106–111.e6

Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, Niermeyer S, Ellis M, Robertson NJ, Cousens S, Lawn JE. Intrapartum-Related Neonatal Encephalopathy Incidence and Impairment at Regional and Global Levels for 2010 with Trends from 1990. *Pediatr. Res.* 2013; 74: 50–72

Lee BL, Gano D, Rogers EE, Xu D, Cox S, James Barkovich A, Li Y, Ferriero DM, Glass HC. Long-term cognitive outcomes in term newborns with watershed injury caused by neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2022; 92: 505-512

Lee BL, Glass HC. Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr.* 2021; 64: 608-618

Machie M, Weeke L, De Vries LS, Rollins N, Brown L, Chalak L. MRI Score Ability to Detect Abnormalities in Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 2021; 116: 32–38

Mañeru C, Junqué C, Botet F, Tallada M, Guardia J. Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain Inj.* 2001; 15: 1029-1039

Martinez-Biarge M, Bregant T, Wusthoff CJ, Chew ATM, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM. White Matter and Cortical Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Antecedent Factors and 2-Year Outcome. *J. Pediatr.* 2012; 161: 799–807

Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, Cowan FM. Predicting Motor Outcome and Death in Term Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 2055–2061

Massaro AN, Evangelou I, Fatemi A, Vezina G, Mccarter R, Glass P, Limperopoulos C. White Matter Tract Integrity and Developmental Outcome in Newborn Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Dev. Med. Child Neurol.* 2015; 57: 441–448

Mercuri E, Barnett A.L. Neonatal Brain MRI and Motor Outcome at School Age in Children with Neonatal Encephalopathy: A Review of Personal Experience. *Neural Plast.* 2003; 10: 51–57

Mercuri E, Guzzetta A, Haataja L, Cowan F, Rutherford M, Counsell S, Papadimitriou M, Cioni G, Dubowitz L. Neonatal neurological examination in infants with hypoxic ischaemic encephalopathy: correlation with MRI findings. *Neuropediatrics.* 1999; 30(2):83-9

Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, Glidden DV, Deming D, Partridge JC, Wu YW, Ashwal S, Ferriero DM. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146(4):453-60

Montaldo P, Lally PJ, Oliveira V, Swamy R, Mendoza J, Atreja G, Kariholu U, Shivamurthappa V, Liow N, Teiserskas J, Pryce R, Soe A, Shankaran S, Thayyil S. Therapeutic hypothermia initiated within 6 hours of birth is associated with reduced brain injury on MR biomarkers in mild hypoxic-ischaemic encephalopathy: a non-randomised cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104: F515-F520

Moster D, Lie RT, Markestad T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F16-21

Murray DM. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handb Clin Neurol.* 2019; 162:281-293

Ní Bhroin M, Kelly L, Sweetman D, Aslam S, O'Dea MI, Hurley MT, Slevin M, Murphy J, Byrne AT, Colleran G, Molloy EJ, Bokde ALW. Relationship Between MRI Scoring Systems and Neurodevelopmental Outcome at Two Years in Infants with Neonatal Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 2022; 126: 35–42

O'Kane A, Vezina G, Chang T, Bendush N, Ridore M, Gai J, Bost J, Glass P, Massaro A.N. Early Versus Late Brain Magnetic Resonance Imaging after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr.* 2021; 232: 73–79.e2

Odd DE, Whitelaw A, Gunnell D, Lewis G. The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 30-37

Ouwehand S, Smidt LCA, Dudink J, Benders MJNL, de Vries LS, Groenendaal F, van der Aa NE. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology.* 2020;117(4):411-427

Parmentier CEJ, De Vries LS, Groenendaal F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics* 2022; 12: 645

Prempunpong C, Chalak LF, Garfinkle J, Shah B, Kalra V, Rollins N, Boyle R, Nguyen KA, Mir I, Pappas A, Montaldo P, Thayyil S, Sánchez PJ, Shankaran S, Lupton AR, Sant'Anna G. Prospective research on infants with mild encephalopathy: the PRIME study. *J Perinatol.* 2018; 38: 80-85

Rao R, Trivedi S, Distler A, Liao S, Vesoulis Z, Smyser C, Mathur AM. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol.* 2019; 36: 1337-1343

Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, Mulkern RV, Robson CD, Maier SE, Rivkin MJ, du Plessis A. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1658- 1670

Rollins N, Booth T, Morriss MC, Sanchez P, Heyne R, Chalak L. Predictive value of neonatal MRI showing no or minor degrees of brain injury after hypothermia. *Pediatr Neurol.* 2014; 50: 447- 451

Rutherford M, Biarge MM, Allsop J, Counsell S, Cowan F. MRI of perinatal brain injury. *Pediatr Radiol* 2010a; 40: 819–833

Rutherford M, Malamateniou C, McGuinness A, Allsop J, Biarge MM, Counsell S. Magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010b; 86: 351–60

Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: F145–51

Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2010c; 9: 39–45

Salas J, Tekes A, Hwang M, Northington FJ, Huisman TAGM. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. *Neonatology.* 2018; 114: 185-197

Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Walsh MC, Tyson JE, Donovan EF, Goldberg RN, Bara R, Das A, Finer NN, Sanchez PJ, Poindexter BB, Van Meurs KP, Carlo WA, Stoll BJ, Duara S, Guillet R, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Brain Injury Following Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic–Ischaemic Encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 201; 97: F398–F404

Shankaran S, McDonald SA, Laptook AR, Hintz SR, Barnes, PD, Das A, Pappas A, Higgins RD. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes Following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J. Pediatr.* 2015; 167: 987–993.e3

Shankaran S, Pappas A, Laptook AR, McDonald SA, Ehrenkranz RA, Tyson JE, Walsh M, Goldberg RN, Higgins RD, Das A; NICHD Neonatal Research Network. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2008; 122: e791–e798

Shankaran S, Tyson JE, Fanaroff AA, Higgins RD, Duara S, Stevenson DK, Guillet R. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1574–1584

Skranes JH, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D, Thoresen M, Server A. Brain Imaging in Cooled Encephalopathic Neonates Does Not Differ between Four and 11 Days after Birth. *Acta Paediatr.* 2015; 104: 752–758

Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, Osredkar D, Server A, Cowan FM, Stiris T, Fugelseth D, Thoresen M. Amplitude-Integrated Electroencephalography Improves the Identification of Infants with Encephalopathy for Therapeutic Hypothermia and Predicts Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *J Pediatr.* 2017; 187:34-42

Soul JS, Robertson RL, Tzika AA, du Plessis AJ, Volpe JJ. Time course of changes in diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of neonatal encephalopathy with defined onset and duration of hypoxic-ischemic insult. *Pediatrics.* 2001; 108: 1211-1214

Steinman KJ, Gorno-Tempini ML, Glidden DV, Kramer JH, Miller SP, Barkovich AJ, Ferriero DM. Neonatal Watershed Brain Injury on Magnetic Resonance Imaging Correlates with Verbal IQ at 4 Years. *Pediatrics* 2009; 123: 1025–1030

Szakmar E, Meunier H, El-Dib M, Yang E, Inder TE. Interobserver Reliability of an MR Imaging Scoring System in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2021; 42: 969–974

Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WKK, Murad S, Omar RZ, Robertson NJ. Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2010; 125: e382–e395

The American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Pediatrics* 2014; 133: e1482–8

Thoresen M, Jary S, Walløe L, Karlsson M, Martinez-Biarge M, Chakkarapani E, Cowan FM. MRI Combined with Early Clinical Variables Are Excellent Outcome Predictors for Newborn Infants Undergoing Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia. *EClinicalMedicine* 2021; 36: 100885

Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, Liao SM, Shimony JS, McKinstry RC, Mathur AM. A Validated Clinical MRI Injury Scoring System in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Radiol.* 2017; 47: 1491–1499

Tusor N, Wusthoff C, Smee N, Merchant N, Arichi T, Allsop JM, Cowan FM, Azzopardi D, Edwards AD, Counsell SJ. Prediction of Neurodevelopmental Outcome after Hypoxic–Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia by Diffusion Tensor Imaging Analyzed Using Tract-Based Spatial Statistics. *Pediatr. Res.* 2012; 72: 63–69

van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *J Pediatr Psychol.* 2010; 35: 286-295

Van Laerhoven H, De Haan TR, Offringa M, Post B, Van Der Lee JH. Prognostic Tests in Term Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013; 131: 88–98

Van Rooij LG, Toet MC, Osredkar D, van Huffelen AC, Groenendaal F, de Vries LS. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(3): F245-251

Varghese B, Xavier R, Manoj VC, Aneesh MK, Priya PS, Kumar A, Sreenivasan VK. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging.* 2016; 26: 316-327

- Vega-Del-Val C, Arnaez J, Caserío S, Gutiérrez EP, Benito M, Castañón L, Garcia-Alix A; IC-HIE Study Group. Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. *Neonatology*. 2021;118(6): 685-692
- Vermeulen RJ, van Schie PE, Hendriks L, Barkhof F, van Weissenbruch M, Knol DL, Pouwels PJ. Diffusion-weighted and conventional MR imaging in neonatal hypoxic ischemia: two-year follow-up study. *Radiology*. 2008; 249: 631-639
- Walas W, Wilińska M, Bekiesińska-Figatowska M, Halaba Z, Śmigiel R. Methods for assessing the severity of perinatal asphyxia and early prognostic tools in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29: 1011-1016
- Walsh BH, Neil J, Morey J, Yang E, Silvera MV, Inder TE, Ortinau C. The Frequency and Severity of Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Infants with Mild Neonatal Encephalopathy. *J Pediatr*. 2017; 187:26-33.e1
- Wassink G, Harrison S, Dhillon S, Bennet L, Gunn AJ. Prognostic Neurobiomarkers in Neonatal Encephalopathy. *Dev Neurosci* 2022; 44: 331–343
- Weeke LC, Boylan GB, Pressler RM, Hallberg B, Blennow M, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS; NEonatal seizure treatment with Medication Off -patent (NEMO)consortium. Role of EEG background activity, seizure burden and MRI in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6): 855-864
- Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, Blennow M, Lequin MH, Meiners LC, van Haastert IC, Benders MJ, Hallberg B, de Vries LS. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr*. 2018; 192: 33–40.e2
- Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke*. 1991; 22: 516-521
- Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus Late MRI in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96: F36–F44.

Wintermark P, Labrecque M, Warfield SK, DeHart S, Hansen A. Can Induced Hypothermia Be Assured during Brain MRI in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *Pediatr. Radiol.* 2010; 40: 1950–1954

Wisnowski JL, Monsell SE, Bluml S, Goodman AM, Li Y, Comstock B, Heagerty P, Juul SE, Wu YW, McKinstry RC, Mathur A; HEAL Consortium. Brain Injury Outcomes after Adjuvant Erythropoietin Neuroprotection for Moderate or Severe Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Report from the HEAL Trial. *Dev Neurosci.* 2023; 000534618: 1-12

Wisnowski JL, Wintermark P, Bonifacio SL, Smyser CD, Barkovich AJ, Edwards AD, de Vries LS, Inder TE, Chau V; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroimaging in the term newborn with neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021; 26: 101304

Wu TW, McLean C, Friedlich P, Grimm J, Bluml S, Seri I. Maintenance of Whole-Body Therapeutic Hypothermia during Patient Transport and Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr. Radiol.* 2014; 44: 613–617

Wu YW, Monsell SE, Glass HC, Wisnowski JL, Mathur AM, McKinstry RC, Bluml S, Gonzalez FF, Comstock BA, Heagerty PJ, Juul SE. How well does neonatal neuroimaging correlate with neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *Pediatr Res.* 2023; 94: 1018-1025

2. Veröffentlichung



Article

Correlation of Different MRI Scoring Systems with Long-Term Cognitive Outcome in Cooled Asphyxiated Newborns

Ok-Hap Kang ¹, Peter Jahn ¹, Joachim G. Eichhorn ¹, Till Dresbach ², Andreas Müller ²  and Hemmen Sabir ^{2,*}

¹ Children's Hospital, Klinikum Leverkusen, 51375 Leverkusen, Germany; ok-hap.kang@klinikum-lev.de (O.-H.K.); peter.jahn@klinikum-lev.de (P.J.); joachim.eichhorn@klinikum-lev.de (J.G.E.)

² Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Children's Hospital University of Bonn, 53127 Bonn, Germany; till.dresbach@ukbonn.de (T.D.); a.mueller@ukbonn.de (A.M.)

* Correspondence: hemmen.sabir@ukbonn.de

Abstract: (1) Background: Cerebral MRI plays a significant role in assessing the extent of brain injury in neonates with neonatal encephalopathy after perinatal asphyxia. Over the last decades, several MRI scoring systems were developed to enhance the predictive accuracy of MRI. The aim of this study was to validate the correlation of four established MRI scoring systems with cognitive long-term outcomes in cooled asphyxiated newborns. (2) Methods: Forty neonates with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia were included in this retrospective study. The MRI scans from the second week of life were scored using four existing MRI scoring systems (Barkovich, NICHD, Rutherford, and Weeke). The patients' outcome was assessed with the Bayley Scales of Infant Development (BSID-III) at the age of 2 years. To evaluate the correlation between the MRI scoring system with the cognitive scores of BSID-III, the correlation coefficient was calculated for each scoring system. (3) Results: All four MRI scoring systems showed a significant correlation with the cognitive scores of BSID-III. The strongest correlation was found between the Weeke Score ($r^2 = 0.43$), followed by the Rutherford score ($r^2 = 0.39$), the NICHD score ($r^2 = 0.22$), and the Barkovich score ($r^2 = 0.17$). (4) Conclusion: Our study confirms previously published results in an independent cohort and indicates that the Weeke and Rutherford scores have the strongest correlation with the cognitive score of BSID-III in cooled asphyxiated newborns.

Keywords: perinatal asphyxia; magnetic resonance imaging; scoring system; neurodevelopmental outcome; therapeutic hypothermia; prognosis



Citation: Kang, O.-H.; Jahn, P.; Eichhorn, J.G.; Dresbach, T.; Müller, A.; Sabir, H. Correlation of Different MRI Scoring Systems with Long-Term Cognitive Outcome in Cooled Asphyxiated Newborns. *Children* **2023**, *10*, 1295. <https://doi.org/10.3390/children10081295>

Academic Editor: Elizabeth Asztalos

Received: 26 June 2023

Revised: 19 July 2023

Accepted: 25 July 2023

Published: 27 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) due to perinatal asphyxia in newborns is a neonatal disease of worldwide relevance, with an incidence of 1 to 8 per 1000 live births [1,2]. As described in the large randomized controlled trials, a high proportion of affected newborns are left with the remaining sequelae of HIE, including neurodevelopmental impairments such as cerebral palsy, hearing impairment, blindness, or even death despite hypothermia treatment [3,4]. Therapeutic hypothermia is the only established neuroprotective therapy for neonates with moderate-to-severe HIE, as it has been proven to lower the risk of mortality and morbidity. Neonates that show signs of moderate-to-severe HIE are cooled within the first 6 h postnatally at 33–34 °C for 72 h [3,5–8].

In addition to cranial ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) is widely used to assess the extent of brain injury due to perinatal asphyxia. MRI is the method of choice for the neuroimaging of neonates with HIE. MRI findings are often used as a potential predictor of prognosis for the neurodevelopmental outcomes of infants with neonatal moderate-to-severe HIE [9–11]. Therapeutic hypothermia is able to significantly reduce brain injury in term neonates with HIE, and the MRI's prognostic power is not altered by cooling [12].

The pattern of brain injury is related to the duration and severity of the hypoxic-ischemic event. Acute severe asphyxia results predominantly affect the metabolically active areas, such as the basal ganglia, thalami, brain stem, hippocampus, corticospinal tracts, and sensorimotor cortex, whereas mild-to-moderate chronic asphyxia leads to insults of the white matter and cortex involving the parasagittal watershed areas primarily [13,14]. In addition, studies show that specific patterns of injury are linked with different clinical presentations. The involvement of the basal ganglia, thalami, and posterior limb of the internal capsule (PLIC)—the basal ganglia/thalamus pattern—shows a poor motor outcome, and children are likely to develop cerebral palsy [15–17]. Neonates with a watershed predominant pattern of injury are more vulnerable to cognitive and language deficits [18].

Therefore, MRI scoring systems are of high importance when it comes to standardized classification of the extent of brain injury in neonates with moderate and severe HIE. Several scoring systems have been developed to assess the potential impact of perinatal asphyxia on MR imaging. The four most commonly used MRI scoring systems in cooled asphyxiated newborns are the Barkovich score, NICDH score, Rutherford score, and Weeke score [11,12,19,20].

The objective of this study was to evaluate and validate the correlation of the four different MRI scoring systems (Barkovich, NICDH, Rutherford, and Weeke) with 2-year neurodevelopmental cognitive outcome, using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition [21], among cooled neonates with moderate-to-severe HIE in a single local cohort.

2. Materials and Methods

2.1. Patient Selection

Cerebral MRI images from neonates who were cooled following perinatal asphyxia at the level III (highest level of care) neonatal intensive care unit of the Children's Hospital of Leverkusen/Germany born between 2010 to 2020 were retrospectively reviewed. All patients underwent whole-body therapeutic hypothermia for 72 h with a rectal temperature of 33.5 ± 0.5 °C, starting within the first 6 h of life. The inclusion criteria for therapeutic hypothermia were as follows:

- Gestational age $\geq 36 + 0$ weeks;
- ≤ 6 h of age;
- $\text{pH} \leq 7.0$ or base excess ≤ -16 in cord blood or blood sample within the first hour of life;
- Clinical signs of moderate-to-severe encephalopathy after the classification by Sarnat and Sarnat;
- In cases of lacking blood gas analysis, other criteria such as suspected acute perinatal events, e.g., uterine rupture, pathological cardiotocography, and low APGAR score ≤ 5 at 10 min or need for ventilatory support or resuscitation for ≥ 10 min were included.

The rewarming phase started after 72 h with a gradual rewarming of 0.2–0.4 °C per hour.

The clinical characteristics of eligible infants were obtained using electronic medical records.

All surviving patients underwent at least one cerebral MRI scan in the first two weeks of life before discharge. In this study, only the first MRI of a patient was considered relevant (between days 5 and 19 after birth). Clinical MRI scans were performed on a 1.5 Tesla MRI scanner (Siemens) using established protocols, including T1-, T2-weighted sequences, diffusion-weighted imaging (DWI) sequences, and apparent diffusion coefficient (ADC) mapping.

At the age of 2 years, the neurodevelopmental assessment was performed using the cognitive composite score of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition, by trained pediatricians. A score of >85 was considered to be normal with a mean of 100 (SD of 15), a score of 70 to 85 (-1 SD below mean) was regarded as moderate

developmental delay, and a score of <70 (-2 SD below mean) was defined as severe developmental delay. The scores were obtained from the medical charts.

2.2. MRI Scoring

The MRI scans were reviewed and scored by two individuals who were blinded to the clinical outcomes. The MRI scoring was performed by an experienced neonatologist (1) with extensive experience in MRI scoring (>10 years of experience) and one pediatrician (2), who underwent intensive training (6 months) by a neuroradiologist and (1) before assessment. The scoring points were individually given and the results were compared. In cases of disagreement, discrepancies were resolved by consensus.

Four different scoring systems were used as follows:

1. Barkovich Score

The most widely used scoring system by Barkovich et al. is the basal ganglia/watershed (BG/W) score, which assesses injury in deep grey nuclei and watershed regions. This score consists of 5 severity categories. (Score 0 = normal; Score 1 = abnormal signal in basal ganglia or thalamus; Score 2 = abnormal signal in the cortex; Score 3 = abnormal signal in the cortex and basal nuclei; Score 4 = abnormal signal in the entire cortex and basal nuclei) It applies to all scoring systems, and a higher score indicates more extensive damage.

The study by Barkovich et al. has shown that it correlates with neuromotor outcomes at 3 and 12 months and cognitive outcomes at 12 months in asphyxiated newborns. A significant association was found between the BG, W, and BG/W scores (first-echo T2 weighted images) and the motor outcome of the Bayley Scales [19]. In addition, it was shown that the Barkovich score was also correlated with long-term outcomes in cooled asphyxiated newborns [22].

2. NICHD score

The scoring system developed by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network consists of 6 severity grades as follows: Score 0: normal; 1A: minimal cerebral lesions in frontal and parietal subcortical areas; 1B: more extensive cerebral lesions in frontal, parietal, and occipital subcortical areas; 1A and 1B are characterized with no involvement of basal ganglia, thalamus, ALIC, or PLIC; 2A: any BGT, ALIC, or PLIC involvement or watershed infarction without any other additional cerebral lesions; 2B: 2A with additional cerebral lesions; 3: cerebral hemispheric devastation.

This scoring system is known to have a strong correlation with the outcome of death or disability at 18–22 months of age among cooled and non-cooled asphyxiated newborns. Gaining one point in the pattern of brain injury leads to increasing the odds of death or disability by two times [11].

3. Rutherford score

Cerebral lesions in the following areas are analyzed using the scoring systems developed by Rutherford et al.: posterior limb of the internal capsule, basal ganglia and thalamus, white matter, and cortical involvement. Each category is subdivided into normal, mild, moderate, and severe.

PLIC (posterior limb of the internal capsule) score: 0 = normal; 1 = equivocal; 2 = loss.

BGT (basal ganglia and thalamic) score: 0 = normal; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

WM (white matter) score: 0 = normal; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

Cortical involvement score: 0 = normal; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

The higher the involvement of each category, the higher the scores added to the final score. The maximum score amounts to 11 points [12].

4. Weeke Score

In a more detailed scoring system developed by Weeke et al., T1 and T2 weighted images, diffusion-weighted images, and proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) are additionally evaluated to determine the level of brain damage. The MRI score consists of 4 subscores, including grey matter (basal ganglia, thalamus, PLIC, brainstem, perirolandic

cortex, and hippocampus), white matter/cortex (including optic radiation and corpus callosum), and cerebellum. Each category is weighted by its degree (0 = no injury; 1 = focal or <50%; 2 = extensive or >50%) and its location (1 = unilateral; 2 = bilateral). Additional scores are added if there is an intraventricular hemorrhage, subdural hemorrhage, or sinovenous thrombosis (score of 1 each if present). The final score represents a summation of all 4 subscores (maximum grey matter subscore 23, maximum white matter subscore 21, maximum cerebellum subscore 8, and maximum additional subscore 3) with 2 additional scores being added when H-MRS is performed in the basal ganglia and thalamus (score of 1 each if present: reduced N-acetyl aspartate (NAA) peak and increased lactate peak). This adds to a maximum score of 57.

As shown, this score demonstrated a significant association between the grey matter and white matter subscores with death or adverse outcomes at 2 years and at school age [20].

2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Pearson's correlation coefficients were calculated to assess the correlation between the different MRI scores and neurodevelopmental outcomes measured by the cognitive composite score of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Correlation coefficients were categorized into (1) weak correlation (0.2–0.39); (2) moderate correlation (0.4–0.59); (3) strong correlation (0.6–0.79); and (4) very strong correlation (0.8–1). R squared was calculated to analyze the association between the scoring system and the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. As described by Cohen et al., the association was described as very weak ($r^2 < 0.02$), weak ($r^2 0.02$ – 0.13), moderate ($r^2 0.13$ – 0.26), and substantial ($r^2 \geq 0.26$) [23].

A p -value of ≤ 0.05 was considered to be significant. Cronbach alpha was performed to assess the intra-rater agreement by rescoring a subset of 28 MRI scans. The intra-rater agreement was performed by the reader (2). The scoring date was separated in time by more than two months (time between the scorings). The number of patients who were rescored was randomly selected.

Each scoring system was categorized into 3 severity grades (mild, moderate, and severe) of MRI abnormalities by dividing the maximum possible points of each MRI score into three subgroups. For example, for the Rutherford score, a mild grade was defined by 0 to 3 points, a moderate grade by 4 to 7 points, and a severe grade by 8 to 11 points, as the maximum of 11 points was divided into three subgroups. Abnormalities were detected to study the frequency of detecting abnormalities using the different scoring systems. Every given point results in "detection", and zero points in each scoring system means "no detection". An exception was processed for the Weeke score as this is known to be of non-linear distribution, as shown in the study by Szakmar et al. [24].

3. Results

3.1. Patients Characteristics

A total of 48 newborns underwent therapeutic hypothermia due to moderate-to-severe HIE from 2010 to 2020 in our hospital. Eight patients were excluded from this study: 4 died in the early neonatal period prior to MR imaging, 1 patient was transferred to another hospital without undergoing MRI, 2 patients did not meet the inclusion criteria for this protocol (1 case of apparent life-threatening event on day 14 of life; 1 case of postoperative asphyxiation), and 1 patient's MRI was not available.

Patient characteristics are presented in Table 1. Thirty-three of the eligible 40 patients were term neonates with a gestational age of $>37 + 0$ weeks, 7 were preterm neonates ($\geq 36 + 0$ weeks), and the median gestational age was $39 + 0$ weeks. Of the 40 neonates, 21 ($n = 21$, 52.5%) neonates had moderate HIE, and 13 ($n = 13$, 32.5%) had severe HIE, followed by the mild HIE group ($n = 6$, 15%), as evaluated using the Sarnat and Sarnat classification.

Table 1. Patient characteristics.

Variable	Sample
gestational age (days), mean (SD ¹)	273 (18)
birth weight (g), mean (SD)	3338 (659)
male, <i>n</i> (%)	20 (50%)
apgar 1 min, mean (SD)	2 (2)
apgar 5 min, mean (SD)	4 (2)
apgar 10 min, mean (SD)	6 (2)
Sarnat grade, <i>n</i> (%)	
mild	6 (15%)
moderate	21 (52.5%)
severe	13 (32.5%)
lowest pH level before the start of HT ² , mean (SD)	6.89 (0.16)
lowest BE ³ before the start of HT, mean (SD)	−20.19 (18.43)
age at scan, days, mean (SD)	8 (2)

¹ standard deviation; ² therapeutic hypothermia; ³ base excess.

3.2. Assessment of Neurodevelopmental Outcome

All 40 patients were assessed between 23 and 25 months of life using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition. A normal development was assumed to be 100 points, a medium impairment 85 points, and a severe impairment 70 points.

At the age of 2 years, twenty-nine (*n* = 29, 72.5%) infants had a normal outcome with a score of >85 points according to the Bayley Scales, nine (*n* = 9, 22.5%) had a moderate adverse outcome, and two (*n* = 2, 5%) had a severe adverse outcome (Table 2).

Table 2. Bayley cognitive outcome scores.

Bayley score, mean (SD)	97 (17)
normal outcome (score > 86 P)	29 (72.5%)
moderate adverse outcome (score 70 to 85 P)	9 (22.5%)
severe adverse outcome (score < 70 P)	2 (5%)

3.3. MRI Findings

We performed MRI scoring on a total of 40 patients. All MRIs were performed between 5 and 19 days after birth with a median and mean age of 8 days.

The mean score and frequency distribution for each MRI score is presented in Table 3. The intra-rater agreement for the Barkovich score was 0.552, for the NICHD score 0.833, for the Rutherford 0.859, and for the Weeke 0.856.

The most represented group for the Barkovich score (75%, *n* = 30) and NICDH score (47.50%, *n* = 19) was found to be in the moderate group with a score of 2 to 3 (2 = abnormal signal in the cortex; Score 3 = abnormal signal in the cortex and basal nuclei) and 1B to 2A (1B = more extensive cerebral lesions in frontal, parietal and occipital subcortical areas; 2A = any BGT, ALIC, or PLIC involvement or watershed infarction without any other additional cerebral lesions).

In comparison, the group with a normal/mild grade was predominantly represented in the MRI scoring system based on Rutherford (*n* = 28, 70%) and Weeke (*n* = 17, 42.5%).

The most frequent pattern of injury noted in the MRI scans was 3 (*n* = 23, 73.3 %) for the Barkovich score (abnormal signal in basal nuclei and cortex), 3 (*n* = 8, 20%) for the Rutherford score, 2A (*n* = 17, 42.5%) for the NICHD score (any BGT, ALIC, or PLIC involvement or watershed infarction without any other additional cerebral lesions), and 3 (*n* = 5, 12.5%) for the Weeke Score.

Table 3. MRI score results.

MRI Scoring	
Barkovich, mean (SD)	2 (1)
mild (0 to 1 P)	10 (25%)
moderate (2 to 3 P)	30 (75%)
severe (4 P)	0
Rutherford, mean (SD)	3 (2)
mild (0 to 3 P)	28 (70%)
moderate (4 to 7 P)	11 (27.50%)
severe (8 to 11 P)	1 (2.50%)
NICHD, mean (SD)	2 (1)
mild (0 to 1A)	14 (35%)
moderate (1B to 2A)	19 (47.50%)
severe (2B to 3)	7 (17.50%)
Weeke, mean (SD)	7 (6)
normal (0 to 4 P)	17 (42.5%)
mild (5 to 10 P)	11 (27.5%)
moderate (11 to 15 P)	10 (25%)
severe (>15 P)	2 (5%)

There was no difference in the detection of abnormalities in this study between the 4 MRI scores (Barkovich, Rutherford, NICHD, and Weeke; 80%, 80%, 80%, and 82.5%, respectively).

3.4. Correlation of Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition with MRI Scoring Systems

A significant correlation between the cognitive composite score of Bayley Scales of Infant and Toddler Development and all four MRI scoring systems was found. The Weeke ($r^2 = 0.43$, $p < 0.0001$) and Rutherford ($r^2 = 0.39$, $p < 0.0001$) scores obtained the strongest correlation with the neurodevelopmental outcome at 2 years of age, followed by the NICHD ($r^2 = 0.22$, $p = 0.0018$) and Barkovich ($r^2 = 0.17$, $p = 0.0066$) scores (Figure 1, Table 4).

Table 4. Pearson correlation coefficient (r) and significance (p-value).

	Bayley vs. NICHD	Bayley vs. Weeke	Bayley vs. Barkovich	Bayley vs. Rutherford
Pearson r	−0.4785	−0.6604	−0.4224	−0.6278
95% confidence interval	(−0.6875 to −0.1962)	(−0.8061 to −0.4392)	(−0.6485 to −0.1276)	(−0.7856 to −0.3931)
R squared	0.2289	0.4361	0.1784	0.3941
p value P (two-tailed)	0.0018	<0.0001	0.0066	<0.0001

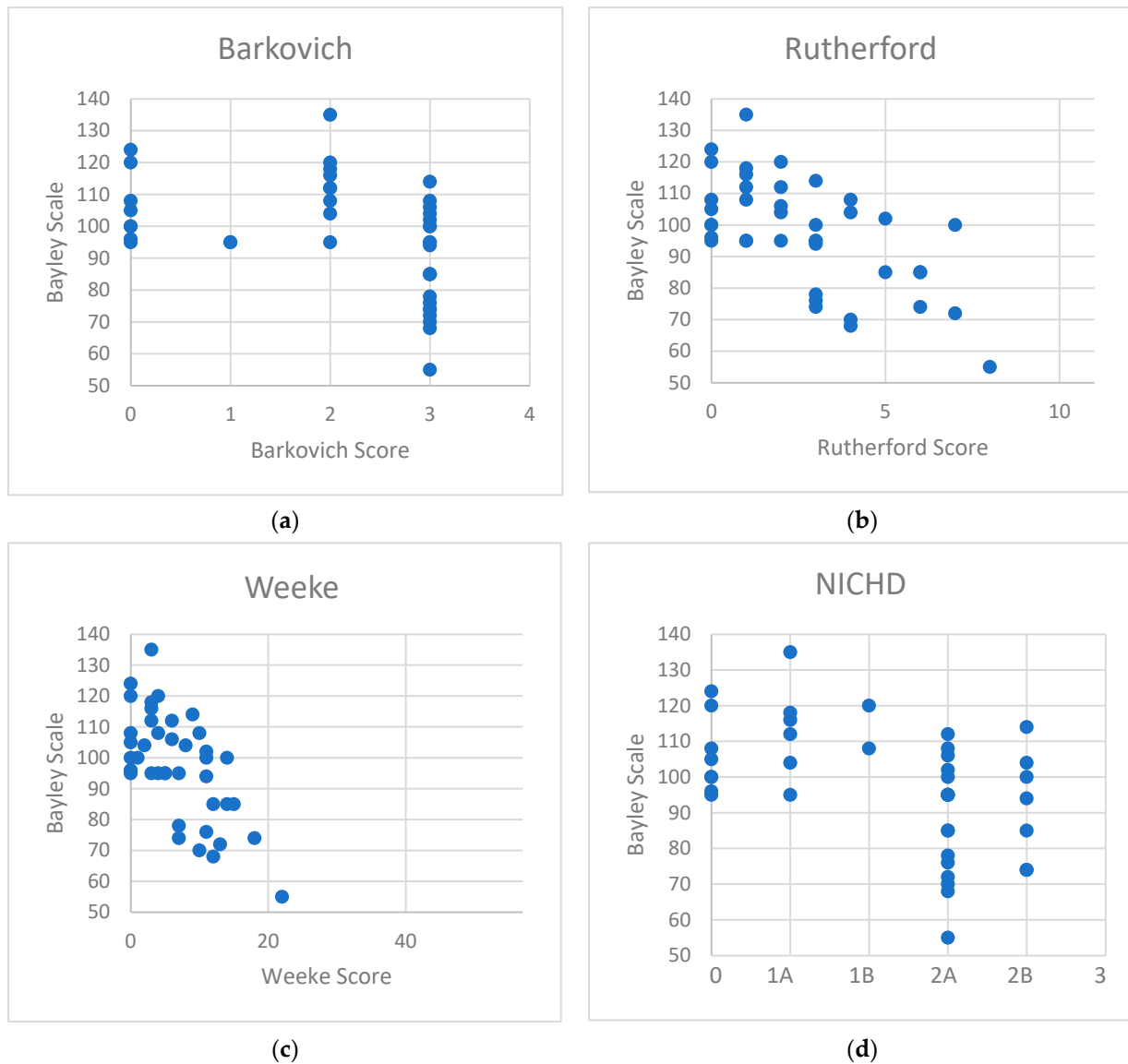


Figure 1. Correlation diagrams of the cognitive scores of Bayley Scales of Infant and Toddler Development with (a) Barkovich score, (b) Rutherford score, (c) Weeke score, and (d) NICHD score.

4. Discussion

The early prediction of neurodevelopmental outcomes in cooled newborns with neonatal encephalopathy still remains a challenge. Nevertheless, it is of significant relevance to provide reliable prognostic information, especially for patients who potentially need early support, e.g., physiotherapy. MR neuroimaging serves as a solid foundation in predicting neurodevelopmental outcomes in cooled asphyxiated newborns [7,10,11,19,25–29]. Therefore, various MRI scoring classifications have been developed over the last decades [11,19,20,30–34]. The reproducibility of research findings in independent cohorts is one of the highest aims in medical research. Therefore, the aim of this study was to investigate the association between four different established MRI scoring classifications (Barkovich, NICHD, Rutherford, and Weeke) and the Bayley cognitive scores in a local cohort of 40 cooled asphyxiated neonates born between 2010 and 2020.

Our findings suggest a significant correlation between all four MRI scoring classifications and the neurodevelopmental cognitive outcome at the age of 2 years. The strongest correlation between Bayley cognitive composite score and MRI score was found for the

Weeke score ($r^2 = 0.43$, $p < 0.0001$), followed by the Rutherford score ($r^2 = 0.39$, $p < 0.0001$), NICHD Score ($r^2 = 0.22$, $p = 0.0018$), and the Barkovich score ($r^2 = 0.17$, $p = 0.0066$).

All four scoring systems define the deep grey nuclei and white matter/cortex areas as regions of interest. The Rutherford, Barkovich, and NICHD scores use T1 and T2 weighted images, whereas the Weeke score is distinguished by using additional sequences of DWI, ADC, and H-MRS in its assessment. Apparently, the Weeke score is the most comprehensive one and includes other brain abnormalities (e.g., sinovenous thrombosis, intraventricular hemorrhage (IVH), signal abnormalities in cerebellum, brainstem, and corpus callosum), but it remains unclear whether these additional features have additional merit for improving the predictive value of MRI in this patient cohort [20,35]. Martinez-Biarge et al. reported that brainstem lesions were independently associated with death in neonates with HIE and all patients with cerebellar lesions had an extremely poor outcome (63% died, and all 8 survivors had severe cerebral palsy) [27]. In addition, a study by Alderliesten et al. showed that low ADC values of the posterior part of the corpus callosum were associated with an adverse outcome at 18 months in neonates with HIE [9–11]. However, Lakatos et al. found that intracranial hemorrhage did not have a significant effect on the outcome of cooled asphyxiated newborns [36].

A more detailed scoring system like the Weeke score allows a broader assessment of the outcome and allows for detecting more abnormalities even in newborns with mild to moderate HIE. Additionally, by using the Weeke score, MRI abnormalities were seen in 50% of neonates with mild HIE in a study by Machie et al., compared to the NICHD (25%) and Barkovich (6%) scores [35].

The strongest correlation between Bayley Scales of Infant and Toddler Development and the different MRI scoring classifications used in our study was found for the Weeke and Rutherford scores. Both scores allow the grading of the extent and severity of each affected area, whereas the Barkovich and NICHD scores bundle the patterns of injury into preformed categories.

In particular, the basal ganglia, PLIC, and thalamus, which are supposed to be the most relevant areas for prediction [15,20,37–39], are evaluated by their location (uni-/bilateral) and degree (focal/extensive) in Weeke and Rutherford scores. The descriptions of the extent of the injury, regarding these areas, are not explicitly part of the scoring developed by Barkovich and NICHD.

But these regions seem to provide substantial prognostic information, as in the study by Charon et al., an abnormal PLIC predicted adverse outcomes in neonates with HIE with a sensitivity of 100% (95% CI [54–100]) and specificity of 100% (95% CI [84.4–100]) on MRI performed after 7 days of life [39]. According to Martinez-Biarge et al., severe lesions in the basal ganglia or thalamus have a high predictive value for severe motor impairment (sensitivity of 96%, specificity of 77%, PPV of 85%, and NPV of 94%) [27].

In accordance, the meta-analysis by Ouweland et al. found that injury in the basal ganglia and thalamus showed a high specificity and PLIC injury implied a high predictive value when MRI was performed in the second week of life [37]. Lally et al. reported that an injury to the basal ganglia/thalamus or PLIC had a sensitivity of 71%, specificity of 88–90%, and area under the ROC curve (AUC) of 0.81–0.82 for predicting adverse outcomes at 2 years [40]. In comparison, lesions in the cortex had a lower sensitivity, yielding a sensitivity of 48%, a specificity of 81%, and an AUC of 0.67 [40].

Although watershed injury appears to have lower sensitivity for adverse outcomes [22,31,37,40], there are several studies that undermine the importance of watershed injuries, as they can be responsible for cognitive dysfunction [15,18,28–30,41]. Bach et al. reported a significant association of watershed-predominant injuries with increased odds of an abnormal cognitive outcome (OR 7.01, 95% CI [2.00–24.6]) [28].

The NICHD score does not differentiate between watershed injury and BGT/PLIC injury, as all of them would be classified as 2A/2B (2A: any BGT, ALIC, or PLIC involvement or watershed infarction without any other additional cerebral lesions; 2B: 2A with additional cerebral lesions). In contrast to the other scores, the Barkovich score ranks an injury to the

cortex higher than an injury to the basal ganglia/thalamus (Score 1 = abnormal signal in the basal ganglia or thalamus, Score 2 = abnormal signal in the cortex). Furthermore, the assessment of the PLIC, which is known to have high predictive value [16,17,27,42,43], is not specifically included in the Barkovich score [30].

These could be possible reasons that the Weeke and Rutherford scores performed better than the two prior scores in predicting outcomes in our study and could be an explanation for why the predictive value of an item-based scoring system is possibly higher than that of a non-item-based scoring system.

To our knowledge, the study by Bhroin et al. [44] and the recently published study by Langeslag et al. [45] are the only reports to date that compare different MRI scoring classifications with neurodevelopment outcomes assessed by the Bayley Scales of Infant and Toddler Development.

In contrast to our study, Langeslag et al. did not find a statistically significant difference in MRI scoring systems using the Weeke, Rutherford, NICHD, and Trivedi scores or neurodevelopmental outcomes at the age of 2 years. All scoring systems were of high predictive value with comparable AUCs of 0.66–0.71, but surprisingly, the Rutherford score had the lowest predictive value (AUC 0.66) compared to the other three scores. The Weeke score demonstrated the highest AUC (0.71), which is consistent with our findings, but was aware of a restricted comparability, as we did not calculate the AUC in our study and their MRI scans were performed in the first week of life.

Our findings are in agreement with the study by Bhroin et al. They reported a significant association between the Barkovich, NICHD, and Weeke scores and the cognitive composite score of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development at 2 years of age. Furthermore, the best correlation was found with the Weeke score, followed by the NICHD score, and lastly, the Barkovich score, which is consistent with our findings.

There is an ongoing debate on whether the predictive value is influenced by the postnatal age when an MRI scan is performed in cooled asphyxiated newborns. In the original publication by Weeke et al. [20], MRI scans were performed early during the first week of life. In contrast, the other MRI scans in the original study by Barkovich et al. [19], NICHD [11], and Rutherford et al. [12] were mostly obtained at the end of the first week and in the second week of life (Rutherford: 2–30 days of life, (mean age 8 days); Barkovich (1–17 days, mean age of 7); NICHD score (mean age of 15 days)).

There are several studies suggesting that MRIs performed in the first week of life (<8 days) have a higher predictive value or higher specificity than MRIs performed later (≥ 8 days) [20,37,39]. The early MRI heavily relies on using DWI or ADC sequences in its assessment. DWI and ADC abnormalities are seen earlier during the first days, whereas brain injuries on conventional images with T1/T2 weighted images are more subtle in the early days and can be an object of low inter-rater reliability [46] and can lead to the underestimation of the abnormalities. It is often described that T1/T2 weighted changes evolve during the end of the first week and can fully show the extent of injury in the second week of life so MRI scans have more predictive value when performed during the second week of life [11,19,47]. As pseudo-normalization of diffusion-weighted imaging occurs after 6–8 days, the scorer should be aware of it. Although it was reported that in neonates treated with therapeutic hypothermia, this phenomenon occurs later at 10 days of life [32]. Most of our MRI scans were performed in the second week of life (72.5%). Our findings are consistent with prior studies that show an accurate prognostic power for neurodevelopmental outcomes and MRI scans mostly accomplished in the second week of life [11,12,19,22,44,48]. Although the Weeke score was initially developed for an earlier MRI scan, we can confirm that this score is further applicable at a later time point.

On the other hand, numerous publications suggest that the age of the scan does not significantly alter the accuracy of the predictive power of MRI, and scans obtained during therapeutic hypothermia alone allow an accurate view of the extent of the injury as the injuries do not seem to be reversible damages [49–53]. This is relevant for the clinicians in guiding medical decisions who counsel parents and medical staff in the early stages

whether to redirect care guardedly or vice versa can presume a favorable outcome when MRI is normal. For most of the centers, the administration of MRI during therapeutic hypothermia can be a challenging task, but various centers have shown that this is feasible without any severe adverse risk [54,55]. The intra-rater agreement for all three MRI scores suggests good reliability, except for the Barkovich score. The reason for this discrepancy is not obvious. Although multiple studies have demonstrated excellent inter-rater agreement using the Barkovich, Rutherford, NICHD, and Weeke scores, there are also studies that underline the potential disagreements between readers. The interpreter has to acknowledge the potential factor of observer error when semi-quantitative scoring is used. In particular, when only conventional MR images from the early days of life are used. Goergen et al. [46] reported a good interobserver agreement ($\kappa = 0.61\text{--}0.69$) by using the Griffiths scoring system on DWI images but not for conventional images in a small cohort of nineteen infants. In a recent study by Laptok et al. [56], only a moderate agreement was observed among experienced readers ($\kappa = 0.56$) using the NICHD score. As semi-quantitative interpretation can be subject to inter-rater reliability, adding more objective interpretation methods, such as MR spectroscopy or diffusion tensor imaging, can be of prognostic additional value [57–61].

At this point in time, not many NICUs in Germany, including ours, have implemented MR spectroscopy in the MRI standard protocol for newborns with HIE, despite the fact that large evidence of high prognostic accuracy of thalamic proton MRS (AUC 0.99, 95% CI 0.94–1.00) has been described [40]. Further efforts need to be taken to routinely use MR spectroscopy in the standard clinical imaging protocol to provide an additional prognostic value of MR imaging.

There are several limitations to our study. One of the limitations was the small cohort size studied at a single center. Due to the retrospective nature of this study, some of the required data were not available, as a portion of the cohort was lost to follow-up. As the timing of MRI scans differed vastly in our cohort (5 to 19 days of life), the comparability of the scoring could be compromised.

The distinguished relationships between the motor and language composite score and MRI scoring systems could not be reported in our study, as we had a large number of patients in our small cohort that had no data for these Bayley subscales reported. This was due to different reasons and individual decisions by the examiner. Another limitation is the fact that we cannot state any information about the correlation of long-term outcomes with MRI scoring systems in school-aged children, and further studies are needed to compare the MRI scoring systems with a cohort at a later age. Lastly, as the intra-rater agreement for the Barkovich score was suboptimal in our study, under- or overestimation of the results of the Barkovich score cannot be excluded.

5. Conclusions

The findings strengthen the prognostic value of MR imaging in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. The strongest correlation between the Bayley Scales of Infant and Toddler Development at the age of 2 years was found between the Weeke and Rutherford scores, followed by the NICHD and Barkovich scores. Future studies need to be conducted to assess the relationships between MRI scoring systems and longer-term outcomes in cooled asphyxiated patients to examine the accuracy of cerebral imaging for longer-term prognostication at school age.

Author Contributions: P.J. and H.S. have designed the study. O.-H.K. has collected the data. O.-H.K. and H.S. have analyzed the data. All authors critically reviewed and discussed the results. O.-H.K. has written the first draft of the paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Local Ethics Committee (2018-270-ProspDEuA), date of approval 20 March 2019.

Informed Consent Statement: Patient consent was not needed for this study as all data were retrospectively collected.

Data Availability Statement: All data can be obtained from the corresponding authors.

Acknowledgments: We thank all staff for their support in collecting data for this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Lee, A.C.; Kozuki, N.; Blencowe, H.; Vos, T.; Bahalim, A.; Darmstadt, G.L.; Niermeyer, S.; Ellis, M.; Robertson, N.J.; Cousens, S.; et al. Intrapartum-Related Neonatal Encephalopathy Incidence and Impairment at Regional and Global Levels for 2010 with Trends from 1990. *Pediatr. Res.* **2013**, *74*, 50–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vega-Del-Val, C.; Arnaez, J.; Caserío, S.; Gutiérrez, E.P.; Benito, M.; Castañón, L.; Garcia-Alix, A.; on behalf of the IC-HIE Study Group. Temporal Trends in the Severity and Mortality of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Hypothermia. *Neonatology* **2021**, *118*, 685–692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Jacobs, S.E.; Berg, M.; Hunt, R.; Tarnow-Mordi, W.O.; Inder, T.E.; Davis, P.G. Cooling for Newborns with Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *2013*, CD003311. [[CrossRef](#)]
- Azzopardi, D.; Strohm, B.; Marlow, N.; Brocklehurst, P.; Deierl, A.; Eddama, O.; Goodwin, J.; Halliday, H.L.; Juszczak, E.; Kapellou, O.; et al. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 140–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Jacobs, S.E. Whole-Body Hypothermia for Term and Near-Term Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **2011**, *165*, 692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shankaran, S.; Pappas, A.; Laptook, A.R.; McDonald, S.A.; Ehrenkranz, R.A.; Tyson, J.E.; Walsh, M.; Goldberg, R.N.; Higgins, R.D.; Das, A.; et al. Outcomes of Safety and Effectiveness in a Multicenter Randomized, Controlled Trial of Whole-Body Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* **2008**, *122*, e791–e798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shankaran, S.; McDonald, S.A.; Laptook, A.R.; Hintz, S.R.; Barnes, P.D.; Das, A.; Pappas, A.; Higgins, R.D.; Das, A.; McDonald, S.A.; et al. Neonatal Magnetic Resonance Imaging Pattern of Brain Injury as a Biomarker of Childhood Outcomes Following a Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J. Pediatr.* **2015**, *167*, 987–993.e3. [[CrossRef](#)]
- Shankaran, S.; Tyson, J.E.; Fanaroff, A.A.; Higgins, R.D.; Duara, S.; Stevenson, D.K.; Guillet, R. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 1574–1584. [[CrossRef](#)]
- Rutherford, M.; Malamateniou, C.; McGuinness, A.; Allsop, J.; Biarge, M.M.; Counsell, S. Magnetic Resonance Imaging in Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy. *Early Hum. Dev.* **2010**, *86*, 351–360. [[CrossRef](#)]
- Cheong, J.L.Y.; Coleman, L.; Hunt, R.W.; Lee, K.J.; Doyle, L.W.; Inder, T.E.; Jacobs, S.E.; Infant Cooling Evaluation Collaboration, F.T. Prognostic Utility of Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Substudy of a Randomized Trial. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **2012**, *166*, 634–640. [[CrossRef](#)]
- Shankaran, S.; Barnes, P.D.; Hintz, S.R.; Laptook, A.R.; McDonald, S.A.; Ehrenkranz, R.A.; Walsh, M.C.; Donovan, E.F.; Goldberg, R.N.; Bara, R.; et al. Brain Injury Following Trial of Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2013**, *97*, F398–F404.
- Rutherford, M.; Ramenghi, L.A.; Edwards, A.D.; Brocklehurst, P.; Halliday, H.; Levene, M.; Strohm, B.; Thoresen, M.; Whitelaw, A.; Azzopardi, D. Assessment of Brain Tissue Injury after Moderate Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: A Nested Substudy of a Randomised Controlled Trial. *Lancet Neurol.* **2010**, *9*, 39–45. [[CrossRef](#)]
- Parmentier, C.E.J.; De Vries, L.S.; Groenendaal, F. Magnetic Resonance Imaging in (Near-)Term Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Diagnostics* **2022**, *12*, 645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bano, S.; Chaudhary, V.; Garga, U. Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J. Pediatr. Neurosci.* **2017**, *12*, 1–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Miller, S.P.; Ramaswamy, V.; Michelson, D.; Barkovich, A.J.; Holshouser, B.; Wycliffe, N.; Glidden, D.V.; Deming, D.; Partridge, J.C.; Wu, Y.W.; et al. Patterns of Brain Injury in Term Neonatal Encephalopathy. *J. Pediatr.* **2005**, *146*, 453–460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mercuri, E.; Barnett, A.L. Neonatal Brain MRI and Motor Outcome at School Age in Children with Neonatal Encephalopathy: A Review of Personal Experience. *Neural Plast.* **2003**, *10*, 51–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- De Vries, L.S.; Groenendaal, F. Patterns of Neonatal Hypoxic-Ischaemic Brain Injury. *Neuroradiology* **2010**, *52*, 555–566. [[CrossRef](#)]
- Steinman, K.J.; Gorno-Tempini, M.L.; Glidden, D.V.; Kramer, J.H.; Miller, S.P.; Barkovich, A.J.; Ferriero, D.M. Neonatal Watershed Brain Injury on Magnetic Resonance Imaging Correlates with Verbal IQ at 4 Years. *Pediatrics* **2009**, *123*, 1025–1030. [[CrossRef](#)]
- Barkovich, A.J.; Hajnal, B.L.; Vigneron, D.; Sola, A.; Partridge, J.C.; Allen, F.; Ferriero, D.M. Prediction of Neuromotor Outcome in Perinatal Asphyxia: Evaluation of MR Scoring Systems. *Am. J. Neuroradiol.* **1998**, *19*, 143–149.

20. Weeke, L.C.; Groenendaal, F.; Mudigonda, K.; Blennow, M.; Lequin, M.H.; Meiners, L.C.; Van Haastert, I.C.; Benders, M.J.; Hallberg, B.; De Vries, L.S. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr.* **2018**, *192*, 33–40.e2. [[CrossRef](#)]
21. Albers, C.A.; Grieve, A.J. Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development—Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J. Psychoeduc. Assess* **2007**, *25*, 180–190. [[CrossRef](#)]
22. Al Amrani, F.; Marcovitz, J.; Sanon, P.-N.; Khairy, M.; Saint-Martin, C.; Shevell, M.; Wintermark, P. Prediction of Outcome in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia: Is a MRI Scoring System Described before the Cooling Era Still Useful? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **2018**, *22*, 387–395. [[CrossRef](#)]
23. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; L. Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA, 1988; ISBN 978-0-8058-0283-2.
24. Szakmar, E.; Meunier, H.; El-Dib, M.; Yang, E.; Inder, T.E. Interobserver Reliability of an MR Imaging Scoring System in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2021**, *42*, 969–974. [[CrossRef](#)]
25. De Wispelaere, L.A.; Ouweland, S.; Olsthoorn, M.; Govaert, P.; Smit, L.S.; De Jonge, R.C.; Lequin, M.H.; Reiss, I.K.; Dudink, J. Electroencephalography and Brain Magnetic Resonance Imaging in Asphyxia Comparing Cooled and Non-Cooled Infants. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **2019**, *23*, 181–190. [[CrossRef](#)]
26. Weeke, L.C.; Boylan, G.B.; Pressler, R.M.; Hallberg, B.; Blennow, M.; Toet, M.C.; Groenendaal, F.; De Vries, L.S. Role of EEG Background Activity, Seizure Burden and MRI in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants with Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **2016**, *20*, 855–864. [[CrossRef](#)]
27. Martinez-Biarge, M.; Diez-Sebastian, J.; Kapellou, O.; Gindner, D.; Allsop, J.M.; Rutherford, M.A.; Cowan, F.M. Predicting Motor Outcome and Death in Term Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neurology* **2011**, *76*, 2055–2061. [[CrossRef](#)]
28. Bach, A.M.; Fang, A.Y.; Bonifacio, S.; Rogers, E.E.; Scheffler, A.; Partridge, J.C.; Xu, D.; Barkovich, A.J.; Ferriero, D.M.; Glass, H.C.; et al. Early Magnetic Resonance Imaging Predicts 30-Month Outcomes after Therapeutic Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *J. Pediatr.* **2021**, *238*, 94–101.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Chalak, L.F.; DuPont, T.L.; Sánchez, P.J.; Lucke, A.; Heyne, R.J.; Morriss, M.C.; Rollins, N.K. Neurodevelopmental Outcomes after Hypothermia Therapy in the Era of Bayley-III. *J. Perinatol.* **2014**, *34*, 629–633. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Trivedi, S.B.; Vesoulis, Z.A.; Rao, R.; Liao, S.M.; Shimony, J.S.; McKinstry, R.C.; Mathur, A.M. A Validated Clinical MRI Injury Scoring System in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Radiol.* **2017**, *47*, 1491–1499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Thoresen, M.; Jary, S.; Walløe, L.; Karlsson, M.; Martinez-Biarge, M.; Chakkarapani, E.; Cowan, F.M. MRI Combined with Early Clinical Variables Are Excellent Outcome Predictors for Newborn Infants Undergoing Therapeutic Hypothermia after Perinatal Asphyxia. *EclinicalMedicine* **2021**, *36*, 100885. [[CrossRef](#)]
32. Bednarek, N.; Mathur, A.; Inder, T.; Wilkinson, J.; Neil, J.; Shimony, J. Impact of Therapeutic Hypothermia on MRI Diffusion Changes in Neonatal Encephalopathy. *Neurology* **2012**, *78*, 1420–1427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Jyoti, R.; O’Neil, R. Predicting Outcome in Term Neonates with Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy Using Simplified MR Criteria. *Pediatr. Radiol.* **2005**, *36*, 38–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bonifacio, S.L.; Glass, H.C.; Vanderpluym, J.; Agrawal, A.T.; Xu, D.; Barkovich, A.J.; Ferriero, D.M. Perinatal Events and Early Magnetic Resonance Imaging in Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr.* **2011**, *158*, 360–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Machie, M.; Weeke, L.; De Vries, L.S.; Rollins, N.; Brown, L.; Chalak, L. MRI Score Ability to Detect Abnormalities in Mild Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* **2021**, *116*, 32–38. [[CrossRef](#)]
36. Lakatos, A.; Kolossváry, M.; Szabó, M.; Jermendy, Á.; Barta, H.; Gyebnár, G.; Rudas, G.; Kozák, L.R. Neurodevelopmental Effect of Intracranial Hemorrhage Observed in Hypoxic Ischemic Brain Injury in Hypothermia-Treated Asphyxiated Neonates—an MRI Study. *BMC Pediatr.* **2019**, *19*, 430. [[CrossRef](#)]
37. Ouweland, S.; Smidt, L.C.A.; Dudink, J.; Benders, M.J.N.L.; de Vries, L.S.; Groenendaal, F.; van der Aa, N.E. Predictors of Outcomes in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Hypothermia: A Meta-Analysis. *Neonatology* **2020**, *117*, 411–427. [[CrossRef](#)]
38. Rutherford, M.; Pennock, J.; Schwieso, J.; Cowan, F.; Dubowitz, L. Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy: Early and Late Magnetic Resonance Imaging Findings in Relation to Outcome. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1996**, *75*, F145–F151. [[CrossRef](#)]
39. Charon, V.; Proisy, M.; Bretaudeau, G.; Bruneau, B.; Pladys, P.; Beuchée, A.; Burnouf-Rose, G.; Ferré, J.-C.; Rozel, C. Early MRI in Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy Treated with Hypothermia: Prognostic Role at 2-Year Follow-Up. *Eur. J. Radiol.* **2016**, *85*, 1366–1374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lally, P.J.; Montaldo, P.; Oliveira, V.; Soe, A.; Swamy, R.; Bassett, P.; Mendoza, J.; Atreja, G.; Kariholu, U.; Pattnayak, S.; et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment of Brain Injury after Moderate Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Multicentre Cohort Study. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 35–45. [[CrossRef](#)]
41. Martinez-Biarge, M.; Bregant, T.; Wusthoff, C.J.; Chew, A.T.M.; Diez-Sebastian, J.; Rutherford, M.A.; Cowan, F.M. White Matter and Cortical Injury in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Antecedent Factors and 2-Year Outcome. *J. Pediatr.* **2012**, *161*, 799–807. [[CrossRef](#)]
42. Hunt, R.W.; Neil, J.J.; Coleman, L.T.; Kean, M.J.; Inder, T.E. Apparent Diffusion Coefficient in the Posterior Limb of the Internal Capsule Predicts Outcome After Perinatal Asphyxia. *Pediatrics* **2004**, *114*, 999–1003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Rutherford, M.A.; Pennock, J.M.; Counsell, S.J.; Mercuri, E.; Cowan, F.M.; Dubowitz, L.M.S.; Edwards, A.D. Abnormal Magnetic Resonance Signal in the Internal Capsule Predicts Poor Neurodevelopmental Outcome in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* **1998**, *102*, 323–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Ní Bhroin, M.; Kelly, L.; Sweetman, D.; Aslam, S.; O’Dea, M.I.; Hurley, T.; Slevin, M.; Murphy, J.; Byrne, A.T.; Colleran, G.; et al. Relationship Between MRI Scoring Systems and Neurodevelopmental Outcome at Two Years in Infants with Neonatal Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* **2022**, *126*, 35–42. [[CrossRef](#)]
45. Langeslag, J.F.; Groenendaal, F.; Roosendaal, S.D.; De Vries, L.S.; Onland, W.; Leeftang, M.M.G.; Groot, P.F.C.; Van Kaam, A.H.; De Haan, T.R.; on behalf of the PharmaCool Study Group. Outcome Prediction and Inter-Rater Comparison of Four Brain Magnetic Resonance Imaging Scoring Systems of Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* **2022**, *119*, 311–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Goergen, S.K.; Ang, H.; Wong, F.; Carse, E.A.; Charlton, M.; Evans, R.; Whiteley, G.; Clark, J.; Shipp, D.; Jolley, D.; et al. Early MRI in Term Infants with Perinatal Hypoxic–Ischaemic Brain Injury: Interobserver Agreement and MRI Predictors of Outcome at 2 Years. *Clin. Radiol.* **2014**, *69*, 72–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. The American Academy of Pediatrics. Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition. *Pediatrics* **2014**, *133*, e1482–e1488. [[CrossRef](#)]
48. Thayyil, S.; Chandrasekaran, M.; Taylor, A.; Bainbridge, A.; Cady, E.B.; Chong, W.K.K.; Murad, S.; Omar, R.Z.; Robertson, N.J. Cerebral Magnetic Resonance Biomarkers in Neonatal Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatrics* **2010**, *125*, e382–e395. [[CrossRef](#)]
49. Skranes, J.H.; Cowan, F.M.; Stiris, T.; Fugelseth, D.; Thoresen, M.; Server, A. Brain Imaging in Cooled Encephalopathic Neonates Does Not Differ between Four and 11 Days after Birth. *Acta Paediatr.* **2015**, *104*, 752–758. [[CrossRef](#)]
50. Wintermark, P.; Hansen, A.; Soul, J.; Labrecque, M.; Robertson, R.L.; Warfield, S.K. Early versus Late MRI in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2011**, *96*, F36–F44. [[CrossRef](#)]
51. Boudes, E.; Tan, X.; Saint-Martin, C.; Shevell, M.; Wintermark, P. MRI Obtained during versus after Hypothermia in Asphyxiated Newborns. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2015**, *100*, F238–F242. [[CrossRef](#)]
52. O’Kane, A.; Vezina, G.; Chang, T.; Bendush, N.; Ridore, M.; Gai, J.; Bost, J.; Glass, P.; Massaro, A.N. Early Versus Late Brain Magnetic Resonance Imaging after Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *J. Pediatr.* **2021**, *232*, 73–79.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Agut, T.; León, M.; Rebollo, M.; Muchart, J.; Arca, G.; Garcia-Alix, A. Early Identification of Brain Injury in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy at High Risk for Severe Impairments: Accuracy of MRI Performed in the First Days of Life. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Wintermark, P.; Labrecque, M.; Warfield, S.K.; DeHart, S.; Hansen, A. Can Induced Hypothermia Be Assured during Brain MRI in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy? *Pediatr. Radiol.* **2010**, *40*, 1950–1954. [[CrossRef](#)]
55. Wu, T.-W.; McLean, C.; Friedlich, P.; Grimm, J.; Bluml, S.; Seri, I. Maintenance of Whole-Body Therapeutic Hypothermia during Patient Transport and Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr. Radiol.* **2014**, *44*, 613–617. [[CrossRef](#)]
56. Laptook, A.R.; Shankaran, S.; Barnes, P.; Rollins, N.; Do, B.T.; Parikh, N.A.; Hamrick, S.; Hintz, S.R.; Tyson, J.E.; Bell, E.F.; et al. Limitations of Conventional Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Death or Disability Following Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in the Late Hypothermia Trial. *J. Pediatr.* **2021**, *230*, 106–111.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Barta, H.; Jermendy, A.; Kolossvary, M.; Kozak, L.R.; Lakatos, A.; Meder, U.; Szabo, M.; Rudas, G. Prognostic Value of Early, Conventional Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Cooled Asphyxiated Infants. *BMC Pediatr.* **2018**, *18*, 302. [[CrossRef](#)]
58. Barta, H.; Jermendy, A.; Kovacs, L.; Schiever, N.; Rudas, G.; Szabo, M. Predictive Performance and Metabolite Dynamics of Proton MR Spectroscopy in Neonatal Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. *Pediatr. Res.* **2022**, *91*, 581–589. [[CrossRef](#)]
59. Dibble, M.; O’Dea, M.I.; Hurley, T.; Byrne, A.; Colleran, G.; Molloy, E.J.; Bokde, A.L.W. Diffusion Tensor Imaging in Neonatal Encephalopathy: A Systematic Review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2020**, *105*, 480–488. [[CrossRef](#)]
60. Tusor, N.; Wusthoff, C.; Smee, N.; Merchant, N.; Arichi, T.; Allsop, J.M.; Cowan, F.M.; Azzopardi, D.; Edwards, A.D.; Counsell, S.J. Prediction of Neurodevelopmental Outcome after Hypoxic–Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia by Diffusion Tensor Imaging Analyzed Using Tract-Based Spatial Statistics. *Pediatr. Res.* **2012**, *72*, 63–69. [[CrossRef](#)]
61. Massaro, A.N.; Evangelou, I.; Fatemi, A.; Vezina, G.; Mccarter, R.; Glass, P.; Limperopoulos, C. White Matter Tract Integrity and Developmental Outcome in Newborn Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *Dev. Med. Child Neurol.* **2015**, *57*, 441–448. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Hemmen Sabir, für die hervorragende Betreuung und exzellente Unterstützung während der Anfertigung meiner Doktorarbeit. Aufgrund seines unermüdlichen Einsatzes während der Zeit konnte ich die Arbeit fertigstellen, dafür will ich mich zutiefst bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Peter Jahn, ohne dessen Hilfe und Unterstützung ich nicht die Gelegenheit erhalten hätte dieses Projekt überhaupt anzufangen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Eichhorn bedanken, der es mir ermöglichte für diese Arbeit mit der Kinderklinik Leverkusen zu kooperieren.

Ein weiteres Dankeschön für die Zusammenarbeit geht an das Institut für Radiologie des Klinikum Leverkusens.

Außerdem möchte ich mich bei all meinen Freunden und Kollegen bedanken, die mich auf dem Weg mit Rat und motivierenden Worten begleitet haben.

Nicht zuletzt bedanke ich mich ganz besonders bei meinen Eltern und meiner Schwester für ihre Geduld, Rücksichtnahme und liebevolle Unterstützung.