



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

TUM School of Medicine and Health

**Die langfristigen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Struktur des Hypothalamus und deren Rolle für die Entwicklung des Körpergewichtes**

**Tobias Ruzok**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Christian F. Sorg
2. Priv.-Doz. Dr. Holger Bronger
3. apl. Prof. Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss

Die Dissertation wurde am 10.01.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 14.03.2024 angenommen.

**Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in:**

Ruzok, T., Schmitz-Koep, B., Menegaux, A., Eves, R., Daamen, M., Boecker, H., Rieger-Fackeldey, E., Priller, J., Zimmer, C., Bartmann, P., Wolke, D., Sorg, C. & Hedderich, D. M. (2022).

**Lower hypothalamus subunit volumes link with impaired long-term body weight gain after preterm birth.**

*Frontiers in Endocrinology, 13:1057566.*

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1057566>

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abstract .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung: Frühgeburtlichkeit, Körperwachstumsverzögerung und Hypothalamus .....	1
1.1 Frühgeburtlichkeit .....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit .....	1
1.1.2 Einflussfaktoren auf die Frühgeburtlichkeit .....	2
1.1.3 Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Gehirnentwicklung .....	3
1.1.3.1 Mikroskopische Auswirkungen .....	3
1.1.3.2 Makroskopische, morphologische Auswirkungen auf die graue und weiße Substanz ...	4
1.1.4 Langfristige funktionelle Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit .....	5
1.2 Körperwachstumsverzögerung bei Frühgeburtlichkeit .....	6
1.2.1 Studien zum Ausmaß von Körperwachstumsverzögerungen bei Frühgeburtlichkeit .....	6
1.2.2 Einflussfaktoren auf das Körperwachstum bei Frühgeburtlichkeit .....	8
1.2.3 Metabolische und kardiovaskuläre Langzeitfolgen von Körperwachstumsverzögerungen ...	9
1.2.4 „Catch-up“ in wachstumsverzögerten Frühgeborenen und dessen Langzeitfolgen .....	10
1.3 Der Hypothalamus als Regulator von Körperwachstumsprozessen .....	11
1.3.1 Allgemeine Funktionsübersicht des Hypothalamus .....	12
1.3.2 Lage, Anatomie und Konnektivität des Hypothalamus .....	13
1.3.3 Die Kerne des Hypothalamus .....	14
1.3.3.1 Histologische Definition .....	14
1.3.3.2 Physiologische Entwicklung des Hypothalamus und seiner Kerne .....	16
1.3.3.2.1 Pränatale Entwicklung .....	17
1.3.3.2.2 Postnatale Entwicklung .....	18
1.3.3.3 Übersicht der Funktionen einzelner Kerne des Hypothalamus .....	20
1.3.3.4 Relevante Kerne für die Regulation des Körpergewichts .....	20
1.3.3.4.1 Tierexperimentelle Erkenntnisse .....	21
1.3.3.4.2 Humanstudien (klinisch, bildgebungsbasiert) .....	21
1.4 Bildgebung und Segmentierung des Hypothalamus .....	22
1.4.1 Herausforderungen der in-vivo Bildgebung des Hypothalamus .....	22
1.4.2 Ansätze zur Volumenbestimmung des Hypothalamus .....	23

1.4.2.1 Moderne Ansätze der (halb-)automatischen Segmentierung des Hypothalamus in strukturellen MRTs .....	23
1.4.2.1.1 Multi-Atlas und Bayesian Segmentation .....	23
1.4.2.1.2 Deep Neural Networks .....	24
1.4.2.2 Segmentierungsansätze und Parzellierungsstrategien des Hypothalamus aus der Literatur .....	26
2 Problemstellung und Hypothesen .....	28
3. Methodik .....	29
3.1 Probanden und Bayerische Entwicklungsstudie .....	29
3.2 Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW und INTI) und sozioökonomischer Status ....	30
3.3 Variablen mit Bezug zur Körpergewichtsentwicklung.....	32
3.3.1 Körpergewichtsmessung und z-Wert Transformation .....	32
3.3.2 SGA Status und Catch-up Wachstum .....	33
3.3.3 Analysen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien .....	34
3.4 MRT-Bildgebung .....	35
3.5 Segmentierung des Hypothalamus via Deep Convolutional Neural Network .....	36
3.6 Statistische Methoden und Analysen.....	39
3.6.1 Gruppenunterschiede und Korrelationsanalysen .....	39
3.6.2 Mediationsanalysen .....	40
3.6.3 Signifikanzlevel und Korrektur für multiples Testen .....	40
4. Ergebnisse.....	41
4.1 Demographische Charakterisierung und Körpergewichte der Teilnehmer .....	41
4.2 Validierung der Hypothalamusvolumen-Segmentierungsergebnisse.....	42
4.3 Hypothalamusvolumina, Frühgeburtlichkeit und Steigungen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien .....	45
4.3.1 Vergleich der adulten Hypothalamusvolumina in den VP/VLBW vs. FT Gruppen .....	45
4.3.2 Hypothalamusvolumina und Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit .....	46
4.3.3 Hypothalamusvolumina und Steigungen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien ....	50
4.4 Hypothalamusvolumina, adultes Körpergewicht und Mediationseffekte .....	52
4.5 Hypothalamusvolumina, Gewichtstatus bei Geburt, SGA und Catch-up.....	54
4.5.1 Hypothalamusvolumina und deren Zusammenhang mit Geburtsgewicht und SGA-Status	54
4.5.2 Hypothalamusvolumina und endpunktbezogenes Catch-up Wachstum.....	55
4.6 Hypothalamusvolumina und Clustering der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien .....	57
5 Diskussion .....	62
5.1 Verringerte Hypothalamusvolumina in VP/VLBW Erwachsenen und deren Zusammenhang mit Körpergewichtsentwicklungstrajektorien.....	62
5.2 Distinkte langfristige Körpergewichtsentwicklungstrajektorien und Volumina hypothalamischer Untereinheiten in VP/VLBW Erwachsenen.....	65

5.2.1 SGA Status, relativ vergrößerte Hypothalamusvolumina und veränderte Körpergewichtsentwicklungstrajektorien .....	65
5.2.2 Langfristiger Catch-up im Körpergewicht bei VP/VLBW Individuen und zugehöriger „volumetrischer Catch-up“ in den Hypothalamusvolumina .....	68
5.3 Methodologische Überlegungen, Stärken und Limitationen der Arbeit.....	69
6 Zusammenfassung und Ausblick .....	72
Literaturverzeichnis .....	74
Anhangsverzeichnis .....	95
Anhang .....	96
Danksagung .....	110

## Abstract

**Hintergrund:** Frühgeburtlichkeit ist mit einem erhöhten Risiko von Körpergewichtsentwicklungsverzögerungen bis ins Erwachsenenalter assoziiert, wobei letztere im weitesten Sinne als das Nichtausschöpfen des eigentlich erwartbaren Wachstumspotentials definiert werden. Obwohl bereits zahlreiche somatische bis umweltbedingte Faktoren und Mechanismen bekannt sind, welche kurz- und langfristige Körpergewichtsentwicklungsverzögerungen bei Frühgeburtlichkeit bedingen, so zum Beispiel endokrinologischer oder ernährungsbedingter Art, bleibt der Beitrag möglicher veränderter Regulationsprozesse des Körpergewichtes, welche über das ZNS und hier vor allem den Hypothalamus gesteuert werden, weiter unklar. Daraus ergeben sich die im Rahmen dieser Arbeit verfolgten Hypothesen: Erstens, dass die Volumina des gesamten Hypothalamus und insbesondere derjenigen hypothalamischen Kerne, welche Körpergewichtsentwicklungsprozesse steuern, durch die Frühgeburt reduziert sind und zweitens, dass diese Strukturveränderungen nach Frühgeburt mit Verzögerungen in der Gewichtsentwicklung bis ins Erwachsenenalter assoziiert sind.

**Methoden:** Die vorliegende Arbeit untersuchte 101 Erwachsene aus der Gruppe sehr früh (<32.te Schwangerschaftswoche, SSW) und/oder mit einem sehr geringen Körpergewicht (<1500g) geborener Individuen („very preterm“/ „very low birth weight“, VP/VLBW) und 110 Erwachsene aus der Gruppe der Reifgeborenen („full term“, FT,  $\geq 37$ .te SSW und  $\geq 1500$ g), welche im Rahmen der Bayerischen Entwicklungsstudie ausgewählt wurden. Methodische Grundlagen bildeten eine (Sub-)Segmentierung des Hypothalamus in T1-gewichteten MRT-Scans mittels Deep Convolutional Neural Network Algorithmus und Analysen longitudinaler Körpergewichtsentwicklungen zwischen Geburt und Erwachsenenalter.

**Ergebnisse:** Die Volumina des gesamten Hypothalamus und derjenigen Untereinheiten, die für die Regulation von Körpergewichtsentwicklungsprozessen relevant sind, waren in der VP/VLBW Erwachsenengruppe verringert und assoziiert mit Variablen der Frühgeburtlichkeit (z.B. SSW), dem Körpergewicht bei Geburt und im Erwachsenenalter und den Entwicklungstrajektorien des Körpergewichtes (d.h. deren Steigungen und den Trajektorien von Individuen, die klein bezogen auf das Reifealter (SGA) geboren wurden oder die ein langfristiges Catch-up Wachstum aufwiesen). In Bezug auf die Gewichtsentwicklung der VP/VLBW Individuen waren erhöhte hypothalamische Volumina, die sich vergleichbar zu denen Reifgeborener darstellten, insbesondere bei Untereinheiten, die den lateralen Hypothalamus umfassten, mit günstigen langfristigen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien verbunden.

**Conclusio:** Diese Ergebnisse zeigten, dass die Volumina von in Körpergewichtsentwicklungsprozessen involvierten hypothalamischen Untereinheiten nach Frühgeburt verringert und gleichzeitig mit langfristigen Körpergewichtsentwicklungsverzögerungen assoziiert sind. Die erhobenen Daten lassen charakteristische Entwicklungstrajektorien der hypothalamischen Kerne dieser Untereinheiten in VP/VLBW Individuen vermuten, assoziiert mit distinkten Entwicklungstrajektorien des Körpergewichtes bis ins Erwachsenenalter.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Überblick über Körperfunktionen, an denen der Hypothalamus schwerpunktmäßig beteiligt ist. ....	12
<b>Abbildung 2:</b> Anatomische Begrenzungen des Hypothalamus im sagittalen Schnitt. ....	13
<b>Abbildung 3:</b> Anatomische Lagebeziehung der Kerne des Hypothalamus.....	15
<b>Abbildung 4:</b> Parzellierung des Hypothalamus in Einzelkerne im Literaturvergleich .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Flussdiagramm zur Auswahl der MRT-Bilder für die Hypothalamussegmentierung .....	31
<b>Abbildung 6:</b> Segmentierung des Hypothalamus in Subsegmente und Zuordnung auf körperwachstumsrelevante hypothalamische Untereinheiten. ....	37
<b>Abbildung 7:</b> Kontrollanalyse zur Validierung der Ergebnisse des verwendeten Segmentierungsalgorithmus .....	43
<b>Abbildung 8:</b> Violinendiagramm zur Verteilung der Hypothalamusvolumina. ....	45
<b>Abbildung 9:</b> Hypothalamusvolumina, Frühgeburtlichkeit und Körpergewichts-entwicklungstrajektorien. ....	48
<b>Abbildung 10:</b> Die PVN.DM.LH <sup>+</sup> Untereinheit und das adulte Körpergewicht in der VP/VLBW Kohorte. ....	53
<b>Abbildung 11:</b> Hypothalamusvolumina, Geburtsgewicht und endpunktbezogenes Catch-up Wachstum.....	56
<b>Abbildung 12:</b> Erklärte Varianz der k-Means Clusteranalyse der Körpergewichts-entwicklungstrajektorien .....	58
<b>Abbildung 13:</b> Hypothalamusvolumina und Körpergewichts-entwicklungstrajektorien bis ins Erwachsenenalter. ....	60
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich der Hypothalamusvolumina zwischen den k-Means geclusterten Gruppen.....	61

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische Daten, TIV und Entwicklung des Körpergewichtes .....	41
<b>Tabelle 2:</b> Gruppen- und subgruppenbasierter Vergleich der Hypothalamusvolumina. ....	49
<b>Tabelle 3:</b> Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW, INTI). ....	50
<b>Tabelle 4:</b> Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und „delta Steigung“ der Entwicklungstrajektorien der individuellen Körpergewichte. ....	51
<b>Tabelle 5:</b> Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und dem adulten Körpergewicht. ....	52
<b>Tabelle 6:</b> Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und den z-Werten des Geburtsgewichts. ....	54



## Abkürzungsverzeichnis

AGA/LGA	Appropriate/Large for gestational age
BEST	Bayerische Entwicklungsstudie
FDR	False discovery rate
FOV	Field of view
FT	Full-term (reifgeboren)
HYP	Hypothalamus
INTI	Intensity of Neonatal Treatment Index
IUGR	Intrauterine growth restriction (Intrauterine Wachstumsretardierung)
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche bei Geburt
TE	Time to echo
TI	Time to inversion
TR	Time to repetition
VP/VLBW	Very preterm/ very low birth weight
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung: Frühgeburtlichkeit, Körperwachstumsverzögerung und Hypothalamus

Das folgende Kapitel soll anhand bisheriger Forschungsergebnisse aus der Literatur herausarbeiten, inwiefern ein Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, Körperwachstumsverzögerung, und der Funktion, Entwicklung und Morphologie des Hypothalamus besteht.

## 1.1 Frühgeburtlichkeit

Dieser Abschnitt stellt die Bedeutung der Frühgeburtlichkeit in den Vordergrund, sowohl hinsichtlich der Anzahl Betroffener, der Einflussfaktoren, als auch der gesundheitlichen Folgen.

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit

Die WHO definiert Frühgeburt als Lebendgeburt vor der vollendeten 37.ten Schwangerschaftswoche (SSW) (WHO, 1977). Daneben erfolgt noch eine detailliertere Untergliederung in sehr (28. te bis <32. te SSW; „very preterm“) und extrem (<28. te SSW; „extremely preterm“) frühgeborene Kinder (Blencowe et al., 2013), wobei die Abkürzung VP für „very preterm“ in dieser Arbeit zusammenfassend für alle Geburten vor der vollendeten 32. ten SSW vergeben werden soll. Unabhängig davon gibt es noch eine Gruppe Neugeborener mit sehr geringem Geburtsgewicht kleiner 1500 Gramm („very low birth weight“, VLBW), die größtenteils, aber nicht ausschließlich, mit der Gruppe der Frühgeborenen zusammenfällt und deswegen, vor allem unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Schwangerschaftswoche im Gegensatz zum Gewicht bei Geburt teilweise nicht genau erhoben werden kann, ein zweites zuverlässiges Hilfsmittel zur Identifikation potenzieller Frühgeborener oder Gruppen ähnlicher Risikoklassifikation darstellt (Pusdekar et al., 2020). Die VLBW Kohorte macht dabei ca. 10% aller Frühgeburten aus (Singer et al., 2021). Sowohl die über die Schwangerschaftswoche definierten sehr frühgeborenen Individuen als auch diejenigen mit sehr geringem Geburtsgewicht werden im Rahmen dieser Arbeit zusammen als eine Risikogruppe betrachtet (vgl. Abschnitt 3.1).

Hinsichtlich der Epidemiologie der Frühgeburt sei gesagt, dass es sich hierbei um ein gewichtiges gesundheitliches Phänomen handelt, mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 11% im

Jahre 2014 (Europa: 8,7%), was einer absoluten Zahl von ungefähr 15 Millionen Lebendgeburten entspricht (Chawanpaiboon et al., 2019). Der Großteil dieser Frühgeburten ereignete sich in Entwicklungsländern, allerdings entfielen auch ca. 1,2 Millionen Fälle (in 2010) auf die Industriestaaten (Blencowe et al., 2013) mit einem oftmals sehr fortschrittlichen Gesundheitssystem. Bezieht man sich auf die Verteilung der Frühgeborenen mit Fokus auf das Gestationsalter, so fielen für das Jahr 2014 in Europa ca. 16% aller Frühgeborenen unter die Grenze der 32.ten Schwangerschaftswoche bei Geburt (Chawanpaiboon et al., 2019) und galten damit als Teil der Hochstrisikogruppe unter den Frühgeborenen.

### **1.1.2 Einflussfaktoren auf die Frühgeburtlichkeit**

Die Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtlichkeit sind vielfältig und können grundsätzlich in diejenigen für eine spontane und diejenigen für eine durch Medikamente oder einen Kaiserschnitt induzierte Frühgeburt unterschieden werden (WHO, 2012). Für eine spontane Frühgeburt spielen unter anderem das Alter der Mutter, das Intervall zur letzten Schwangerschaft, das Vorliegen von Mehrlingsschwangerschaften (z.B. im Rahmen der Reproduktionsmedizin), Infektionen (z.B. Syphilis oder HIV), chronische Komorbiditäten der Mutter (z.B. Diabetes, Bluthochdruck, Asthma), deren Ernährung (z.B. Unterernährung, Übergewicht), Rauchen und Alkoholkonsum, der psychische Zustand der Mutter (z.B. Depression oder Stress), ein niedriger sozioökonomischer Status und genetische Faktoren (z.B. familiäre Vorgeschichte) eine Rolle (Blencowe et al., 2013; Goldenberg et al., 2008; McDonald et al., 2010; Slattery & Morrison, 2002; WHO, 2012). Bei einer induzierten Frühgeburt können die Gründe bei der Mutter oder beim Fötus liegen, wobei Präeklampsie, Plazentalösung, fötaler Distress vor und während der Geburt oder eine intrauterine Wachstumsretardierung (vgl. Abschnitt 1.2.2) als Beispiele zu nennen sind (Ananth & Vintzileos, 2006; Blencowe et al., 2013). Jedoch sind in 50% der Fälle von Frühgeburtlichkeit deren spezifische Ursachen weiter unklar (Muglia & Katz, 2010).

Durch die vielen Einflussfaktoren wird die Komplexität des Phänomens ‚Frühgeburtlichkeit‘ als Syndrom (Romero R. et al., 2006) deutlich.

### **1.1.3 Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit auf die Gehirnentwicklung**

Die 23.te bis 24.te Schwangerschaftswoche gilt heutzutage als Grenze der Lebensfähigkeit Frühgeborener (Singer et al., 2021). Gleichzeitig sind Herz und Lunge je nach Gestationsalter des Frühgeborenen nur unzureichend entwickelt, wodurch es zu hypoxischen und ischämischen Phasen nach Geburt kommen kann (Deng, 2010), welche sich auch auf die Gehirnentwicklung auswirken. Obwohl mit der Grenze zur Lebensfähigkeit die neuronale Entwicklung und Migration in vielen Hirnarealen bereits abgeschlossen bzw. weit fortgeschritten ist (Raybaud et al., 2013), sind weitere Prozesse, wie zum Beispiel die Konnektivitätsentwicklung zwischen einzelnen Arealen (kortiko-subkortikal, thalamo-kortikal und kortiko-kortikal), oder Faltung und Differenzierung der Großhirnrinde, noch in vollem Gange (Garcia et al., 2018; Raybaud et al., 2013).

#### **1.1.3.1 Mikroskopische Auswirkungen**

Im Rahmen der Gehirnentwicklung sind einzelne Zelltypen und die durch sie gesteuerten Prozesse besonders anfällig für die soeben geschilderten Vorgänge von Hypoxie und Ischämie. Dabei handelt es sich zum Beispiel um sogenannte pre-Oligodendrozyten (pre-OLs), das sind Gliazellen, welche aus Vorgängerzellen der Oligodendrozyten gebildet werden und für die axonale Myelinscheidenbildung zuständig sind (Volpe, 2019). Letzterer Vorgang wird ab ca. Gestationswoche 30 aktiviert und trägt wesentlich zur Funktionsfähigkeit und Differenzierung der Axone und damit der Entwicklung des Kortex bei (Back et al., 2002; Volpe, 2019). Hypoxisch-ischämische Vorgänge führen allerdings zu Apoptose, Neuroinflammation und Excitotoxizität bei den pre-Oligodendrozyten, welche besonders empfänglich für oxidativen Stress und freie Radikale sind (Deng, 2010; Ness et al., 2001; Salmaso et al., 2014). Excitotoxizität bezeichnet dabei die neuronale Schädigung durch einen Überschuss exzitatorischer Moleküle wie Glutamat (Burd et al., 2016). Auch wenn sich die Oligodendrozyten teilweise regenerieren können, kommt es insgesamt zu einer Reifungsstörung dieser Zellreihe, weg von ausgebildeten, myelinisierenden Oligodendrozyten und damit auch hin zu einer Wachstums- und Funktionsstörung der Axone (Salmaso et al., 2014; Segovia et al., 2008; Volpe, 2009). Aktivierte Mikrogliazellen und reaktive Astrozyten tragen zusätzlich zu dieser Reifungsstörung bei

(Reemst et al., 2016; Volpe, 2019). Neben pre-Oligodendrozyten zeigen auch sogenannte Subplate Neurone (SPNs) eine ähnliche Anfälligkeit gegenüber hypoxisch-ischämischen Vorgängen (Deng, 2010; McClendon et al., 2017). Die SPNs stellen eine vorübergehende, bis zur programmierten Apoptose bestehende Population von Neuronen zwischen der Schwangerschaftswoche 20 und 36 bis 40 dar und dienen hauptsächlich der Entwicklung der kortikalen Platte und Bildung der kortikalen Schichtung und Konnektivität, indem sie als synaptische „An-dockstelle“ für aus dem Thalamus (thalamo-kortikal) und aus anderen kortikalen (kortiko-kortikal) Gebieten aufsteigende Afferenzen dienen, welche bisher kein neuronales, kortikales Zielsegment haben, da sich die jeweiligen Zielsegmente zu diesem Zeitpunkt noch nicht entwickelt haben (Deng, 2010; Luhmann et al., 2018; Volpe, 2009, 2019). Insbesondere unterstützen SPNs auch bei der Herstellung von Konnektivitäten zwischen Kortex und subkortikalen Regionen (Hoerder-Suabedissen & Molnár, 2015; Luhmann et al., 2018; Volpe, 2019). Demnach haben Reifungsstörungen oder Degenerationen von SPNs direkte retrograde und antero-grade Auswirkungen auf z.B. Thalamus oder Kortex (Volpe, 2019) und potenziell subkortikale Strukturen.

Schlussendlich kann es durch Frühgeburt auch zu einer Verletzung GABAerger Interneurone und einer Hemmung axonaler Wachstumsvorgänge kommen (Volpe, 2009, 2019).

### **1.1.3.2 Makroskopische, morphologische Auswirkungen auf die graue und weiße Substanz**

Als Folge der soeben beschriebenen mikroskopischen Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit auf die Gehirnentwicklung kann es daraus zu makroskopischen Auswirkungen in der Form von (in der Regel) verringerten Hirnvolumina einzelner Regionen grauer und weißer Substanz kommen und das trotz Berücksichtigung der durchschnittlich sowieso verkleinerten Hirnvolumina bei Frühgeborenen (Nosarti et al., 2002).

Volumenunterschiede in der Hirnsubstanz werden entsprechend unterschiedlicher Theorien einerseits durch direkte Neuronenverluste als primärer Schaden erklärt, einschließlich retrograder Degeneration nach Funktionsverlust, andererseits sekundär durch die im letzten Kapitel beschriebene Reifungsstörung der Neurone (Molnár & Rutherford, 2013) nach Schädigung angrenzender Zelltypen. Bisher wurde angenommen, dass sekundäre Reifungsstörungen, auch der grauen Substanz, einer primären Verletzung der weißen Substanz folgen („ence-

phalopathy of prematurity“, (Volpe, 2009)), wohingegen neuere Studien die Vermutung bekräftigen, dass Reifungsstörungen bereits ohne eine derartige Verletzung und damit primär auftreten können (Volpe, 2009, 2019).

Neben einer allgemeinen Volumenreduktion der weißen und grauen Substanz (Bjaland et al., 2014; Giménez et al., 2006; Kieviet et al., 2012; Nagy et al., 2009; Schmitz-Koep, Haller et al., 2021; Taylor et al., 2011) konnten Studien insbesondere auch für die einzelnen subkortikalen Strukturen eine langanhaltende Volumenreduktion bei frühgeborenen Neugeborenen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen feststellen, wobei der Hypothalamus hierbei bisher nicht explizit betrachtet wurde. Hirnregionen im Fokus waren dagegen zum Beispiel die Kerne des Thalamus, des Hippocampus und der Amygdala, die Basalganglien und das basale Vorderhirn, wie auch das Volumen der grauen Substanz als Ganzes (Ball et al., 2012; Grothe et al., 2017; Hedderich et al., 2020; Karolis et al., 2017; Kieviet et al., 2012; Loh et al., 2020; Meng et al., 2016; Nosarti et al., 2014; Pascoe et al., 2019; Schmitz-Koep, Zimmermann et al., 2021; Srinivasan et al., 2007).

### **1.1.4 Langfristige funktionelle Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit**

Die langfristigen funktionellen Auswirkungen der Frühgeburtlichkeit sind, genauso wie die Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung, hochgradig individuell und unterliegen einer großen Spannbreite, wobei sie bereits direkt nach der Geburt ersichtlich sein können, sich jedoch auch erst im Verlauf der Entwicklung bis ins Erwachsenenalter ausbilden können. Ihre Ausprägungsdimensionen liegen im körperlichen, neuro-kognitiven oder verhaltensbezogenen/ sozio-emotionalen Bereich (Singer et al., 2021). In Bezug auf die körperliche Dimension kann es bereits ab Geburt zu einschneidenden Bewegungs- und Koordinationsstörungen kommen (Luu et al., 2017), in der weiteren Entwicklung dann auch zu metabolischen, renalen oder kardiovaskulären Störungen, so zum Beispiel zu Bluthochdruck, chronischen Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus (Abitbol & Rodriguez, 2012; Chehade et al., 2018; Markopoulou et al., 2019; Nuyt et al., 2017). Schlussendlich sind auch Körperwachstumsverzögerungen bis ins Erwachsenenalter möglich (Euser et al., 2008; Saigal et al., 2006), auf welche sich der nächste Abschnitt fokussieren wird. In Bezug auf die neuro-kognitive Dimension fällt zum Beispiel ein signifikant verringerter Intelligenzquotient nach Frühgeburt ins Gewicht (Breeman et al., 2015; Eves et al., 2021; Pascal et al., 2018; Twilhaar et al., 2018), genauso wie eine erhöhte

Wahrscheinlichkeit psychiatrische Auffälligkeiten zu entwickeln, so zum Beispiel Depressionen, ADHS, Autismus oder eine vermeidend-selbstunsichere Persönlichkeitsstörung (S. Johnson & Wolke, 2013; Ream & Lehwald, 2018). Zuletzt kann in Bezug auf die verhaltensbezogene bzw. sozio-emotionale Komponente ein verstärkt internalisierendes und introvertiertes Verhalten bei weniger romantischen oder freundschaftlichen Beziehungen zu Tage treten (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Wolke et al., 2019).

## **1.2 Körperwachstumsverzögerung bei Frühgeburtlichkeit**

Das folgende Kapitel will insbesondere auf die für diese Arbeit zentrale Auswirkung von Frühgeburtlichkeit auf das Körperwachstum eingehen.

### **1.2.1 Studien zum Ausmaß von Körperwachstumsverzögerungen bei Frühgeburtlichkeit**

Betrachtet man den Verlauf der Körperwachstumsgeschwindigkeit des Menschen über seine Lebensspanne (Tanner et al., 1966), so ist die fetale, intrauterine Wachstumsgeschwindigkeit die höchste (Olbertz et al., 2019). Frühgeburtlichkeit stellt einen starken Einschnitt in diesen Prozess dar (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017). Man spricht von IUGR (intrauteriner Wachstumsretardierung, „intrauterine growth restriction“), wobei es sich um eine klinische Definition handelt (Aditya et al., 2016), bei welcher der Fötus intrauterin sein normales Wachstumspotential auf Grund eines pathologischen Prozesses nicht ausschöpfen kann (Resnik, 2002; Saenger et al., 2007; Sharma et al., 2016). Die IUGR stellt gleichzeitig einen Risikofaktor sowohl für Frühgeburt (Gilbert & Danielsen, 2003) als auch ein sehr niedriges Geburtsgewicht (Miller et al., 2016; C. de Wit et al., 2013) dar.

Studien zufolge sehen sich Frühgeborene, neben dem erhöhten Risiko des Auftretens von IUGR und den damit verbundenen Verzögerungen im Körperwachstum, mit weiteren Umständen konfrontiert, die ihr Körperwachstum bis ins Erwachsenenalter einschränken, wobei diese im Anschluss definiert werden sollen. Dazu gehören das erhöhte Risiko einen postnatalen Wachstumseinbruch zu erfahren (extrauterine Wachstumsretardierung, „extrauterine growth restriction“, EUGR) (Clark et al., 2003; N. E. Embleton et al., 2001; Ruth, 2008; Schehr & Johnson, 2017), ein Risiko, welches wiederum bei Zustand nach IUGR oder Geburt mit einem zu geringen Geburtsgewicht in Bezug auf das Gestationsalter („small for gestational age“, SGA)

erhöht ist (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017; S. M. Lee et al., 2018; Ruth, 2008). Außerdem zeigen Frühgeborene Unterschiede in der Körperwachstumsentwicklung und -geschwindigkeit im Kleinkindalter, in der Kindheit und Jugend. Sie entwickeln damit schlussendlich bis ins Erwachsenenalter eine zu kleine Körperstatur, insbesondere ein zu geringes Körpergewicht im Vergleich zu den reifgeborenen Kontrollen (Euser et al., 2008; Finken et al., 2017; Ford et al., 2000; Geisler et al., 2021; Hack et al., 2003).

Geht man auf einzelne der soeben genannten Fachbegriffe näher ein, so ist eine Geburt als „SGA“ dabei definiert als ein relatives Geburtsgewicht unterhalb der 10.ten Perzentile des jeweiligen Körperwachstumsparameters (Körperhöhe, Körpergewicht, BMI; vgl. Abschnitt 3.3) (Eves et al., 2020; Onis & Habicht, 1996; WHO, 1995). „EUGR“ ist definiert als der Anteil von Frühgeborenen unterhalb der 10.ten Perzentile des jeweiligen Körperwachstumsparameters bezogen auf das postmenstruelle Alter bei Entlassung aus dem Krankenhaus (S. M. Lee et al., 2018).

Diese soeben definierten Umstände, mit denen Frühgeborene in ihrem Körperwachstum konfrontiert sein können, sollen im Rahmen dieser Arbeit unter dem Begriff der ‚langfristigen Körperwachstumsverzögerung‘ (oder bei Fokus auf das Körpergewicht als ‚langfristige Körpergewichtsentwicklungsverzögerung‘) zusammengefasst werden, allgemein definiert als das Scheitern im Erreichen des Wachstumspotentials, welches für ein Durchschnittsindividuum der jeweiligen Altersklasse erwartet werden würde. Der Begriff orientiert sich dabei an der Verwendung ähnlicher Begriffe in der englischsprachigen Fachliteratur, wie “poor longitudinal growth” (Möllers et al., 2021), “poor long-term growth” (Schehr & Johnson, 2017) oder “compromised final stature” (Finken et al., 2017).

All jene Umstände werden von der Tatsache begleitet, dass Frühgeburtlichkeit einen verändernden Einfluss auf die hormonelle Regulation der Körperwachstumsprozesse hat, zum Beispiel über die für Gewichts- und Appetitregulationsprozesse entscheidenden metabolischen Hormone Ghrelin, Leptin und IGF-1 (Darendeliler et al., 2008; Griffin, 2015; Kajantie, 2003). Faktoren, die das Körperwachstum bei Frühgeburtlichkeit weiter beeinflussen, finden sich darüber hinaus im nächsten Abschnitt 1.2.2.

Die moderne neonatale Behandlung Frühgeborener hat sich seit den 1980er/1990er Jahren gleichzeitig deutlich weiterentwickelt, mit z.B. routinierter pränataler Verabreichung von Steroiden und der Gabe von Surfactant, einer Verbesserung der Akutversorgung, gefolgt von optimierten Ernährungsschemata (Geisler et al., 2021; Rochow et al., 2012; Senterre & Rigo,



2012; Vasu & Modi, 2007; Wittwer & Hascoët, 2020), Empfehlungen zur Reduzierung von Stress im Rahmen der Krankenhausaufenthalte (Lammertink et al., 2020) und einer Wachstumsoptimierung durch z.B. der Gabe von Wachstumshormonen (Dahlgren & Wikland, 2005). Dadurch konnten Frühgeborene ihren anfänglich postnatalen Wachstumsrückstand (Clark et al., 2003; N. E. Embleton et al., 2001; Ruth, 2008) in Bezug auf die Körperhöhe bis zum Kindesalter gegenüber Reifgeborenen entsprechend jüngsten Studien größtenteils aufholen, wobei es in Bezug auf das Körpergewicht und den BMI auch weiterhin noch signifikante Unterschiede gibt (Geisler et al., 2021). Hier scheinen also die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des Körperwachstumsrückstandes in seiner Gänze noch nicht vollständig verstanden zu sein.

Trotz des postnatalen Körperwachstumseinbruches (EUGR) gelang es in einer Studie jedoch mit 80% auch einem Großteil der Frühgeborenen in Bezug auf das Körpergewicht bis zum Alter von 3 Jahren zu der Reifgeborenenkohorte aufzuschließen (Monset-Couchard & Bethmann, 2000), was in diesem Zeitraum aus pädiatrischer Sicht als früher „Catch-up“ in Bezug auf das Körpergewicht bezeichnet wird (vgl. Abschnitt 1.2.4). Der restliche Anteil der Frühgeborenen behält allerdings oftmals sein signifikant erniedrigtes Körpergewicht bis ins Erwachsenenalter (Ford et al., 2000; Hack et al., 2003; Saenger et al., 2007; Trebar et al., 2007). Es gibt jedoch auch Studien, die keinen Unterschied mehr im Körpergewicht zwischen VP oder VLBW -Kohorten und Reifgeborenen im Erwachsenenalter feststellen konnten (Doyle et al., 2004; Eide et al., 2005).

### **1.2.2 Einflussfaktoren auf das Körperwachstum bei Frühgeburtlichkeit**

Die einzelnen Faktoren und Mechanismen, welche das Körperwachstum bis ins Erwachsenenalter beeinflussen, sind höchst variabel und komplex und können auf diese Körperentwicklung prä-, peri- und postnatal wirken. Sie beinhalten parenterale (z.B. maternale Körpergröße und Ernährungsverhalten), genetische (z.B. Sequenzvariationen im Wachstumshormon- oder Glukokortikoidrezeptorgen), endokrinologische bzw. metabolische (z.B. Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und Spiegeländerungen von IGF-1 & 2, Wachstumshormon, Insulin, Leptin, Ghrelin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Glukokortikoiden und Schilddrüsenhormonen) und umweltbezogene (z.B. sozioökonomischer Status) Elemente, die Art, den Zugangsweg und den Umfang der Ernährung und den Grad an Komorbiditäten (z.B. chronische

Atemwegserkrankungen) und Stress (z.B. durch die Behandlung und Umgebung auf der Intensivstation) (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017; Euser et al., 2008; Finken et al., 2007; Finken et al., 2017; S. M. Lee et al., 2018; Möllers et al., 2021; Robson et al., 2002; Saenger et al., 2007; Schreiner et al., 2007; Senterre & Rigo, 2012; Steyn et al., 2016; Vinall et al., 2013). Speziell pränatal hat zum Beispiel die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) einen Einfluss auf das spätere Körperwachstum (vgl. Abschnitt 1.2.1). Risikofaktoren für die IUGR sind wiederum auf maternale, plazentare, fötale und genetische Ursprünge zurückzuführen, wobei für eine detailliertere Auflistung auf die Fachliteratur verwiesen sei (Bryan & Hindmarsh, 2006; Sharma et al., 2016).

Auch eine Geburt als SGA ist assoziiert mit Körperwachstumsverzögerungen (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017; Olbertz et al., 2019; Saenger et al., 2007) und deren adversen Folgen bis ins Erwachsenenalter, wohingegen wiederum eine Fülle von Einflussfaktoren darüber entscheidet, ob Individuen als SGA geboren werden (Finken et al., 2018). Auf die adversen Folgen bei Körperwachstumsverzögerungen soll der nächste Abschnitt genauer eingehen.

### **1.2.3 Metabolische und kardiovaskuläre Langzeitfolgen von Körperwachstumsverzögerungen**

Sollte das Körperwachstum unter dem Einfluss von Frühgeburtlichkeit und den soeben geschilderten Einflussfaktoren postnatal (bei z.B. vorhandenem Protein- oder Energiedefizit) oder bereits intrauterin verzögert oder gehemmt sein, ist dies mit negativen Langzeitfolgen metabolischer und kardiovaskulärer Art für das Kleinkind verbunden. Dabei ist insbesondere das Risiko für ein späteres metabolisches Syndrom erhöht, bestehend aus Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und einer gestörten Glukosetoleranz bis hin zum Diabetes mellitus Typ-1 (Lapillonne & Griffin, 2013; Ong et al., 2015; Ordóñez-Díaz et al., 2020; Ruth, 2008). Der Grund hierfür könnte unter anderem an dem Umstand liegen, dass Frühgeborene (alterskorrigiert) im Vergleich mit Reifgeborenen trotz geringerem Körpergewicht einen höheren Fettanteil und eine höhere absolute Körperfettmasse aufweisen (Al-Theyab et al., 2019; M. J. Johnson et al., 2012; Möllers et al., 2021), welche dann wiederum mit den negativen Langzeitfolgen assoziiert sind (Algotar et al., 2018). Innerhalb der Frühgeborenenengruppe gibt es Studien, die den Fettmasseanteil negativ korreliert mit der Schwangerschaftswoche bei Geburt sehen (Bruckner et al., 2020).

Daneben wird eine intrauterine Wachstumsverzögerung speziell durch Unterernährung und damit einem zu geringen Geburtsgewicht zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit in Verbindung gebracht, all dies mit der Hypothese, dass die IUGR den Metabolismus und die Regulationsfunktionen des Körpers nachhaltig verändern würde, insbesondere deshalb, weil der Körper nach einem anfänglichen Anpassungsmechanismus („Energiegewinn durch Körperwachstumsverzicht“) mit einem später dann normalen Substratangebot nicht mehr zurecht kommt und dieses als Überangebot wahrnimmt (fetale Programmierung) (Barker, 2007; Hales & Barker, 2001; Leon et al., 1998; Louise et al., 2012; Singer, 2012). Ein schnelles Aufholwachstum bezogen auf das Körpergewicht Frühgeborener („Catch-up“, vgl. Abschnitt 1.2.4) ist demnach, entgegen der ursprünglich vorherrschenden Meinung, durchaus kritisch zu hinterfragen (Singer, 2012). IUGR und verringertes Geburtsgewicht werden, genauso wie Frühgeburtlichkeit an sich, außerdem z.B. mit epigenetischen Veränderungen, Entzündungsprozessen (z.B. über Zytokine) und Endothelaktivierung assoziiert, was das kardiometabolische Risikoprofil ebenfalls erklären könnte (Kopec et al., 2017; Lausten-Thomsen et al., 2014; Ordóñez-Díaz et al., 2020; Pellanda et al., 2009).

Allerdings ist auch eine Geburt als SGA mit einer darauf folgenden frühen postnatalen Wachstumsverzögerung mit einem erhöhten Risiko für die soeben beschriebenen langfristigen adversen metabolischen und kardiovaskulären Folgen assoziiert (Grissom & Reyes, 2013; S. M. Lee et al., 2018; Meas et al., 2010; Monset-Couchard et al., 2004; Saenger et al., 2007). Entsprechende Erklärungsmodelle hierzu finden sich unter (Finken et al., 2018).

### **1.2.4 „Catch-up“ in wachstumsverzögerten Frühgeborenen und dessen Langzeitfolgen**

Neben Körperwachstumsverzögerungen und zu geringen Geburtsgewichten tragen dagegen auch überdurchschnittlich erhöhte postnatale Wachstumsraten Frühgeborener im Vergleich zu Reifgeborenen innerhalb der ersten zwei bis drei Lebensjahre, welche zu einer (nicht vollständigen) Annäherung der Wachstumsparameter Körpergewicht (80% der Individuen), Körperhöhe und BMI an diejenigen Reifgeborener führen („Catch-up“ Wachstum) (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017; Toftlund et al., 2018; C. de Wit et al., 2013; J.-M. Wit & Boersma, 2002), ebenfalls zu dem im letzten Abschnitt beschriebenen kardiometabolischen Risikoprofil bei (N. D. Embleton & Skeath, 2015; Kerkhof et al., 2012; Louise et al., 2012). Als Ursache wird

wiederum, neben der fetalen Programmierung, eine weitere Erhöhung des viszeralen und hepatischen Fettanteils, gefolgt von Entzündungsprozessen und der Ausbildung einer Insulinresistenz angenommen (Greer, 2007; Nuyt et al., 2017; Rolfe et al., 2010). Das höchste Risiko unter den Frühgeborenen haben dabei diejenigen Individuen, die als SGA geboren werden, da diese relativ zu ihrem geringen Ausgangsgewicht die höchsten Körperwachstumsraten durch zu intensiv geförderten Catch-up in sehr kurzer Zeit erfahren können (Barker et al., 2002; Bruckner et al., 2020; Finken et al., 2018; Ibáñez et al., 2008; Meas et al., 2010; Saenger et al., 2007).

Allerdings wird man sich auch immer mehr des Einflusses von Phasen erhöhter Wachstumsgeschwindigkeiten in der späteren Kindheit und Pubertät auf das beschriebene kardiometabolische Risikoprofil bewusst (Fewtrell et al., 2000; Lapillonne & Griffin, 2013).

Dagegen haben SGA Frühgeborene, die innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre kein Catch-up Wachstum im Körpergewicht zeigen, ein fünffach erhöhtes relatives Risiko auch im Alter von 18 Jahren noch eine zu leichte Statur aufzuweisen, in der zitierten Studie definiert als ein zu geringes Gewicht mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert aller Individuen entfernt (Albertsson-Wikland & Karlberg, 1997). Derartige SGA Frühgeborene weisen im Kindesalter darüber hinaus zusätzlich veränderte endokrinologische Profile (z.B. Glukokortikoide, IGF-1) im Vergleich zu ihren Vergleichsindividuen mit Catch-up Wachstum auf (Cianfarani et al., 2006; Saenger et al., 2007). Ein fehlender kurzfristiger Catch-up geht außerdem, insbesondere bei Geburt als SGA, mit einer verzögerten neurokognitiven Entwicklung einher (Lundgren et al., 2001; Ruys et al., 2019).

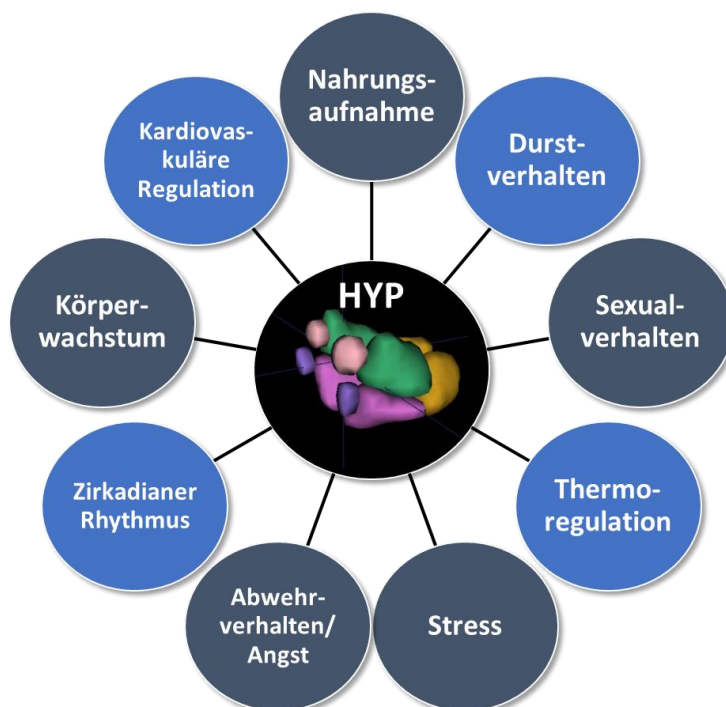
### **1.3 Der Hypothalamus als Regulator von Körperwachstumsprozessen**

Der letzte Abschnitt konnte zeigen, dass die Einflussfaktoren auf das Körperwachstum, insbesondere bezogen auf die Entwicklung des Körpergewichts, vielfältig und komplex sind. Allerdings wurde bisher noch nicht der Frage nachgegangen, inwiefern auch Veränderungen im ZNS Frühgeborener, welches das Körperwachstum schwerpunktmäßig reguliert, an langfristigen Körperwachstumsverzögerungen beteiligt sind. Es ist dabei bekannt, dass der Hypothalamus und dessen Kerne eine zentrale Instanz dieser Regulation darstellen (Bluet-Pajot et al., 1998; Rui, 2013; Swaab, 2003-2004).

Das folgende Kapitel soll einen Überblick über den Hypothalamus, seine Anatomie, Entwicklung und Funktion geben und damit als Grundlage für den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Einfluss von Frühgeburtlichkeit auf eben jenen Hypothalamus und die mit ihm potenziell verbundenen, langfristigen Körperwachstumsverzögerungen dienen.

### 1.3.1 Allgemeine Funktionsübersicht des Hypothalamus

Neben der Regulation des Körperwachstums, des Appetits und der Nahrungsaufnahme ist der Hypothalamus für eine ganzen Reihe lebenswichtiger Funktionen neuroendokriner, autonomer, emotional-verhaltensorientierter oder somatomotorischer Art verantwortlich (Hahn et al., 2019; Swanson, 2000), wobei die wichtigsten (Brooks, 1988; Calhoun & Tye, 2015; Nieuwenhuys et al., 2008; Swaab, 2003-2004) in Abbildung 1 überblicksartig veranschaulicht werden. Eine Vertiefung dieser Funktionen unter Bezugnahme auf die dafür verantwortlichen hypothalamischen Kerne findet sich in den Abschnitten 1.3.3.3 und 1.3.3.4.

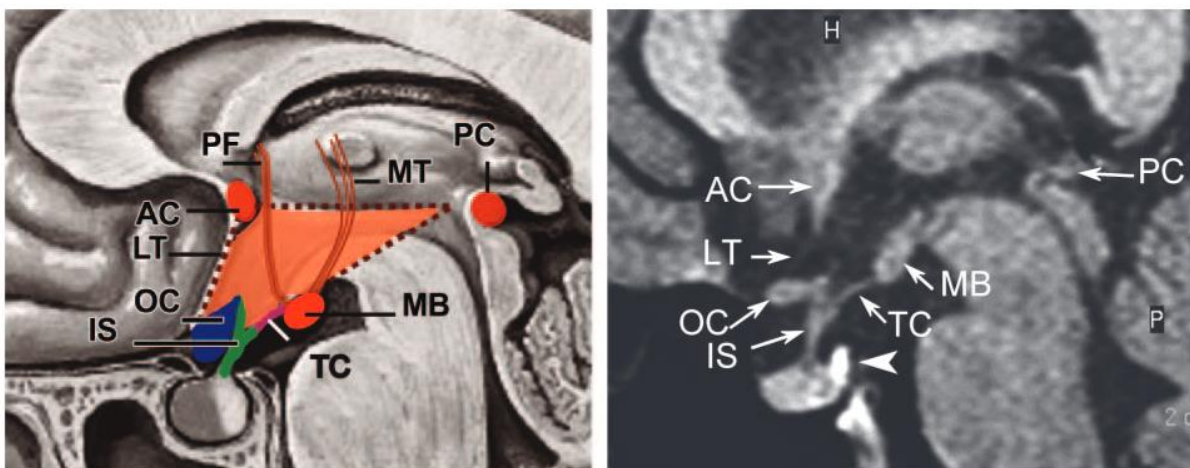


**Abbildung 1:** Überblick über Körperfunktionen, an denen der Hypothalamus schwerpunktmäßig beteiligt ist.

### 1.3.2 Lage, Anatomie und Konnektivität des Hypothalamus

Der Hypothalamus befindet sich ventral des Thalamus und umschließt den basalen Teil des dritten Ventrikels (Makris et al., 2013).

Seine Begrenzungen ergeben sich aus einer sagittalen Perspektive betrachtet (Abb. 2) dorsal durch eine gedachte Verbindungslinie zwischen Commissura anterior (AC) und posterior (PC), rostral begrenzt von der Lamina terminalis (LT), welche sich zwischen der Commissura anterior (AC) und dem Chiasma opticum (OC) befindet, kaudal begrenzt von der gedachten Verbindungslinie von Commissura posterior (PC) mit den Corpora mammillaria (MB) und nach ventral abschließend mit den aneinander liegenden Strukturen der Corpora mammillaria (MB), dem Tuber cinereum (TC) und dem Hypophysenstiel (IS, „infundibular stalk“), welcher dann wiederum an das Chiasma opticum (OC) heranreicht (Donkelaar & Hori, 2020; Saleem et al., 2007).



**Abbildung 2:** Anatomische Begrenzungen des Hypothalamus im sagittalen Schnitt.

Anmerkungen: **(links)** Zeichnung einer sagittalen Ansicht auf den Hypothalamus mit den begrenzenden Strukturen Commissura anterior (AC), Commissura posterior (PC), Lamina terminalis (LT), Chiasma opticum (OC), Corpora mammillaria (MB), Tuber cinereum (TC), Hypophysenstiel (IS). Dargestellte Nervenfaserbündel: Fasciculus mamillothalamicus (MT), postkommissurale Fornix (PF). **(rechts)** Sagittaler Ausschnitt eines T1-gewichteten Hirn-MRTs mit Darstellung der Begrenzungsstrukturen des Hypothalamus (vgl. Beschriftung Bild links); Pfeilspitze: Hypophysenhinterlappen (nicht weiter relevant für diese Arbeit).

Die Abbildung wurde Saleem et al. (2007, S. 1088) entnommen.

Die laterale Begrenzung des Hypothalamus (koronale Ansicht) wird unter anderem über die Strukturen des Nucleus subthalamicus, der Substantia nigra, Zona incerta und des Nucleus ruber gebildet (Neudorfer et al., 2020). Eine noch detailliertere Spezifizierung der Abgrenzung

des Hypothalamus findet sich z.B. in Donkelaar und Hori (2020), Goldstein et al. (2007), Makris et al. (2013) und auch grafisch unter Nieuwenhuys et al. (2008).

Zur Wahrnehmung seiner vielfältigen Funktionen besitzt der Hypothalamus umfangreiche Konnektivitäten unter anderem zu zerebralen und diencephalen Hirnstrukturen, dem limbischen System, dem Hirnstamm und der Hypophyse (Hall & Hall, 2021). Eine Auflistung und Vertiefung der Efferenzen und Afferenzen des Hypothalamus, welche nicht im Fokus dieser Arbeit stehen sollen, findet sich zum Beispiel unter Schönknecht et al. (2013), Nieuwenhuys et al. (2008) und Donkelaar und Hori (2020).

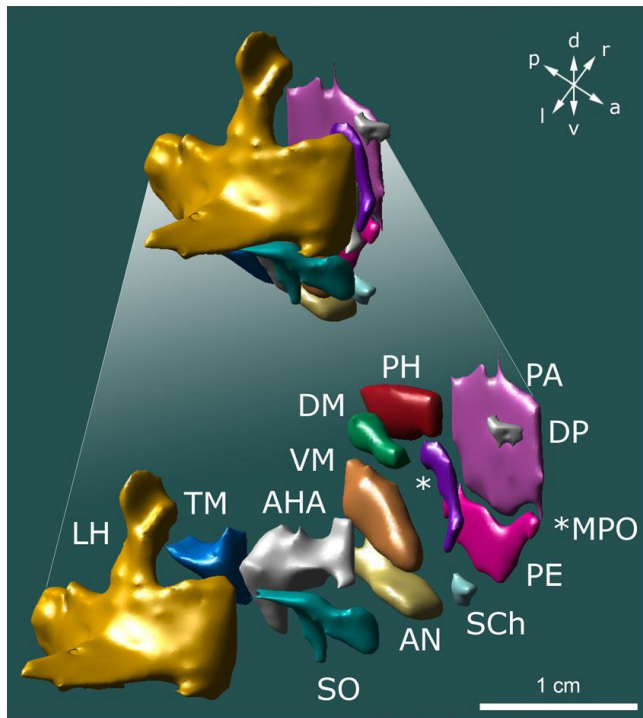
### **1.3.3 Die Kerne des Hypothalamus**

Der folgende Abschnitt soll detaillierter auf die Zusammensetzung des Hypothalamus aus einzelnen, untereinander verbundenen Kernen eingehen, außerdem auf deren Entwicklung und Funktion.

#### **1.3.3.1 Histologische Definition**

Der Hypothalamus besteht, je nach Studie und Definition der Kernabgrenzung, aus mindestens 13 (Makris et al., 2013) bis ca. 20 (Goldstein et al., 2007) Einzelkernen, Zellhaufen, welche vorrangig über histologische oder immunhistochemische Methoden definiert und abgegrenzt werden (Makris et al., 2013). Allerdings gibt es auch Studien, die eine feinere Unterteilung der Kerne vornehmen (Ding et al., 2016; Donkelaar & Hori, 2020; Mai et al., 2016), bis hin zu der Annahme, der Hypothalamus ließe sich in bis zu 150 Kerne und abgrenzbare Zellpopulationen untergliedern (Puelles et al., 2012; Puelles & Rubenstein, 2015).

Eine orientierende anatomische Lagebeziehung und Benennung der hypothalamischen Kerne gibt die folgende Abbildung 3 wieder. Dieser Abschnitt und insbesondere die Abschnitte 1.3.3.2 und 1.3.3.3 werden auf einzelne dieser Kerne noch genauer eingehen.



**Abbildung 3:** Anatomische Lagebeziehung der Kerne des Hypothalamus.

Anmerkungen: Die Abbildung zeigt eine mögliche anatomische Abgrenzung und die Beziehung einzelner hypothalamischer Kerne aus einer aktuellen neuroradiologischen Segmentierungsarbeit und wurde Neudorfer et al. (2020, S. 7) entnommen. Die Abkürzungen entsprechen den Kernnamen: LH, lateraler Hypothalamus; TM, Ncl. tuberomammillaris; SO, Ncl. supraopticus; AHA, anterior hypothalamic area (mit dem anterior hypothalamic nucleus als Teil davon, vgl. Donkelaar und Hori (2020)); AN, Ncl. arcuatus (=Ncl. infundibularis); VM, Ncl. ventromedialis; DM, Ncl. dorsomedialis; SCh, Ncl. suprachiasmaticus; PH, posteriorer Hypothalamus; \*MPO, medial preoptic nucleus (als Teil der Ncll. preoptici); PE, Ncl. periventricularis; PA, Ncl. paraventricularis; DP, dorsaler Ncl. periventricularis.

Abbildung 4 zeigt ausgehend von einer aktuellen anatomischen Arbeit von Donkelaar und Hori (2020) im Vergleich zu weiteren anatomischen Arbeiten (Mai et al., 2016; Mai et al., zuletzt aufgerufen 2021; Nieuwenhuys et al., 2008) und Veröffentlichungen zur Segmentierung des Hypothalamus in MRI-Scans (Baroncini et al., 2012; Neudorfer et al., 2020; Schönknecht et al., 2013; Spindler et al., 2020) auf, inwiefern die dieser Arbeit zugrundeliegende Hypothalamussegmentierung von Billot et al. (2020), die wiederum auf Makris et al. (2013) zurückgreift (vgl. Abschnitt 3.5), ein repräsentatives Parzellierungsschema des Hypothalamus zur Verfügung stellt, in dem alle relevanten Kerne enthalten sind. Dies ist der Fall, da sich diejenigen Kerne aus anderen Parzellierungsstudien, die nicht von Billot et al. (2020) und Makris et al. (2013) aufgegriffen bzw. explizit genannt wurden, zumindest auf die für die Segmentierung relevanten Hypothalamus Subsegmente nach Billot et al. (2020) (vgl. Abschnitt 1.4.2.2 und 3.5) projizieren lassen (vgl. Tabelle A1 im Anhang für die hierzu vorgenommene Projektion).



### 1.3.3.2 Physiologische Entwicklung des Hypothalamus und seiner Kerne

Der Hypothalamus und dessen Kerne gelten als hochgradig konserviert in ihrer Entwicklung über die verschiedenen Arten von Lebewesen, vom Fisch bis zum Säugetier, inklusive Nagetier und Menschen (Koutcherov et al., 2002; Löhr & Hammerschmidt, 2011; Saper & Lowell, 2014; Xie & Dorsky, 2017). Dazu zählen zum Beispiel die Art und Lage einzelner Typen von Neuronen und damit auch die anatomische und funktionelle Organisation des Hypothalamus, aber auch molekulare Mechanismen zur Entwicklung und Weiterentwicklung des Hypothalamus über die Neurogenese (Xie & Dorsky, 2017). Trotz der konservierten anatomischen Lage kann es zu proportionalen Abweichungen einzelner Regionen über die Arten hinweg kommen, was dann wiederum die Grundlage für die Entstehung neuer neuronaler Verknüpfungen und Prozesse sein kann (Xie & Dorsky, 2017).

Donkelaar & Hori (2020)	Mai et al. (2021)	Mai et al. (2016)	Nieuwenhuys et al. (2008) Schönknecht et al. (2013)	Baroncini et al. (2012)	Spindler et al. (2020)	Neudorfer et al. (2020)	Makris et al. (2013) Billot et al. (2020)
Ncl. preoptici	x	x	x	x	x	x	x (Preoptic area)
Anterior hypothalamic ncl.	x		x	x*	x	x	
Ncl. periventricularis	x	x	x	x	x	x	
Ncl. paraventricularis	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. suprachiasmaticus	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. supraopticus	x	x	x	x	x	x	x
Lateral hypothalamus/ Lateral hypothalamic area	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. dorsomedialis	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. infundibularis (arcuatus)	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. tuberalis lateralis	x	x		x			x
Ncl. ventromedialis	x	x	x	x	x	x	x
Ncl. premammillaris	x		x				
Ncll. mammillaria/ Corpora mammillaria	x	x	x	x	x	(x)**	x
Ncl. tuberomammillaris	x	x	x	x	x	x	x
Posterior ncl.	x	x			x		
Posterior hypothalamic area/ Posterior hypothalamus	x		x	x		x	
Perifornical ncl.	x	x		x			

In der Veröffentlichung nicht genannt (redundante Verwendung von posterior ncl. und posterior hypothalamic area/posterior hypothalamus in der Literatur)

In der Veröffentlichung nicht genannt

Im Rahmen der Parzellierung bei Billot et al. (2020) nicht genannt

#### Abbildung 4: Parzellierung des Hypothalamus in Einzelkerne im Literaturvergleich

Anmerkungen: Die in den einzelnen Veröffentlichungen genannten HYP-Kerne wurden mit einer repräsentativen, aktuellen und anatomischen Listung aller HYP-Kerne (Donkelaar & Hori, 2020) verglichen. In den Veröffentlichungen nicht genannte Kerne, insbesondere diejenigen nicht genannten Kerne in der für diese Arbeit relevanten Segmentierungsstudie von Billot et al. (2020), sind entsprechend der Legende markiert.

Zusätzliche Bemerkungen: Die Hypothalamussegmentierung nach Bocchetta et al. (2015) ist in dieser Übersicht

*nicht enthalten, da die Parzellierung allein aus dem veröffentlichten Material nicht rekonstruiert werden konnte.*

*\*Wird auch Ncl. retrochiasmaticus genannt (Baroncini et al., 2012).*

*\*\*In der Veröffentlichung gelistet, aber in dieser nicht bei der Berechnung des gesamten Hypothalamusvolumens integriert.*

### **1.3.3.2.1 Pränatale Entwicklung**

Der Hypothalamus entwickelt sich - entsprechend dem in jüngster Zeit postulierten prosomerischen Modell von Puelles et al. (2012) und Puelles und Rubenstein (2015) - als Teil des sekundären Prosencephalons (Puelles, 2019), welches das Telencephalon plus den Hypothalamus umfasst (Moreno & González, 2011). Während der Entwicklung der Neuralplatte wird der Hypothalamus in der medialen Region des Prosencephalons, gesteuert über positionsdefinierende Morphogene, angelegt (Kobayashi et al., 2002). Die Subspezifizierung des Hypothalamus erfolgt anschließend über Transkriptionsfaktoren (Swaab, 2003-2004; Xie & Dorsky, 2017), womit im Endeffekt die hypothalamischen Kerne über spezifische Neurone und Gliazellen gebildet werden (Diaz & Puelles, 2020).

Auch wenn bezüglich der zugrundeliegenden Entwicklungstheorien des Hypothalamus das von Herrick (1910) propagierte „columnar“ Modell, in welchem die longitudinale Achse arbiträr unter funktionellen Gesichtspunkten mit dem Vorderhirn als Verlängerung des Rhombencephalons definiert wurde (Diaz & Puelles, 2020; Swanson, 2012), in Konkurrenz steht zu dem aus Erkenntnissen über Genexpressionsmuster abgeleiteten prosomerischen Modell mit seiner dorsoventralen (longitudinalen) und antero-posterioren (transversalen) Entwicklungsrichtung des Hypothalamus (Diaz & Puelles, 2020), kann unabhängig davon die zeitliche Entwicklung der hypothalamischen Kerne beim Menschen nach Schwangerschaftswochen aufgelistet werden (für eine detailliertere Aufstellung siehe Koutcherov et al. (2002)): Unterteilt man den fötalen Hypothalamus longitudinal in drei Zonen, eine laterale, zentrale und periventrikuläre Zone, so beginnt die hypothalamische Neurogenese in Schwangerschaftswoche 9 – 14 mit der Ausbildung der lateralen Zone, woraus unter anderem die „lateral hypothalamic area“ hervorgeht (Koutcherov et al., 2002; Koutcherov et al., 2003). Ungefähr innerhalb des zweiten Trimesters (SSW 18 – 33) bildet sich die zentrale (u.a. Ncl. ventro- und dorsomedialis mit ähnlicher Anlage) und gegen Ende des zweiten und im dritten Trimester (SSW 24 -33) die periventrikuläre Zone aus, mit einer weiteren Ausdifferenzierung der Ncl. suprachiasmaticus, Ncl. infundibularis und Ncl. paraventricularis (Koutcherov et al., 2002; Koutcherov et al., 2003;

Lammertink et al., 2020). Zusammenfassend erfolgt die Bildung des Hypothalamus auf neuronaler Ebene also von außen nach innen, beginnend mit den lateralen Neuronen (Hahn et al., 2019; Qin et al., 2018). Von SSW 34 bis zur Geburt bildet sich dann das hypothalamo-hypophysäre Faserbündel vom Ncl. paraventricularis bis zur Eminentia mediana aus (Koutcherov et al., 2002). Daneben wird die initiale Neurogenese pränatal (und teilweise über die Geburt hinausgehend) von weiteren Prozessen der neuronalen Migration, axonalen Längenänderung, dendritischen Verzweigung, Synaptogenese, Myelinisierung und epigenetischen Modifikation begleitet (Sominsky et al., 2018; Tau & Peterson, 2010), die modifizierend auf die Entwicklung des Hypothalamus wirken.

### **1.3.3.2 Postnatale Entwicklung**

Bereits direkt postnatal bzw. sogar bereits ab SSW 24 – 33 haben sich die hypothalamischen Strukturen größtenteils ausgebildet und stellen damit ein Abbild des erwachsenen Hypothalamus dar (Koutcherov et al., 2002; Koutcherov et al., 2003). Für die Hypophyse, die funktionell über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse eng mit dem Hypothalamus verbunden ist, dauert dieser Prozess bis zum dritten postnatalen Monat (Castillo, 2005). Allerdings erhöht sich die Anzahl bestimmter Neurone weiterhin, was am Beispiel der „vasoactive intestinal peptide-expressing“ (VIP) – Neurone im Ncl. supraopticus deutlich wird, deren Zahl erst im Alter von 3 Jahren den Umfang derjenigen im späteren Erwachsenenalter erreicht (Swaab et al., 1994). Gleiches gilt zum Beispiel für den sexuell dimorphen Kern der „preoptic area“, der bei Geburt nur 20% der Anzahl der Neurone im Alter von 2 - 4 Jahren enthält (Swaab, 2003-2004). Obwohl der ursprüngliche Proliferationsort hypothalamischer Zellen im Bereich der ventrikulären Keimzone (Koutcherov et al., 2002) im Kleinkindalter von 2 - 3 Wochen abgeschlossen zu sein schien (Staudt & Stüber, 1977), weisen neuere Erkenntnisse im Tiermodell (und auch beim Menschen) auf eine bis ins Erwachsenenalter andauernde Weiterentwicklung des Hypothalamus über z.B. Neuro- und Gliogenese mittels neuronaler Stammzellnischen hin, welche u.a. aus Tanyzyten, spezialisierten ependymalen Gliazellen, bestehen und sich vorrangig an den folgenden beiden Stellen befinden (Batailler et al., 2014; Bolborea & Dale, 2013; Freire-Regatillo et al., 2017; Migaud et al., 2016; Pellegrino et al., 2018): Einerseits entlang der seitlichen Wände des dritten Ventrikels auf Höhe der Ncll. ventromedialis, dorsomedialis und infundibularis, andererseits innerhalb der Eminentia mediana am Boden des dritten Ventrikels. Die Tanyzyten in der Eminentia mediana wiederum tragen hauptsächlich zur Neubildung von

Neuronen im Ncl. infundibularis und Ncl. ventromedialis bei, aber auch zu einem geringen Anteil in den lateralen Anteilen des Hypothalamus und dem Ncl. dorsomedialis (Haan et al., 2013).

Vergleichbare Stammzellnischen befinden sich (mit größeren neuronalen Umsätzen) auch in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel und in der subgranulären Zone im Bereich des hippocampalen Gyrus dentatus (Pellegrino et al., 2018). Im Gegensatz zum Hippocampus hängt jedoch bei den hypothalamischen Nischen die Neurogenese und damit auch die Weiterentwicklung hypothalamischer Kerne entscheidend unter anderem von metabolischen Hormonen, wie z.B. Leptin, Insulin, Ghrelin und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ab (An et al., 2015; Blackshaw et al., 2016; Bouret et al., 2004b; Bouret, 2010; Chaker et al., 2016; Desai et al., 2011; Erkonen et al., 2011; Freire-Regatillo et al., 2017; McNay et al., 2012; Sominsky et al., 2018; Sousa-Ferreira et al., 2014; Torres-Aleman et al., 1990; Yoo & Blackshaw, 2018). Daneben wird die Neurogenese auch über neurotrophe Faktoren reguliert, so zum Beispiel über den „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) (An et al., 2015; Haan et al., 2013; Kokoeva et al., 2005; Pencea et al., 2001; Sahay et al., 2020; Tapia-Arancibia et al., 2004). Der BDNF wird unter anderem in Kernen des Hypothalamus synthetisiert, welche für die Regulation von Körperwachstumsprozessen relevant sind (vgl. Abschnitt 1.3.3.4) (Chen et al., 2013), und dient einerseits als bedeutsames Molekül in der Regulation des Körpergewichtes (Vanevski & Xu, 2013), andererseits aber insbesondere auch in der Regulation von neuronalem Wachstum und neuronaler Differenzierung (An et al., 2015; Tapia-Arancibia et al., 2004). Dem BDNF wird darüber hinaus eine neuroprotektive Funktion in Bezug auf Hirnschädigungen, ausgelöst durch hypoxisch-ischämische Ereignisse, zugesagt (Chen et al., 2013).

Die durch Neurogenese neu gebildeten Neurone sind dann wiederum mit funktioneller Signifikanz in die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushaltes involviert (Kokoeva et al., 2005; D. A. Lee et al., 2012; Pellegrino et al., 2018; Rojczyk-Gołębiowska et al., 2014), womit sie auch für die für diese Arbeit zentrale Thematik der Körpergewichtsregulation relevant sind, zusammen mit den entsprechenden Hypothalamus-Kernen, die in Abschnitt 1.3.3.4 detaillierter vorgestellt werden.

Neben der Ernährung, welche Einfluss auf die metabolischen Hormone nimmt, wird die Entwicklung des Hypothalamus und auch der Hypothalamus-Hypophysen-Achse prä-, peri- und postnatal auch durch Umweltfaktoren und maternale oder fetale/frühgeburtliche Stressoren

(und damit auch durch die Freisetzung von Cortisol) geprägt, ausgelöst z.B. durch einen Aufenthalt auf der Intensivstation (Bouret, 2010; Finken et al., 2016; Finken et al., 2017; Howland et al., 2017; Lammertink et al., 2020; Sominsky et al., 2018). All diese Faktoren und Mechanismen sind, wie bereits in Abschnitt 1.2.2 dargestellt, bei Frühgeburt potenziell verändert, ein Umstand, welcher in der Diskussion (Abschnitt 5.2) unter Heranziehung der Ergebnisse dieser Arbeit weiter vertieft werden soll.

### **1.3.3.3 Übersicht der Funktionen einzelner Kerne des Hypothalamus**

Abschnitt 1.3.1 hat bereits einen Überblick über die Hauptfunktionsbereiche des Hypothalamus als Ganzes gegeben. Dieser Abschnitt hat sich das Ziel gesetzt, diese Funktionen auf die einzelnen Kerne oder Kerngruppen herunterzubrechen und weitere bisher nicht genannte Funktionsbereiche vorzustellen, an denen die hypothalamischen Kerne teilweise oder ausschließlich beteiligt sind. Dabei wurde der Großteil der Erkenntnisse am Tiermodell gewonnen (z.B. durch optogenetische Verfahren), wobei für den Fall der Maus nach heutigen Erkenntnissen eine strukturelle Homologie zu den Hypothalamus-Kernen des Menschen angenommen werden kann (Koutcherov et al., 2002). Da die einzelnen Kernfunktionen mit Ausnahme der Regulation des Körpergewichtes (vgl. Abschnitt 1.3.3.4) nicht der Fokus dieser Arbeit sein sollen, findet sich die beschriebene Übersicht im Anhang (vgl. Tabelle A2 für die Funktionen der in Billot et al. (2020) erwähnten Kerne und Tabelle A3 für die Funktionen weiterer in Abschnitt 1.3.3.1 und Tabelle A1 diskutierter und zum Hypothalamus gehöriger Kerne).

### **1.3.3.4 Relevante Kerne für die Regulation des Körpergewichtes**

Die Regulation des Energiehaushaltes und des Körpergewichtes ist hoch komplex und ergibt sich aus dem Zusammenspiel multipler Faktoren und Mechanismen, in welches der gesamte Körper miteinbezogen ist. Auf den Hypothalamus bezogen geht es hier zum Beispiel um Funktionen wie die Appetitregulation, die Motivation zur Nahrungsaufnahme oder die endokrinologische Regulation des Energiehaushaltes, wobei der Leser hierfür auf die entsprechend einschlägige Literatur mit sehr guten Reviews zum Thema verwiesen sein soll (Morton et al., 2014; Sternson & Eisel, 2017; Yeo & Heisler, 2012).

Aus neuroradiologischer Sicht und für die Segmentierung und volumetrische Betrachtung des Hypothalamus relevant sind in diesem Zusammenhang all diejenigen Kerne zu nennen, welche

an der Regulation des Körpergewichts insgesamt beteiligt sind. Dazu gehören die folgenden fünf: Der Ncl. infundibularis, der Ncl. paraventricularis, der laterale Hypothalamus und die Ncll. ventro- und dorsomedialis (King, 2006; Nieuwenhuys et al., 2008; Rui, 2013; Simpson et al., 2009; Vercruysse et al., 2018; Yeo & Heisler, 2012).

#### **1.3.3.4.1 Tierexperimentelle Erkenntnisse**

Die meisten der Erkenntnisse über die Rolle einzelner, für die Regulation des Körpergewichtes entscheidender hypothalamischer Kerne (vgl. dazu auch im Anhang Tabelle A2) auf neuronaler oder molekularer Ebene wurden über tierexperimentelle Studien gewonnen. So ist zum Beispiel bekannt, dass antagonistisch arbeitende Neurone des Ncl. infundibularis periphere metabolische Hormone wie Ghrelin, Leptin oder Insulin wahrnehmen, um damit Energiehaushalt, Nahrungsaufnahme und Appetit zu kontrollieren (Andermann & Lowell, 2017; Qin et al., 2018; Sominsky et al., 2018). Eng mit dem Ncl. infundibularis verbunden ist der Ncl. paraventricularis, der unter anderem für die Regulation von Sättigungsgefühlen verantwortlich ist (Andermann & Lowell, 2017; Li et al., 2019), ähnlich wie der Ncl. ventromedialis, welcher hierzu auch eine große Anzahl Glukose-sensitiver Neurone enthält (King, 2006; Zhang et al., 2020). Der laterale Hypothalamus ist letztlich in die Initiierung der Nahrungsaufnahme und von Hungergefühlen involviert, außerdem in das menschliche Belohnungssystem, indem er motivierte Handlungen funktionell unterstützt, wie sie zum Beispiel auch im Rahmen der Nahrungsaufnahme zu finden sind (Linehan et al., 2020; Stuber & Wise, 2016).

#### **1.3.3.4.2 Humanstudien (klinisch, bildgebungsbasiert)**

Eine Erforschung der Funktionen einzelner hypothalamischer Kerne im Zusammenhang mit der Gewichtsregulation beim Menschen ist nur indirekt möglich. Zum einen kann dafür zum Beispiel die klinische Präsentation einzelner Individuen mit Hirnläsionen im Bereich des Hypothalamus beobachtet werden, zum anderen erlauben in-vivo oder ex-vivo (post-mortem) Bildgebungsstudien (mit zusätzlichen histologischen Untersuchungen im post-mortem Fall) Zusammenhänge mit gemessenen Körperentwicklungsparametern zu ermitteln.

Hirnläsionen, welche zum Beispiel im Rahmen von hypothalamischen oder hypophysären Tumoren, neurochirurgischen Eingriffen oder Hirnbestrahlungen erworben wurden und den Hypothalamus mitbetreffen, führen dabei regelmäßig u.a. zu Adipositas (Hochberg & Hochberg,

2010; Kim & Choi, 2013).

Daneben konnten Bildgebungsstudien Beziehungen zwischen atrophisch bedingten Volumenverringerungen einzelner hypothalamischer Subsegmente und Essstörungen bei Patienten mit frontotemporaler Demenz herstellen (Bocchetta et al., 2015; Piguët et al., 2011). Ähnliche Studien fanden Verbindungen zwischen einer veränderten hypothalamischen Mikrostruktur und einer pathologischen Regulation des Körpergewichtes zum Beispiel im Rahmen der Adipositasforschung (Ha et al., 2013; Horstmann et al., 2011; Spindler et al., 2020; Thomas et al., 2019) oder bei Patienten mit Anorexia Nervosa (Florent et al., 2020; Titova et al., 2013). Eine dezidierte Ableitung einzelner hypothalamischer Funktionen auf Kernebene war im Rahmen dieser Bildgebungsstudien hiermit allerdings (bisher) noch nicht oder nur eingeschränkt möglich, weil die entsprechenden Segmentierungsalgorithmen fehlten, was mit den Herausforderungen zusammenhängt, die insbesondere der Hypothalamus an derartige Segmentierungsverfahren stellt. Mit dieser Thematik wird sich der nächste Abschnitt beschäftigen.

## **1.4 Bildgebung und Segmentierung des Hypothalamus**

### **1.4.1 Herausforderungen der in-vivo Bildgebung des Hypothalamus**

Die in-vivo Bildgebung des Hypothalamus und insbesondere seiner Kerne stellt eine Herausforderung dar, was zum einen an der geringen Größe des Hypothalamus liegt, wobei dessen Volumen im Bereich von ca.  $1\text{cm}^3$  liegt (Gabery et al., 2015; Neudorfer et al., 2020; Schindler et al., 2013) (vgl. dazu auch Abschnitt 1.4.2.2), zum anderen an der ihn umgebenden grauen Substanz (Saper, 1990), womit der Gewebekontrast an den Übergängen einzelner anatomischer Strukturen reduziert ist. Aus diesem Grund wird für die Abgrenzung der Strukturen eine hohe räumliche Auflösung der Hirnscans (z.B. über T1-gewichtete MRT Bildgebung), als auch eine optimale Parzellierungsstrategie des Hypothalamus nach vorher festgelegten Kriterien benötigt, wobei die Literatur eine große Heterogenität an derartigen Strategien bietet (vgl. Abschnitt 1.4.2.2). Eine Orientierung an anatomischen Landmarken für die Abgrenzung der Strukturen stellt dabei die Regel dar (Goldstein et al., 2007; Makris et al., 2013).

### **1.4.2 Ansätze zur Volumenbestimmung des Hypothalamus**

Im Folgenden sollen Ansätze zur Bestimmung der Volumina des Hypothalamus und seiner Kerne/Subsegmente dargestellt werden. Dabei muss einerseits unterschieden werden, auf welchem algorithmischen Ansatz die Segmentierung basiert (vgl. Abschnitt 1.4.2.1), andererseits, nach welcher Strategie die Parzellierung gefahren wird (vgl. Abschnitt 1.4.2.2). Da außer in Neudorfer et al. (2020) bisher noch keine Segmentierung auf Kernebene in der Literatur vorgenommen wurde, greifen die Ansätze auf eine Parzellierung des Hypothalamus in Subsegmente zurück, wobei man sich, wie bereits erwähnt, an anatomischen Landmarken orientiert. Diese Subsegmente beinhalten dann wiederum die hypothalamischen Kerne. Wie die Subsegmente definiert werden und welche Kerne damit in welchen Subsegmenten liegen, ist allerdings zwischen den Studien heterogen (vgl. Abschnitt 1.4.2.2).

#### **1.4.2.1 Moderne Ansätze der (halb-)automatischen Segmentierung des Hypothalamus in strukturellen MRTs**

Im Folgenden sollen mögliche Ansätze zur Segmentierung hypothalamischer Strukturen in T1- und T2-gewichteten MRT-Scans vorgestellt werden.

##### **1.4.2.1.1 Multi-Atlas und Bayesian Segmentation**

Neben der manuellen Segmentierung des Hypothalamus durch erfahrene Neuroradiologen, galt es bisher als Standard auf semiautomatisierte oder automatisierte Atlas-basierte Verfahren zurückzugreifen (Billot et al., 2020). Bei diesen Verfahren muss zuerst ein sogenannter Atlas generiert werden, wobei ein Trainingsbild zum Beispiel händisch segmentiert und mit Labels versehen wird (Referenzdatensatz). Anschließend kann ein ähnliches Bild automatisiert bearbeitet werden, indem die Segmentierung und Labels aus der Vorlage auf das neue Bild transformiert und übertragen werden (Registrierung) (Iosifescu et al., 1997).

Um auch anatomische Varianzen in den Bildern über das Verfahren genauer und robuster erfassen zu können, müssen mehrere Trainingsbilder segmentiert und gelabelt werden, also mehrere Atlanten erzeugt werden. Dadurch entstanden die Verfahren „Multi-Atlas Segmentation“ (MAS) und „Bayesian Segmentation“.



Bei der „Multi-Atlas Segmentation“ (MAS) wird dabei ein zu segmentierendes Zielbild mit jedem der erzeugten Atlanten einzeln registriert und anschließend die finale Segmentierung mit Hilfe von entsprechenden Algorithmen aus den jeweils unabhängigen Einzelregistrierungen gewonnen (Artaechevarria et al., 2009; Iglesias & Sabuncu, 2015). Für auf den Hypothalamus angewandte MAS Verfahren vergleiche Thomas et al. (2019) und Orbes-Arteaga et al. (2015). Ein schnelleres Verfahren zur Segmentierung, wenn auch bisher nicht explizit auf den Hypothalamus angewandt (laut Billot et al. (2020)), sieht man von aggregierten subkortikalen Strukturen mit dem darin eingebetteten Hypothalamus ab, bietet die „Bayesian Segmentation“. Bei dieser werden alle Atlanten vor der eigentlichen Registrierung zusammengefasst und im Rahmen eines Wahrscheinlichkeitsmodells daraus die Segmentierung des Zieldatensatzes generiert (Ashburner & Friston, 2005; Puonti et al., 2016).

Eine Zusammenstellung über manuelle und (halb-)automatisierte Verfahren liefern Spindler et al. (2020), Schindler et al. (2013), Gabery et al. (2015) und Abschnitt 1.4.2.2.

### **1.4.2.1.2 Deep Neural Networks**

Neben Atlas-basierten Segmentierungsverfahren wurden in jüngster Zeit darüber hinaus automatisierte Verfahren entwickelt, welche auf künstlichen neuronalen Netzen beruhen („Artificial Neural Networks“) (Kamnitsas et al., 2017). Dabei handelt es sich um lernende Ansätze basierend auf mehreren hintereinander geschalteten Ebenen („Layer“), in welchen sich der Funktion des menschlichen Gehirns nachgebildete „Neurone“ als Daten- und Rechenschnittpunkte befinden, um zum Beispiel aus Einzelbildern (z.B. entnommen aus einer MRT-Aufnahme) die relevanten Informationen (z.B. Kanten und andere geometrische Kennzeichen, Intensitätsverteilung, etc.) zu extrahieren („Feature Extraction“), um so im Endeffekt daraus zum Beispiel eine Klassifizierung von Strukturen vornehmen zu können („Classification“) (Kriegeskorte & Golan, 2019; Masci et al., 2013). Dabei sind diese Neurone gewichtet („Weights“) und in der Regel mit allen Eingangssignalen (z.B. einzelnen Pixeln eines Bildes) oder -neuronen und allen Neuronen der folgenden Ebene verbunden („Fully Connected Layer“). Die gewichtete Summe der vorhergehenden Neurone wird zusätzlich im aktuell betrachteten Neuron über jeweils nachgeschaltete Aktivierungsfunktionen so moduliert, dass nur die relevantesten Informationen sukzessive über Lernprozesse herausgearbeitet werden (Gurney, 1997). Bei einem tiefen neuronalen Netz („Deep Neural Network“) ist eine gewissen Anzahl an derartigen

lernenden Ebenen hintereinandergeschaltet (Schmidhuber, 2015).

In der Bildverarbeitung wird das Lernen an sich darüber ermöglicht, dass bei einem Trainingsdatensatz, welcher zuvor händisch klassifiziert oder segmentiert wurde (überwachtes Lernen, „Supervised Learning“; Akkus et al. (2017), LeCun et al. (2015)), nach Initialisierung der Gewichte der Neurone ein Output über das neuronale Netz berechnet und anschließend dessen Abweichung vom Optimum (händisch bearbeiteter Referenzdatensatz) über eine Verlustfunktion („Loss Function“) ermittelt wird (Milletari et al., 2016). Zur Minimierung dieses Verlustes werden nun die einzelnen Gewichte sukzessive in jedem Durchlauf rückwärts, beginnend mit den letztgesetzten Neuronen, mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens („Backpropagation“, „Gradient Descent“) aktualisiert (Gurney, 1997).

Speziell für die Bildverarbeitung finden „Deep Convolutional Neural Networks“ Anwendung (Kamnitsas et al., 2017; Krizhevsky et al., 2017). Dabei wird das Eingangsbild (in der Regel repräsentiert als Tensor) zuvor mittels „Convolutional Layer“ und „Pooling Layer“ nach Vorbild der Verarbeitung im menschlichen visuellen Kortex so modifiziert, dass sogenannte „Feature Maps“ entstehen, welche die relevantesten Merkmale eines Bildes, die für die spätere Klassifikation wichtig sind, herausarbeiten (Kamnitsas et al., 2017). Bei den „Convolutional Layer“ läuft dabei eine Filtermatrix über das Bild und kann so benachbarte Pixel und deren interagierende Informationen zusammenfassen. Die „Pooling Layer“ dienen allein der Informationsreduktion, indem z.B. aus einer Anzahl benachbarter Neurone das aktivste ausgewählt wird (Max-Pooling) (Masci et al., 2013). An „Convolutional“ und „Pooling Layer“ schließen sich schlussendlich wieder ein oder mehrere „Fully Connected Layer“ für die finale Klassifizierung der relevanten Outputs der Bildelemente an.

Eine state-of-the-art „Convolutional Neural Network“ - Architektur, welche speziell für die Bildsegmentierung verwendet wird, ist das „U-Net“ (Ronneberger et al., 2015). Bei diesem in seiner Prozessstruktur dem Buchstaben „U“ nachempfundenen Modell wird zuerst mittels „Convolution“ und „Pooling“, wie bereits beschrieben, eine Merkmalsextraktion und Informationsreduktion betrieben („Contraction“). Anschließend wird auf Grundlage dieser Informationen das 3D-Bild wieder rekonstruiert („Expansion“), diesmal die Segmentierungsinformation der relevanten Region enthaltend (Ronneberger et al., 2015). Dabei werden in jeder Expansionsstufe zusätzlich Informationen aus dem vorausgegangenen Kontraktionspfad verwendet.

Alle bisher beschriebenen Verfahren werden zum Trainieren eines neuronalen Netzes benötigt und am Trainingsdatensatz angewandt. Zur Beurteilung von Generalisierbarkeit und Performance, Validierung des Trainings und Festlegung sogenannter Hyperparameter benötigt man anschließend noch den Validierungs- und Testdatensatz (Maleki et al., 2020). Da das Training in der Regel umso besser wird, je mehr Inputdaten man zur Verfügung stellt, und ein häufiges Problem in der Bildverarbeitung der geringe Umfang derartiger Trainingsdatensätze darstellt, kann zusätzlich mittels „Data Augmentation“-Methoden der Umfang des Trainingsdatensatzes künstlich erweitert werden (Eaton-Rosen et al., 2018). Dabei werden zum Beispiel bei einem Bild zufällig Helligkeit, Kontrast, Rotation oder der Bildausschnitt verändert, wodurch dieses Bild für das neuronale Netz wie ein neuer Dateninput wirkt. Zum einen wird dadurch eine Überanpassung des Netzes auf den begrenzten Trainingsdatensatz verhindert (Zhao et al., 2019) und zum anderen eine erhöhte Generalisierbarkeit des Algorithmus mit einer größeren Unabhängigkeit von Bildauflösung und Kontrast erreicht, wodurch oftmals eine Vorbearbeitung („Preprocessing“) der vorhandenen Bilder entfallen kann (Akkus et al., 2017; Eaton-Rosen et al., 2018).

In Bezug auf die „Deep Learning“ Segmentierung des Hypothalamus wurden die in diesem Abschnitt vorgestellten Verfahren bereits für die Segmentierung des gesamten Hypothalamus erfolgreich angewandt (Rodrigues et al., 2020), bisher allerdings nicht, um auch dessen Subsegmente oder sogar Einzelkerne zu berücksichtigen. Der in dieser Arbeit verwendete, von Billot et al. (2020) entworfene, jüngst publizierte und auf „Deep Convolutional Neural Networks“ basierende Algorithmus kann diese Subsegmentierung jedoch vornehmen und wird in Abschnitt 3.5 unter Zuhilfenahme der soeben vorgestellten Methoden genauer vorgestellt.

### **1.4.2.2 Segmentierungsansätze und Parzellierungsstrategien des Hypothalamus aus der Literatur**

Wie bereits im letzten Abschnitt aufgezeigt wurde, gibt es verschiedene Ansätze der Hypothalamussegmentierung was das gewählte Verfahren in Bildgebungsstudien betrifft. Derartige Bildgebungsstudien bemessen das Volumen des gesamten Hypothalamus zwischen  $0,6\text{cm}^3$  und  $1,5\text{cm}^3$  (vgl. hierzu die Auflistung der Hypothalamusvolumina im Anhang, Tabelle A4). Die ermittelten Hypothalamusvolumina dieser Studien liegen dabei in einem ähnlichen Bereich

wie die Ergebnisse histologisch durchgeführter post-mortem-ex-vivo-Analysen des Hypothalamus, wobei frühere post-mortem-Studien, wie die von Stephan et al. (1981), in welcher ein Hypothalamusvolumen von ca.  $3.6\text{cm}^3$  ermittelt wurde, davon abweichen. Obwohl histologische Studien als der Goldstandard gelten (auch in der Festlegung der anatomischen Landmarken), auf die dann wiederum Bildgebungsstudien zurückgreifen, kommen sie als alleiniges Mittel zur Volumenbestimmung sehr kleiner Strukturen an ihre Grenzen. So schafft es die verwendete Nissl-Färbung im Gegensatz zum T1-gewichteten MRT nicht, Gewebeeigenschaften, wie einen unterschiedlichen Grad an Myelinisierung oder Wassergehalt, zu differenzieren (Schindler et al., 2013). Zusätzlich kann der in diesen Studien wegen den post-mortem auftretenden Schrumpfungsprozessen von Gewebestrukturen miteinberechnete Korrekturfaktor zu einer Überschätzung von Volumina führen (Schindler et al., 2013).

Allerdings muss auch die verbliebene Variabilität in der Hypothalamus-Volumenbestimmung bei den Bildgebungsstudien neben der Art der Segmentierungsverfahren auf eine ganze Reihe weiterer potenzieller Faktoren zurückgeführt werden, die auch eine direkte Vergleichbarkeit der Studien oft einschränken. Dazu gehören z.B. die verwendeten Studienkohorten oder die Bildgebungsmodalitäten (z.B. T1, T2 oder DWI, „Diffusion-weighted imaging“; 1.5T, 3T oder 7T). Daneben herrscht Uneinigkeit in der Miteinbeziehung einzelner Strukturen (insbesondere zum Beispiel der Corpora mammillaria) zur Berechnung des Hypothalamusvolumens oder es gibt Unterschiede in der Abgrenzung von Strukturen, die den Hypothalamus durchziehen (z.B. postkommissurale Fornix). Schlussendlich stellt auch die Definition der anatomischen Grenzen des Hypothalamus einen Streitpunkt dar, welche von Studien unterschiedlich ausgelegt wird (Gabery et al., 2015; Schindler et al., 2013). Das gleiche gilt für die Miteinbeziehung hypothalamischer Kerne (vgl. hierzu Abschnitt 1.3.3.1) und damit auch die Definition der Hypothalamus-Parzellierung bei der Festlegung von Subsegmenten des Hypothalamus (Spindler et al., 2020). Trotz teilweise ähnlicher Parzellierungsstrategien mit vier bis fünf Subsegmenten (vgl. Abschnitt 4.2), gibt es auch Unterteilungen in zwei (Piguet et al., 2011), drei (Schönknecht et al., 2013) oder sechs (Lemaire et al., 2011) Subsegmente und auch Unterschiede in der Hinzunahme distinkter Kerne zu eigentlich gleichlautenden Subsegmenten.

## 2 Problemstellung und Hypothesen

Sehr früh (<32.te Schwangerschaftswoche) oder mit einem sehr geringen Körpergewicht (<1500g) geborene Individuen (VP/VLBW) sind mit einem erhöhten Risiko von langfristigen Wachstumsverzögerungen bis ins Erwachsenenalter assoziiert (Euser et al., 2008; Ford et al., 2000). Letztere werden im Rahmen dieser Studie als das Nichtausschöpfen des eigentlich erwartbaren Wachstumspotentials definiert. Insbesondere das Körpergewicht ist in der VP/VLBW Gruppe im Erwachsenenalter signifikant im Vergleich zur Gruppe Reifgeborener reduziert (Geisler et al., 2021).

Obwohl bereits zahlreiche somatische Faktoren und Mechanismen bekannt sind, welche Wachstumsverzögerungen bei Frühgeburtlichkeit bedingen, seien es Umweltfaktoren, Endokrinologie, Ernährung, Stress oder Genetik (Boguszewski & Cardoso-Demartini, 2017; Möllers et al., 2021), bleibt der Beitrag möglicher veränderter Wachstumsregulationsprozesse, welche über das ZNS und hier vor allem den Hypothalamus (Simpson et al., 2009) gesteuert werden, weiter unklar.

Im Hinblick auf den gleichzeitig bekannten, aber speziell für den Hypothalamus noch nicht untersuchten, langfristigen Einfluss von Frühgeburt auf das Volumen subkortikaler Strukturen (Ball et al., 2012; Nosarti et al., 2014), ergeben sich die folgenden beiden Hypothesen für die untersuchten VP/VLBW Individuen: Erstens, dass die Volumina des gesamten Hypothalamus und insbesondere derjenigen hypothalamischen Kerne, welche Wachstumsprozesse steuern, durch die Frühgeburt verringert sind und zweitens, dass diese Hirnstrukturveränderungen nach Frühgeburt mit den veränderten Körpergewichtsentwicklungsprozessen bis ins Erwachsenenalter assoziiert sind und diese Assoziationen insbesondere für Individuen gelten, die als SGA geboren wurden und/oder ein langfristiges Catch-up Körperwachstum aufweisen.

Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Studie 101 Erwachsene aus der VP/VLBW Gruppe und 110 Erwachsene aus der Gruppe der Reifgeborenen (FT,  $\geq 37$ .te SSW und  $\geq 1500$ g) untersucht, ausgewählt im Rahmen der Bayerischen Entwicklungsstudie.

Grundlage bildete eine (Sub-)Segmentierung des Hypothalamus in T1-gewichteten MRT-Scans mittels Deep Convolutional Neural Network Algorithmus. Anschließend wurden die daraus ermittelten Volumina (als Korrelat der Hypothalamusstruktur) mittels Korrelations-, Mediations- und Regressionsanalysen mit Variablen der Frühgeburtlichkeit, Körpergewichten und langfristigen Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung zwischen Geburt und Erwachsenenalter (einschließlich deren Steigungen und zusammengehörigen Clustern) in Beziehung gesetzt.

### 3. Methodik

Die Abschnitte in diesem Kapitel beschäftigen sich primär mit der Art und Gewinnung der verwendeten Daten und den hierfür herangezogenen Methoden.

#### 3.1 Probanden und Bayerische Entwicklungsstudie

Die vorliegende Studie vergleicht Probanden, welche der Höchststrisikogruppe sehr früh und/oder mit sehr geringem Geburtsgewicht Geborener angehören (< 32.te Schwangerschaftswoche (SSW)/ < 1.500g Geburtsgewicht; „very preterm/ very low birth weight“, „VP/VLBW“) mit einer Kontrollgruppe bestehend aus gesunden, reifgeborenen Probanden („full-term“; „FT“; also  $\geq 37$ .te SSW und  $\geq 1500$ g Geburtsgewicht). Die Datenerhebung erfolgte ausgehend von der Geburt bis ins Erwachsenenalter im Rahmen der Bayerischen Entwicklungsstudie (BEST) unter der Projektleitung von Prof. Dieter Wolke und Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann (Wolke et al., 1994; Wolke & Meyer, 1999). In die VP/VLBW Gruppe wurden 682 Individuen eingeschlossen, welche zwischen dem 1. Januar 1985 und dem 31. März 1986 in einer Region in Südbayern geboren wurden und innerhalb der ersten 10 Lebensstage eine von mehreren teilnehmenden Kliniken aufsuchen mussten. Für die Kontrollgruppe wurden die Individuen ebenfalls aus den geburtshilflichen Stationen dieser Kliniken rekrutiert, insgesamt 916. Abbildung 5 veranschaulicht den weiteren Verlauf der Studie, in welcher über die verschiedenen Phasen der Nachuntersuchung unter anderem klinische, neurologische und kognitive Daten gesammelt wurden (Bartmann, zuletzt aufgerufen 2021). Dabei wurden im Alter von sechs Jahren zuerst 350 Kinder zufällig aus der Gruppe der Reifgeborenen ausgewählt, welche man zuvor entsprechend den Stratifikationsvariablen „Geschlecht“ und „Sozioökonomischer Status“ der VP/VLBW Gruppe angepasst hatte. An der für diese Arbeit relevanten „Follow-up“ Datenerhebung im Alter von 26 Jahren nahmen nach weiteren, über die Studienphasen auferlegten Auswahlkriterien, noch 260 Individuen aus der VP/VLBW Gruppe und 229 aus der FT Gruppe teil, wobei im Zuge der MRT Bildgebung im Alter von 26 Jahren weitere Probanden ausgeschlossen werden mussten. Letztere MRT-bezogene Ausschlusskriterien beinhalteten unter anderem: Klaustrophobie, die Unmöglichkeit länger als 30 Minuten ruhig zu liegen, einen akut instabilen medizinischen Zustand (z.B. schweres Asthma), Epilepsie, Tinnitus, eine Schwangerschaft, nicht entfernbare und MRT-inkompatible Metallimplantate oder ein aus der Vorgeschichte

bekanntes ZNS-Trauma oder eine Erkrankung des ZNS, welche die weitere Analyse und Verwertbarkeit der durch die Bildgebung gewonnenen Daten eingeschränkt hätten (Hedderich et al., 2020). Allerdings ist ‚fehlende Motivation‘ als Hauptgrund zu nennen, warum Probanden nicht an der Bildgebung teilnahmen. Damit wurde im Endeffekt bei 101 Individuen aus der VP/VLBW Gruppe und 110 aus der FT Gruppe eine Bildgebung des Kopfes durchgeführt.

Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass, obwohl schwere ZNS Läsionen ein Ausschlusskriterium darstellten, die Teilnehmer aus der VP/VLBW Gruppe mehr qualitative, klinisch relevante MRT Abweichungen hatten, als diejenigen aus der FT Gruppe. Die Individuen aus der VP/VLBW Gruppe präsentierten sich beispielsweise mit vergrößerten Seitenventrikeln (ca. 25% der Teilnehmer) und einer höheren Rate an periventrikulären Schädigungen der weißen Substanz (für eine detaillierte Analyse sei auf Hedderich et al. (2021) verwiesen). Des Weiteren gab es einen gewissen Anteil von Frühgeborenen mit intraventrikulären Hämorrhagien nach Geburt (Stufe 1: 5,0%, N=5; Stufe 2: 6,9%, N=7; Stufe 3: 3,0%, N=3; Stufe 4: 1,0%, N=1 der 101 Individuen aus der VP/VLBW Gruppe; vgl. Schmitz-Koep, Zimmermann et al. (2021)).

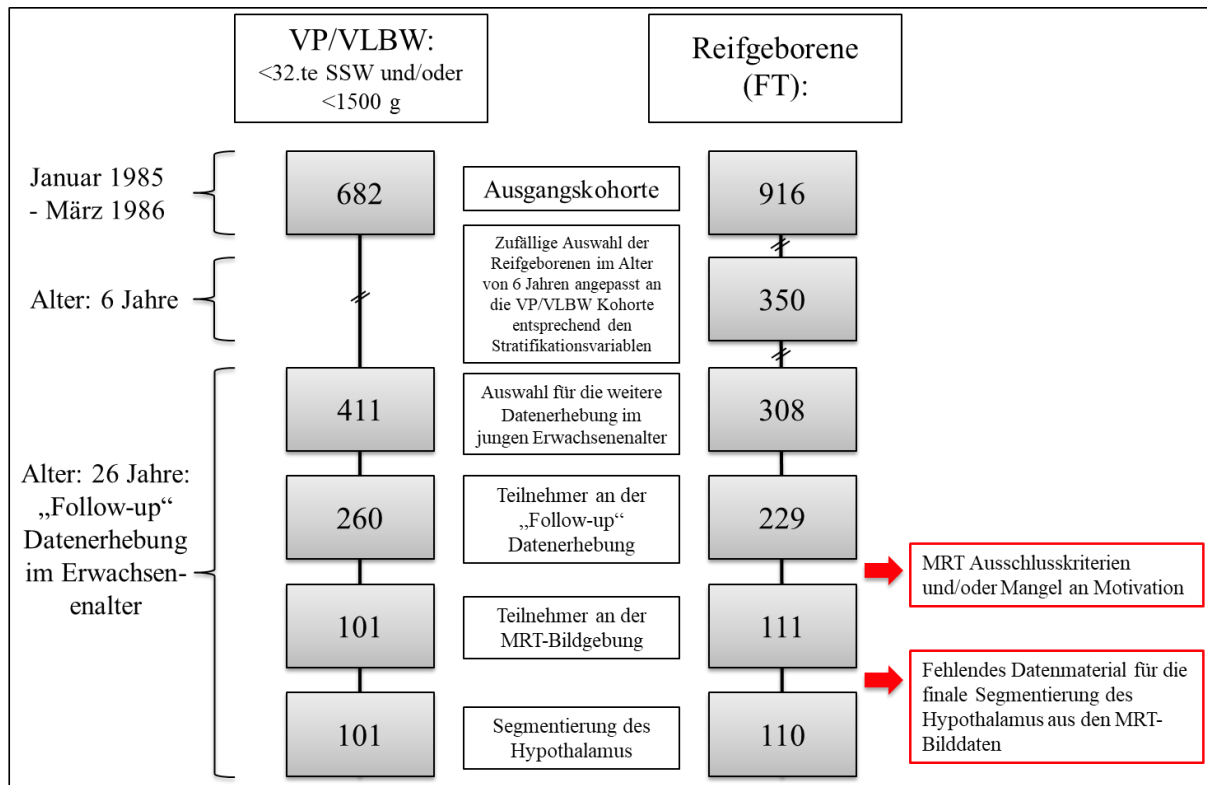
Die zuvor angesprochene MRT Bildgebung erfolgte sowohl in der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (N=146), als auch in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums in Bonn (N=66). Ethische Standards wurden eingehalten, indem die Studie sich sowohl an der „Declaration of Helsinki“ (World Medical Association, 2013) orientierte als auch von den Ethikkomitees der beiden teilnehmenden Kliniken in München und Bonn abgesegnet wurde.

Alle Studienteilnehmer willigten den Studienbedingungen schriftlich ein und erhielten sowohl ihre Reisekosten erstattet als auch eine zusätzliche kleine Aufwandsentschädigung.

### **3.2 Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW und INTI) und sozioökonomischer Status**

Die Schwangerschaftswoche bei Geburt (SSW) wurde auf Basis der Angaben der Mütter in Bezug auf den ersten Tag der letzten Regelblutung ermittelt, daneben durch wiederholte Ultraschallbildgebung im Laufe der Schwangerschaft. Sollten diese beiden Messmethoden zu einem jeweils unterschiedlichen Ergebnis gekommen sein, wurde ab einer Abweichung von mindestens zwei Wochen das Geburtsalter mit Hilfe von zusätzlichen klinischen Parametern

zum Zeitpunkt der Geburt entsprechend der Dubowitz Methode erhoben (Dubowitz et al., 1970).



**Abbildung 5:** Flussdiagramm zur Auswahl der MRT-Bilder für die Hypothalamussegmentierung

*Anmerkungen:* Von den ursprünglich 682 Individuen der VP/VLBW Gruppe erhielten schlussendlich 101 Teilnehmer der Bayerischen Entwicklungsstudie eine MRT Untersuchung des Gehirns, bei den 916 ausgewählten Reifgeborenen waren es 111 Individuen (wobei sich nur für 110 davon ein vollständiger Datensatz für die spätere Hypothalamussegmentierung finden ließ); Flussdiagramm angelehnt an Schmitz-Koep, Zimmermann et al. (2021).

*Abkürzungen:* FT, full-term (reifgeborene Probanden); VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

Zur Ermittlung des Grades an medizinischer Beeinträchtigung und Behandlung bei Geburt wurde der „Intensity of Neonatal Treatment Index“ (INTI) mit Hilfe der Methode von Casaer und Eggermont (1985) berechnet, indem täglich sechs klinische Parameter, jeweils auf einer Skala von 0 bis 3, am Neugeborenen erhoben wurden. Zu diesen Parametern zählte das Ausmaß an Pflegebedürftigkeit, der Bedarf an Sauerstoff oder von Atemgeräten, die Art der Nahrungsaufnahme und der neurologische Status in Abhängigkeit vom Ausmaß an Mobilität, des Muskeltonus und der generellen neurologischen Erregbarkeit. Eine ausführliche Auflistung der Einzelkomponenten des INTI findet sich zum Beispiel bei Schmitz-Koep et al. (2020) und, darauf zurückgreifend, im Anhang in Tabelle A5. Die Berechnung des INTI erfolgte dann, indem



der Mittelwert der Summe der täglichen Einzelmessungen dieser Parameter über 10 Tage gebildet wurde, oder durch Mittelung der Messungen bis zu dem Zeitpunkt, an dem ein stabiler klinischer Zustand erreicht wurde, was einem Tagesscore von unter 3 an drei aufeinanderfolgenden Tagen entsprach. Dadurch ergab sich eine Spannweite des gemittelten INTI von 0, was dem Optimum gleichkam, bis 18, dem schlechtesten Zustand.

Der sozioökonomische Status der Familie wurde durch strukturierte Interviews der Eltern innerhalb der ersten 10 Tage nach Geburt des Kindes ermittelt. Die Berechnung erfolgte dann durch eine gewichtete Berücksichtigung des Berufes des selbsternannten Familienoberhauptes zusammen mit dem je höchsten Bildungsabschluss beider Elternteile (Bauer, 1988).

## **3.3 Variablen mit Bezug zur Körpergewichtsentwicklung**

### **3.3.1 Körpergewichtsmessung und z-Wert Transformation**

Das für diese Studie relevante Körpergewicht wurde sowohl bei Geburt erhoben als auch bei den „Follow-up“- Besuchen in den Kliniken im Alter von fünf und 20 Monaten, wobei zu diesen Zeitpunkten noch das Alter bei Frühgeburt korrigierend miteinberechnet wurde (Doyle & Anderson, 2016), außerdem im Alter von 56 Monaten und sechs, acht und 26 Jahren. Die Erhebung des Gewichts erfolgte dabei in Unterwäsche durch dafür ausgebildetes und auch in der Forschung tätiges Pflegepersonal unter Verwendung von entsprechend standardisierten Protokollen (Gutbrod et al., 2000).

Um Analysen der longitudinalen Körpergewichtsentwicklung möglich zu machen, wurden im Rahmen dieser Arbeit die erhobenen Körpergewichtsmessungen von der Einheit [g]/[kg] in die korrespondierenden z-Werte umgewandelt, um so das individuelle Gewicht unter Berücksichtigung des jeweils exakten Alters in Bezug zu einer Vergleichsgruppe setzen zu können. Dadurch wurden die Gewichtsangaben unabhängig von der jeweiligen Schwangerschaftswoche bei Geburt. Daneben wird die Verwendung von z-Werten auch von der Literatur zur Beschreibung longitudinaler Wachstumsprozesse empfohlen (Y. Wang & Chen, 2012; J.-M. Wit & Boersma, 2002).

Zur Berechnung der z-Werte der Geburtsgewichte wurde, unter zusätzlicher Miteinbeziehung des Geschlechtes, die Neugeborenenkohorte aus der Datenbank von Voigt et al. (2006) ver-

wendet (Eves et al., 2020). Diese besteht aus 2,3 Millionen Einzelschwangerschaft-Lebendgeburten mit einem Geburtszeitpunkt zwischen der 20.ten und 43.ten Schwangerschaftswoche, welche in Deutschland zwischen den Jahren 1995 und 2000 stattfanden und eine geschlechterspezifische Berechnung der Körpergewichtsperzentile erlaubten.

Für die Berechnung der gewichtsbezogenen z-Werte in allen anderen Altersgruppen nach Geburt wurde ebenfalls eine entsprechende Referenzkohorte einbezogen, welche 17.147 männliche und 17.275 weibliche Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren und deren Körpergewichtsperzentilen umfasst und dabei mehrere regionale Studien aus Deutschland aggregiert (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Die Altersgruppen über 18 Jahre wurden durch Kromeyer-Hauschild et al. (2001) abgedeckt, indem diese zusätzlich Personendaten aus dem „Deutschen Mikrozensus“ (Statistisches Bundesamt, 2017) in ihre Datenbank integrierten. Es sei angemerkt, dass im Rahmen dieser Arbeit Analysen innerhalb der VP/VLBW Gruppe, die sich auf Körpergewichtsentwicklungsprozesse und -variablen bezogen, statt mit den vorhandenen N = 101 Individuen mit N = 97 Individuen durchgeführt wurden, da für 4 VP/VLBW Erwachsene die Daten für das adulte Körpergewicht im Alter von 26 Jahren fehlten.

#### **3.3.2 SGA Status und Catch-up Wachstum**

In Abhängigkeit der errechneten gewichtsbezogenen z-Werte bei Geburt wurden im Rahmen dieser Studie anschließend die Begriffe „small for gestational age“ (SGA) (so viel wie ‚klein bezogen auf das Reifealter‘ oder ein ‚zu geringes Geburtsgewicht in Bezug auf das Gestationsalter‘) und „appropriate/large for gestational age“ (AGA/LGA) („adäquat groß/zu groß bezogen auf das Reifealter“) eingeführt, beides Begriffe, die Neugeborene mit z-Werten des Geburtsgewichtes unter- oder oberhalb einer festgelegten Perzentile beschreiben. Letztere wurde angelehnt an die Literatur (Eves et al., 2020; Onis & Habicht, 1996; WHO, 1995) festgelegt als die 10.te Perzentile, was einem z-Wert von -1,282 entspricht. Innerhalb der SGA Subkohorte wurde außerdem der Begriff „Endpunktbezogener Catch-up“ definiert. Dieser Begriff unterscheidet sich von der aus der Literatur bekannten Definition des wachstumsbezogenen „Catch-up’s“, welcher in der Regel die kurzfristige, sich meist nicht länger als über zwei Jahre ziehende, starke Gewichtszunahme einzelner Frühgeborenen bezeichnet (vgl. Kapitel 1.2.4). Der „Endpunktbezogene Catch-up“ bezeichnet dagegen die langfristige Entwicklung der SGA Frühgeborenen ins Erwachsenenalter und ist als erfolgreich zu werten, wenn sich der z-Wert

des Körpergewichts im Erwachsenenalter, im Rahmen dieser Studie also im Alter von 26 Jahren, über der 10.ten Perzentile befindet. Damit trägt diese Definition dem Umstand Rechnung, dass die vorliegende Studie nur auf die MRT-Daten und damit auch auf die Hypothalamus-Segmentierungen im Erwachsenenalter zurückgreifen kann und sich damit (zwangsläufig) primär auf langfristige Gewichtsveränderungen und deren Implikationen auf das Hypothalamusvolumen fokussiert. Daneben folgt sie aber auch der Erkenntnis, dass neben der kurzfristigen postnatalen Gewichtszunahme eine langfristige Komponente dieser Entwicklung für die kardiovaskulären und metabolischen Langzeitfolgen nach Frühgeburt entscheidend und damit von Relevanz ist (vgl. Kapitel 1.2.4).

#### **3.3.3 Analysen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den Hypothalamusvolumina und den individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien innerhalb der VP/VLBW Gruppe sowohl mittels Steigungsanalyse als auch mit einer Clusteranalyse der Trajektorien untersucht. Für die visuelle Darstellung der Entwicklung des Körpergewichtes über Trajektorien wurden die errechneten und longitudinal bestimmten z-Werte mittels Python (Version 3.7.10) visualisiert und für die Analysen insbesondere das "scikit-learn"-Paket verwendet, eine Python Bibliothek, welche sich auf Problemstellungen des maschinellen Lernens konzentriert. Zuerst lag der Fokus für die Steigungsanalyse auf der dynamischen Entwicklung des Körpergewichtes in der VP/VLBW Gruppe, welche über die Steigung der Trajektorien abgebildet wurde. Um diese Steigungen zu erhalten, wurde eine lineare Regression der vorhandenen z-Werte des Körpergewichtes bei Geburt und im Alter von 5, 20, 56 Monaten und 6, 8 und 26 Jahren für jedes Individuum mit Python durchgeführt, ohne Berücksichtigung fehlender z-Werte unter Zuhilfenahme entsprechender Interpolationen. Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Steigungsdifferenz (Differenz der z-Ordinatenwerte der jeweiligen Regressionsgerade der Gewichtsentwicklung im Alter von 26 Jahren und bei Geburt; „delta Steigung“) und den Hypothalamusvolumina über partielle Korrelationen ermittelt mit den Kontrollvariablen Geschlecht, Scanner-Typ und dem totalen intrakraniellen Volumen (TIV). TIV ist dabei definiert als die Summe der segmentierten Volumina der gesamten grauen und weißen Hirnsubstanz und den volumetrischen Anteilen des Liquor cerebrospinalis (Grothe et al., 2017) und wurde bereits in vergangenen Arbeiten (Schmitz-Koep, Zimmermann et al., 2021) bestimmt mittels der CAT12 Toolbox, Version r1364 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>; Gaser et al. (2022))

innerhalb von SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>).

Zweitens war es im Rahmen einer Clusteranalyse das Ziel, repräsentative Verläufe ähnlicher Körpergewichtsentwicklungstrajektorien in der VP/VLBW Gruppe zu identifizieren, es ging also um die Ermittlung ähnlicher Trajektorientypen. Hierfür wurden alle Körpergewichtsentwicklungstrajektorien mittels k-Means Algorithmus in Python geclustert (über das Modul `sklearn.cluster.KMeans`; scikit-learn Entwickler (zuletzt aufgerufen 2021a)), nachdem zuvor fehlende z-Werte über lineare Interpolation ergänzt wurden (die Anzahl der fehlenden und damit zu interpolierenden Datenpunkte zu jedem Messzeitpunkt kann Tabelle 1 in Abschnitt 4.1 indirekt entnommen werden, indem in der Spalte „Individuen“ jeweils der Unterschied der pro Messzeitpunkt tatsächlich aufgenommenen Körpergewichte von der maximal möglichen Zahl  $N=97$  VP/VLBW,  $N=110$  FT ermittelt wird). Dabei wird dem k-Means Algorithmus eine feste Zahl an Cluster vorgegeben, die dieser in eine korrespondierende Zahl von Ausgangs-Clustertrajektorien nach dem Zufallsprinzip umsetzt. Anschließend ist es das Ziel des Algorithmus den Verlauf der Clustertrajektorien so zu optimieren, dass die Quadratabstände der individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien zu den ihnen jeweils zugewiesenen Clustertrajektorien punktweise minimiert werden (Jain, 2010; Likas et al., 2003; Lloyd, 1982). In dieser Studie wurde der Algorithmus 100 Mal mit verschiedenen Ausgangsclustertrajektorien („centroid seeds“) als Initialisierung gefahren, um lokale Optima identifizieren und ausschließen zu können. Nach erfolgtem Clustering wurden schließlich die zu den jeweiligen Clustern gehörenden Hypothalamusvolumina mit Hilfe allgemeiner linearer Modelle verglichen.

#### **3.4 MRT-Bildgebung**

Eine Beschreibung der für die BEST-Studie verwendeten Bildgebungsmodalitäten findet sich unter Hedderich et al. (2020). Für die MRT-Bildgebung kamen sowohl in München als auch in Bonn ein Philips Achieva 3T oder ein Philips Ingenia 3T MRT Gerät mit einer 8-Kanal SENSE Kopfspule zum Einsatz. Die Individuen verteilten sich folgendermaßen über die vier Scanner: Bonn Achieva 3T: 5 VP/VLBW, 11 FT; Bonn Ingenia 3T: 33 VP/VLBW, 17 FT; München Achieva 3T: 60 VP/VLBW, 65 FT; München Ingenia 3T: 3 VP/VLBW, 17 FT. Die MRT-Sequenzparameter wurden über alle Scanner konstant gehalten. Außerdem erhielten die Scanner regelmäßig einen Qualitätscheck, um die Aufnahmebedingungen optimal zu halten, wobei auch MRT Phantome zum Einsatz kamen, um eine langfristig abweichende Qualität der Bilder zwischen den

Scannern zu vermeiden. Das Signal-Rausch-Verhältnis unterschied sich nicht signifikant zwischen den Scannern (Einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor „Scanner-ID“ [Bonn 1, Bonn 2, München 1, München 2];  $F(3.182) = 1,84$ ,  $p = 0,11$ ). Es wurde eine hochauflösende T1-gewichtete 3D-,magnetization prepared rapid acquisition gradient echo‘ (MPRAGE) Sequenz gefahren (TI = 1.300 ms, TR = 7,7 ms, TE = 3,9 ms, flip angle = 15°; 180 sagittal slices, FOV = 256×256 × 180 mm, reconstruction matrix = 256 × 256; reconstructed isotropic voxel size = 1 mm<sup>3</sup>; Hedderich et al. (2020)). Alle aufgenommenen MRT-Scans wurden visuell auf Artefakte überprüft.

Um in dieser Studie mögliche Confounder-Effekte durch die unterschiedlichen Scanner zu berücksichtigen, wurden die Scanner-Typen bei allen funktionalen und strukturellen Datenanalysen als Kovariaten über Dummy-Variablen integriert.

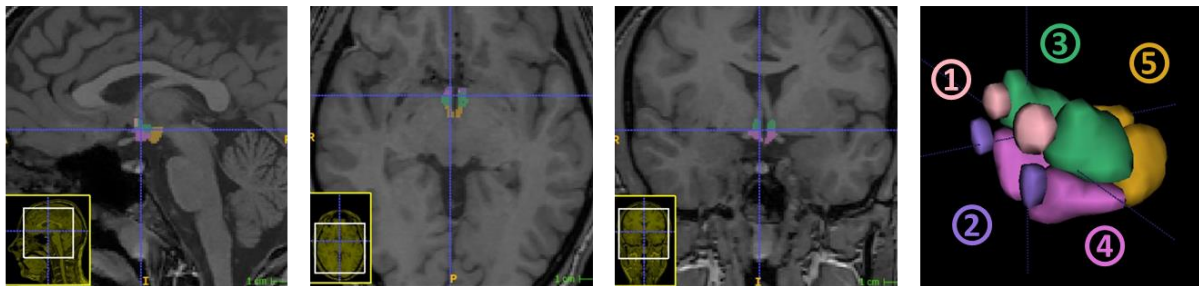
### **3.5 Segmentierung des Hypothalamus via Deep Convolutional Neural Network**

Für die Segmentierung des Hypothalamus wurden die T1-gewichteten MRT Scans im Nifti-Format in die öffentlich verfügbare FreeSurfer Bildanalysesoftware (Laboratory for Computational Neuroimaging, zuletzt aufgerufen 2021) eingepflegt. In der Version 7.2 von FreeSurfer ist dabei der „Deep Convolutional Neural Network“ Algorithmus von Billot et al. (2020) verfügbar, der eine automatisierte Segmentierung des gesamten Hypothalamus und, zum ersten Mal in dieser Form, auch definierter Subsegmente des Hypothalamus (anterior-superior, anterior-inferior, superior und inferior tubulär, posterior; vgl. Abb. 6) an Hand anatomischer Landmarken (definiert in Makris et al. (2013), Bocchetta et al. (2015)) erlaubt und ohne ein Preprocessing der Bilder auskommt. Die Autoren haben dabei 37 T1-gewichtete und händisch gelabelte Hirn-MRT Scans für Training, Validierung und Test des neuronalen Netzes verwendet, unter zusätzlicher Anwendung verschiedener „Data Augmentation“-Techniken. Als Basis für die Architektur des neuronalen Netzes diente dabei ein State-of-the-art 3D U-Net Modell (Ronneberger et al., 2015) (vgl. Abschnitt 1.4.2.1.2).

In der Studie von Billot et al. (2020) übertraf das neuronale Netz damit die bisher hauptsächlich verwendeten „Multi-Atlas“ Segmentierungsverfahren (vgl. Kapitel 1.4.2.1.1) und konnte damit zuverlässig zur Detektion inter-individueller Volumenunterschiede herangezogen werden.

Auch bereits vorhandene Algorithmen, welche ebenfalls auf Deep Learning Ansätze zurückgriffen, aber bisher nur für die Segmentierung des gesamten Hypothalamus entwickelt wurden (Rodrigues et al., 2020), waren dem neuen Ansatz in Bezug auf die Genauigkeit unterlegen. Das neuronale Netz war schlussendlich nur geringfügig schlechter als die ‚intra-rater‘ Genauigkeit des Radiologen auf Expertenlevel, welche weiterhin als Goldstandard angesehen werden muss (Billot et al., 2020).

**A. Automatisierte Segmentierung des Hypothalamus und seiner Subsegmente in T1-gewichteten MRTs**



**B. Die Untereinheiten des Hypothalamus: Zuordnung von Kernen, die für die Körpergewichtsregulation relevant sind**

Subsegmente des Hypothalamus (Billot et al., 2020)	Kerne des Hypothalamus mit Relevanz für die Regulation des Körpergewichtes	Zuordnung zu den HYP Untereinheiten
1 Anterior-superior	Ncl. paraventricularis (1. Teil)	PVN.DM.LH <sup>+</sup>
2 Anterior-inferior		
3 Superior tubulär	Ncl. paraventricularis (2. Teil), Ncl. dorsomedialis, Lateraler HYP (1. Teil)	INF.VM <sup>+</sup>
4 Inferior tubulär	Ncl. infundibularis (oder arcuatus), Ncl. ventromedialis	
5 Posterior	Lateraler HYP (2. Teil)	LH <sup>+</sup>

**Abbildung 6:** Segmentierung des Hypothalamus in Subsegmente und Zuordnung auf körperwachstumsrelevante hypothalamische Untereinheiten.

Anmerkungen: **(A)** Repräsentative Segmentierung des Hypothalamus bei einem Erwachsenen aus der VP/VLBW Gruppe via Deep Convolutional Neural Network in einem T1-gewichteten MRT (von links nach rechts: Sagittale, axiale, koronale Ansicht und eine 3D Darstellung des segmentierten Hypothalamus und seiner Subsegmente). **(B)** Zuordnung der Subsegmente des Hypothalamus mit den darin enthaltenen Kernen, welche relevant für die Regulation des Körpergewichtes sind, auf die neu definierten hypothalamischen Untereinheiten.

Abkürzungen: HYP, Hypothalamus; MRT, Magnetresonanztomographie; VP/VLBW, very preterm/very low birth weight.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das soeben vorgestellte neuronale Netz auf die vorhandenen T1-gewichteten MRT Scans der VP/VLBW und FT Individuen im Alter von 26 Jahren angewandt. Eine Qualitätskontrolle erfolgte einerseits über die visuelle Überprüfung des Segmentierungsergebnisses bei einzelnen Scans, andererseits über einen Plausibilitätstest, indem der Output für die hypothalamischen Volumina mit bereits existierenden Werten aus anderen Studien in der Literatur verglichen wurde. Das Ergebnis dieses Vergleichs findet sich in Abschnitt 4.2.

Für die weitere Analyse der Hypothalamusvolumina wurden diejenigen Subsegmente des Hypothalamus, die aus dem Segmentierungsalgorithmus gewonnen wurden und Kerne enthielten, die eine Rolle in der Regulation des Körpergewichts spielen, drei neu definierten Untereinheiten zugeordnet. Diese sind die *PVN.DM.LH<sup>+</sup>*, *INF.VM<sup>+</sup>* und *LH<sup>+</sup>* Untereinheit (vgl. Abb. 6). Die Namen ergeben sich dabei aus den für die Gewichtsregulation relevanten Hypothalamuskernen, die diese Untereinheiten (teilweise) enthalten. Das Plus steht repräsentativ für die weiteren hypothalamischen Kerne, die ebenfalls noch diesen Untereinheiten zugerechnet werden, aber nach bisherigem Kenntnisstand keine entscheidende Rolle bei der Regulation des Körpergewichts spielen.

Die *PVN.DM.LH<sup>+</sup>* Untereinheit setzt sich aus den anterior-superioren und superior tubulären Subsegmenten zusammen. Beide Subsegmente wurden durch den Segmentierungsalgorithmus von Billot et al. (2020) so identifiziert (vgl. Abb. 6). Diese beiden Subsegmente beinhalten die preoptic area, den Ncl. paraventricularis (PVN), den Ncl. dorsomedialis (DM) und Teile des lateralen Hypothalamus (LH), wobei die letzten drei Kerneinheiten für die Körpergewichtsregulation relevant sind und damit den Namen der Untereinheit festlegen. Die *INF.VM<sup>+</sup>* Untereinheit ist gleichzusetzen mit dem inferior tubulären Subsegment, welches die für die Körpergewichtsregulation verantwortlichen Kerne Ncl. infundibularis (INF) und Ncl. ventromedialis (VM) enthält. Daneben gehören diesem Subsegment der Ncl. tuberalis lateralis und Teile des Ncl. supraopticus und des Ncl. tuberomammillaris an. Die *LH<sup>+</sup>* Untereinheit entspricht dem posterioren Subsegment in Billot et al. (2020), wobei dieses Subsegment wiederum die Corpora mammillaria und Teile des Ncl. tuberomammillaris enthält und außerdem insbesondere Teile des für die Körpergewichtsregulation zuständigen lateralen Hypothalamus (LH). Alle soeben definierten Untereinheiten, die in den folgenden Analysen im Ergebnisteil (Kapitel 4) weiterverwendet werden, berücksichtigen in ihren Volumina bereits jeweils den bilateralen Hypothalamus. Das fünfte anterior-inferiore Subsegment (Ncl. suprachiasmaticus und Teile

des Ncl. supraopticus) wurde im Rahmen dieser auf Wachstumsvorgänge fokussierten Arbeit mit Ausnahme der Gesamtvolumenbetrachtung des Hypothalamus (Abschnitt 4.3) nicht weiter betrachtet, da es keine wachstumsrelevanten Kerne enthält.

Das soeben beschriebene Vorgehen erlaubt, wie es am Beispiel des Ncl. paraventricularis (PVN) deutlich wird, eine (teilweise) Reduktion der durch die Subsegmentierung vorgegebenen, künstlichen Durchtrennung einzelner hypothalamischer Kerne. Durch die wiederhergestellte Deckung mit der histologischen Kerndefinition können so validere Aussagen über die Funktionalität und Beschaffenheit einzelner Untereinheiten getroffen werden. Außerdem erfolgt eine Reduktion der zu untersuchenden Strukturen, was die weitere Analyse vereinfacht.

## 3.6 Statistische Methoden und Analysen

SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 27) fand für die statistischen Berechnungen Verwendung.

### 3.6.1 Gruppenunterschiede und Korrelationsanalysen

Demographische Unterschiede zwischen den Gruppen der VP/VLBW Erwachsenen und der reifgeborenen FT Probanden wurden in Bezug auf die Geschlechterverteilung durch einen Chi-Quadrat-Test und in Bezug auf das Lebensalter und die Schwangerschaftswoche durch Zweistichproben-t-Tests ermittelt.

Dagegen wurden potenzielle Unterschiede im Hypothalamusvolumen und Körpergewicht zwischen diesen beiden Gruppen über allgemeine lineare Modelle errechnet, mit dem jeweils zu untersuchenden Parameter als abhängiger Variable, der Frage nach Frühgeburt als festem Faktor und dem Geschlecht als Kovariate - bei der Untersuchung des Hypothalamusvolumens ergänzt um den Scanner-Typ (vgl. Abschnitt 3.4) und dem TIV.

Das Lebensalter musste in dieser Studie nicht als weitere Kovariate mitberücksichtigt werden, da es in Bezug auf diese Variable keinen signifikanten Unterschied zwischen der VP/VLBW und der FT Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung mit 26 Jahren gab (p-Wert: 0,165).

Die Darstellung der Gruppenverteilung der Hypothalamusvolumina (vgl. Abschnitt 4.3) erfolgte durch Violinendiagramme in Python, Version 3.7.10, über das seaborn.violinplot - Modul. Dieses bildet eine Kerndichteschätzung der zugrundeliegenden Beobachtungen ab (Was-kom, zuletzt aufgerufen 2021).



Partielle Korrelationen wurden zum Beispiel verwendet, um die Beziehung zwischen den Hypothalamusvolumina und den Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW und INTI) in der VP/VLBW Gruppe zu untersuchen. Ähnliche Untersuchungen wurden auch für körpergewichtsbezogene Variablen durchgeführt (z.B. z-Werte der Geburtsgewichte, adultes Körpergewicht). Für alle Korrelationsanalysen dienten Geschlecht, Scanner-Typ und TIV als Kontrollvariablen.

#### **3.6.2 Mediationsanalysen**

Potenzielle Mediationseffekte wurden mit Hilfe der PROCESS - Anwendung (Version 3.5) untersucht (Hayes, 2018), welche in SPSS eingebettet ist. Dabei war insbesondere von Interesse, inwiefern in der VP/VLBW Gruppe einzelne körperwachstumsrelevante Hypothalamus-Untereinheiten als Mediatoren in der Beziehung zwischen Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW und INTI) und dem adulten Körpergewicht fungieren.

SSW und INTI dienten demnach jeweils einzeln betrachtet als kausale Variablen, das adulte Körpergewicht als Ergebnisvariable und die drei Untereinheiten PVN.DM.LH<sup>+</sup>, INF.VM<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> als potenzielle und parallel verwendete Mediatorvariablen mit den Kovariaten Geschlecht, Scanner-Typ und TIV.

Die Gewichtungsfaktoren der Pfade für den totalen, direkten und indirekten Effekt wurden über nicht-standardisierte Regressionskoeffizienten auf der Basis multipler Regressionsanalysen geschätzt. Zur Testung der statistischen Signifikanz des indirekten Effektes wurde ein nichtparametrisches Bootstrap-Verfahren mit 5000 Wiederholungen angewandt, um ein 95% Konfidenzintervall zu erhalten. Anschließend wurden die zugehörigen p-Werte für die indirekten Effekte basierend auf dem 95% Konfidenzintervall, dem Standardfehler und den geschätzten Effekten entsprechend dem Vorgehen nach Altman und Bland (2011) berechnet.

#### **3.6.3 Signifikanzlevel und Korrektur für multiples Testen**

Das Signifikanzlevel wurde im Rahmen dieser Studie auf  $p < 0,05$  festgelegt. Alle durchgeführten statistischen Tests waren zweiseitig. Außerdem fand eine Korrektur für multiples Testen statt entsprechend dem „False Discovery Rate“ (FDR)- Kriterium nach der Methode von Benjamini - Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995).

## 4. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten sollen die Ergebnisse dieser Arbeit wiedergegeben werden.

### 4.1 Demographische Charakterisierung und Körpergewichte der Teilnehmer

Die demographischen Daten und wachstumsrelevanten Parameter der Studienteilnehmer werden in Tabelle 1 und Abbildung 9A (Abschnitt 4.3) wiedergegeben, einschließlich der longitudinalen Messungen des Körpergewichtes und deren zugehöriger z-Werte, womit die Körpergewichtsentwicklungstrajektorien der VP/VLBW Individuen definiert wurden. Innerhalb der VP/VLBW Gruppe erfüllten 54 Individuen beiden Kriterien (VP und zugleich VLBW), 26 Individuen ausschließlich das Einschlusskriterium vor der 32.ten SSW geboren worden zu sein (VP) und 21 ausschließlich das Kriterium ein Geburtsgewicht kleiner 1.500g zu haben (VLBW), wobei diese Individuen wiederum alle zwischen der 32.ten und 36.ten SSW geboren wurden ( $32 \leq \text{SSW} \leq 36$ ; Mittelwert SSW: 33,7) und damit immer noch als ‚frühgeboren‘ galten.

**Tabelle 1:** Demographische Daten, TIV und Entwicklung des Körpergewichtes

	Individuen	VP/VLBW			FT			p-Wert
		MW	SD	Intervall	MW	SD	Intervall	
Geschlecht (m/w)	101/110	58/43			65/45			0,806
Alter (Jahre)	101/110	26,7	±0,61	25,7 - 28,3	26,8	±0,74	25,5 - 28,9	0,165
SSW (Wochen)	101/110	30,5	±2,1	25 - 36	39,7	±1,1	37 - 42	<0,001
INTI	100/ -	11,6	±3,8	3 - 18	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
SES <sup>a</sup> , a.u.	101/110	29/44/28		1 - 3	35/49/26		1 - 3	0,770
		MW	SE	Intervall	MW	SE	Intervall	p-Wert
TIV (cm <sup>3</sup> )	101/110	1.458	±11,4	1.435 - 1.480	1.530	±10,9	1.508 - 1.551	<0,001
Geburtsgewicht (g)	97 /107	1.325	±39,3	1.248 - 1.402	3.405	±37,4	3.331 - 3.479	<0,001
Körpergewicht, 5m (kg)	90 /107	6,56	±0,09	6,40 - 6,73	7,38	±0,08	7,23 - 7,53	<0,001
Körpergewicht, 20m (kg)	97 /107	9,77	±0,26	9,25 - 10,3	11,4	±0,25	10,9 - 11,9	<0,001
Körpergewicht, 56m (kg)	92 /104	15,7	±0,38	14,9 - 16,4	18,2	±0,36	17,5 - 18,9	<0,001
Körpergewicht, 6J (kg)	84 /105	20,1	±0,32	19,5 - 20,8	21,7	±0,29	21,2 - 22,3	<0,001
Körpergewicht, 8J (kg)	86 /105	25,1	±0,49	24,1 - 26,1	28,0	±0,45	27,2 - 28,9	<0,001
Körpergewicht, 26J (kg)	97 /107	67,4	±1,4	64,6 - 70,2	77,2	±1,3	74,5 - 79,8	<0,001

Anmerkungen: Statistische Vergleiche: Geschlecht und SES mit  $\chi^2$  Statistik; Alter und SSW mit Zweistichproben-t-Test; TIV im Alter von 26 Jahren (Kovariaten: Geschlecht, Scanner) und alle körpergewichtsbezogenen Variablen (Kovariate: Geschlecht) mit allgemeinem linearem Modell.

Abkürzungen: a.u., arbitrary units/ arbiträre Einheiten; FT, full-term/reifgeboren; INTI, Intensity of Neonatal Treatment Index; Individuen, Umfang an Individuen der jeweiligen Kohorte (VP/VLBW und FT); MW, Mittelwert; SD, standard deviation/ Standardabweichung; SE, standard error/ Standardfehler; SES, (familiärer) sozioökonomi-

*scher Status bei Geburt; SSW, Schwangerschaftswoche; TIV, totales intrakranielles Volumen; VP/VLBW, very pre-term/very low birth weight.*

*° 1 = ‚Oberklasse‘; 2 = ‚Mittelstand‘; 3 = ‚Unterklasse‘.*

Vergleicht man die VP/VLBW mit der FT Gruppe, so gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Geschlechterverteilung ( $p = 0,806$ ), dem Lebensalter zum Zeitpunkt der MRT Aufnahme ( $p = 0,165$ ) und dem sozioökonomischen Status bei Geburt ( $p = 0,770$ ). Entsprechend dem Aufbau und der Zielsetzung der Studie unterschieden sich beide Gruppen signifikant in Bezug auf die Schwangerschaftswoche ( $p < 0,001$ ) und das Geburtsgewicht ( $p < 0,001$ ). Ein ähnliches Verhalten (mit  $p < 0,001$ ) zeigten beide Gruppen in Bezug auf das totale intrakranielle Volumen und insbesondere in Bezug auf alle im Längsverlauf ermittelten Körpergewichtsmessungen bei Geburt und im Alter von 5, 20, 56 Monaten und 6, 8 und 26 Jahren, womit das Körpergewicht, auch im Erwachsenenalter, in der VP/VLBW Gruppe durchgehend signifikant kleiner als in der FT Gruppe war.

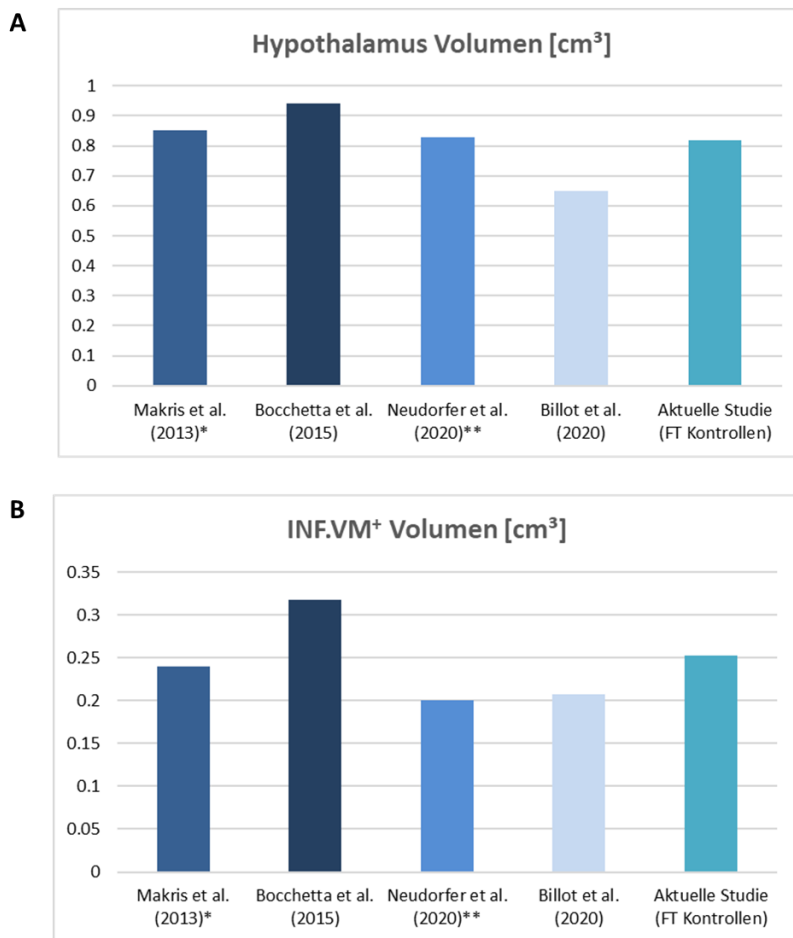
### **4.2 Validierung der Hypothalamusvolumen-Segmentierungsergebnisse**

Zur Ermittlung der individuellen Hypothalamusvolumina wurden für die Studienteilnehmer, wie in Abschnitt 3.5 beschrieben, eine Hypothalamusegmentierung ihrer T1-gewichteten MRT Hirnscans mittels Deep Convolutional Neural Network Algorithmus vorgenommen und die Segmentierungsergebnisse zunächst visuell überprüft. Anschließend wurden zur Plausibilisierung der erhaltenen Volumenwerte und zur Sicherstellung der Validität der Ergebnisse vergleichbare Hypothalamus-Segmentierungsstudien aus der Literatur herangezogen. Überblicksmäßig erfolgte eine Aufstellung relevanter Studien zur volumetrischen Analyse des gesamten Hypothalamus bereits in Abschnitt 1.4.2.2. Abbildung 7 zieht nun zur besseren Vergleichbarkeit insbesondere diejenigen Studien heran, die entweder denselben Segmentierungsalgorithmus verwendet haben, wie die hier vorliegende Arbeit (nämlich denjenigen aus Billot et al. (2020)), oder die die Grundlagen der Definition der Hypothalamus-Subsegmentgruppierung des bei Billot et al. (2020) eingeführten Algorithmus gelegt haben (nämlich Makris et al. (2013) und Bocchetta et al. (2015)). Bei den soeben erwähnten Studien ist gewährleistet, dass die in Abschnitt 1.4.2.2 angesprochene Problematik der Heterogenität der Parzellierungsansätze in der Hypothalamusegmentierung nicht zum Tragen kommt, da dieselben

anatomische Landmarken für die Segmentierung verwendet wurden, wodurch auch die Volumina der Subsegmente vergleichbar sind.

Zuletzt wurde noch eine Studie von Neudorfer et al. (2020) in den Vergleich mit aufgenommen, in welcher erstmalig Volumenwerte auf Hypothalamus-Kernebene ermittelt wurden. Somit konnte auf Grundlage dieser Studie unabhängig von der Parzellierung auf Hypothalamusebene eine Anpassung an die Subsegmentierung der zuvor erwähnten Ansätze vorgenommen werden, indem die Volumina derjenigen Kerne, die nach dem Segmentierungsschema von Billot et al. (2020) in den jeweiligen Subsegmenten/Untereinheiten enthalten sein sollten, aufaddiert wurden.

Aus allen Studien wurden die Volumendaten der „gesunden“ Kontrollprobanden verwendet, falls vorhanden. In Abbildung 7 wird dafür das jeweilige Volumen des gesamten Hypothalamus dargestellt und beispielhaft die INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit, die dem *inferior tubulären* Subsegment nach Billot et al. (2020) entspricht (vgl. Zuordnung nach Abb. 6).



**Abbildung 7:** Kontrollanalyse zur Validierung der Ergebnisse des verwendeten Segmentierungsalgorithmus

## 4. Ergebnisse

---

*Anmerkungen: Vergleich der in der Forschungsliteratur manuell oder (semi)automatisiert segmentierten Volumenwerte für den Hypothalamus in cm<sup>3</sup>. Dargestellt sind die Ergebnisse (A) für den gesamten Hypothalamus und (B) für die hypothalamischen Untereinheiten, repräsentativ vertreten durch die INF.VM+ Untereinheit. Für die aktuelle Studie wurde für diesen Vergleich die Gruppe der Reifgeborenen (FT) für die Ermittlung der Volumenwerte herangezogen. Alle anderen Studien wurden nach dem Kriterium ausgewählt, dass sie eine vergleichbare Parzellierungsstrategie des Hypothalamus aufweisen mussten. Falls vorhanden, fanden bei diesen Studien die Werte der gesunden Kontrollindividuen für den Vergleich Verwendung.*

*Zusätzliche Bemerkungen: Die INF.VM+ Untereinheit setzt sich, entsprechend dem Segmentierungsverfahren nach Billot et al. (2020), aus dem Ncl. infundibularis (INF) und dem Ncl. ventromedialis (VM), dem Ncl. tuberalis lateralis und Teilen des Ncl. supraopticus und des Ncl. tuberomammillaris zusammen. Hierbei wurde der Ncl. tuberalis lateralis bei Bocchetta et al. (2015) und Neudorfer et al. (2020) nicht der INF.VM+ Untereinheit zugerechnet, genauso wie der Ncl. tuberomammillaris nicht bei Makris et al. (2013) und Bocchetta et al. (2015). Der Ncl. tuberomammillaris hat dabei nach Neudorfer et al. (2020) ein Volumen von ca. 0,05 cm<sup>3</sup>.*

*\*Hypothalamusvolumina berechnet als Mittelwert der für beide Geschlechter angegebenen Volumenwerte*

*\*\*Addition der Volumeneinzelwerte auf Kernebene, entsprechend der Parzellierung nach Hypothalamus-Kernen bei Neudorfer et al. (2020).*

*Abkürzungen: FT, full-term/reifgeboren.*

Für die anderen Subsegmente/Untereinheiten ergaben sich vergleichbar ähnliche Ergebnisse zwischen den Studien (eine Auflistung der Volumenergebnisse der Studien auf Segmentebene findet sich im Anhang in Tabelle A6). Das im direkten Vergleich mit Billot et al. (2020) in der vorliegenden Arbeit relativ vergrößerte Hypothalamus Gesamtvolumen (für die konkreten Volumenergebnisse vgl. Abschnitt 4.3) lässt sich höchstwahrscheinlich u.a. auf das höhere Alter der Probanden in der Studie von Billot et al. (2020) im Vergleich zum Alter der Probanden dieser Arbeit zurückführen (im Mittel 56 vs. 26 Jahre) und der damit einhergehenden generellen Verkleinerung der grauen Substanz im Alter (Scahill et al., 2003; Taki et al., 2011).

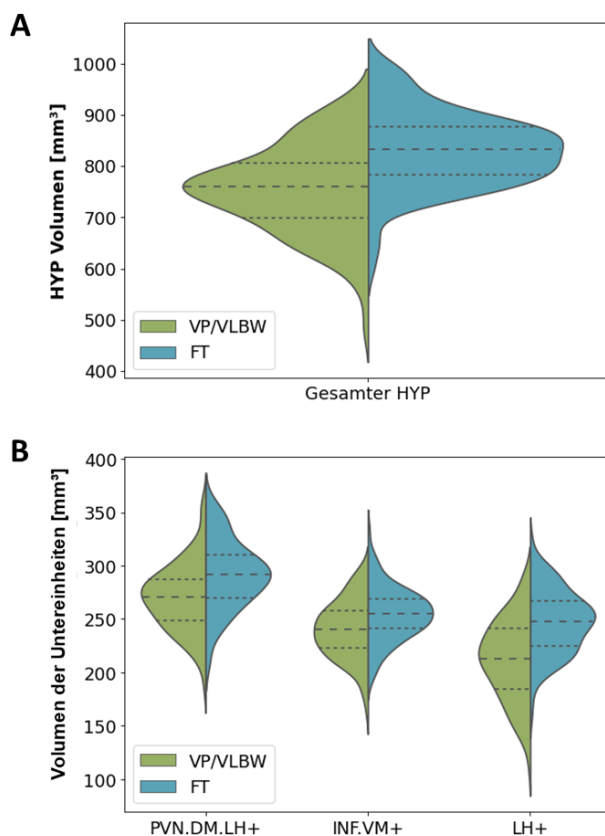
Zusammenfassend lassen die Studien, die vorliegende miteingeschlossen, wie in der Einleitung (Abschnitt 1.4.1 und 1.4.2.2) bereits beschrieben, darauf schließen, dass das Hypothalamusvolumen in der Größenordnung von ca. 1 cm<sup>3</sup> liegt. Daneben wird durch die ähnlichen Hypothalamus-Volumenwerte im Vergleich der FT Kontrollgruppen die Plausibilität der insbesondere in dieser Studie erhobenen Hypothalamus-Volumenwerte und die Validität des in dieser Arbeit verwendeten Hypothalamus-Segmentierungsansatzes bestätigt.

### 4.3 Hypothalamusvolumina, Frühgeburtlichkeit und Steigungen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien

Die folgenden Abschnitte sollen Zusammenhänge zwischen der Frühgeburtlichkeit, den Hypothalamusvolumina - insbesondere den in die Regulation des Körpergewichts involvierten Hypothalamus Untereinheiten PVN.DM.LH<sup>+</sup>, INF.VM<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> - und dem Körpergewicht aufzeigen.

#### 4.3.1 Vergleich der adulten Hypothalamusvolumina in den VP/VLBW vs. FT Gruppen

Die Verteilung der jeweiligen, über den Segmentierungsalgorithmus detektierten Hypothalamusvolumina in den beiden Gruppen wird über das Violinendiagramm in Abb. 8 aufgezeigt.



**Abbildung 8:** Violinendiagramm zur Verteilung der Hypothalamusvolumina.

Anmerkungen: Die Volumina (in mm<sup>3</sup>) **(A)** des gesamten Hypothalamus und **(B)** der hypothalamischen Untereinheiten und deren Verteilung in der VP/VLBW und FT Gruppe sind angegeben. Außerdem sind die Quartilen und der Median der jeweiligen Volumenverteilung über gestrichelte horizontale Linien entsprechend markiert.

Abkürzungen: FT, full-term/reifgeboren; HYP, Hypothalamus; VP/VLBW, very preterm/very low birth weight.

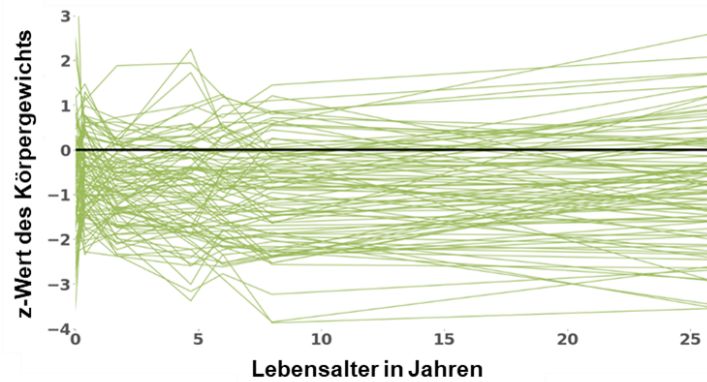
Für die Fragestellung der Hypothalamusvolumenunterschiede in der VP/VLBW und der FT Gruppe wurden diese mittels eines allgemeinen linearen Modells mit den Kovariaten Geschlecht, Scanner-Typ und TIV in Bezug auf die (Rand-) Mittelwerte ihrer Hypothalamusvolumina verglichen. Im Ergebnis hatte die VP/VLBW Gruppe sowohl hinsichtlich des gesamten Hypothalamus als auch hinsichtlich seiner Untereinheiten PVN.DM.LH<sup>+</sup>, INF.VM<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> ein signifikant kleineres Volumen (jeweils mit einem p-Wert unter 0,002) als die FT Gruppe. Abbildung 9B und Tabelle 2A (Abschnitt 4.3.2) veranschaulichen die (Rand-) Mittelwerte der hypothalamischen Volumina mit den zugehörigen p-Werten. (Anmerkung: Die Volumenverringering konnte auch in dem im Rahmen dieser Arbeit nicht näher betrachteten anterior-inferioren Subsegment festgestellt werden. Für dessen Volumen gilt im für das Subsegment (=Untereinheit) adaptierten, aber sonst identischen allgemeinen linearen Modell: (Rand-)mittelwert VP/VLBW: 32,9 mm<sup>3</sup>, Standardfehler: 0,6 mm<sup>3</sup> vs. (Rand-) mittelwert FT: 37,0 mm<sup>3</sup>, Standardfehler: 0,6 mm<sup>3</sup>; p-Wert <0,001. Damit sind im Ergebnis alle Untereinheiten inklusive dem Gesamthypothalamus bei VP/VLBW Erwachsenen im Vergleich zur FT Gruppe signifikant verringert.)

Da ca. 25% der VP/VLBW Individuen vergrößerte Seitenventrikel aufwiesen (vgl. Abschnitt 3.1), unterschätzt die Verwendung von TIV als Kontrollvariable den Gruppenunterschied der Hypothalamusvolumina beider Gruppen. Kontrolliert man statt mit TIV mit dem Volumen der gesamten grauen Hirnsubstanz, ergeben sich für den Vergleich der Hypothalamusvolumina zwischen der VP/VLBW und FT Gruppe sogar durchgehend p-Werte < 0.001 (vgl. Tabelle A7 im Anhang). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die kleineren Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe zumindest nicht durch die relativ vergrößerten Volumina einzelner Seitenventrikel in dieser Gruppe erklärt werden können.

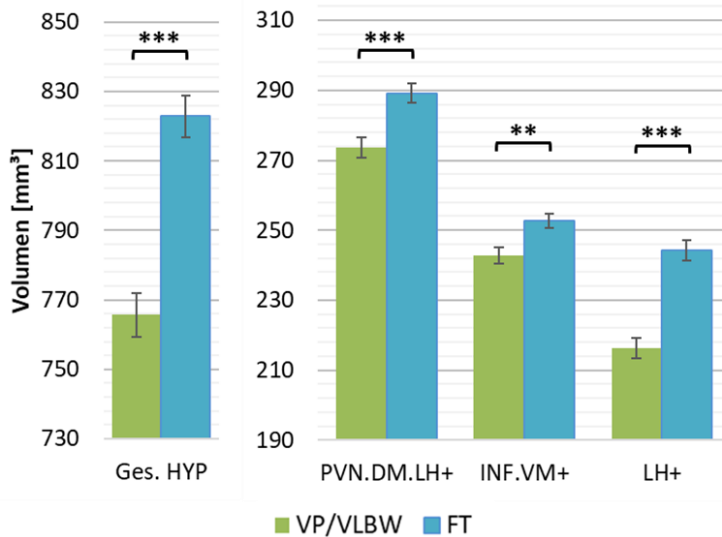
### **4.3.2 Hypothalamusvolumina und Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit**

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, inwiefern die Volumenverringeringungen des Hypothalamus bei den VP/VLBW Erwachsenen speziell mit dem Status der Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht werden können. Hierfür wurde über partielle Korrelationsanalysen ein Zusammenhang zwischen den Hypothalamusvolumina und denjenigen Variablen, die einen Bezug zur Frühgeburtlichkeit haben (SSW und INTI, Abschnitt 3.2), hergestellt.

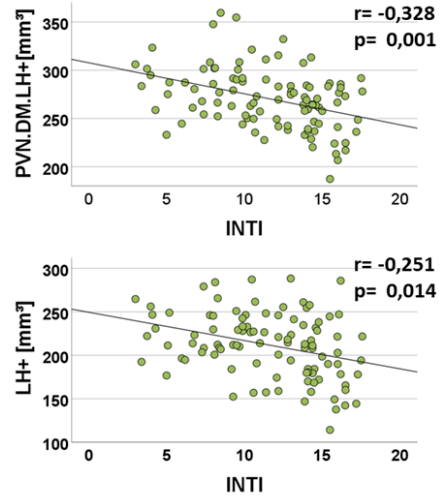
**A. Körpergewichtsentwicklungstrajektorien der VP/VLBW Individuen im Zeitraum zwischen Geburt und dem Alter von 26 Jahre (z-Werte)**



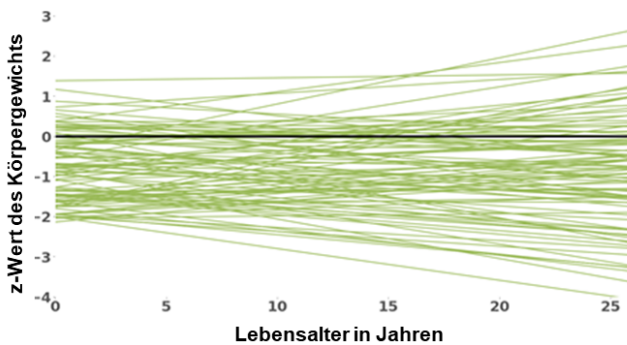
**B. Verringerte Hypothalamus Volumina in VP/VLBW im Vergleich zu FT Erwachsenen**



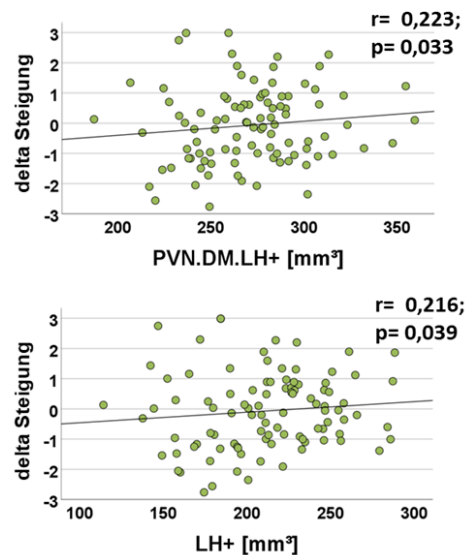
**C. Assoziationen zwischen den HYP Volumina in VP/VLBW Erwachsenen und dem INTI**



**D. Lineare Regressionen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien von VP/VLBW Individuen zwischen Geburt und dem Alter von 26 Jahren (Steigungsanalyse)**



**E. Assoziationen zwischen den HYP Volumina in VP/VLBW Erwachsenen und der „delta Steigung“ aus der Steigungsanalyse**





**Abbildung 9:** Hypothalamusvolumina, Frühgeburtlichkeit und Körpergewichtsentwicklungstrajektorien.

Anmerkungen: **(A)** Trajektorien der einzelnen Körpergewichtsentwicklungen in der VP/VLBW Gruppe. Dargestellt sind die z-Werte der Körpergewichte bei Geburt und im Alter von 5, 20, 56 Monaten und 6, 8 und 26 Jahren. **(B)** Verringerte Volumina des gesamten Hypothalamus und seiner Untereinheiten in der VP/VLBW Gruppe im Vergleich zu den Reifgeborenen (FT). Die (Rand-) Mittelwerte sind im Säulendiagramm in  $\text{mm}^3$  angegeben, die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Für die Gruppenunterschiede fand ein allgemeines lineares Modell Anwendung (fester Faktor: Status Frühgeburt: VP/VLBW vs. FT, Kovariaten: Geschlecht, Scanner-Typ, TIV). Signifikante Gruppenunterschiede nach Korrektur für multiples Testen (FDR) sind entsprechend kenntlich gemacht (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ). **(C)** Darstellung (Streudiagramm) signifikanter Zusammenhänge zwischen den Hypothalamusvolumina und den Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit, hier am Beispiel INTI, in der VP/VLBW Gruppe (vergleiche hierzu auch Tabelle 3), verifiziert durch partielle Korrelationsanalysen. Die Regressionsgerade und die Regressionskoeffizienten der zugehörigen partiellen Regressionsanalyse sind ebenfalls eingefügt. **(D)** Lineares Regressionsmodell der individuellen Wachstumstrajektorien, die die Entwicklung des Körpergewichtes in der VP/VLBW Gruppe beschreiben. Dabei wurden die jeweiligen z-Werte des Körpergewichtes bei Geburt, mit 5, 20 und 56 Monaten und mit 6, 8 und 26 Jahren einer linearen Regression unterzogen. Als Ergebnis ergaben sich Regressionsgeraden der Gewichtsentwicklung, welche die Steigungen der Wachstumstrajektorien widerspiegeln (Steigungsanalyse). **(E)** Darstellung (Streudiagramm) des Zusammenhangs zwischen ausgewählten Hypothalamusvolumina und dem Differenzwert der z-Werte der Regressionsgeraden der Gewichtsentwicklung im Alter von 26 Jahren und bei Geburt („delta Steigung“) in der VP/VLBW Gruppe. Die Regressionsgerade und die Regressionskoeffizienten der zugehörigen partiellen Regressionsanalyse sind ebenfalls eingefügt.

Abkürzungen: FDR, „false discovery rate“ - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/reifgeboren; HYP, Hypothalamus; INTI, intensity of neonatal treatment; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 2:** Gruppen- und subgruppenbasierter Vergleich der Hypothalamusvolumina.

A. Volumina des Hypothalamus (VP/VLBW vs. FT)

	VP/VLBW (N=101)				FT (N= 110)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	765,7	6,3	753,4	778,0	822,9	6,0	811,1	834,6	<0,001***
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	273,7	2,9	268,0	279,4	289,1	2,7	283,7	294,5	<0,001***
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	242,8	2,2	238,4	247,1	252,6	2,1	248,5	256,8	0,002**
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	216,3	3,0	210,5	222,1	244,1	2,8	238,6	249,7	<0,001***

B. Volumina des Hypothalamus (SGA VP/VLBW vs. AGA/LGA VP/VLBW)

	SGA VP/VLBW (N= 30)				AGA/LGA VP/VLBW (N= 67)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	784,4	12,3	759,9	808,9	743,7	8,2	727,4	759,9	0,008**
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	277,1	5,0	267,3	287,0	268,5	3,3	262,0	275,0	0,154
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	248,0	4,2	239,6	256,4	237,7	2,8	232,2	243,3	0,047 <sup>+</sup>
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	225,5	5,8	213,9	237,1	205,4	3,9	197,7	213,1	0,006**

C. Volumina des Hypothalamus (SGA VP/VLBW ohne Catch-up vs. SGA VP/VLBW mit Catch-up)

	SGA VP/VLBW ohne Catch-up (N=10)				SGA VP/VLBW mit Catch-up (N=20)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	785,1	17,0	749,8	820,3	767,1	11,9	742,5	791,6	0,403
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	271,2	7,4	256,0	286,5	275,3	5,1	264,7	285,9	0,659
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	255,3	6,1	242,7	267,9	238,9	4,3	230,1	247,8	0,042 <sup>+</sup>
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	228,2	8,9	209,8	246,5	218,3	6,2	205,5	231,1	0,379

Anmerkungen: Für den gesamten Hypothalamus und dessen Untereinheiten sind die (Rand-)mittelwerte in mm<sup>3</sup> gegeben. Bestimmung der Hypothalamusvolumina über ein allgemeines lineares Modell,

(A) mit dem Frühgeborenenstatus bei Geburt (VP/VLBW vs. FT) als festem Faktor.

(B) mit dem z-Wert des Geburtsgewichts unterhalb (=SGA) oder oberhalb (=AGA/LGA) der 10.ten Perzentile in der VP/VLBW Kohorte als festem Faktor.

(C) mit dem Status des "Endpunktbezogenen Catch-up" Wachstums in der SGA VP/VLBW Untergruppe (erfolgreich/nicht erfolgreich) als festem Faktor.

Scanner-Typ, Geschlecht und TIV dienten in allen drei Modellen als Kovariaten. Alle Ergebnisse wurden FDR-korrigiert, um das multiple Testproblem zu berücksichtigen. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

Abkürzungen: AGA/LGA, appropriate for gestational age/ large for gestational age; CI, confidence interval/ Konfidenzintervall; FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; MW, Mittelwert; SE, standard error/ Standardfehler; SGA, small for gestational age; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

Signifikant positive Assoziationen ergaben sich hierbei zwischen der SSW und den Volumina des gesamten Hypothalamus ( $r = 0,265$ ,  $p = 0,009$ ), der INF.VM+ ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,016$ ) und der LH+ ( $r = 0,236$ ,  $p = 0,021$ ) Untereinheit, signifikant negative Assoziationen zwischen dem INTI und den Volumina des gesamten Hypothalamus ( $r = -0,296$ ,  $p = 0,004$ ), der PVN.DM.LH+ ( $r = -0,328$ ,  $p = 0,001$ ) und der LH+ ( $r = -0,251$ ,  $p = 0,014$ ) Untereinheit (vergleiche Abb. 9C und Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und Variablen mit Bezug zur Frühgeburtlichkeit (SSW, INTI).

	SSW		INTI	
	r	p-Wert	r	p-Wert
Gesamter HYP	0,265	0,009**	-0,296	0,004**
PVN.DM.LH <sup>+</sup>	0,143	0,166	-0,328	0,001**
INF.VM <sup>+</sup>	0,247	0,016*	-0,141	0,174
LH <sup>+</sup>	0,236	0,021*	-0,251	0,014*

*Anmerkungen: Die Korrelationskoeffizienten entstammen partieller Korrelationsanalysen in der VP/VLBW Gruppe mit Geschlecht, Scanner-Typ und TIV als Kovariaten. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).*

*Abkürzungen: FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; SSW, Schwangerschaftswoche; INTI, intensity of neonatal treatment; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.*

Damit kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Ergebnisse die in Kapitel 2 aufgestellte Hypothese verringerter adulter Hypothalamusvolumina nach Frühgeburt unterstützen. Wie soeben gezeigt, stehen diese Volumenunterschiede außerdem spezifisch mit dem Zustand nach Frühgeburt in Verbindung.

### 4.3.3 Hypothalamusvolumina und Steigungen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien

Um zu testen, ob auch ein Zusammenhang zwischen den Körpergewichtsentwicklungstrajektorien der VP/VLBW Individuen und den Hypothalamusvolumina im Erwachsenenalter besteht, wurde eine Steigungsanalyse in der VP/VLBW Gruppe durchgeführt.

Die Steigungen der individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien wurden dabei mittels linearer Regressionsanalyse ermittelt, in welche die longitudinal gemessenen z-Werte der

Körpergewichte einfließen (vgl. Abb. 9D, Abschnitt 4.3.2). Anschließend wurde der Steigungsabschnitt der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien während der gesamten Entwicklung errechnet, also der Differenzwert zwischen den z-Werten der Regressionsgeraden im Alter von 26 Jahren und bei Geburt („delta Steigung“), und im Rahmen einer partiellen Korrelationsanalyse mit den Hypothalamusvolumina in Beziehung gesetzt (Abb. 9E, Abschnitt 4.3.2; Tabelle 4 für die Korrelationskoeffizienten und zugehörigen p-Werte). Dabei zeigte sich für das gesamte Hypothalamusvolumen ( $r = 0,238$ ,  $p = 0,022$ ) und die PVN.DM.LH<sup>+</sup> ( $r = 0,223$ ,  $p = 0,033$ ) und LH<sup>+</sup> ( $r = 0,216$ ,  $p = 0,039$ ) Untereinheiten ein Trend hin zur signifikant positiven Korrelation mit den Steigungen der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien, welcher sich nach Korrektur für multiples Testen jedoch nicht als signifikant behaupten konnte. Allerdings lässt dieses Ergebnis vermuten, dass bei Frühgeburlichkeit die Körpergewichtsentwicklung und -trajektorien mit den adulten Hypothalamusvolumina tatsächlich in Zusammenhang stehen.

**Tabelle 4:** Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und „delta Steigung“ der Entwicklungstrajektorien der individuellen Körpergewichte.

	delta Steigung	
	r	p-Wert
Gesamter HYP	0,238	0,022 <sup>+</sup>
PVN.DM.LH <sup>+</sup>	0,223	0,033 <sup>+</sup>
INF.VM <sup>+</sup>	0,003	0,976
LH <sup>+</sup>	0,216	0,039 <sup>+</sup>

Anmerkungen: Die Korrelationskoeffizienten entstammen partieller Korrelationsanalysen in der VP/VLBW Gruppe mit Geschlecht, Scanner-Typ und TIV als Kovariaten. „Delta Steigung“ wird berechnet als Änderung der Körpergewichts-z-Werte der Regressionsgeraden der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien zwischen Geburt und dem Alter von 26 Jahren. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

Abkürzungen: FDR, „false discovery rate“ - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; VP/VLBW, very preterm/very low birth weight.

#### 4.4 Hypothalamusvolumina, adultes Körpergewicht und Mediationseffekte

Das adulte Körpergewicht lag mit einem Unterschied von 9,8 kg ( $p < 0,001$ ) zwischen der VP/VLBW Gruppe und der FT Gruppe für die VP/VLBW Erwachsenen deutlich unter demjenigen der FT Erwachsenen (vgl. Tabelle 1, Abschnitt 4.1).

Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen den Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und dem adulten Körpergewicht mit 26 Jahren (als vorläufigem Endpunkt der in dieser Studie untersuchten Gewichtsentwicklung) besteht, wurden sowohl partielle Korrelationsanalysen als auch Mediationsanalysen durchgeführt.

In Bezug auf die Korrelationsanalysen war zwar die Korrelation zwischen dem gesamten Hypothalamus und dem adulten Körpergewicht nicht signifikant ( $r = 0,164$ ,  $p = 0,118$ ), es gab jedoch insbesondere eine Korrelation mit Trend zur Signifikanz (nach Korrektur für multiples Testen) zwischen der PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit und eben jenem adulten Körpergewicht ( $r = 0,214$ ,  $p = 0,041$ ) (vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und dem adulten Körpergewicht.

	Adultes Körpergewicht	
	r	p-Wert
Gesamter HYP	0,164	0,118
PVN.DM.LH <sup>+</sup>	0,214	0,041 <sup>+</sup>
INF.VM <sup>+</sup>	-0,035	0,740
LH <sup>+</sup>	0,098	0,352

*Anmerkungen:* Die Korrelationskoeffizienten entstammen partieller Korrelationsanalysen in der VP/VLBW Gruppe mit Geschlecht, Scanner-Typ und TIV als Kovariaten. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

*Abkürzungen:* FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

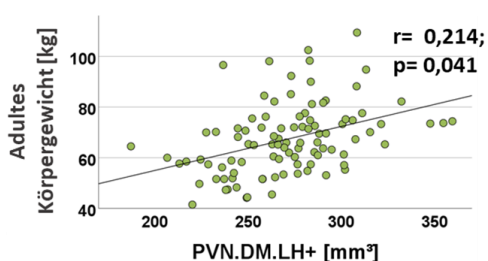
In Bezug auf die Mediationsanalysen wurden die drei für die Wachstumsregulation relevanten Hypothalamus Untereinheiten PVN.DM.LH<sup>+</sup>, INF.VM<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> näher betrachtet als parallele potenzielle Mediatoren des Zusammenhangs zwischen den Variablen der Frühgeburtlichkeit (INTI und SSW) und dem adulten Körpergewicht (vgl. Abb. 10). Das Regressionsmodell wurde

bezüglich des Geschlechts, Scanner-Typs und TIVs kontrolliert.

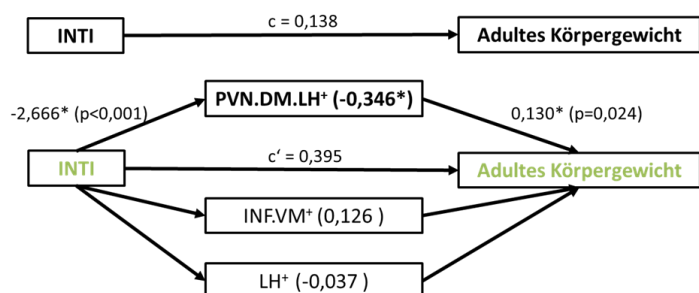
Betrachtet man zuerst INTI als kausale Variable, fällt auf, dass zwar sowohl der totale als auch der direkte Effekt von INTI auf das adulte Körpergewicht nicht signifikant waren, dass sich aber der indirekte Effekt der PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit bei Betrachtung des über Bootstrapping gewonnenen 95% Konfidenzintervalls als signifikant verschieden von Null ergab ( $ab = -0,346 \pm 0,174$ ; 95% CI: -0,738 bis -0,075;  $p = 0,040$ ) und diese Untereinheit damit als Mediator der Beziehung zwischen INTI und dem adulten Körpergewicht wirkte. Für die anderen beiden Untereinheiten trat kein vergleichbarer Effekt auf. Dies zeigt auf, dass nur die PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit in der Beziehung zwischen INTI und dem adulten Körpergewicht von VP/VLBW Erwachsenen als Mediator auftritt (Hayes, 2018). Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit für das Körpergewicht im Erwachsenenalter nach Frühgeburt.

Mit Fokus auf SSW als kausaler Variable traten in dem Modell mit den drei Hypothalamus Untereinheiten als potenzielle Mediatoren keine vergleichbaren Mediationseffekte auf.

**A. Assoziation zwischen den Volumina der Hypothalamus Untereinheiten und dem Körpergewicht im Erwachsenenalter in der VP/VLBW Gruppe**



**B. Mediationsanalyse in der VP/VLBW Kohorte mit den körperwuchsrelevanten Hypothalamus Untereinheiten als potenzielle Mediatoren der Beziehung zwischen INTI und dem adulten Körpergewicht**



**Abbildung 10:** Die PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit und das adulte Körpergewicht in der VP/VLBW Kohorte.

Anmerkungen: **(A)** Darstellung des Zusammenhangs (Streudiagramm) zwischen dem adulten Körpergewicht und dem Volumen der PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit in der VP/VLBW Kohorte. Die Regressionsgerade und die Regressionskoeffizienten der zugehörigen partiellen Regressionsanalyse sind ebenfalls eingefügt. **(B)** Die PVN.DM.LH<sup>+</sup> Untereinheit als Mediator der Beziehung zwischen medizinischer Beeinträchtigung bei Geburt (repräsentiert durch den INTI) und dem adulten Körpergewicht (in kg) in der VP/VLBW Kohorte. Das Pfaddiagramm beinhaltet die folgenden standardisierten Regressionskoeffizienten: *c*, totaler Effekt von INTI auf das adulte Körpergewicht; *c'*, direkter Effekt von INTI auf das adulte Körpergewicht, berichtigt um die separat aufgeführten, potenziellen Mediatoren. Signifikante Regressionskoeffizienten ( $p < 0,05$ ) sind mit einem Sternchen markiert.

Abkürzungen: INTI, intensity of neonatal treatment; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

## 4.5 Hypothalamusvolumina, Gewichtstatus bei Geburt, SGA und Catch-up

Dieser Abschnitt geht insbesondere auf den Zusammenhang zwischen den Hypothalamusvolumina im Alter von 26 Jahren und den unterschiedlichen Geburtsgewichten in der VP/VLBW Gruppe ein, mit einem Fokus auf die Gruppe der als SGA geborenen. Für letztere Gruppe wird anschließend die Körpergewichtsentwicklung bis ins Erwachsenenalter als endpunktbezogenes Catch-up Wachstum zusätzlich miteinbezogen.

### 4.5.1 Hypothalamusvolumina und deren Zusammenhang mit Geburtsgewicht und SGA-Status

Der Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina und den z-Werten des Geburtsgewichts in der VP/VLBW Gruppe wurde in einem ersten Schritt mittels partieller Korrelationsanalyse (kontrolliert für Geschlecht, Scanner-Typ und TIV) untersucht. Unerwarteter Weise ergaben sich signifikant *negative* Korrelationen sowohl für den gesamten Hypothalamus ( $r = -0,262$ ,  $p = 0,012$ ) als auch für die INF.VM<sup>+</sup> ( $r = -0,231$ ,  $p = 0,027$ ) und LH<sup>+</sup> ( $r = -0,273$ ;  $p = 0,009$ ) Untereinheiten (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Zusammenhang zwischen den adulten Hypothalamusvolumina in der VP/VLBW Gruppe und den z-Werten des Geburtsgewichts.

	z-Wert des Geburtsgewichts	
	r	p-Wert
Gesamter HYP	-0,262	0,012*
PVN.DM.LH <sup>+</sup>	-0,082	0,438
INF.VM <sup>+</sup>	-0,231	0,027*
LH <sup>+</sup>	-0,273	0,009**

*Anmerkungen:* Die Korrelationskoeffizienten entstammen partieller Korrelationsanalysen in der VP/VLBW Gruppe mit Geschlecht, Scanner-Typ und TIV als Kovariaten. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p$ -FDR  $< 0,05$ ; \*\*:  $p$ -FDR  $< 0,01$ ; \*\*\*  $p$ -FDR  $< 0,001$ ).

*Abkürzungen:* FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; VP/VLBW, very preterm/very low birth weight.

In einem zweiten Schritt lag der Fokus der Untersuchung auf Untergruppen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht und hier insbesondere auf Individuen, die als SGA geboren wurden. Der Korrelationsanalyse folgend ergaben sich beim Vergleich von SGA geborenen VP/VLBW Individuen (N = 30) mit AGA/LGA geborenen VP/VLBW Individuen (N = 67) auch relativ vergrößerte Hypothalamusvolumina für die SGA Untergruppe, und zwar signifikant für den gesamten Hypothalamus und die LH<sup>+</sup> Untereinheit (vgl. Tabelle 2B, Abschnitt 4.3.2) und mit einem Trend zur Signifikanz für die INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit.

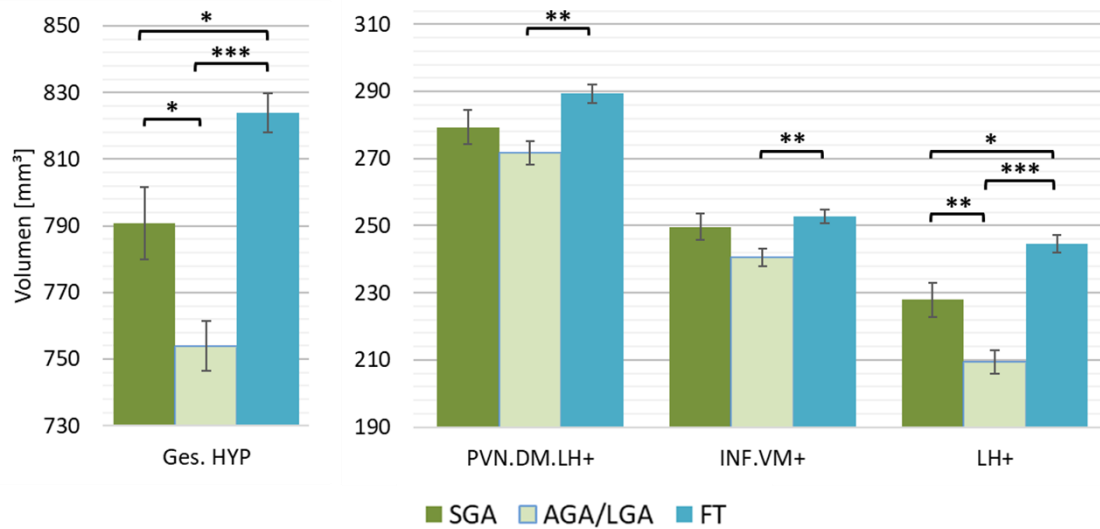
Um zu überprüfen, ob die Hypothalamusvolumina der SGA Untergruppe sogar vergleichbar mit denen der FT Kontrollgruppe sind, wurde diese FT Gruppe ebenfalls als fester Faktor (neben SGA und AGA/LGA) in das allgemeine lineare Modell integriert mit den Kovariaten Geschlecht, Scanner-Typ und TIV (Abbildung 11A, Abschnitt 4.5.2; Anhang Tabelle A8). In der Tat fiel auf, dass sich die Volumina der PVN.DM.LH<sup>+</sup> und INF.VM<sup>+</sup> Untereinheiten in der SGA Untergruppe nicht signifikant von den entsprechenden Untereinheiten der FT Gruppe unterschieden, im Gegensatz zu denen der AGA/LGA Untergruppe.

### **4.5.2 Hypothalamusvolumina und endpunktbezogenes Catch-up Wachstum**

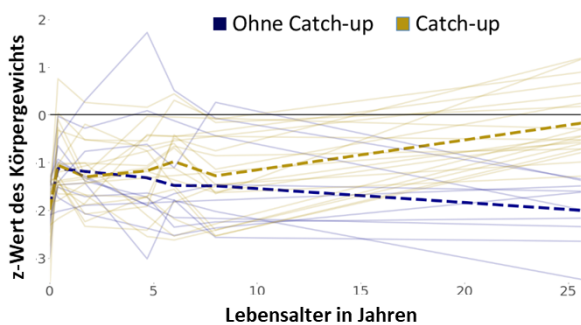
Neben dem Einfluss des Geburtsgewichtes wurde auch untersucht, inwiefern sich die Hypothalamusvolumina innerhalb der als SGA geborenen VP/VLBW Erwachsenengruppe unterschieden, und zwar abhängig davon, wie sich das individuelle Körpergewicht nach der Geburt innerhalb des Betrachtungszeitraumes von 26 Jahren entwickelte. Der Fokus lag hierbei auf der Körpergewichtsentwicklung hin zum finalen Körpergewicht im Alter von 26 Jahren, dem Zeitpunkt, zu dem auch die Hypothalamus-Segmentierungsdaten vorlagen. Dementsprechend wurden aus den als SGA geborenen VP/VLBW Individuen zwei Gruppen gebildet: Diejenigen, die im Alter von 26 Jahren die 10.te Perzentile der z-Werte des adulten Körpergewichtes überschritten hatten (erfolgreiches endpunktbezogenes Catch-up Wachstum; N = 20) und diejenigen, die dies nicht geschafft hatten (gescheitertes endpunktbezogenes Catch-up Wachstum; N = 10). Zwischen diesen beiden Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied in den z-Werten des adulten Körpergewichts im Alter von 26 Jahren (Unterschied der (Rand-)Mittelwerte der z-Werte = 1,859, p-Wert < 0,001). Keine signifikanten Unterschiede traten hingegen in beiden Gruppen in Bezug auf die SSW (p = 0,582), den INTI (p = 0,658) und den z-Werten des Geburtsgewichts (Unterschied der (Rand-)Mittelwerte der z-Werte = 0,052, p = 0,831) auf.



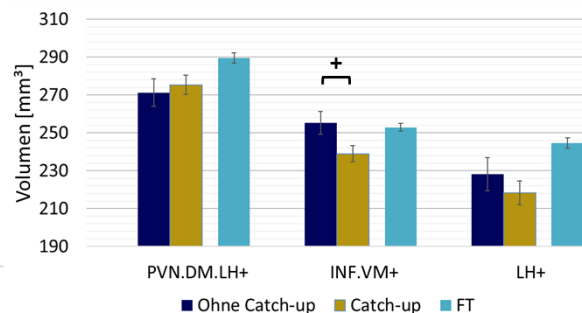
**A. Vergleich der Hypothalamus Volumina zwischen als SGA und AGA/LGA geborenen VP/VLBW und FT Erwachsenen**



**B. Clustering der individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien (z-Werte) von als SGA geborenen VP/VLBW Erwachsenen mit und ohne endpunktbezogenem Catch-up Wachstum**



**C. Vergleich der HYP Volumina zwischen als SGA geborenen VP/VLBW Erwachsenen mit und ohne endpunktbezogenem Catch-up Wachstum (Die FT Kohorte wurde zur Visualisierung der volumetrischen Beziehungen ergänzt)**



**Abbildung 11:** Hypothalamusvolumina, Geburtsgewicht und endpunktbezogenes Catch-up Wachstum.

Anmerkungen: **(A)** Relativ vergrößerte Volumina des gesamten Hypothalamus und dessen Untereinheiten bei als SGA geborenen VP/VLBW Erwachsenen im Vergleich zu als AGA/LGA geborenen VP/VLBW Erwachsenen. Die (Rand-) Mittelwerte der HYP-Volumina sind in mm<sup>3</sup> angegeben (Säulendiagramm), die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Gruppenunterschiede wurden über ein allgemeines lineares Modell bestimmt (fester Faktor: SGA, AGA/LGA und FT Gruppenunterschied; Kovariaten: Geschlecht, Scanner-Typ und TIV). Signifikante Gruppenunterschiede nach Korrektur für multiples Testen sind entsprechend kenntlich gemacht (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ). **(B)** Individuelle Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung in der SGA VP/VLBW Gruppe. Gelb/Blau-markierte Trajektorien: Erfolgreiches/Gescheitertes endpunktbezogenes Catch-up Wachstum. Die gestrichelten Linien repräsentieren für jede der beiden Catch-up Gruppen den Mittelwert der z-Werte der Körpergewichte zum jeweils betrachteten Zeitpunkt, zu dem Gewichtsdaten vorlagen. **(C)** Hypothalamusvolumina in den SGA VP/VLBW Gruppen mit und ohne endpunktbezogenem Catch-up Wachstum. Die (Rand-)Mittelwerte der Hypothalamus Untereinheiten sind in mm<sup>3</sup> angegeben (Säulendiagramm), die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Volumina der Untereinheiten der FT Kontrollgruppe (hellblau) sind zur

*Visualisierung der relativen Volumenunterschiede mit dargestellt. Die Gruppenunterschiede wurden über ein allgemeines lineares Modell bestimmt (fester Faktor: Erfolgreiches/Gescheitertes endpunktbezogenes Catch-up Wachstum; Kovariaten: Geschlecht, Scanner-Typ und TIV). Multiples Testen und Kennzeichnung von Signifikanzen wie in (A).*

*Abkürzungen: AGA/LGA, appropriate/ large for gestational age; FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; SGA, small for gestational age; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.*

Vergleicht man die Volumina der Hypothalamus Untereinheiten in beiden Gruppen, so hatte die Gruppe mit gescheitertem endpunktbezogenem Catch-up Wachstum unerwarteter Weise relativ größere Hypothalamusvolumina als die Gruppe mit erfolgreichem Catch-up, was sich wiederum aus einem allgemeinen linearen Modell ergab. Dieser Zusammenhang traf insbesondere auf den Hypothalamus als Ganzes und die LH<sup>+</sup> und INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit zu, wobei nach Kontrolle für multiples Testen ein Trend zur Signifikanz nur für die INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit ( $p < 0,05$ ) festgehalten werden kann (vgl. Abbildung 11B/C, Tabelle 2C in Abschnitt 4.3.2). Bei letzterer Untereinheit bewegten sich die Volumina der VP/VLBW Gruppe mit gescheitertem endpunktbezogenem Catch-up Wachstum im Bereich derjenigen der FT Gruppe.

Wegen dem geringen Stichprobenumfang ist die Power der im Rahmen der Catch-up-Wachstumsanalysen durchgeführten statistischen Tests relativ gering, weswegen diese Analysen auch nur als erster Anhaltspunkt für verschiedene Entwicklungsrichtungen der Volumina einzelner Hypothalamuskern in Abhängigkeit der Gewichtsentwicklung bei als SGA geborenen VP/VLBW Erwachsenen aufgefasst werden können.

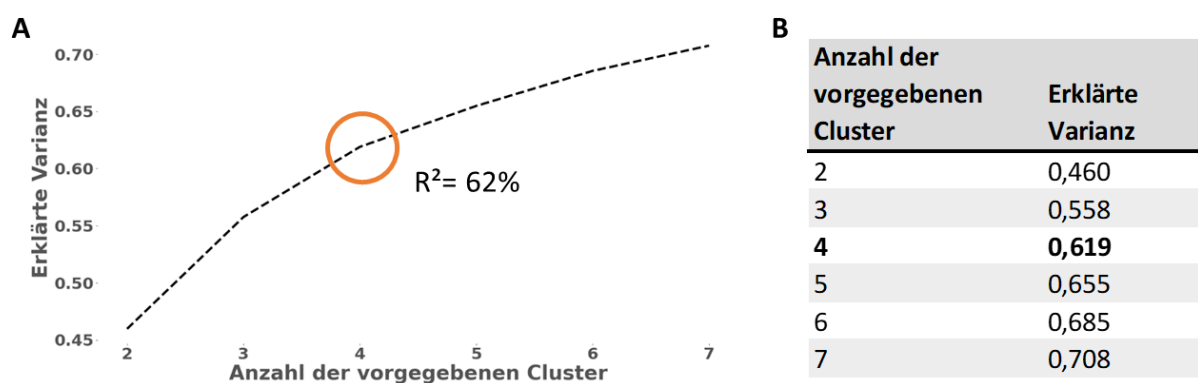
### **4.6 Hypothalamusvolumina und Clustering der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien**

Dieser Abschnitt soll sich mit potenziellen Assoziationen zwischen den Hypothalamusvolumina und durch Clustering in Untergruppen zusammengefasster Körpergewichtsentwicklungstrajektorien der VP/VLBW Gruppe befassen.

Der Fokus der Untersuchung lag nun auf der gesamten VP/VLBW Gruppe und hier insbesondere auf Individuen, die durch ein langfristiges Catch-up im Körpergewicht herausstachen. Al-

lerdings wurde dieser langfristige Catch-up im Gegensatz zum letzten Abschnitt nicht über einen festen Cut-off definiert, sondern die entsprechenden Individuen wurden über eine Clusteranalyse der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien mittels k-Means Algorithmus automatisiert ermittelt. Im Gegensatz zur Steigungsanalyse (Abschnitt 4.3.3) hatte das Clustering aller Körpergewichtsentwicklungstrajektorien außerdem das Ziel, neben der Steigung *auch* den Achsenabschnitt der Trajektorien miteinzubeziehen (welcher dem z-Wert des Geburtsgewichts entsprach), und somit in ein übergreifendes und generalisierbares Modell zu münden, das mehrere der bisher angesprochenen Teilaspekte integrieren sollte.

Die optimale Größe an vorgegebenen, zu bildenden Clustern für diese Analyse wurde mit  $N=4$  festgelegt. Diese Clustergröße galt als Kompromiss zwischen einer Maximierung der erklärten Varianz, welche über Python (`sklearn.metrics.explained_variance_score`, scikit-learn Entwickler (zuletzt aufgerufen 2021b)) für verschiedene Ausgangs-Clustergrößen ermittelt wurde (vgl. Abb. 12), der Limitierung durch den in seinem Umfang an Individuen begrenzten Datensatz dieser Arbeit und schlussendlich der Erzeugung repräsentativer und funktionell erklärbarer Clustertrajektorien, deren jeweilige Körpergewichtsentwicklung in ähnlicher Weise auch in der Literatur beschrieben wurde (vgl. dazu z.B. Boguszewski und Cardoso-Demartini (2017)) und an denen man bestimmte Entwicklungen (z.B. langfristiger Catch-up ja/nein) vergleichen konnte.



**Abbildung 12:** Erklärte Varianz der k-Means Clusteranalyse der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien

Anmerkungen: **(A)** Graph der erklärten Varianz in Abhängigkeit der Anzahl vorgegebener Cluster für das k-Means Clustering der Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung in der VP/VLBW Gruppe. Das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ; der Absolutwert der erklärten Varianz) wird berechnet als  $\text{explained\_variance}(y, y^*) = 1 - \text{Var}(y - y^*) / \text{Var}(y)$ , wobei  $y - y^*$  die jeweils punktweise Berechnung des Ordinatenunterschiedes zwischen der jeweils ausgewählten individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorie ( $y$ ) und der dazugehörigen Clustertrajektorie ( $y^*$ ) beschreibt.

„Var“ als Varianz entspricht dem Quadrat der Standardabweichung. Der absolute Wert der erklärten Varianz ist  $\leq 1$ , wobei 1 das Optimum darstellt (scikit-learn Entwickler, zuletzt aufgerufen 2021c). Das Bestimmtheitsmaß für die in dieser Studie verwendete Anzahl vorgegebener Cluster ( $N=4$ ) ist mittels eines orangen Kreises markiert. **(B)** Absolute Werte der erklärten Varianz ebenfalls in Abhängigkeit der Anzahl vorgegebener Cluster.

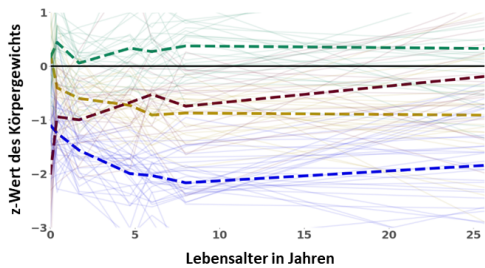
Abkürzungen: VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

Das Clustering der individuellen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien durch den k-Means Algorithmus ergab vier funktionell repräsentative Clustertrajektorien der Körpergewichtsentwicklung (vgl. Abb. 13A), deren Gruppenbezeichnungen den Körpergewichtsentwicklungsverlauf widerzuspiegeln versuchen: „Niedrig“ (dunkelblau;  $N = 32$  Individuen, von denen 7 Individuen auch der SGA Gruppe aus Abschnitt 4.5.2 mit gescheitertem endpunktbezogenem Catch-up Wachstum angehörten), „Ansteigend“ (rot;  $N = 18$ , von denen 13 Individuen auch der SGA Gruppe aus Abschnitt 4.5.2 mit erfolgreichem endpunktbezogenem Catch-up Wachstum angehörten), „Abfallend“ (gelb;  $N = 21$ ) und „Durchschnitt“ (grün;  $N = 26$ ). Die „ansteigende“ Trajektoriengruppe in Rot repräsentierte dabei diejenigen Individuen aus der VP/VLBW Kohorte, die bei Geburt das signifikant niedrigste Körpergewicht aller vier VP/VLBW Clustergruppen aufwiesen (z-Wert des Geburtsgewichts:  $-2.026$ ), aber im Verlauf der Körpergewichtsentwicklung bis ins Erwachsenenalter ein perzentilenüberschreitendes Wachstum in Richtung der „durchschnittlich“ gebliebenen Gruppe zeigten und die damit im Alter von 26 Jahren beinahe normale Werte in Bezug auf die z-Werte ihres Körpergewichts (finaler z-Wert nahe 0) hatten.

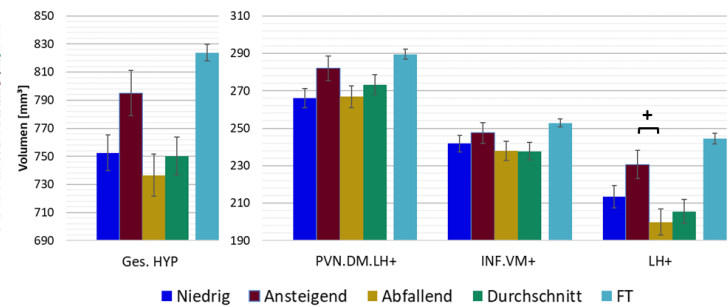
Diese „ansteigende“ Clustergruppe wurde im Rahmen dieser Arbeit als repräsentativ für die Gruppe des langfristigen Catch-ups im Körpergewicht erachtet. Mit Hilfe eines allgemeinen linearen Modells, welches die soeben beschriebenen vier Clustergruppen als festen Faktor integrierte, ergab sich, dass die „ansteigende“ Gruppe die relativ größten Hypothalamusvolumina innerhalb der VP/VLBW Kohorte über alle Hypothalamus Untereinheiten und auch den gesamten Hypothalamus hinweg aufwies (vgl. Abb. 13B), inklusive eines Volumenunterschieds zur „abfallenden“ Gruppe (in Gelb markiert) mit Trend zur Signifikanz ( $p=0,024$ ) in Bezug auf die LH<sup>+</sup> Untereinheit.

## 4. Ergebnisse

### A. Clustering der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien aller VP/VLBW Individuen durch einen k-Means Algorithmus (Clusteranalyse)



### B. Vergleich der Hypothalamusvolumina zwischen den k-Means geclusterten Gruppen aller VP/VLBW Erwachsenen (Die FT Kohorte wurde zur Visualisierung der volumetrischen Beziehungen ergänzt)



**Abbildung 13:** Hypothalamusvolumina und Körpergewichtsentwicklungstrajektorien bis ins Erwachsenenalter.

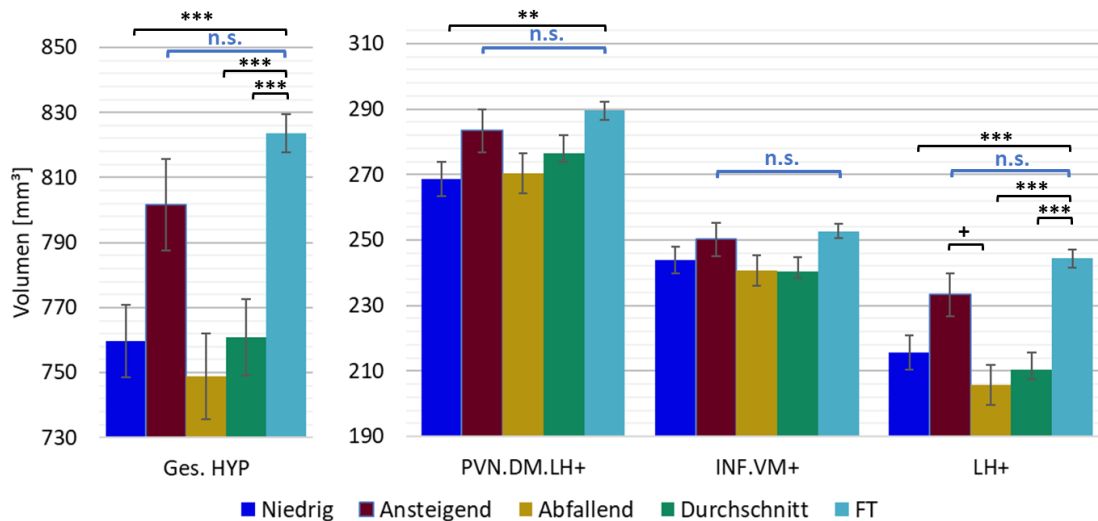
Anmerkungen: **(A)** Clusteranalyse der Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung in der VP/VLBW Gruppe mittels k-Means Algorithmus. Nummer an vordefinierten Clustern: 4; Gruppierung durch k-Means Algorithmus: „Niedrig“ (dunkelblau), „Ansteigend“ (rot), „Abfallend“ (gelb) und „Durchschnitt“ (grün). **(B)** Relativ größte Hypothalamusvolumina der „ansteigenden“ Gruppe innerhalb der VP/VLBW Kohorte. (Rand-)Mittelwerte der Hypothalamusvolumina (in mm<sup>3</sup>) der vier k-Means geclusterten Gruppen innerhalb der VP/VLBW Kohorte sind als Säulendiagramm dargestellt. Die Volumina der Untereinheiten der FT Kontrollgruppe sind zur Visualisierung der relativen Volumenunterschiede mit dargestellt (hellblau). Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe eines allgemeinen linearen Modells ermittelt (fester Faktor: Gruppierungsstatus über die vier k-Means Cluster in der VP/VLBW Kohorte; Kovariaten: Geschlecht, Scanner-Typ, TIV). Signifikante Gruppenunterschiede nach Korrektur für multiples Testen sind entsprechend kenntlich gemacht (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

Abkürzungen: FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

Durch Hinzunahme der FT Kohorte als fester Faktor zu den bereits bestehenden VP/VLBW Clutergruppen in ein weiteres allgemeines lineares Modell konnte gezeigt werden, dass sich für eben jene „ansteigende“ Gruppe die Hypothalamusvolumina sogar nicht signifikant von den Hypothalamusvolumina der FT Kohorte unterscheiden, was in Abbildung 14 durch die Hervorhebung der nicht signifikanten Volumenunterschiede verdeutlicht wird (vgl. dort die Bezeichnung „n.s.“ in hellblau). Dieser Zusammenhang traf insbesondere auch auf die bereits bei der Steigungsanalyse erwähnten PVN.DM.LH<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> Untereinheiten und den gesamten Hypothalamus zu und ist damit auch als im Einklang mit dieser Analyse zu sehen, da die „ansteigende“ Gruppe eben auch die ausgeprägteste Körpergewichtsentwicklung aller vier Clustergruppen zeigte, respektive die stärkste Steigung.

Dagegen wiesen alle anderen drei VP/VLBW Clustergruppen (d.h. „Niedrig“, „Abfallend“ und

„Durchschnitt“) in Bezug auf den gesamten Hypothalamus und die LH<sup>+</sup> Untereinheit auch nach Korrektur für multiples Testen weiterhin signifikant geringere Hypothalamusvolumina im Vergleich zur FT Kohorte auf (vgl. Abb. 14).



**Abbildung 14:** Vergleich der Hypothalamusvolumina zwischen den k-Means geclusterten Gruppen

Anmerkungen: Die (Rand-)Mittelwerte der Hypothalamusvolumina (in mm<sup>3</sup>) der k-Means geclusterten Gruppen der VP/VLBW Erwachsenen und der FT Gruppe sind als Säulendiagramme dargestellt. Die Fehlerbalken entsprechen den Standardfehlern. Die Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe eines allgemeinen linearen Modells ermittelt (fester Faktor: Gruppierungsstatus über die vier k-Means VP/VLBW Cluster und die FT Gruppe; Kovariaten: Geschlecht, Scanner-Typ, TIV). Signifikante Gruppenunterschiede nach Korrektur für multiples Testen sind entsprechend kenntlich gemacht (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

Abkürzungen: FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; n.s., nicht signifikant; SE, standard error/ Standardfehler; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte mit Hilfe T1-gewichteter MRT-Scans, einer Segmentierung der Untereinheiten des Hypothalamus mittels Deep Convolutional Neural Network Algorithmus und der longitudinalen Verfolgung von Körpergewichtsmessungen bis ins Erwachsenenalter eine Verringerung hypothalamischer Volumina bei erwachsenen VP/VLBW im Vergleich zu FT Individuen nachweisen. Dies galt sowohl für den gesamten Hypothalamus als auch seine für die Entwicklung des Körpergewichtes relevanten Untereinheiten. Diese Volumenverringereungen waren dabei assoziiert mit den langfristigen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien der VP/VLBW Individuen.

Diese Ergebnisse zeigen nach aktuellem Kenntnisstand zum ersten Mal, dass hypothalamische Untereinheiten, die in Körpergewichtsentwicklungsprozesse involviert sind, und hier insbesondere deren Volumina, potenziell von Frühgeburt betroffen sind, ein Umstand, der gleichzeitig verbunden zu sein scheint mit langfristigen Körpergewichtsentwicklungsverzögerungen bis ins Erwachsenenalter. Die erhobenen Daten lassen charakteristische postnatale Entwicklungen körperwachstumsrelevanter hypothalamischer Kerne vermuten, assoziiert mit charakteristischen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien bis ins Erwachsenenalter. Diese Ergebnisse sollen in der in diesem Kapitel folgenden Diskussion weiter vertieft werden.

### 5.1 Verringerte Hypothalamusvolumina in VP/VLBW Erwachsenen und deren Zusammenhang mit Körpergewichtsentwicklungstrajektorien

Im Rahmen dieser Arbeit zeigten sich verringerte Volumina des gesamten Hypothalamus und der für die Körpergewichtsentwicklungsregulation zuständigen Untereinheiten PVN.DM.LH<sup>+</sup>, INF.VM<sup>+</sup> und LH<sup>+</sup> in VP/VLBW Erwachsenen im Vergleich zu den FT Kontrollindividuen (vgl. Abb. 9B). Dieses Ergebnis ist unbeeinflusst von bestimmten Störfaktoren (Confounder), wie dem Geschlecht, dem verwendeten MRT-Gerät (Scanner-Typ) oder Veränderungen des intrakraniellen Volumens, da diese Faktoren in allen Berechnungen als Kovariaten/Kontrollvariablen berücksichtigt wurden. Insbesondere durch die Kontrolle des intrakraniellen Volumens kann davon ausgegangen werden, dass die Volumenverringereung des Hypothalamus nach Frühgeburt relativ ausgeprägter ist als die Verringerung des gesamten Hirnvolumens.

Die Hypothalamus-Volumenverringernngen bei VP/VLBW Erwachsenen hingen darüber hinaus mit der SSW und dem INTI zusammen, wodurch ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen den Hypothalamus-Volumenverringernngen und der Frühgeburtlichkeit vermutet werden kann (vgl. Abb. 9C). Die Erkenntnisse über eine Volumenverringernngen des Hypothalamus und seiner Untereinheiten fügen sich auch in die bereits bekannten langfristigen makroskopischen Volumenverringernngen anderer subkortikaler Strukturen nach Frühgeburt ein (z.B. der Kerne des Thalamus und der Basalganglien, vgl. dazu Abschnitt 1.1.3.2).

Außerdem waren die Volumenverringernngen des Hypothalamus sowohl mit dem verringerten adulten Körpergewicht bei VP/VLBW Erwachsenen assoziiert (vgl. Tabelle 5 und Abb. 10) als auch mit den Körpergewichtsentwicklungstrajektorien allgemein, aufgezeigt durch die Assoziationen mit den Steigungen dieser Trajektorien (Steigungsanalyse) (vgl. Tabelle 4 und Abb. 9E), was darauf hinweist, dass diese hypothalamischen Volumenverringernngen auch für die langfristigen Körperwachstumsverzögerungen nach Frühgeburt (vgl. Abschnitt 1.2) Relevanz haben könnten.

In Bezug auf mögliche mikroskopische Ursachen für die beschriebenen Volumenverringernngen des Hypothalamus sei, wenn auch spekulativ, die Anfälligkeit distinkter transienter Zellgruppen wie pre-Oligodendrozyten oder Subplate-Neurone (SPNs) gegenüber direkter Schädigung durch hypoxisch-ischämische Vorgänge und sekundärer Schädigung durch Aktivierung reaktiver neuroinflammatorischer Zellen (Mikroglia, Astrozyten) genannt.

Insbesondere Frühgeburtlichkeit ist assoziiert mit diesen hypoxisch-ischämische Vorgängen (vgl. Abschnitt 1.1.3).

Die Schädigung der soeben diskutierten transienten Zellen führt unter anderem zu einer primären Schädigung der weißen Substanz, welche dann sekundär zu einer veränderten kortikalen und subkortikalen Entwicklung der grauen Substanz des Fötus führen kann, höchstwahrscheinlich den Hypothalamus und dessen hochgradig untereinander verbundene hypothalamische Kerne miteinschließend (Marsters et al., 2016; Volpe, 2019). Schlussendlich kann auch eine direkte Schädigung der hypothalamischen Zellen durch die hypoxisch-ischämischen Prozesse nicht ausgeschlossen werden. Die mikroskopischen und makroskopischen Auswirkungen der erwähnten hypoxisch-ischämischen Vorgänge wurden in den Abschnitten 1.1.3.1 und 1.1.3.2 detaillierter erläutert, auf welche in diesem Zusammenhang verwiesen werden soll.



Dabei hat sich zusätzlich gezeigt, dass die LH<sup>+</sup> Untereinheit die relativ größten Hypothalamus-Volumenunterschiede im Vergleich der Untereinheiten der VP/VLBW und FT Erwachsenen aufwies (vgl. Abb. 9B, 11, 13B, 14). Die Hypothese, dass die LH<sup>+</sup> Untereinheit am stärksten von Frühgeburt betroffen sei, soll Forschungsgegenstand zukünftiger Arbeiten werden. Hierzu deswegen nur wenige Anmerkungen: Obwohl die Zellregionen des lateralen Hypothalamus den Anfang der Hypothalamuskernentwicklung markieren (vgl. Abschnitt 1.3.3.2.1), ist aus Tiermodellen bekannt, dass im Hinblick auf die Konnektivätsentwicklung zwischen den hypothalamischen Kernen eine noch differenziertere Betrachtung geboten ist. Insbesondere von denjenigen Konnektionen, die zwischen dem für Körpergewichtsentwicklungsregulationen zentralen Ncl. infundibularis und allen anderen hypothalamischen Kernen ausgebildet werden, wird diejenige zum lateralen Hypothalamus erst zum Schluss ausgebildet (Bouret et al., 2004a; Sominsky et al., 2018). Beim Menschen finden die Konnektivätsentwicklungen erst größtenteils nach dem Entwicklungsabschnitt der Neurogenese statt, aber immer noch hauptsächlich pränatal (Bolt et al., 2002).

Trifft eine derartige Entwicklung in ihrer späten Phase im späten zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft also auf die negativen Effekte der dort zeitlich anzusetzenden Frühgeburtlichkeit, könnte die axonale Entwicklung, insbesondere beim zeitlich zuletzt angesteuerten lateralen Hypothalamus, theoretisch durch die beschriebenen hypoxisch-ischämischen Prozesse gehemmt werden, was sich dann wiederum negativ auf die makroskopisch messbaren Volumina, mit einer überproportionalen Gewichtung auf den lateralen Hypothalamus, auswirken könnte (Volpe, 2009, 2019).

Neben der bisher beschriebenen perinatalen Schädigung des Gehirns ist bekannt, dass weitere Faktoren wie eine nicht auf das Individuum abgestimmte und optimierte Ernährung, sowie maternalen, fötalen oder postnatalen Stress, nicht nur das Ernährungsverhalten und Körperwachstum von Frühgeborenen beeinflussen (N. E. Embleton et al., 2001; Finken et al., 2017; Maniam & Morris, 2012), sondern auch deren Hypothalamus-Entwicklung, worauf auch bereits Abschnitt 1.3.3.2.2 eingegangen ist (Bouret, 2010; Bremner, 2006; Finken et al., 2016; Finken et al., 2017; Howland et al., 2017; Lammertink et al., 2020; Sominsky et al., 2018; van Bodegom et al., 2017; Volpe, 2019).

Auf Grund des beobachteten Zusammenhangs zwischen den Volumenreduktionen des Hypothalamus und den im Vergleich zu Reifgeborenen abweichenden Körpergewichtsentwicklungstrajektorien mit Wachstumsverzögerungen (vgl. Abb. 9D/E), erscheint es insbesondere

wahrscheinlich, dass auch postnatale Faktoren ihren Beitrag zur Strukturveränderung des Hypothalamus bis ins Erwachsenenalter leisten. Damit wird sich der folgende Abschnitt 5.2 befassen.

## **5.2 Distinkte langfristige Körpergewichtsentwicklungstrajektorien und Volumina hypothalamischer Untereinheiten in VP/VLBW Erwachsenen**

### **5.2.1 SGA Status, relativ vergrößerte Hypothalamusvolumina und veränderte Körpergewichtsentwicklungstrajektorien**

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich unerwarteter Weise negative Korrelationen zwischen den Volumina des adulten Hypothalamus und dem Geburtsgewicht bei VP/VLBW Erwachsenen (vgl. Tabelle 6). Dementsprechend waren die Hypothalamusvolumina in VP/VLBW Erwachsenen mit einem SGA-Status relativ größer als in denjenigen mit einem AGA/LGA-Status (vgl. Abb. 11A).

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits für die Hypophyse berichtet, deren Höhe und damit Struktur in frühgeborenen Babys mit eben jenem SGA-Status vergrößert war (Kiortsis et al., 2004; Xydis et al., 2013). Im Gegensatz dazu wurde in mehreren Studien, welche den Fokus auf weitere subkortikale Strukturen, wie Hippocampus, Basalganglien oder Kerne des Thalamus legten, ein Zusammenhang zwischen dem SGA-Status frühgeborener Kleinkinder und verringerten Volumina hergestellt, wobei der Hypothalamus dabei nicht betrachtet wurde. Ähnliche Ergebnisse wie die soeben genannten finden sich auch für kortikale (Miller et al., 2016; Tolsa et al., 2004) und subkortikale (Lodygensky et al., 2008; Padilla et al., 2011; Padilla et al., 2014) Strukturen bei Kleinkindern mit IUGR, wobei dieser IUGR Zustand einen Risikofaktor für SGA darstellt und größtenteils ebenfalls im SGA-Status mündet (vgl. dazu Abschnitt 1.2.2).

Um die insbesondere beim Hypothalamus beobachteten relativ vergrößerten Volumina bei VP/VLBW Erwachsenen mit SGA-Status erklären zu können, bieten sich zwei sich nicht ausschließende Szenarien an: Erstens könnten die Volumenvergrößerungen bereits im Kleinkindalter oder sogar bei Geburt ausgebildet sein, ähnlich wie bei der Hypophyse, oder/und zweitens könnten sie sich erst postnatal im zeitlichen Verlauf bis in das Erwachsenenalter hinein entwickeln.

Das erste Szenario könnte durch eine kompensatorische Vergrößerung des Hypothalamus erklärt werden, welche sich aus der beobachteten Hyperaktivität der menschlichen Hypothalamus-Hypophysen-Achse bei Frühgeborenen mit SGA-Status ergibt. Die Hyperaktivität entspringt einer hormonellen Sonderstellung in besagter Gruppe (veränderte Konzentrationen z.B. des Wachstumshormons (GH) oder des Insulin-like Growth Factors 1 (IGF-1)), welche auf das sehr geringe Geburtsgewicht zurückzuführen ist (Cutfield et al., 2004; Hansen-Pupp et al., 2011; Kajantie, 2003; Kiortsis et al., 2004; Saenger et al., 2007; Verkauskiene et al., 2005; Xydis et al., 2013).

Das erste Szenario wird außerdem durch Tierstudien gestützt, welche eine höhere Zellzahl bzw. relativ erhöhte Volumina einzelner hypothalamischer und körperwachstumsrelevanter Kerne in einem Versuch mit (allerdings nicht frühgeborenen) Ratten mit SGA-Status zeigen konnten (Grissom & Reyes, 2013; Plagemann et al., 2000). Als Gründe für die beobachteten Unterschiede wurde das niedrigere Geburtsgewicht unter anderem mit bereits intrauterin vorhandenen neuroendokrinen und epigenetischen Veränderungen in Verbindung gebracht.

Das zweite Szenario fußt auf Studien, welche eine stärkere Anfälligkeit der grauen Substanz gegenüber den beschriebenen negativen Effekten von Frühgeburtlichkeit bei mit SGA- oder IUGR-Status geborenen Individuen im Gegensatz zu jenen mit AGA-Status nachweisen konnten (Vinall et al., 2013; Volpe, 2019). Damit wäre bei SGA Individuen das Hypothalamusvolumen durch die perinatalen Effekte gegenüber den AGA/LGA Individuen übermäßig verringert. In diesem Fall müssten die später als erhöht beobachteten hypothalamischen Volumina bei VP/VLBW Erwachsenen mit SGA Status auf eine veränderte Entwicklung des Hypothalamus zwischen Geburt und Erwachsenenalter zurückzuführen sein (Sominsky et al., 2018).

Wie bereits in Abschnitt 1.3.3.2.2 erläutert, wird neuesten Erkenntnissen zufolge eine langfristige Entwicklung des Hypothalamus unter anderem durch fortgesetzte Neurogenese, z.B. basierend auf speziellen neuronalen Stammzellen, den Tanyzyten, ermöglicht. Den Tanyzyten wird darüber hinaus zusätzlich eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushaltes zugesprochen (Bolborea & Dale, 2013; Bolborea & Langlet, 2021; Pellegrino et al., 2018). Deren Neurogenese wiederum wird u.a. reguliert durch neurotrophe Faktoren (wie BDNF) oder durch die Ernährung und das endokrine System, inklusive metabolischer Hormone wie Leptin, Insulin, Ghrelin oder IGF-1 (vgl. Abschnitt 1.3.3.2.2), alles Moleküle und Hor-

mone, die im Menschen nach Frühgeburt in veränderten Konzentrationen vorliegen (Darendeliler et al., 2008; Griffin, 2015; Kajantie, 2003; Krey et al., 2021; Möllers et al., 2021) und dies insbesondere für als SGA geborene Individuen (vgl. z.B. Finken et al., 2018; Jaquet et al., 1998; Martos-Moreno et al., 2009; Méndez-Ramírez et al., 2009; C.-F. Wang & Ye, 2008).

Neben den soeben angesprochenen Einflussfaktoren „Frühgeburtlichkeit“ und „Geburtsgewicht“ sind allerdings auch Körpergewichtsveränderungen während der Entwicklung beim Menschen mit veränderten Konzentrationen an z.B. den Hormonen Ghrelin und Leptin verbunden (Klok et al., 2007; Monti et al., 2006; Sumithran et al., 2011), und dies insbesondere bei Veränderung des Fettmasseanteils (Ruys et al., 2018). Beide Hormone nehmen dadurch Einfluss auf die weitere Neurogenese, welche wiederum hauptsächlich in den für die Körpergewichtsentwicklung relevanten Kernen Ncl. infundibularis und Ncl. ventromedialis (als Teil der INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit) angesiedelt ist (Bolborea & Dale, 2013; Haan et al., 2013; Yoo & Blackshaw, 2018). Dieser Umstand könnte eine Erkenntnis dieser Arbeit mit erklären, dass nämlich VP/VLBW Erwachsene mit SGA-Status und *ohne* endpunktbezogenen Catch-up im Körpergewicht bis ins Erwachsenenalter relativ vergrößerte hypothalamische Volumina im Vergleich zu denjenigen mit Catch-up haben, und dies insbesondere für die INF.VM<sup>+</sup> Untereinheit (vgl. Abb. 11B/C). Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass sich in der SGA Untergruppe einzelne hypothalamische Kerne unterschiedlich und charakteristisch entwickeln und dies in Abhängigkeit von der entsprechenden Körpergewichtsentwicklungstrajektorie erfolgt.

Andererseits könnten die relativ vergrößerten hypothalamischen Volumina in diesem Fall auch reaktiv als Ergebnis extrahypothalamischer Faktoren oder Mechanismen während der Entwicklung hervorgehen, welche zusätzlich den eigentlich erwartbaren Catch-up im Körpergewicht verhindern. Die Gruppe ohne endpunktbezogenen Catch-up wäre dadurch als spezielle (oder besonders von Frühgeburt betroffene) Gruppe anzusehen, deren Entwicklung eine Sonderrolle einnimmt.

Obwohl derartige Überlegungen zu mikroskopischen Mechanismen nur als spekulativ im Hinblick auf die Erkenntnisse dieser Arbeit zu den makroskopischen Hypothalamusvolumenveränderungen im MRT von VP/VLBW Individuen anzusehen sind, weisen sie dennoch auf die plausible Möglichkeit hin, dass es eine Interaktion zwischen den Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung einerseits und der Größenentwicklung hypothalamischer Kerne andererseits geben könnte. Diese Beobachtungen sollen deshalb zu weiteren longitudinal angelegten

Forschungsarbeiten zur Verbindung von Hypothalamus- und zugehöriger Körpergewichtsentwicklung anregen. Ein sinnvoller nächster Schritt hierfür wäre, zuerst die Volumina hypothalamischer Kerne bei Geburt zusammen mit dem Geburtsgewicht zu untersuchen, um dadurch Klarheit zu schaffen, ob die Volumenverringerungen im Hypothalamus bei Frühgeburt bereits perinatal vorhanden sind oder sich erst (weiter) postnatal entwickeln.

### **5.2.2 Langfristiger Catch-up im Körpergewicht bei VP/VLBW Individuen und zugehöriger „volumetrischer Catch-up“ in den Hypothalamusvolumina**

Im Rahmen der Clusteranalyse (vgl. Abschnitt 4.6) wurden bereits die einzelnen Trajektorien der Körpergewichtsentwicklung von der Geburt bis ins Erwachsenenalter von 26 Jahren in der VP/VLBW Kohorte mittels k-Means Algorithmus in vier Gruppen mit einem jeweils repräsentativen Körpergewichtsentwicklungsgraphen geclustert. Dabei stach die eine Gruppe der VP/VLBW Individuen heraus, welche einen ‚ansteigenden‘ Gewichtsentwicklungsgraphen als Clustertrajektorie aufwies (rot markiert in Abbildung 13A), die dabei als repräsentativ für das langfristige Catch-up Wachstum in VP/VLBW Individuen definiert wurde.

Interessanterweise zeigte diese VP/VLBW Gruppe mit langfristigem Catch-up Wachstum keine Volumenverringerungen der hypothalamischen Untereinheiten gegenüber der FT Kohorte. Dagegen wiesen alle anderen drei VP/VLBW Clustergruppen in Bezug auf den gesamten Hypothalamus und die LH<sup>+</sup> Untereinheit geringere Hypothalamusvolumina im Vergleich zur FT Kohorte auf (vgl. Abb. 14). Zusätzlich war das Volumen der LH<sup>+</sup> Untereinheit in der Gruppe mit langfristigem Catch-up Wachstum auch relativ größer als das Volumen derselben Untereinheit in den anderen drei VP/VLBW Clustergruppen (siehe Abb. 13B). Daraus lässt sich schließen, dass relativ vergrößerte hypothalamische Volumina, insbesondere auch von Untereinheiten, die den lateralen Hypothalamus enthalten, mit sich günstiger entwickelnden langfristigen Körpergewichtsentwicklungstrajektorien in VP/VLBW Individuen verbunden zu sein scheinen. Diese Beobachtungen fügen sich in Erkenntnisse aus der Literatur, dass nämlich größere Volumina hypothalamischer Kerne mit einer veränderten hypothalamischen Regulation des Körpergewichtes verknüpft sind (Le et al., 2020).

Gleichzeitig ist aus Humanstudien bereits bekannt, dass eine optimierte frühe Ernährung (Schneider et al., 2018) und ein als optimal angesehenes Körperwachstumsverhalten (Coviello et al., 2018) mit einer relativen Vergrößerung des Hirnvolumens positiv assoziiert sind.

Berücksichtigt man die Verbindung zwischen sich günstig entwickelnden, langfristigen Wachstumstrajektorien und den Volumina wachstumsrelevanter hypothalamischer Kerne, kommt man zu dem Schluss, dass ein Volumenmapping des Hypothalamus nach der Geburt möglicherweise eine Hilfestellung zur Vorhersage von Risiken für langfristige Wachstumsverzögerungen darstellen könnte. Zur Bestätigung des Potentials dieses Vorgehens sind allerdings, wie bereits erwähnt, weitere Studien mit Fokus auf den Hypothalamus und dessen Volumina beim Neugeborenen/Kleinkind nötig. Die Ergebnisse dieser Studien könnten dann Auswirkungen auf die bereits bestehenden Empfehlungen haben, sowohl bezogen auf die optimale Ernährung Neugeborener und Kleinkinder (Agostoni et al., 2010; Brennan et al., 2016; Ottolini et al., 2020; Terrin et al., 2020; Vasu & Modi, 2007; Wittwer & Hascoët, 2020) als auch auf für diese abgestimmte neuroprotektive oder neurorestaurative Maßnahmen (Volpe, 2019), um dadurch einem vom Optimum abweichenden Verlauf der Entwicklung des Hypothalamus entgegenzutreten zu können.

### **5.3 Methodologische Überlegungen, Stärken und Limitationen der Arbeit**

Im folgenden Abschnitt sollen die Stärken und Limitationen dieser Arbeit verknüpft mit methodologischen Überlegungen diskutiert werden.

Eine Stärke der Arbeit ist die große Anzahl an Individuen (101 VP/VLBW, 110 FT), welche in die Analyse miteinbezogen werden konnte, wodurch die Power der Studie erhöht und eine bessere Verallgemeinerung der Erkenntnisse ermöglicht wurde. Daneben konnte die Variable ‚Alter‘ als Confounder aus der Studie ausgeklammert werden, da das Alter über die VP/VLBW und FT Studienteilnehmer hinweg im Mittel homogen verteilt war. Durch Verwendung hochauflösender T1-gewichteter MRT Bilder wurde außerdem die Qualität der Hypothalamussegmentierung optimiert.

Erwachsene aus der VP/VLBW Kohorte mit schwerwiegenderen neonatalen Komplikationen und funktionalen Einschränkungen hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit nicht an der Studie teilzunehmen, entweder auf Grund der vorausgesetzten Einschlusskriterien für die MRT-Bildgebung (vgl. Abschnitt 3.1) oder weil sie in überproportionalem Maße die Teilnahme ablehnten. Deswegen sollten alle unsere Ergebnisse und damit auch die Unterschiede in den Hypothalamusvolumina zwischen VP/VLBW und FT Individuen als konservative Schätzungen der wahren Gruppenunterschiede angesehen werden. Nichtsdestotrotz muss darauf hingewiesen

werden, dass der Hauptgrund für die Ablehnung eines derartigen MRT-Screenings die fehlende Motivation der Teilnehmer war und dieser Grund zwischen den beiden Gruppen gleichermaßen verteilt war. Außerdem konnte die analysierte Kohorte in Bezug auf die Parameter ‚SSW‘ und ‚Geburtsgewicht‘ weiterhin als repräsentativ für die gesamte BEST-Studienkohorte untersucht werden (Schmitz-Koep, Zimmermann et al., 2021).

Eine der größten Limitationen dieser Arbeit war die auf die fünf Untereinheiten beschränkte Parzellierungsstrategie des in Billot et al. (2020) publizierten Hypothalamus-Segmentierungsverfahrens. Nachdem dieser Algorithmus die Abgrenzung der Untereinheiten anhand anatomischer Landmarken vornahm (siehe Abschnitt 3.5), wurden mehrere hypothalamische Kerne pro Untereinheit aggregiert. Als Folge bereitete es Schwierigkeiten die Volumenunterschiede einzelner hypothalamischer Untereinheiten den Volumina und damit auch den funktionellen Eigenschaften spezifischer hypothalamischer Kerne mit Bezug zur Körpergewichtskontrolle zuzuordnen.

Für die Berechnung der z-Werte der Körpergewichte zu den vordefinierten Zeitpunkten wurden drei verschiedene Referenzpopulationen miteinbezogen. Obwohl die zugehörigen drei Datenbanken einen großen Umfang aufwiesen und auf Daten aus demselben Land zurückgriffen, könnten dadurch die zugehörigen z-Werte einem systematischen Fehler unterliegen, sollten die Referenzpopulationen relative Unterschiede ihrer durchschnittlichen Körpergewichte und der zugehörigen Standardabweichungen zu den jeweiligen Zeitpunkten aufweisen.

Daneben wurde für die Steigungsanalyse (vgl. Abb. 9D) zur Regression der Körpergewichtsentwicklungstrajektorien in erster Annäherung ein lineares Modell verwendet und damit gegenüber einem nichtlinearen Modell bevorzugt, auch wenn die entsprechenden Körpergewichtsentwicklungstrajektorien Nichtlinearitäten aufwiesen (vgl. Abb. 9A). Um diese Nichtlinearitäten sinnvoll abbilden zu können, sind allerdings zukünftige Studien nötig, die einen noch größeren Stichprobenumfang aufweisen und die Körpergewichte in einer noch höheren Frequenz entlang der Altersentwicklung ermitteln.

Als weitere Limitation ist zu nennen, dass, im Gegensatz zu den Körpergewichtsmessungen der Individuen, die MRT-Scans nur im Erwachsenenalter von 26 Jahren zur Verfügung standen. Die Möglichkeit einer longitudinalen Bestimmung der Hypothalamusvolumina im Verlauf der Körpergewichtsentwicklung der Individuen wäre in diesem Fall der sinnvollere Ansatz gewesen, um sich über die folgenden Fragestellungen ein aussagekräftigeres Bild zu verschaffen:

So hätten zum Beispiel Ursachen und Wirkungen in Bezug auf die veränderten Hypothalamusvolumina besser differenziert werden können, genauso wie Phasen besonderer Beeinflussbarkeit der Hypothalamusentwicklung und seiner Volumina durch verschiedenen externe und interne Faktoren und Mechanismen. Insbesondere hätten so die dezidierten Effekte der Frühgeburtlichkeit an sich und - davon abgegrenzt - die Effekte der darauffolgenden Phasen der Körpergewichtsentwicklung bis hinein ins Erwachsenenalter besser herausgearbeitet werden können.

Schlussendlich gibt es noch grundlegendere offene Fragen: Zum einen, inwiefern Unterschiede in den Hypothalamusvolumina ihre Entsprechung in einem auch funktionellen Abbild finden, inwiefern also der Umfang der Hypothalamus-Volumenunterschiede assoziiert ist mit den Ausprägungsunterschieden der mit dem jeweiligen Kern verbundenen Körperfunktionen und -regulationen. Zum anderen, welches mikroskopische/histologische Abbild den jeweiligen Volumenunterschieden zugeordnet ist, ob diese Unterschiede also durch eine Änderung der Neuronenzahl oder -größe, Glia- oder Gefäßzellzahl oder -größe oder auch durch extrazelluläre Flüssigkeit bestimmt werden (Ho et al., 2013; Namavar et al., 2012; Yoo & Blackshaw, 2018). Durch die Fokussierung auf anatomische Landmarken könnten daneben auch extrahypothalamische Strukturen und deren Volumenveränderungen das eigentliche Hypothalamusvolumen beeinflussen und verfälschen.



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Hypothalamus und diejenigen hypothalamischen Untereinheiten, welche Kerne beinhalten, die das Körpergewicht kontrollieren, nach Frühgeburt verringerte Volumina aufweisen und dass diese hypothalamischen Volumenverringernungen insbesondere mit langfristigen Körpergewichtsentwicklungsverzögerungen nach Frühgeburt zusammenhängen. Entsprechend den vorliegenden Analysen kann auch die (Volumen-) Entwicklung der erwähnten wachstumsrelevanten hypothalamischen Kerne mit distinkten Körpergewichtsentwicklungstrajektorien bis ins Erwachsenenalter in Verbindung gebracht werden.

Als Ausblick sollten zukünftige Studien darüber hinaus in ihren Segmentierungsalgorithmen weitere Bildgebungsmodalitäten (z.B. 7T T1-gewichtete MRT-Bilder und/oder T2-gewichtete MRT-Bilder im Allgemeinen) für die noch genauere Segmentierung des Hypothalamus berücksichtigen und zusätzlich Informationen über das Konnektom des Hypothalamus inkludieren (z.B. unter Zuhilfenahme von Diffusion Tensor Imaging (DTI)).

Darüber hinaus sollten diese Studien bestehende ‚Deep Learning‘- Algorithmen zur Hypothalamussegmentierung adaptieren, um auch in Neugeborenen und Kleinkindern Hypothalamusvolumina robust segmentieren zu können (z.B. mittels ‚Transfer Learning‘). Dadurch wäre eine longitudinale Analyse der Hypothalamusvolumina parallel zur Entwicklung des Körperwachstums und damit eine Unterscheidung der einzelnen Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Hypothalamus und die Ermittlung des Einflusses eben jenes Hypothalamus auf individuelle Wachstumsprozesse nach Frühgeburt möglich.

Insbesondere müssen auch die potenziellen Beiträge bekannter prä-, peri- und postnataler Faktoren und Mechanismen auf die distinkte Entwicklung des Hypothalamus und seiner Volumina und deren Zusammenhang mit der langfristigen Körpergewichtsentwicklung von VP/VLBW Individuen weiter untersucht werden (z.B. Einfluss von Art, Menge, Kaloriengehalt, Zusammensetzung und Applikationsform der frühen postnatalen Ernährung; hormonale/endokrine Einflüsse; Komorbiditäten; Stressfaktoren und –expositionen; Epigenetik; auf die Eltern bezogene Faktoren und Mechanismen; Umweltfaktoren - wie der sozioökonomische Status; getrennter Einfluss von IUGR- vs. SGA- Status der Frühgeborenen; Einfluss moderner neonataler Behandlungsformen, etc.).

Zuletzt wäre eine Weiterverfolgung der BEST Studienkohorte bis ins späte Erwachsenenalter

anzuraten, um die langfristigen metabolischen und kardiovaskulären Probleme der VP/VLBW Individuen detektieren zu können (vgl. Abschnitt 1.1.4). Dadurch könnte ein potenzieller Zusammenhang zwischen diesen Langzeitfolgen und sowohl der Hypothalamusentwicklung (Qin et al., 2018) als auch den Faktoren Frühgeburtlichkeit und SGA-Status, der Geschwindigkeit des frühen und späten Körperwachstums und der Thematik von Über- und Unterernährung aufgedeckt werden (N. D. Embleton & Cooke, 2005; Euser et al., 2008; Kopec et al., 2017; Lapillonne & Griffin, 2013; Louise et al., 2012; Willemsen et al., 2008). Ein mögliches Ziel derartiger Studien wäre, auch in diesem Fall ein auf der Messung von Hypothalamusvolumina basierendes Frühwarnsystem gegenüber metabolischen und kardiovaskulären Langzeitfolgen zu etablieren, mit der Möglichkeit einer frühzeitigen Intervention.

Schlussendlich ist für zukünftige Studien auch die Beeinflussung weiterer Kernfunktionen des Hypothalamus (vgl. Abschnitt 1.3.3.3) durch die Volumenveränderungen bestimmter hypothalamischer Kerne nach Frühgeburt interessant. Hierbei sei zum Beispiel die Sexualität/ das Aufrechterhalten romantischer Beziehung (Mendonça et al., 2019) oder das Vermeidungs- bzw. Angstverhalten (S. Johnson & Marlow, 2011) genannt, Parameter, welche in ihrer Ausprägung bei Frühgeborenen ebenfalls Unterschiede zu Reifgeborenen aufweisen (Luu et al., 2017; Singer et al., 2021; Wolke et al., 2019).

## Literaturverzeichnis

- Aarnoudse-Moens, C. S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B. & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, *124*(2), 717–728. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>
- Abitbol, C. L. & Rodriguez, M. M. (2012). The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity. *Nature reviews. Nephrology*, *8*(5), 265–274. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.38>
- Aditya, I., Tat, V., Sawana, A., Mohamed, A., Tuffner, R. & Mondal, T. (2016). Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, *9*(2), 117–126. <https://doi.org/10.3233/NPM-16915132>
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., Curtis, M. de, Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M., Embleton, N. D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S. C., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B., . . . Ziegler, E. E. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *50*(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Akins, V. F. & Bealer, S. L. (1993). Hypothalamic histamine release, neuroendocrine and cardiovascular responses during tuberomammillary nucleus stimulation in the conscious rat. *Neuroendocrinology*, *57*(5), 849–855. <https://doi.org/10.1159/000126444>
- Akkus, Z., Galimzianova, A., Hoogi, A., Rubin, D. L. & Erickson, B. J. (2017). Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions. *Journal of Digital Imaging*, *30*(4), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s10278-017-9983-4>
- Albertsson-Wikland, K. & Karlberg, J. (1997). Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, *423*, 193–195. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18413.x>
- Algotar, A., Shaikhkhailil, A. K., Siler-Wurst, K., Sitaram, S., Gulati, I. & Jadcherla, S. R. (2018). Unique Patterns of Body Composition and Anthropometric Measurements During Maturation in Neonatal Intensive Care Unit Neonates: Opportunities for Modifying Nutritional Therapy and Influencing Clinical Outcomes. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, *42*(1), 231–238. <https://doi.org/10.1002/jpen.1012>
- Allen, W. E., DeNardo, L. A., Chen, M. Z., Liu, C. D., Loh, K. M., Fenno, L. E., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K. & Luo, L. (2017). Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science (New York, N.Y.)*, *357*(6356), 1149–1155. <https://doi.org/10.1126/science.aan6747>
- Al-Theyab, N. A., Donovan, T. J., Eiby, Y. A., Colditz, P. B. & Lingwood, B. E. (2019). Fat trajectory after birth in very preterm infants mimics healthy term infants. *Pediatric obesity*, *14*(3), e12472. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12472>
- Altman, D. G. & Bland, J. M. (2011). How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ (Clinical research ed.)*, *343*, d2304. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2304>
- An, J. J., Liao, G.-Y., Kinney, C. E., Sahibzada, N. & Xu, B. (2015). Discrete BDNF Neurons in the Paraventricular Hypothalamus Control Feeding and Energy Expenditure. *Cell metabolism*, *22*(1), 175–188. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.008>
- Ananth, C. V. & Vintzileos, A. M. (2006). Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *19*(12), 773–782. <https://doi.org/10.1080/14767050600965882>
- Andermann, M. L. & Lowell, B. B. (2017). Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*, *95*(4), 757–778. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.014>
- Argiolas, A. & Melis, M. R. (2005). Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Progress in neurobiology*, *76*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.002>
- Arrigoni, E., Chee, M. J. S. & Fuller, P. M. (2019). To eat or to sleep: That is a lateral hypothalamic question. *Neuropharmacology*, *154*, 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.017>

- Artechevarria, X., Munoz-Barrutia, A. & Ortiz-de-Solorzano, C. (2009). Combination Strategies in Multi-Atlas Image Segmentation: Application to Brain MR Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(8), 1266–1277. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2014372>
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Back, S. A., Luo, N. L., Borenstein, N. S., Volpe, J. J. & Kinney, H. C. (2002). Arrested oligodendrocyte lineage progression during human cerebral white matter development: dissociation between the timing of progenitor differentiation and myelinogenesis. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 61(2), 197–211. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.2.197>
- Ball, G., Boardman, J. P., Rueckert, D., Aljabar, P., Arichi, T., Merchant, N., Gousias, I. S., Edwards, A. D. & Counsell, S. J. (2012). The effect of preterm birth on thalamic and cortical development. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 22(5), 1016–1024. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr176>
- Bardóczy, Z., Wilhelm, T., Skrapits, K., Hrabovszky, E., Rácz, G., Matolcsy, A., Liposits, Z., Sliwowska, J. H., Dobolyi, Á. & Kalló, I. (2018). GnRH Neurons Provide Direct Input to Hypothalamic Tyrosine Hydroxylase Immunoreactive Neurons Which Is Maintained During Lactation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 685. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00685>
- Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of internal medicine*, 261(5), 412–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
- Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsén, T. & Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International journal of epidemiology*, 31(6), 1235–1239. <https://doi.org/10.1093/ije/31.6.1235>
- Baroncini, M., Jissendi, P., Baland, E., Besson, P., Pruvo, J.-P., Francke, J.-P., Dewailly, D., Blond, S. & Prevot, V. (2012). MRI atlas of the human hypothalamus. *Neuroimage*, 59(1), 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.013>
- Bartmann, P. (zuletzt aufgerufen 2021, 23. November). *Bayerische Entwicklungsstudie*. <http://www.bayerische-entwicklungsstudie.de/>
- Batailler, M., Droguerre, M., Baroncini, M., Fontaine, C., Prevot, V. & Migaud, M. (2014). DCX-expressing cells in the vicinity of the hypothalamic neurogenic niche: a comparative study between mouse, sheep, and human tissues. *The Journal of Comparative Neurology*, 522(8), 1966–1985. <https://doi.org/10.1002/cne.23514>
- Bauer, A. (1988). *Ein Verfahren zur Messung des für das Bildungsverhalten relevanten Sozial Status (BRSS) — überarbeitete Fassung*. Deutsches Institut fuer Internationale Paedagogische Forschung.
- Benarroch, E. E. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin. *Neurology*, 71(8), 594–598. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324283.57261.37>
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <http://www.jstor.org/stable/2346101>
- Bielau, H., Trübner, K., Krell, D., Agelink, M. W., Bernstein, H.-G., Stauch, R., Mawrin, C., Danos, P., Gerhard, L., Bogerts, B. & Baumann, B. (2005). Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255(6), 401–412. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0581-y>
- Billot, B., Bocchetta, M., Todd, E., Dalca, A. V., Rohrer, J. D. & Iglesias, J. E. (2020). Automated segmentation of the hypothalamus and associated subunits in brain MRI. *Neuroimage*, 223, 117287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117287>
- Bjuland, K. J., Rimol, L. M., Løhaugen, G. C. & Skranes, J. (2014). Brain volumes and cognitive function in very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Eur J Paediatr Neurol*, 18(5), 578–590. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.004>
- Blackshaw, S., Lee, D. A., Pak, T. & Yoo, S. (2016). Regulation of Body Weight and Metabolism by Tanycyte-Derived Neurogenesis in Young Adult Mice. In D. Pfaff & Y. Christen (Hrsg.), *Stem Cells in Neuroendocrinology* (S. 51–67). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-41603-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-41603-8_5)
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., Kinney, M. & Lawn, J. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*, 10 Suppl 1(Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>

- Bluet-Pajot, M. T., Epelbaum, J., Gourdji, D., Hammond, C. & Kordon, C. (1998). Hypothalamic and hypophyseal regulation of growth hormone secretion. *Cellular and molecular neurobiology*, 18(1), 101–123. <https://doi.org/10.1023/a:1022579327647>
- Bocchetta, M., Gordon, E., Manning, E., Barnes, J., Cash, D. M., Espak, M., Thomas, D. L., Modat, M., Rossor, M. N., Warren, J. D., Ourselin, S., Frisoni, G. B. & Rohrer, J. D. (2015). Detailed volumetric analysis of the hypothalamus in behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of neurology*, 262(12), 2635–2642. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7885-2>
- Bogerts B (2010). Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 11(3), 29–35. <https://www.kup.at/journals/praxisrelevanz/9156.html>
- Boguszewski, M. C. S. & Cardoso-Demartini, A. d. A. (2017). Management of endocrine disease: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. *European journal of endocrinology*, 176(3), R111-R122. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0482>
- Bolborea, M. & Dale, N. (2013). Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends in neurosciences*, 36(2), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.008>
- Bolborea, M. & Langlet, F. (2021). What is the physiological role of hypothalamic tanycytes in metabolism? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 320(6), R994-R1003. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00296.2020>
- Bolt, R. J., van Weissenbruch, M. M., Lafeber, H. N. & Delemarre-van de Waal, H. A. (2002). Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15(6), 759–769. <https://doi.org/10.1515/jpem.2002.15.6.759>
- Bouret, S. G. (2010). Development of hypothalamic neural networks controlling appetite. *Forum of nutrition*, 63, 84–93. <https://doi.org/10.1159/000264396>
- Bouret, S. G., Draper, S. J. & Simerly, R. B. (2004a). Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(11), 2797–2805. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-03.2004>
- Bouret, S. G., Draper, S. J. & Simerly, R. B. (2004b). Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5667), 108–110. <https://doi.org/10.1126/science.1095004>
- Breeman, L. D., Jaekel, J., Baumann, N., Bartmann, P. & Wolke, D. (2015). Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*, 136(3), 415–423. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0608>
- Bremner, J. D. (2006). Stress and brain atrophy. *CNS & neurological disorders drug targets*, 5(5), 503–512. <https://doi.org/10.2174/187152706778559309>
- Brennan, A.-M., Murphy, B. P. & Kiely, M. E. (2016). Optimising preterm nutrition: present and future. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 75(2), 154–161. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000136>
- Brooks, C. M. (1988). The history of thought concerning the hypothalamus and its functions. *Brain research bulletin*, 20(6), 657–667. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90075-5](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90075-5)
- Bruckner, M., Khan, Z., Binder, C., Morris, N., Windisch, B., Holasek, S. & Urlesberger, B. (2020). Extremely Preterm Infants Have a Higher Fat Mass Percentage in Comparison to Very Preterm Infants at Term-Equivalent Age. *Frontiers in pediatrics*, 8, 61. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00061>
- Bryan, S. M. & Hindmarsh, P. C. (2006). Normal and abnormal fetal growth. *Horm Res*, 65 Suppl 3, 19–27. <https://doi.org/10.1159/000091502>
- Burd, I., Welling, J., Kannan, G. & Johnston, M. V. (2016). Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 76, 85–101. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.02.003>
- Calhoon, G. G. & Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci*, 18(10), 1394–1404. <https://doi.org/10.1038/nn.4101>
- Callen, D. J., Black, S. E., Gao, F., Caldwell, C. B. & Szalai, J. P. (2001). Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology*, 57(9), 1669–1674. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1669>
- Caria, A., Ciringione, L. & Falco, S. de (2020). Morphofunctional Alterations of the Hypothalamus and Social Behavior in Autism Spectrum Disorders. *Brain sciences*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci10070435>
- Casaer, P. & Eggermont, E. (1985). Neonatal clinical neurological assessment. In S. Harel & N. Anastasiow (Hrsg.), *The at-risk infant: Psycho/- socio/medical aspects* (pp. 197–220). Baltimore, MD: Brookes.

- Castillo, M. (2005). Pituitary gland: development, normal appearances, and magnetic resonance imaging protocols. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*, 16(4), 259–268. <https://doi.org/10.1097/01.rmr.0000224682.91253.15>
- Chaker, Z., George, C., Petrovska, M., Caron, J.-B., Lacube, P., Caillé, I. & Holzenberger, M. (2016). Hypothalamic neurogenesis persists in the aging brain and is controlled by energy-sensing IGF-I pathway. *Neurobiology of aging*, 41, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.008>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A.-B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D. N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J [Jun], Zhou, W. & Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet. Global health*, 7(1), e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Chehade, H., Simeoni, U., Guignard, J.-P. & Boubred, F. (2018). Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Current pediatric reviews*, 14(4), 219–226. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180813121652>
- Chen, A., Xiong, L.-J., Tong, Y. & Mao, M. (2013). The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed Rep.*, 1(2), 167–176. <https://doi.org/10.3892/br.2012.48>
- Choi, Y.-H., Fujikawa, T., Lee, J., Reuter, A. & Kim, K. W. (2013). Revisiting the Ventral Medial Nucleus of the Hypothalamus: The Roles of SF-1 Neurons in Energy Homeostasis. *Frontiers in neuroscience*, 7, 71. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00071>
- Chung, S., Weber, F., Zhong, P., Tan, C. L., Nguyen, T. N., Beier, K. T., Hörmann, N., Chang, W.-C., Zhang, Z., Do, J. P., Yao, S., Krashes, M. J., Tasic, B., Cetin, A., Zeng, H., Knight, Z. A., Luo, L. & Dan, Y. (2017). Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labelling and gene profiling. *Nature*, 545(7655), 477–481. <https://doi.org/10.1038/nature22350>
- Cianfarani, S., Ladaki, C. & Geremia, C. (2006). Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res*, 65 Suppl 3, 70–74. <https://doi.org/10.1159/000091509>
- Ciriello, J., McMurray, J. C., Babic, T. & de Oliveira, Cleusa V R (2003). Collateral axonal projections from hypothalamic hypocretin neurons to cardiovascular sites in nucleus ambiguus and nucleus tractus solitarius. *Brain Res*, 991(1-2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.08.016>
- Clark, R. H., Thomas, P. & Peabody, J. (2003). Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*, 111(5 Pt 1), 986–990. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.986>
- Contreras, M., Riveros, M. E., Quispe, M., Sánchez, C., Perdomo, G., Torrealba, F. & Valdés, J. L. (2016). The Histaminergic Tuberomammillary Nucleus Is Involved in Appetite for Sex, Water and Amphetamine. *PLoS one*, 11(2), e0148484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148484>
- Coviello, C., Keunen, K., Kersbergen, K. J., Groenendaal, F., Leemans, A., Peels, B., Isgum, I., Viergever, M. A., Vries, L. S. de, Buonocore, G., Carnielli, V. P. & Benders, Manon J N L (2018). Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res*, 83(1-1), 102–110. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.227>
- Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdán, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D. & Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480–484. <https://doi.org/10.1038/35078085>
- Cutfield, W. S., Regan, F. A., Jackson, W. E., Jefferies, C. A., Robinson, E. M., Harris, M. & Hofman, P. L. (2004). The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res*, 14 Suppl A, S130-5. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2004.03.028>
- Dahlgren, J. & Wikland, K. A. (2005). Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*, 57(2), 216–222. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81>
- Darendeliler, F., Bas, F., Bundak, R., Coban, A., Disci, R., Sancakli, O., Gokcay, G., Ince, Z. & Can, G. (2008). Elevated ghrelin levels in preterm born children during prepubertal ages and relationship with catch-up growth. *European journal of endocrinology*, 159(5), 555–560. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0357>
- Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C. & Beyeler, A. (2019). Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiology of stress*, 11, 100191. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100191>
- Deng, W. (2010). Neurobiology of injury to the developing brain. *Nature reviews. Neurology*, 6(6), 328–336. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.53>

- Desai, M., Li, T. & Ross, M. G. (2011). Fetal hypothalamic neuroprogenitor cell culture: preferential differentiation paths induced by leptin and insulin. *Endocrinology*, *152*(8), 3192–3201. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1217>
- Diaz, C. & Puelles, L. (2020). Developmental Genes and Malformations in the Hypothalamus. *Frontiers in neuroanatomy*, *14*, 607111. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.607111>
- Ding, S.-L., Royall, J. J., Sunkin, S. M., Ng, L., Facer, B. A. C., Lesnar, P., Guillozet-Bongaarts, A., McMurray, B., Szafer, A., Dolbeare, T. A., Stevens, A., Tirrell, L., Benner, T., Caldejon, S., Dalley, R. A., Dee, N., Lau, C., Nyhus, J., Reding, M., . . . Lein, E. S [Ed S.] (2016). Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *524*(16), 3127–3481. <https://doi.org/10.1002/cne.24080>
- Donkelaar, H. J. ten & Hori, A. (2020). The Hypothalamus, the Preoptic Area, and Hypothalamohypophysial Systems. In *Clinical Neuroanatomy: Brain Circuitry and Its Disorders* (S. 711–744). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-41878-6_13)
- Doyle, L. W. & Anderson, P. J. (2016). Do We Need to Correct Age for Prematurity When Assessing Children? *J Pediatr*, *173*, 11–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.038>
- Doyle, L. W., Faber, B., Callanan, C., Ford, G. W. & Davis, N. M. (2004). Extremely low birth weight and body size in early adulthood. *Archives of disease in childhood*, *89*(4), 347–350. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.025924>
- Dubowitz, L. M., Dubowitz, V. & Goldberg, C. (1970). Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*, *77*(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(70\)80038-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(70)80038-5)
- Eaton-Rosen, Z., Bragman, F., Ourselin, S. & Cardoso, M. J. (2018). Improving Data Augmentation for Medical Image Segmentation. <https://openreview.net/forum?id=rkBBChjiG>
- Eide, M. G., Øyen, N., Skjaerven, R., Nilsen, S. T., Bjerkedal, T. & Tell, G. S. (2005). Size at birth and gestational age as predictors of adult height and weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *16*(2), 175–181. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152524.89074.bf>
- Embleton, N. D. & Cooke, R. J. (2005). Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res*, *58*(5), 855–860. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000182586.46532.7C>
- Embleton, N. D. & Skeath, T. (2015). Catch-Up Growth and Metabolic and Cognitive Outcomes in Adolescents Born Preterm. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, *81*, 61–71. <https://doi.org/10.1159/000365805>
- Embleton, N. E., Pang, N. & Cooke, R. J. (2001). Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, *107*(2), 270–273. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.270>
- Erkonen, G. E., Hermann, G. M., Miller, R. L., Thedens, D. L., Nopoulos, P. C., Wemmie, J. A. & Roghair, R. D. (2011). Neonatal leptin administration alters regional brain volumes and blocks neonatal growth restriction-induced behavioral and cardiovascular dysfunction in male mice. *Pediatr Res*, *69*(5 Pt 1), 406–412. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182110c7d>
- Euser, A. M., Wit, C. C. de, Finken, M. J. J., Rijken, M. & Wit, J.-M. (2008). Growth of preterm born children. *Horm Res*, *70*(6), 319–328. <https://doi.org/10.1159/000161862>
- Eves, R., Mendonça, M., Bartmann, P. & Wolke, D. (2020). Small for gestational age-cognitive performance from infancy to adulthood: an observational study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, *127*(13), 1598–1606. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16341>
- Eves, R., Mendonça, M., Baumann, N., Ni, Y., Darlow, B. A., Horwood, J., Woodward, L. J., Doyle, L. W., Cheong, J., Anderson, P. J., Bartmann, P., Marlow, N., Johnson, S., Kajantie, E., Hovi, P., Nosarti, C., Indredavik, M. S., Evensen, K.-A. I., Räikkönen, K., . . . Wolke, D. (2021). Association of Very Preterm Birth or Very Low Birth Weight With Intelligence in Adulthood: An Individual Participant Data Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1058>
- Fang, Y.-Y., Yamaguchi, T., Song, S. C., Tritsch, N. X. & Lin, D. (2018). A Hypothalamic Midbrain Pathway Essential for Driving Maternal Behaviors. *Neuron*, *98*(1), 192–207.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.019>
- Fewtrell, M. S., Doherty, C., Cole, T. J., Stafford, M., Hales, C. N. & Lucas, A. (2000). Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9–12 years. *Diabetologia*, *43*(6), 714–717. <https://doi.org/10.1007/s001250051368>

- Finken, M. J. J., Meulenbelt, I., Dekker, F. W., Frölich, M., Romijn, J. A., Slagboom, P. E. & Wit, J.-M. (2007). The 23K variant of the R23K polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against postnatal growth failure and insulin resistance after preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(12), 4777–4782. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1290>
- Finken, M. J. J., van der Steen, M., Smeets, C. C. J., Walenkamp, M. J. E., Bruin, C. de, Hokken-Koelega, A. C. S. & Wit, J.-M. (2018). Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocrine reviews*, *39*(6), 851–894. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00083>
- Finken, M. J. J., van der Voorn, B., Heijboer, A. C., Waard, M. de, van Goudoever, J. B. & Rotteveel, J. (2016). Glucocorticoid Programming in Very Preterm Birth. *Hormone research in paediatrics*, *85*(4), 221–231. <https://doi.org/10.1159/000443734>
- Finken, M. J. J., van der Voorn, B., Hollanders, J. J., Ruys, C. A., Waard, M. de, van Goudoever, J. B. & Rotteveel, J. (2017). Programming of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis by Very Preterm Birth. *Annals of nutrition & metabolism*, *70*(3), 170–174. <https://doi.org/10.1159/000456040>
- Florent, V., Baroncini, M., Jissendi-Tchofo, P., Lopes, R., Vanhoutte, M., Rasika, S., Pruvo, J.-P., Vignau, J., Verdun, S., Johansen, J. E., Pigeyre, M., Bouret, S. G., Nilsson, I. A. K. & Prevot, V. (2020). Hypothalamic Structural and Functional Imbalances in Anorexia Nervosa. *Neuroendocrinology*, *110*(6), 552–562. <https://doi.org/10.1159/000503147>
- Ford, G. W., Doyle, L. W., Davis, N. M. & Callanan, C. (2000). Very low birth weight and growth into adolescence. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *154*(8), 778–784. <https://doi.org/10.1001/archpedi.154.8.778>
- Freire-Regatillo, A., Argente-Arizón, P., Argente, J., García-Segura, L. M. & Chowen, J. A. (2017). Non-Neuronal Cells in the Hypothalamic Adaptation to Metabolic Signals. *Frontiers in endocrinology*, *8*, 51. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00051>
- Gabery, S., Georgiou-Karistianis, N., Lundh, S. H., Cheong, R. Y., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J. C., Egan, G. F., Kirik, D. & Petersén, Å. (2015). Volumetric analysis of the hypothalamus in Huntington Disease using 3T MRI: the IMAGE-HD Study. *PLoS one*, *10*(2), e0117593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117593>
- Gabery, S., Murphy, K., Schultz, K., Loy, C. T., McCusker, E., Kirik, D., Halliday, G. & Petersén, A. (2010). Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta neuropathologica*, *120*(6), 777–788. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0742-6>
- Garcia, K. E., Robinson, E. C., Alexopoulos, D., Dierker, D. L., Glasser, M. F., Coalson, T. S., Ortinau, C. M., Rueckert, D., Taber, L. A., van Essen, D. C., Rogers, C. E., Smyser, C. D. & Bayly, P. V. (2018). Dynamic patterns of cortical expansion during folding of the preterm human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(12), 3156–3161. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715451115>
- Gaser, C., Dahnke, R., Thompson, P. M., Kurth, F. & Luders, E. (2022). CAT – A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *bioRxiv*, 2022.06.11.495736. <https://doi.org/10.1101/2022.06.11.495736>
- Geisler, I., Rausch, T. K., Göpel, W. & Spiegler, J. (2021). Extremely and very preterm-born children <1500 g show different weight development in childhood compared to their peers. *Acta Paediatr. Vorab-Onlinepublikation*. <https://doi.org/10.1111/apa.15785>
- Gilbert, W. M. & Danielsen, B. (2003). Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, *188*(6), 1596-9; discussion 1599-601. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.384>
- Giménez, M., Junqué, C., Narberhaus, A., Bargalló, N., Botet, F. & Mercader, J. M. (2006). White matter volume and concentration reductions in adolescents with history of very preterm birth: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, *32*(4), 1485–1498. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.013>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, *371*(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Makris, N., Ahern, T., O'Brien, L. M., Caviness, V. S., Jr., Kennedy, D. N., Faraone, S. V. & Tsuang, M. T. (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry*, *61*(8), 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.027>



- Greer, F. R. (2007). Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 45 Suppl 3, S147-51. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000302961.01170.29>
- Griffin, I. J. (2015). Catch-Up Growth: Basic Mechanisms. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 81, 87–97. <https://doi.org/10.1159/000365806>
- Grissom, N. M. & Reyes, T. M. (2013). Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(6), 406–414. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.11.006>
- Gross, C. T. & Canteras, N. S. (2012). The many paths to fear. *Nat Rev Neurosci.*, 13(9), 651–658. <https://doi.org/10.1038/nrn3301>
- Grothe, M. J., Scheef, L., Bäuml, J. G., Meng, C., Daamen, M., Baumann, N., Zimmer, C., Teipel, S., Bartmann, P., Boecker, H., Wolke, D., Wohlschläger, A. & Sorg, C. (2017). Reduced Cholinergic Basal Forebrain Integrity Links Neonatal Complications and Adult Cognitive Deficits After Premature Birth. *Biol Psychiatry*, 82(2), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.008>
- Gurney, K. N. (1997). *An introduction to neural networks*. UCL Press (London). ISBN: 1857286731; <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=182103>
- Gutbrod, T., Wolke, D., Soehne, B., Ohrt, B. & Riegel, K. (2000). Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 82(3), F208-14. <https://doi.org/10.1136/fn.82.3.f208>
- Guyenet, P. G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(5), 335–346. <https://doi.org/10.1038/nrn1902>
- Ha, J., Cohen, J. I., Tirsi, A. & Convit, A. (2013). Association of obesity-mediated insulin resistance and hypothalamic volumes: possible sex differences. *Disease markers*, 35(4), 249–259. <https://doi.org/10.1155/2013/531736>
- Haan, N., Goodman, T., Najdi-Samiei, A., Stratford, C. M., Rice, R., El Agha, E., Bellusci, S. & Hajihosseini, M. K. (2013). Fgf10-expressing tanycytes add new neurons to the appetite/energy-balance regulating centers of the postnatal and adult hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(14), 6170–6180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2437-12.2013>
- Hack, M., Schluchter, M., Cartar, L., Rahman, M., Cuttler, L. & Borawski, E. (2003). Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*, 112(1 Pt 1), e30-8. <https://doi.org/10.1542/peds.112.1.e30>
- Hahn, J. D., Sporns, O., Watts, A. G. & Swanson, L. W. (2019). Macroscale intrinsic network architecture of the hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(16), 8018–8027. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819448116>
- Hales, C. N. & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British medical bulletin*, 60, 5–20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>
- Hall, J. E. & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th edition). Elsevier (Philadelphia, PA). ISBN: 9780323597128
- Hansen-Pupp, I., Löfqvist, C., Polberger, S., Niklasson, A., Fellman, V., Hellström, A. & Ley, D. (2011). Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res*, 69(5 Pt 1), 448–453. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3182115000>
- Hayes, A. F. (2018). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. Methodology in the social sciences*. The Guilford Press (New York, New York; London). ISBN: 9781462534678; <https://ebookcentral.proquest.com/lib/potsdamuni/detail.action?docID=5109647>
- Hedderich, D. M., Avram, M., Menegaux, A., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., Schmitz-Koep, B., Daamen, M., Scheef, L., Boecker, H., Zimmer, C., Baumann, N., Bartmann, P., Wolke, D., Bäuml, J. G. & Sorg, C. (2020). Hippocampal subfield volumes are nonspecifically reduced in premature-born adults. *Hum Brain Mapp*, 41(18), 5215–5227. <https://doi.org/10.1002/hbm.25187>
- Hedderich, D. M., Boeckh-Behrens, T., Bäuml, J. G., Menegaux, A., Daamen, M., Zimmer, C., Bartmann, P., Scheef, L., Boecker, H., Wolke, D., Sorg, C. & Spiro, J. E. (2021). Sequelae of Premature Birth in Young Adults : Incidental Findings on Routine Brain MRI. *Clinical neuroradiology*, 31(2), 325–333. <https://doi.org/10.1007/s00062-020-00901-6>

- Herrick, C. J. (1910). The morphology of the forebrain in amphibia and reptilia. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, 20(5), 413–547. <https://doi.org/10.1002/cne.920200502>
- Ho, N. F., Hooker, J. M., Sahay, A., Holt, D. J. & Roffman, J. L. (2013). In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Molecular psychiatry*, 18(4), 404–416. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.8>
- Hochberg, I. & Hochberg, Z. (2010). Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(10), 709–721. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00727.x>
- Hoerder-Suabedissen, A. & Molnár, Z. (2015). Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(3), 133–146. <https://doi.org/10.1038/nrn3915>
- Horstmann, A., Busse, F. P., Mathar, D., Müller, K., Lepsien, J., Schlögl, H., Kabisch, S., Kratzsch, J., Neumann, J., Stumvoll, M., Villringer, A. & Pleger, B. (2011). Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 58. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00058>
- Howland, M. A., Sandman, C. A. & Glynn, L. M. (2017). Developmental origins of the human hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Expert review of endocrinology & metabolism*, 12(5), 321–339. <https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1356222>
- Ibáñez, L., Suárez, L., Lopez-Bermejo, A., Díaz, M., Valls, C. & Zegher, F. de (2008). Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(3), 925–928. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1618>
- Iglesias, J. E. & Sabuncu, M. R. (2015). Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey. *Medical Image Analysis*, 24(1), 205–219. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.06.012>
- Iosifescu, D. V., Shenton, M. E., Warfield, S. K., Kikinis, R., Dengler, J., Jolesz, F. A. & McCarley, R. W. (1997). An automated registration algorithm for measuring MRI subcortical brain structures. *Neuroimage*, 6(1), 13–25. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0274>
- Jain, A. K. (2010). Data clustering: 50 years beyond K-means. *Pattern Recognition Letters*, 31(8), 651–666. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2009.09.011>
- Jaquet, D., Leger, J., Levy-Marchal, C., Oury, J. F. & Czernichow, P. (1998). Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(4), 1243–1246. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4731>
- Jimenez, J. C., Su, K., Goldberg, A. R., Luna, V. M., Biane, J. S., Ordek, G., Zhou, P., Ong, S. K., Wright, M. A., Zweifel, L., Paninski, L., Hen, R. & Kheirbek, M. A. (2018). Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron*, 97(3), 670–683.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.016>
- Johnson, M. J., Wootton, S. A., Leaf, A. A. & Jackson, A. A. (2012). Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 130(3), e640–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3379>
- Johnson, S. & Marlow, N. (2011). Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res*, 69(5 Pt 2), 11R–8R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa0>
- Johnson, S. & Wolke, D. (2013). Behavioural outcomes and psychopathology during adolescence. *Early human development*, 89(4), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.01.014>
- Kajantie, E. (2003). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res*, 60 Suppl 3, 124–130. <https://doi.org/10.1159/000074513>
- Kamnitsas, K., Ledig, C., Newcombe, V. F. J., Simpson, J. P., Kane, A. D., Menon, D. K., Rueckert, D. & Glocker, B. (2017). Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation. *Medical Image Analysis*, 36, 61–78. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.10.004>
- Karolis, V. R., Froudast-Walsh, S., Kroll, J., Brittain, P. J., Tseng, C.-E. J., Nam, K.-W., Reinders, Antje A T S, Murray, R. M., Williams, S. C. R., Thompson, P. M. & Nosarti, C. (2017). Volumetric grey matter alterations in adolescents and adults born very preterm suggest accelerated brain maturation. *Neuroimage*, 163, 379–389. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.039>
- Kerkhof, G. F., Willemsen, R. H., Leunissen, R. W. J., Breukhoven, P. E. & Hokken-Koelega, A. C. S. (2012). Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(12), 4498–4506. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1716>

- Kieviet, J. F. de, Zoetebier, L., van Elburg, R. M., Vermeulen, R. J. & Oosterlaan, J. (2012). Brain development of very preterm and very low-birthweight children in childhood and adolescence: a meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*, 54(4), 313–323. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04216.x>
- Kim, J. H. & Choi, J.-H. (2013). Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 18(4), 161–167. <https://doi.org/10.6065/apem.2013.18.4.161>
- King, B. M. (2006). The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav*, 87(2), 221–244. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.10.007>
- Kiortsis, D., Xydis, V., Drougia, A. G., Argyropoulou, P. I., Andronikou, S., Efremidis, S. C. & Argyropoulou, M. I. (2004). The height of the pituitary in preterm infants during the first 2 years of life: an MRI study. *Neuroradiology*, 46(3), 224–226. <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1126-6>
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S. & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 8(1), 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
- Klomp, A., Koolschijn, P Cédric M P, Hulshoff Pol, H. E., Kahn, R. S. & Haren, Neeltje E M Van (2012). Hypothalamus and pituitary volume in schizophrenia: a structural MRI study. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 15(2), 281–288. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000794>
- Kobayashi, D., Kobayashi, M., Matsumoto, K., Ogura, T., Nakafuku, M. & Shimamura, K. (2002). Early subdivisions in the neural plate define distinct competence for inductive signals. *Development (Cambridge, England)*, 129(1), 83–93.
- Kokoeva, M. V., Yin, H. & Flier, J. S. (2005). Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5748), 679–683. <https://doi.org/10.1126/science.1115360>
- Koolschijn, P Cédric M P, van Haren, Neeltje E M, Hulshoff Pol, H. E. & Kahn, R. S. (2008). Hypothalamus volume in twin pairs discordant for schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(4), 312–315. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2007.12.004>
- Kopec, G., Shekhawat, P. S. & Mhanna, M. J. (2017). Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 10, 285–295. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S115890>
- Koutcherov, Y., Mai, J. K., Ashwell, K. W. S. & Paxinos, G. (2002). Organization of human hypothalamus in fetal development. *The Journal of Comparative Neurology*, 446(4), 301–324. <https://doi.org/10.1002/cne.10175>
- Koutcherov, Y., Mai, J. K. & Paxinos, G. (2003). Hypothalamus of the human fetus. *Journal of chemical neuroanatomy*, 26(4), 253–270. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.07.002>
- Krey, F. C., Stocchero, B. A., Creutzberg, K. C., Heberle, B. A., Tractenberg, S. G., Xiang, L., Wei, W., Kluwe-Schiavon, B. & Viola, T. W. (2021). Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*, 12, 643576. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643576>
- Kriegeskorte, N. & Golan, T. (2019). Neural network models and deep learning. *Curr Biol*, 29(7), R231-R236. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.034>
- Krizhevsky, A., Sutskever, I. & Hinton, G. E. (2017). ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM*, 60(6), 84–90. <https://doi.org/10.1145/3065386>
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., Hippel, A. von, Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H.-U., Zabransky, S., Zellner, K., . . . Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Bodymass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149(8), 807–818. <https://doi.org/10.1007/s001120170107>
- Laboratory for Computational Neuroimaging. (zuletzt aufgerufen 2021, 28. Juli). *FreeSurfer*. Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Lammertink, F., Vinkers, C. H., Tataranno, M. L. & Benders, Manon J N L (2020). Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. *Frontiers in psychiatry*, 11, 531571. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.531571>

- Lapillonne, A. & Griffin, I. J. (2013). Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr*, 162(3 Suppl), S7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.048>
- Lausten-Thomsen, U., Olsen, M., Greisen, G. & Schmiegelow, K. (2014). Inflammatory markers in umbilical cord blood from small-for-gestational-age newborns. *Fetal and pediatric pathology*, 33(2), 114–118. <https://doi.org/10.3109/15513815.2013.879239>
- Le, T. M., Liao, D.-L., Ide, J., Zhang, S., Zhornitsky, S., Wang, W. & Li, C.-S. R. (2020). The interrelationship of body mass index with gray matter volume and resting-state functional connectivity of the hypothalamus. *International journal of obesity (2005)*, 44(5), 1097–1107. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0496-8>
- LeCun, Y., Bengio, Y. & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444. <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- Lee, D. A., Bedont, J. L., Pak, T., Wang, H., Song, J., Miranda-Angulo, A., Takiar, V., Charubhumi, V., Balordi, F., Takebayashi, H., Aja, S., Ford, E., Fishell, G. & Blackshaw, S. (2012). Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat Neurosci*, 15(5), 700–702. <https://doi.org/10.1038/nn.3079>
- Lee, S. M., Kim, N., Namgung, R., Park, M., Park, K. & Jeon, J. (2018). Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Sci Rep*, 8(1), 3729. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21647-9>
- Leib, D. E., Zimmerman, C. A., Poormoghaddam, A., Huey, E. L., Ahn, J. S., Lin, Y.-C., Tan, C. L., Chen, Y. & Knight, Z. A. (2017). The Forebrain Thirst Circuit Drives Drinking through Negative Reinforcement. *Neuron*, 96(6), 1272-1281.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.041>
- Lemaire, J. J., Frew, A. J., McArthur, D., Gorgulho, A. A., Alger, J. R., Salomon, N., Chen, C [C.], Behnke, E. J. & Salles, A. A. de (2011). White matter connectivity of human hypothalamus. *Brain Res*, 1371, 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.072>
- Leon, D. A., Lithell, H. O., Vågerö, D., Koupilová, I., Mohsen, R., Berglund, L., Lithell, U. B. & McKeigue, P. M. (1998). Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ (Clinical research ed.)*, 317(7153), 241–245. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7153.241>
- Leon-Mercado, L., Herrera Moro Chao, D., Del Basualdo, M. C., Kawata, M., Escobar, C. & Buijs, R. M. (2017). The Arcuate Nucleus: A Site of Fast Negative Feedback for Corticosterone Secretion in Male Rats. *eNeuro*, 4(1). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0350-16.2017>
- Li, M. M., Madara, J. C., Steger, J. S., Krashes, M. J., Balthasar, N., Campbell, J. N., Resch, J. M., Conley, N. J., Garfield, A. S. & Lowell, B. B. (2019). The Paraventricular Hypothalamus Regulates Satiety and Prevents Obesity via Two Genetically Distinct Circuits. *Neuron*, 102(3), 653-667.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.028>
- Likas, A., Vlassis, N. & J. Verbeek, J. (2003). The global k-means clustering algorithm. *Pattern Recognition*, 36(2), 451–461. [https://doi.org/10.1016/S0031-3203\(02\)00060-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3203(02)00060-2)
- Lin, D., Boyle, M. P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E. S [E. S.], Perona, P. & Anderson, D. J. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 470(7333), 221–226. <https://doi.org/10.1038/nature09736>
- Linehan, V., Fang, L. Z., Parsons, M. P. & Hirasawa, M. (2020). High-fat diet induces time-dependent synaptic plasticity of the lateral hypothalamus. *Molecular metabolism*, 36, 100977. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.100977>
- Lloyd, S. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Transactions on Information Theory*, 28(2), 129–137. <https://doi.org/10.1109/TIT.1982.1056489>
- Lodygensky, G. A., Seghier, M. L., Warfield, S. K., Tolsa, C. B., Sizonenko, S., Lazeyras, F. & Hüppi, P. S. (2008). Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res*, 63(4), 438–443. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318165c005>
- Loh, W. Y., Anderson, P. J., Cheong, J. L. Y., Spittle, A. J., Chen, J., Lee, K. J., Molesworth, C., Inder, T. E., Connelly, A., Doyle, L. W. & Thompson, D. K. (2020). Longitudinal growth of the basal ganglia and thalamus in very preterm children. *Brain imaging and behavior*, 14(4), 998–1011. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00057-z>

- Löhr, H. & Hammerschmidt, M. (2011). Zebrafish in endocrine systems: recent advances and implications for human disease. *Annual review of physiology*, 73, 183–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142320>
- Louise, T., Nauf Bendar, A. S., Durighel, G., Frost, G. & Bell, J. (2012). The effect of preterm birth on adiposity and metabolic pathways and the implications for later life. *Clinical Lipidology*, 7(3), 275–288. <https://doi.org/10.2217/clp.12.32>
- Luhmann, H. J., Kirischuk, S. & Kilb, W. (2018). The Superior Function of the Subplate in Early Neocortical Development. *Frontiers in neuroanatomy*, 12, 97. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00097>
- Lundgren, E. M., Cnattingius, S., Jonsson, B. & Tuvemo, T. (2001). Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*, 50(1), 91–96. <https://doi.org/10.1203/00006450-200107000-00017>
- Luu, T. M., Rehman Mian, M. O. & Nuyt, A. M. (2017). Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clinics in perinatology*, 44(2), 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.01.003>
- Mai, J. K., Majtanik, M. & Paxinos, G. (2016). *Atlas of the human brain* (4th edition). Elsevier Ltd.
- Mai, J. K., Paxinos, G. & Voss, T. (zuletzt aufgerufen 2021, 16. November). *MRI Donor Data; Allen Human Brain Atlas; Allen Brain Atlas: Human Brain*. [https://human.brain-map.org/mri\\_viewers/data](https://human.brain-map.org/mri_viewers/data)
- Makris, N., Swaab, D. F., van der Kouwe, A., Abbs, B., Boriel, D., Handa, R. J., Tobet, S. & Goldstein, J. M. (2013). Volumetric parcellation methodology of the human hypothalamus in neuroimaging: normative data and sex differences. *Neuroimage*, 69, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.008>
- Maleki, F., Muthukrishnan, N., Ovens, K., Reinhold, C. & Forghani, R. (2020). Machine Learning Algorithm Validation: From Essentials to Advanced Applications and Implications for Regulatory Certification and Deployment. *Neuroimaging Clinics*, 30(4), 433–445. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.08.004>
- Maniam, J. & Morris, M. J. (2012). The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology*, 63(1), 97–110. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.017>
- Markopoulou, P., Papanikolaou, E., Analytis, A., Zoumakis, E. & Siahaniidou, T. (2019). Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*, 210, 69-80.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.041>
- Marsters, C. M., Rosin, J. M., Thornton, H. F., Aslanpour, S., Klenin, N., Wilkinson, G., Schuurmans, C., Pittman, Q. J. & Kurrasch, D. M. (2016). Oligodendrocyte development in the embryonic tuberal hypothalamus and the influence of Ascl1. *Neural development*, 11(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13064-016-0075-9>
- Martos-Moreno, G. A., Barrios, V., Sáenz de Pipaón, M., Pozo, J., Dorronsoro, I., Martínez-Biarge, M., Quero, J. & Argente, J. (2009). Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *European journal of endocrinology*, 161(3), 381–389. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0193>
- Masci, J., Giusti, A., Ciresan, D., Fricout, G. & Schmidhuber, J. (2013). A fast learning algorithm for image segmentation with max-pooling convolutional networks. In *2013 IEEE International Conference on Image Processing* (S. 2713–2717). IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICIP.2013.6738559>
- McClendon, E., Shaver, D. C., Degener-O'Brien, K., Gong, X., Nguyen, T [Thuan], Hoerder-Suabedissen, A., Molnár, Z., Mohr, C., Richardson, B. D., Rossi, D. J. & Back, S. A. (2017). Transient Hypoxemia Chronically Disrupts Maturation of Preterm Fetal Ovine Subplate Neuron Arborization and Activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(49), 11912–11929. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2396-17.2017>
- McDonald, S. D., Han, Z., Mulla, S. & Beyene, J. (2010). Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3428. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3428>
- McNay, D. E. G., Briançon, N., Kokoeva, M. V., Maratos-Flier, E. & Flier, J. S. (2012). Remodeling of the arcuate nucleus energy-balance circuit is inhibited in obese mice. *The Journal of clinical investigation*, 122(1), 142–152. <https://doi.org/10.1172/JCI43134>
- Meas, T., Deghmoun, S., Alberti, C., Carreira, E., Armoogum, P., Chevenne, D. & Lévy-Marchal, C. (2010). Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*, 53(5), 907–913. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1650-y>

- Méndez-Ramírez, F., Barbosa-Sabanero, G., Romero-Gutiérrez, G. & Malacara, J. M. (2009). Ghrelin in small-for-gestational age (SGA) newborn babies: a cross-sectional study. *Clinical endocrinology*, *70*(1), 41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03278.x>
- Mendonça, M., Bilgin, A. & Wolke, D. (2019). Association of Preterm Birth and Low Birth Weight With Romantic Partnership, Sexual Intercourse, and Parenthood in Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, *2*(7), e196961. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6961>
- Meng, C., Bäuml, J. G., Daamen, M., Jaekel, J., Neitzel, J., Scheef, L., Busch, B., Baumann, N., Boecker, H., Zimmer, C., Bartmann, P., Wolke, D., Wohlschläger, A. M. & Sorg, C. (2016). Extensive and interrelated subcortical white and gray matter alterations in preterm-born adults. *Brain Struct Funct*, *221*(4), 2109–2121. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1032-9>
- Migaud, M., Butruille, L., Duittoz, A., Pillon, D. & Batailler, M. (2016). Adult neurogenesis and reproductive functions in mammals. *Theriogenology*, *86*(1), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.04.044>
- Miller, S. L., Huppi, P. S. & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of physiology*, *594*(4), 807–823. <https://doi.org/10.1113/JP271402>
- Milletari, F., Navab, N. & Ahmadi, S. (2016). V-Net: Fully Convolutional Neural Networks for Volumetric Medical Image Segmentation. In *2016 Fourth International Conference on 3D Vision (3DV)*.
- Moffitt, J. R., Bambah-Mukku, D., Eichhorn, S. W., Vaughn, E., Shekhar, K., Perez, J. D., Rubinstein, N. D., Hao, J., Regev, A., Dulac, C. & Zhuang, X. (2018). Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region. *Science (New York, N.Y.)*, *362*(6416). <https://doi.org/10.1126/science.aau5324>
- Möllers, L. S., Yousuf, E. I., Hamatschek, C., Morrison, K. M., Hermanussen, M., Fusch, C. & Rochow, N. (2021). Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01566-8>
- Molnár, Z. & Rutherford, M. (2013). Brain maturation after preterm birth. *Science translational medicine*, *5*(168), 168ps2. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005379>
- Monset-Couchard, M. & Bethmann, O. de (2000). Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. *Biol Neonate*, *78*(3), 161–167. <https://doi.org/10.1159/000014265>
- Monset-Couchard, M., Bethmann, O. de & Relier, J.-P. (2004). Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, *89*(4), F310-4. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.021626>
- Monti, V., Carlson, J. J., Hunt, S. C. & Adams, T. D. (2006). Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *Journal of the American Dietetic Association*, *106*(6), 822-8; quiz 829-30. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.03.015>
- Moreno, N. & González, A. (2011). The non-evaginated secondary prosencephalon of vertebrates. *Frontiers in neuroanatomy*, *5*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00012>
- Morrison, S. F. (2016). Central neural control of thermoregulation and brown adipose tissue. *Auton Neurosci*, *196*, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.02.010>
- Morton, G. J., Meek, T. H. & Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature reviews. Neuroscience*, *15*(6), 367–378. <https://doi.org/10.1038/nrn3745>
- Muglia, L. J. & Katz, M. (2010). The enigma of spontaneous preterm birth. *The New England journal of medicine*, *362*(6), 529–535. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904308>
- Nagy, Z., Ashburner, J., Andersson, J., Jbabdi, S., Draganski, B., Skare, S., Böhm, B., Smedler, A.-C., Forsberg, H. & Lagercrantz, H. (2009). Structural correlates of preterm birth in the adolescent brain. *Pediatrics*, *124*(5), e964-72. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3801>
- Namavar, M. R., Raminfard, S., Jahromi, Z. V. & Azari, H. (2012). Effects of high-fat diet on the numerical density and number of neuronal cells and the volume of the mouse hypothalamus: a stereological study. *Anatomy & cell biology*, *45*(3), 178–184. <https://doi.org/10.5115/acb.2012.45.3.178>
- Ness, J. K., Romanko, M. J., Rothstein, R. P., Wood, T. L. & Levison, S. W. (2001). Perinatal hypoxia-ischemia induces apoptotic and excitotoxic death of periventricular white matter oligodendrocyte progenitors. *Developmental neuroscience*, *23*(3), 203–208. <https://doi.org/10.1159/000046144>

- Neudorfer, C., Germann, J., Elias, G. J. B., Gramer, R., Boutet, A. & Lozano, A. M. (2020). A high-resolution in vivo magnetic resonance imaging atlas of the human hypothalamic region. *Scientific data*, 7(1), 305. <https://doi.org/10.1038/s41597-020-00644-6>
- Nieuwenhuys, R., van Huijzen, C. & Voogd, J. (2008). *The human central nervous system* (4th ed.). Springer (Berlin; New York). ISBN: 9783540346869; <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10230592> <https://doi.org/10.1007/978-3-540-34686-9>
- Nosarti, C., Al-Asady, M. H., Frangou, S., Stewart, A. L., Rifkin, L. & Murray, R. M. (2002). Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain*, 125(Pt 7), 1616–1623. <https://doi.org/10.1093/brain/awf157>
- Nosarti, C., Nam, K. W., Walshe, M., Murray, R. M., Cuddy, M., Rifkin, L. & Allin, M. P. G. (2014). Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood. *NeuroImage. Clinical*, 6, 180–191. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.08.005>
- Nuyt, A. M., Lavoie, J.-C., Mohamed, I., Paquette, K. & Luu, T. M. (2017). Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clinics in perinatology*, 44(2), 315–332. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.01.010>
- Olbertz, D. M., Mumm, R., Wittwer-Backofen, U., Fricke-Otto, S., Pyper, A., Otte, J., Wabitsch, M., Gottmann, P., Schwab, K. O., Scholten, M., Gerstmann, K. & Voigt, M. (2019). Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years - do they catch up? *J Perinat Med*, 47(4), 448–454. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0239>
- Ong, K. K., Kennedy, K., Castañeda-Gutiérrez, E., Forsyth, S., Godfrey, K. M., Koletzko, B., Latulippe, M. E., Ozanne, S. E., Rueda, R., Schoemaker, M. H., van der Beek, Eline M, van Buuren, S. & Fewtrell, M. (2015). Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*, 104(10), 974–986. <https://doi.org/10.1111/apa.13128>
- Onis, M. de & Habicht, J. P. (1996). Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition*, 64(4), 650–658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>
- Orbes-Arteaga, M., Cárdenas-Peña, D., Álvarez, M. A., Orozco, A. A. & Castellanos-Dominguez, G. (2015). Magnetic Resonance Image Selection for Multi-Atlas Segmentation Using Mixture Models. In A. Pardo & J. Kittler (Hrsg.), *Progress in Pattern Recognition, Image Analysis, Computer Vision, and Applications* (S. 391–399). Springer International Publishing.
- Ordóñez-Díaz, M. D., Pérez-Navero, J. L., Flores-Rojas, K., Olza-Meneses, J., Muñoz-Villanueva, M. C., Aguilera-García, C. M. & Gil-Campos, M. (2020). Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children. *Frontiers in pediatrics*, 8, 180. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00180>
- Ottolini, K. M., Andescavage, N., Keller, S. & Limperopoulos, C. (2020). Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatr Res*, 87(2), 194–201. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0508-3>
- Padilla, N., Falcón, C., Sanz-Cortés, M., Figueras, F., Bargallo, N., Crispi, F., Eixarch, E., Arranz, A., Botet, F. & Gratacós, E. (2011). Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res*, 1382, 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.032>
- Padilla, N., Junqué, C., Figueras, F., Sanz-Cortés, M., Bargalló, N., Arranz, A., Donaire, A., Figueras, J. & Gratacós, E. (2014). Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res*, 1545, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.007>
- Park, S.-G., Jeong, Y.-C., Kim, D.-G., Lee, M.-H., Shin, A., Park, G., Ryoo, J., Hong, J., Bae, S., Kim, C.-H., Lee, P.-S. & Kim, D. (2018). Medial preoptic circuit induces hunting-like actions to target objects and prey. *Nat Neurosci*, 21(3), 364–372. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0072-x>
- Parkinson, W. L. & Weingarten, H. P. (1990). Dissociative analysis of ventromedial hypothalamic obesity syndrome. *The American journal of physiology*, 259(4 Pt 2), R829-35. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.259.4.R829>
- Pascal, A., Govaert, P., Oostra, A., Naulaers, G., Ortibus, E. & van den Broeck, C. (2018). Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic

- review. *Developmental medicine and child neurology*, 60(4), 342–355.  
<https://doi.org/10.1111/dmcn.13675>
- Pascoe, M. J., Melzer, T. R., Horwood, L. J., Woodward, L. J. & Darlow, B. A. (2019). Altered grey matter volume, perfusion and white matter integrity in very low birthweight adults. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101780.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101780>
- Pellanda, L. C., Duncan, B. B., Vigo, A., Rose, K., Folsom, A. R. & Erlinger, T. P. (2009). Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: the ARIC study. *International journal of cardiology*, 134(3), 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.024>
- Pellegrino, G., Trubert, C., Terrien, J., Pifferi, F., Leroy, D., Loyens, A., Migaud, M., Baroncini, M., Maurage, C.-A., Fontaine, C., Prévot, V. & Sharif, A. (2018). A comparative study of the neural stem cell niche in the adult hypothalamus of human, mouse, rat and gray mouse lemur (*Microcebus murinus*). *The Journal of Comparative Neurology*, 526(9), 1419–1443. <https://doi.org/10.1002/cne.24376>
- Pencea, V., Bingaman, K. D., Wiegand, S. J. & Luskin, M. B. (2001). Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(17), 6706–6717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-17-06706.2001>
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., van Leeuwen, M., Schnack, H. G., Boomsma, D. I., Kahn, R. S. & Hulshoff Pol, H. E. (2010). HPG-axis hormones during puberty: a study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.025>
- Piguet, O., Petersén, A., Yin Ka Lam, B., Gabery, S., Murphy, K., Hodges, J. R. & Halliday, G. M. (2011). Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Annals of neurology*, 69(2), 312–319. <https://doi.org/10.1002/ana.22244>
- Plagemann, A., Harder, T., Rake, A., Melchior, K., Rohde, W. & Dörner, G. (2000). Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *The Journal of nutrition*, 130(10), 2582–2589. <https://doi.org/10.1093/jn/130.10.2582>
- Pol, H. E. H., Cohen-Kettenis, P. T., van Haren, N. E. M., Peper, J. S., Brans, R. G. H., Cahn, W., Schnack, H. G., Gooren, L. J. G. & Kahn, R. S. (2006). Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *European journal of endocrinology*, 155(suppl\_1), S107–S114. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02248>
- Prevot, V., Hanchate, N. K., Bellefontaine, N., Sharif, A., Parkash, J., Estrella, C., Allet, C., Seranno, S. de, Campagne, C., Tassigny, X. d. de & Baroncini, M. (2010). Function-related structural plasticity of the GnRH system: a role for neuronal-glia-endothelial interactions. *Front Neuroendocrinol*, 31(3), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.05.003>
- Puelles, L. (2019). Survey of Midbrain, Diencephalon, and Hypothalamus Neuroanatomic Terms Whose Prosomeric Definition Conflicts With Columnar Tradition. *Frontiers in neuroanatomy*, 13, 20. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00020>
- Puelles, L., Martínez-de-la-Torre, M., Bardet, S. & Rubenstein, J. (2012). Hypothalamus. In C. Watson, G. Paxinos & L. Puelles (Hrsg.), *The mouse nervous system* (S. 221–312). Academic Press (Amsterdam). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369497-3.10008-1>
- Puelles, L. & Rubenstein, J. L. R. (2015). A new scenario of hypothalamic organization: rationale of new hypotheses introduced in the updated prosomeric model. *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 27. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00027>
- Puonti, O., Iglesias, J. E. & van Leemput, K. (2016). Fast and sequence-adaptive whole-brain segmentation using parametric Bayesian modeling. *Neuroimage*, 143, 235–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.011>
- Pusdekar, Y. V., Patel, A. B., Kurhe, K. G., Bhargav, S. R., Thorsten, V., Garces, A., Goldenberg, R. L., Goudar, S. S., Saleem, S., Esamai, F., Chomba, E., Bauserman, M., Bose, C. L., Liechty, E. A., Krebs, N. F., Derman, R. J., Carlo, W. A., Koso-Thomas, M., Nolen, T. L., . . . Hibberd, P. L. (2020). Rates and risk factors for preterm birth and low birthweight in the global network sites in six low- and low middle-income countries. *Reproductive health*, 17(Suppl 3), 187. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01029-z>
- Qin, C., Li, J. & Tang, K. (2018). The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus: Development, Function, and Human Diseases. *Endocrinology*, 159(9), 3458–3472. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00453>



- Rahmouni, K. (2016). Cardiovascular Regulation by the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus: Neurocircuitry and Signaling Systems. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 67(6), 1064–1071. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06425>
- Raybaud, C., Ahmad, T., Rastegar, N., Shroff, M. & Al Nassar, M. (2013). The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology*, 55 Suppl 2, 23–40. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1231-0>
- Ream, M. A. & Lehwald, L. (2018). Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(8), 48. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0862-2>
- Reemst, K., Noctor, S. C., Lucassen, P. J. & Hol, E. M. (2016). The Indispensable Roles of Microglia and Astrocytes during Brain Development. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 566. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00566>
- Resnik, R. (2002). Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology*, 99(3), 490–496. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01780-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01780-x)
- Robson, H., Siebler, T., Shalet, S. M. & Williams, G. R. (2002). Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res*, 52(2), 137–147. <https://doi.org/10.1203/00006450-200208000-00003>
- Rochow, N., Fusch, G., Mühlhngaus, A., Niesytto, C., Straube, S., Utzig, N. & Fusch, C. (2012). A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 31(1), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.07.004>
- Rodrigues, L., Rezende, T., Zanesco, A., Hernandez, A. L., Franca, M. & Rittner, L. (2020). Hypothalamus fully automatic segmentation from MR images using a U-Net based architecture. In E. Romero, N. Lepore & J. Brieua (Hrsg.), *Proceedings of SPIE. 5200-: volume 11330, 15th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis: 6-8 November 2019, Medellín, Colombia* (S. 40). SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.2542585>
- Rojczyk-Gołębiewska, E., Pałasz, A. & Wiaderkiewicz, R. (2014). Hypothalamic subependymal niche: a novel site of the adult neurogenesis. *Cellular and molecular neurobiology*, 34(5), 631–642. <https://doi.org/10.1007/s10571-014-0058-5>
- Rolfe, E. D. L., Loos, R. J. F., Druet, C., Stolk, R. P., Ekelund, U., Griffin, S. J., Forouhi, N. G., Wareham, N. J. & Ong, K. K. (2010). Association between birth weight and visceral fat in adults. *The American journal of clinical nutrition*, 92(2), 347–352. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29247>
- Romero R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., Chaiworapongsa, T. & Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 113 Suppl 3(Suppl 3), 17–42. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x>
- Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells & A. F. Frangi (Hrsg.), *LNCS sublibrary: SL6 - Image processing, computer vision, pattern recognition, and graphics: 9349-9351, Medical image computing and computer-assisted intervention - MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, proceedings / Nassir Navab, Joachim Hornegger, William M. Wells, Alejandro F. Frangi (eds.)* (S. 234–241). Springer.
- Rui, L. (2013). Brain regulation of energy balance and body weight. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 14(4), 387–407. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9261-9>
- Ruth, V. A. (2008). Extrauterine growth restriction: a review of the literature. *Neonatal network : NN*, 27(3), 177–184. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.27.3.177>
- Ruys, C. A., Hollanders, J. J., Bröring, T., van Schie, P. E. M., van der Pal, S. M., van de Lagemaat, M., Lafeber, H. N., Rotteveel, J. & Finken, M. J. J. (2019). Early-life growth of preterm infants and its impact on neurodevelopment. *Pediatr Res*, 85(3), 283–292. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0139-0>
- Ruys, C. A., van de Lagemaat, M., Lafeber, H. N., Rotteveel, J. & Finken, M. J. J. (2018). Leptin and IGF-1 in relation to body composition and bone mineralization of preterm-born children from infancy to 8 years. *Clinical endocrinology*, 89(1), 76–84. <https://doi.org/10.1111/cen.13733>
- Saenger, P., Czernichow, P., Hughes, I. & Reiter, E. O. (2007). Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrine reviews*, 28(2), 219–251. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0039>
- Sahay, A., Kale, A. & Joshi, S. (2020). Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*, 83, 102075. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>

- Saigal, S., Stoskopf, B., Streiner, D., Paneth, N., Pinelli, J. & Boyle, M. (2006). Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatric Res*, 60(6), 751–758. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e>
- Saleem, S. N., Said, A.-H. M. & Lee, D. H. (2007). Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 27(4), 1087–1108. <https://doi.org/10.1148/rg.274065123>
- Salmaso, N., Jablonska, B., Scafidi, J., Vaccarino, F. M. & Gallo, V. (2014). Neurobiology of premature brain injury. *Nat Neurosci*, 17(3), 341–346. <https://doi.org/10.1038/nn.3604>
- Saper, C. B. (1990). 15 - Hypothalamus. In G. Paxinos (Hrsg.), *The Human Nervous System* (S. 389–413). Academic Press (San Diego). ISBN: 978-0-12-374245-2. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-547625-6.50020-9>
- Saper, C. B. (2002). The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*, 25, 433–469. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311>
- Saper, C. B. & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. *Curr Biol*, 24(23), R1111-6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.023>
- Saper, C. B., Lu, J., Chou, T. C. & Gooley, J. (2005). The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends in neurosciences*, 28(3), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.12.009>
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N. & Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 60(7), 989–994. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.989>
- Schehr, L. K. & Johnson, T. S. (2017). Concept Analysis of Growth Failure in Preterm Infants in the NICU. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN*, 46(6), 870–877. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2017.09.005>
- Schindler, S., Schmidt, L., Stroske, M., Storch, M., Anwander, A., Trampel, R., Strauß, M., Hegerl, U., Geyer, S. & Schönknecht, P. (2019). Hypothalamus enlargement in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 139(1), 56–67. <https://doi.org/10.1111/acps.12958>
- Schindler, S., Schönknecht, P., Schmidt, L., Anwander, A., Strauß, M., Trampel, R., Bazin, P.-L., Möller, H. E., Hegerl, U., Turner, R. & Geyer, S. (2013). Development and evaluation of an algorithm for the computer-assisted segmentation of the human hypothalamus on 7-Tesla magnetic resonance images. *PLoS one*, 8(7), e66394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066394>
- Schmidhuber, J. (2015). Deep learning in neural networks: an overview. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*, 61, 85–117. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2014.09.003>
- Schmitz-Koep, B., Bäuml, J. G., Menegaux, A., Nuttall, R., Zimmermann, J., Schneider, S. C., Daamen, M., Scheef, L., Boecker, H., Zimmer, C., Gaser, C., Wolke, D., Bartmann, P., Sorg, C. & Hedderich, D. M. (2020). Decreased cortical thickness mediates the relationship between premature birth and cognitive performance in adulthood. *Hum Brain Mapp*, 41(17), 4952–4963. <https://doi.org/10.1002/hbm.25172>
- Schmitz-Koep, B., Haller, B., Coupé, P., Menegaux, A., Gaser, C., Zimmer, C., Wolke, D., Bartmann, P., Sorg, C. & Hedderich, D. M. (2021). Grey and White Matter Volume Changes after Preterm Birth: A Meta-Analytic Approach. *Journal of personalized medicine*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/jpm11090868>
- Schmitz-Koep, B., Zimmermann, J., Menegaux, A., Nuttall, R., Bäuml, J. G., Schneider, S. C., Daamen, M., Boecker, H., Zimmer, C., Wolke, D., Bartmann, P., Hedderich, D. M. & Sorg, C. (2021). Decreased amygdala volume in adults after premature birth. *Sci Rep*, 11(1), 5403. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84906-2>
- Schneider, J., Fischer Fumeaux, C. J., Duerden, E. G., Guo, T., Foong, J., Graz, M. B., Hagmann, P., Chakravarty, M. M., Hüppi, P. S., Beauport, L., Truttman, A. C. & Miller, S. P. (2018). Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics*, 141(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2169>
- Schönknecht, P., Anwander, A., Petzold, F., Schindler, S., Knösche, T. R., Möller, H. E., Hegerl, U., Turner, R. & Geyer, S. (2013). Diffusion imaging-based subdivision of the human hypothalamus: a magnetic resonance study with clinical implications. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(6), 497–508. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0389-5>

- Schreiner, F., Stutte, S., Bartmann, P., Gohlke, B. & Woelfle, J. (2007). Association of the growth hormone receptor d3-variant and catch-up growth of preterm infants with birth weight of less than 1500 grams. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(11), 4489–4493. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0956>
- scikit-learn Entwickler. (zuletzt aufgerufen 2021a, 4. August). *sklearn.cluster.KMeans*. <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.cluster.KMeans.html>
- scikit-learn Entwickler. (zuletzt aufgerufen 2021b, 4. August). *sklearn.metrics.explained\_variance\_score*. [https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.metrics.explained\\_variance\\_score.html](https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.metrics.explained_variance_score.html)
- scikit-learn Entwickler. (zuletzt aufgerufen 2021c, 18. Oktober). *Explained variance score*. [https://scikit-learn.org/stable/modules/model\\_evaluation.html#explained-variance-score](https://scikit-learn.org/stable/modules/model_evaluation.html#explained-variance-score)
- Seamon, M., Ahn, W., Li, A.-J., Ritter, S. & Harris, R. B. S. (2019). Leptin receptor-expressing neurons in ventromedial nucleus of the hypothalamus contribute to weight loss caused by fourth ventricle leptin infusions. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 317(4), E586-E596. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00205.2019>
- Segovia, K. N., McClure, M., Moravec, M., Luo, N. L., Wan, Y., Gong, X., Riddle, A., Craig, A., Struve, J., Sherman, L. S. & Back, S. A. (2008). Arrested oligodendrocyte lineage maturation in chronic perinatal white matter injury. *Annals of neurology*, 63(4), 520–530. <https://doi.org/10.1002/ana.21359>
- Senterre, T. & Rigo, J. (2012). Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*, 101(2), e64-70. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02443.x>
- Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S. & Sharma, P. (2016). Intrauterine growth restriction - part 2. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 29(24), 4037–4048. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1154525>
- Silva, B. A., Mattucci, C., Krzywkowski, P., Murana, E., Illarionova, A., Grinevich, V., Canteras, N. S., Ragozzino, D. & Gross, C. T. (2013). Independent hypothalamic circuits for social and predator fear. *Nat Neurosci*, 16(12), 1731–1733. <https://doi.org/10.1038/nn.3573>
- Simpson, K. A., Martin, N. M. & Bloom, S. R. (2009). Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(2), 120–128. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200002>
- Singer, D. (2012). Long-term survival of preterm neonates [Langzeitüberleben von Frühgeborenen]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55(4), 568–575. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1453-z>
- Singer, D., Thiede, L. P. & Perez, A. (2021). Adults Born Preterm. *Deutsches Arzteblatt international*, 118(31-32), 521–527. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0164>
- Slattery, M. M. & Morrison, J. J. (2002). Preterm delivery. *Lancet (London, England)*, 360(9344), 1489–1497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11476-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11476-0)
- Smith, O. A., DeVito, J. L. & Astley, C. A. (1990). Neurons controlling cardiovascular responses to emotion are located in lateral hypothalamus-perifornical region. *The American journal of physiology*, 259(5 Pt 2), R943-54. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.259.5.R943>
- Sominsky, L., Jasoni, C. L., Twigg, H. R. & Spencer, S. J. (2018). Hormonal and nutritional regulation of postnatal hypothalamic development. *The Journal of endocrinology*, 237(2), R47-R64. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0722>
- Sousa-Ferreira, L., Almeida, L. P. de & Cavadas, C. (2014). Role of hypothalamic neurogenesis in feeding regulation. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 25(2), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.005>
- Spindler, M., Özyurt, J. & Thiel, C. M. (2020). Automated diffusion-based parcellation of the hypothalamus reveals subunit-specific associations with obesity. *Sci Rep*, 10(1), 22238. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79289-9>
- Srinivasan, L., Dutta, R., Counsell, S. J., Allsop, J. M., Boardman, J. P., Rutherford, M. A. & Edwards, A. D. (2007). Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics*, 119(4), 759–765. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2508>

- Stagkourakis, S., Spigolon, G., Williams, P., Protzmann, J., Fisone, G. & Broberger, C. (2018). A neural network for intermale aggression to establish social hierarchy. *Nat Neurosci*, 21(6), 834–842. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0153-x>
- Statistisches Bundesamt. (2017). *Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017*. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.html>
- Staudt, J. & Stüber, P. (1977). Morphological studies of the matrix in human hypothalamus [Morphologische Untersuchungen der Matrix im Bereich des Hypothalamus beim Menschen]. *Zeitschrift für mikroskopisch-anatomische Forschung*, 91(4), 773–786.
- Stein, T. & Tonussi, C. R. (2020). Involvement of the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus in the modulation of nociception and joint edema in a model of monoarthritis. *Life sciences*, 262, 118521. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118521>
- Stephan, H., Frahm, H. & Baron, G. (1981). New and revised data on volumes of brain structures in insectivores and primates. *Folia primatologica; international journal of primatology*, 35(1), 1–29. <https://doi.org/10.1159/000155963>
- Sternson, S. M. & Eiselt, A.-K. (2017). Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annual review of physiology*, 79, 401–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-104948>
- Steyn, F. J., Tolle, V., Chen, C [Chen] & Epelbaum, J. (2016). Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion. *Compr Physiol*, 6(2), 687–735. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150002>
- Stuber, G. D. & Wise, R. A. (2016). Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nat Neurosci*, 19(2), 198–205. <https://doi.org/10.1038/nn.4220>
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. & Proietto, J. (2011). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England journal of medicine*, 365(17), 1597–1604. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Swaab, D. F. (2003-2004). *The human hypothalamus: basic and clinical aspects, part I: Nuclei of the Human Hypothalamus* (1. Aufl.). *Handbook of clinical neurology: Bd. 79*. Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780444513571>
- Swaab, D. F. (2004). *The Human hypothalamus: basic and clinical aspects, part II: Neuropathology of the human hypothalamus and adjacent brain structures. Handbook of clinical neurology: Bd. 80*. Elsevier.
- Swaab, D. F., Zhou, J. N., Ehlhart, T. & Hofman, M. A. (1994). Development of vasoactive intestinal polypeptide neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth and sex. *Brain research. Developmental brain research*, 79(2), 249–259. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)90129-5)
- Swanson, L. W. (2000). Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res*, 886(1-2), 113–164. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02905-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02905-x)
- Swanson, L. W. (2012). Brain Architecture: Understanding the Basic Plan. In *Brain Architecture*. Oxford University Press. ISBN: 9780199965120; <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195378580.001.0001/med-9780195378580>
- Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Kawashima, R. & Fukuda, H. (2011). A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiology of aging*, 32(5), 907–915. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.003>
- Tan, C. L., Cooke, E. K., Leib, D. E., Lin, Y.-C., Daly, G. E., Zimmerman, C. A. & Knight, Z. A. (2016). Warm-Sensitive Neurons that Control Body Temperature. *Cell*, 167(1), 47-59.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.028>
- Tanner, J. M., Whitehouse, R. H. & Takaishi, M. (1966). Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II. *Archives of disease in childhood*, 41(220), 613–635. <https://doi.org/10.1136/adc.41.220.613>
- Tapia-Arancibia, L., Rage, F., Givalois, L. & Arancibia, S. (2004). Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol*, 25(2), 77–107. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.04.001>
- Tau, G. Z. & Peterson, B. S. (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 147–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
- Taylor, H. G., Filipek, P. A., Juranek, J., Bangert, B., Minich, N. & Hack, M. (2011). Brain volumes in adolescents with very low birth weight: effects on brain structure and associations with neuropsychological outcomes. *Dev Neuropsychol*, 36(1), 96–117. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.540544>

- Terlevic, R., Isola, M., Ragogna, M., Meduri, M., Canalaz, F., Perini, L., Rambaldelli, G., Travan, L., Crivellato, E., Tognin, S., Como, G., Zuiani, C., Bazzocchi, M., Balestrieri, M. & Brambilla, P. (2013). Decreased hypothalamus volumes in generalized anxiety disorder but not in panic disorder. *Journal of affective disorders*, *146*(3), 390–394. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.024>
- Terrin, G., Nardo, M. C. de, Boscarino, G., Di Chiara, M., Cellitti, R., Ciccarelli, S., Gasparini, C., Parisi, P., Urna, M., Ronchi, B., Russo, A., Sabatini, G. & Curtis, M. de (2020). Early Protein Intake Influences Neonatal Brain Measurements in Preterms: An Observational Study. *Frontiers in neurology*, *11*, 885. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00885>
- Thomas, K., Beyer, F., Lewe, G., Zhang, R., Schindler, S., Schönknecht, P., Stumvoll, M., Villringer, A. & Witte, A. V. (2019). Higher body mass index is linked to altered hypothalamic microstructure. *Sci Rep*, *9*(1), 17373. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53578-4>
- Titova, O. E., Hjorth, O. C., Schiöth, H. B. & Brooks, S. J. (2013). Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC psychiatry*, *13*, 110. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-110>
- Toftlund, L. H., Halken, S., Agertoft, L. & Zachariassen, G. (2018). Catch-Up Growth, Rapid Weight Growth, and Continuous Growth from Birth to 6 Years of Age in Very-Preterm-Born Children. *Neonatology*, *114*(4), 285–293. <https://doi.org/10.1159/000489675>
- Tognin, S., Rambaldelli, G., Perlini, C., Bellani, M., Marinelli, V., Zoccatelli, G., Alessandrini, F., Pizzini, F. B., Beltramello, A., Terlevic, R., Tansella, M., Balestrieri, M. & Brambilla, P. (2012). Enlarged hypothalamic volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *204*(2-3), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.10.006>
- Tolsa, C. B., Zimine, S., Warfield, S. K., Freschi, M., Sancho Rossignol, A., Lazeyras, F., Hanquinet, S., Pfizenmaier, M. & Huppi, P. S. (2004). Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*, *56*(1), 132–138. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000128983.54614.7E>
- Torres-Aleman, I., Naftolin, F. & Robbins, R. J. (1990). Trophic effects of insulin-like growth factor-I on fetal rat hypothalamic cells in culture. *Neuroscience*, *35*(3), 601–608. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90332-x](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90332-x)
- Tortorella, S., Rodrigo-Angulo, M. L., Núñez, A. & Garzón, M. (2013). Synaptic interactions between perifornical lateral hypothalamic area, locus coeruleus nucleus and the oral pontine reticular nucleus are implicated in the stage succession during sleep-wakefulness cycle. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 216. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00216>
- Trebar, B., Traunecker, R., Selbmann, H.-K. & Ranke, M. B. (2007). Growth during the first two years predicts pre-school height in children born with very low birth weight (VLBW): results of a study of 1,320 children in Germany. *Pediatr Res*, *62*(2), 209–214. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180ca7c5b>
- Twilhaar, E. S., Wade, R. M., Kieviet, J. F. de, van Goudoever, J. B., van Elburg, R. M. & Oosterlaan, J. (2018). Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA pediatrics*, *172*(4), 361–367. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5323>
- Uhlman, D., Nguyen, T [Thomas], Grignol, G., Merchenthaler, I. & Dudas, B. (2019). Substance P appears to affect growth via growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the human hypothalamus. *Brain Struct Funct*, *224*(6), 2079–2085. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01890-0>
- Valdés, J. L., Sánchez, C., Riveros, M. E., Blandina, P., Contreras, M., Farías, P. & Torrealba, F. (2010). The histaminergic tuberomammillary nucleus is critical for motivated arousal. *Eur J Neurosci*, *31*(11), 2073–2085. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07241.x>
- van Bodegom, M., Homberg, J. R. & Henckens, M. J. A. G. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*(87). <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>
- Vanevski, F. & Xu, B. (2013). Molecular and neural bases underlying roles of BDNF in the control of body weight. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00037>
- Vasu, V. & Modi, N. (2007). Assessing the impact of preterm nutrition. *Early human development*, *83*(12), 813–818. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.008>

- Vercruyse, P., Vieau, D., Blum, D., Petersén, Å. & Dupuis, L. (2018). Hypothalamic Alterations in Neurodegenerative Diseases and Their Relation to Abnormal Energy Metabolism. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 2. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00002>
- Verkauskiene, R., Jaquet, D., Deghmoun, S., Chevenne, D., Czernichow, P. & Lévy-Marchal, C. (2005). Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(10), 5672–5676. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0423>
- Vinall, J., Grunau, R. E., Brant, R., Chau, V., Poskitt, K. J., Synnes, A. R. & Miller, S. P. (2013). Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Science translational medicine*, 5(168), 168ra8. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004666>
- Voigt, M., Fusch, C., Olbertz, D., Hartmann, K., Rochow, N., Renken, C. & Schneider, K. (2006). Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 66(10), 956–970. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924458>
- Volpe, J. J. (2009). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet. Neurology*, 8(1), 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Volpe, J. J. (2019). Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatric neurology*, 95, 42–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.016>
- Wang, C.-F. & Ye, L.-Y. (2008). Relationship between brain-derived neurotrophic factor and birth weight in neonates. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 10(1), 70–72.
- Wang, L., Talwar, V., Osakada, T., Kuang, A., Guo, Z., Yamaguchi, T. & Lin, D. (2019). Hypothalamic Control of Conspecific Self-Defense. *Cell reports*, 26(7), 1747–1758.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.078>
- Wang, Y. & Chen, H.-J. (2012). Use of Percentiles and Z-Scores in Anthropometry. In V. R. Preedy (Hrsg.), *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease* (2012. Aufl.). New York: Springer.
- Waskom, M. (zuletzt aufgerufen 2021, 4. August). *seaborn.violinplot*. <https://seaborn.pydata.org/generated/seaborn.violinplot.html>
- WHO (1977). Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 56(3), 247–253.
- WHO (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*, 854, 1–452.
- WHO. (2012). *Born Too Soon: the global action report on preterm birth*.
- Willemsen, R. H., de Kort, Sandra W K, van der Kaay, Danielle C M & Hokken-Koelega, A. C. S. (2008). Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(2), 452–458. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1913>
- Wit, C. C. de, Sas, T. C. J., Wit, J.-M. & Cutfield, W. S. (2013). Patterns of catch-up growth. *J Pediatr*, 162(2), 415–420. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.014>
- Wit, J.-M. & Boersma, B. (2002). Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15 Suppl 5, 1229–1241.
- Wittwer, A. & Hascoët, J.-M. (2020). Impact of introducing a standardized nutrition protocol on very premature infants' growth and morbidity. *PloS one*, 15(5), e0232659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232659>
- Wolff, J., Schindler, S., Lucas, C., Binninger, A.-S., Weinrich, L., Schreiber, J., Hegerl, U., Möller, H. E., Leitzke, M., Geyer, S. & Schönknecht, P. (2018). A semi-automated algorithm for hypothalamus volumetry in 3 Tesla magnetic resonance images. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 277, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.04.007>
- Wolke, D., Johnson, S. & Mendonça, M. (2019). The Life Course Consequences of Very Preterm Birth. *Annual Review of Developmental Psychology*, 1(1), 69–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-121318-084804>
- Wolke, D. & Meyer, R. (1999). Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Developmental medicine and child neurology*, 41(2), 94–109. <https://doi.org/10.1017/s0012162299000201>

- Wolke, D., Ratschinski, G., Ohrt, B. & Riegel, K. (1994). The cognitive outcome of very preterm infants may be poorer than often reported: an empirical investigation of how methodological issues make a big difference. *European journal of pediatrics*, 153(12), 906–915. <https://doi.org/10.1007/BF01954744>
- World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wu, Z., Autry, A. E., Bergan, J. F., Watabe-Uchida, M. & Dulac, C. G. (2014). Galanin neurons in the medial pre-optic area govern parental behaviour. *Nature*, 509(7500), 325–330. <https://doi.org/10.1038/nature13307>
- Xie, Y. & Dorsky, R. I. (2017). Development of the hypothalamus: conservation, modification and innovation. *Development (Cambridge, England)*, 144(9), 1588–1599. <https://doi.org/10.1242/dev.139055>
- Xydis, V., Drougia, A., Giapros, V., Argyropoulou, M. & Andronikou, S. (2013). Brain growth in preterm infants is affected by the degree of growth restriction at birth. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26(7), 673–679. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.746300>
- Yamaguchi, T., Wei, D., Song, S. C., Lim, B., Tritsch, N. X. & Lin, D. (2020). Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice. *Nat Neurosci*, 23(9), 1111–1124. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0675-x>
- Yamanaka, K., Gouraud, S. S., Takagishi, M., Kohsaka, A., Maeda, M. & Waki, H. (2017). Evidence for a histaminergic input from the ventral tuberomammillary nucleus to the solitary tract nucleus involved in arterial pressure regulation. *Physiological reports*, 5(5). <https://doi.org/10.14814/phy2.13095>
- Yang, C. F., Chiang, M. C., Gray, D. C., Prabhakaran, M., Alvarado, M., Juntti, S. A., Unger, E. K., Wells, J. A. & Shah, N. M. (2013). Sexually dimorphic neurons in the ventromedial hypothalamus govern mating in both sexes and aggression in males. *Cell*, 153(4), 896–909. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.017>
- Yang, Y.-L., Ran, X.-R., Li, Y., Zhou, L., Zheng, L.-F., Han, Y., Cai, Q.-Q., Wang, Z.-Y. & Zhu, J.-X. (2019). Expression of Dopamine Receptors in the Lateral Hypothalamic Nucleus and Their Potential Regulation of Gastric Motility in Rats With Lesions of Bilateral Substantia Nigra. *Frontiers in neuroscience*, 13, 195. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00195>
- Yeo, G. S. H. & Heisler, L. K. (2012). Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*, 15(10), 1343–1349. <https://doi.org/10.1038/nn.3211>
- Yoo, S. & Blackshaw, S. (2018). Regulation and function of neurogenesis in the adult mammalian hypothalamus. *Progress in neurobiology*, 170, 53–66. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.04.001>
- Yoshikawa, T., Nakamura, T. & Yanai, K. (2021). Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. *British journal of pharmacology*, 178(4), 750–769. <https://doi.org/10.1111/bph.15220>
- Zhang, J [Jia], Chen, D., Sweeney, P. & Yang, Y. (2020). An excitatory ventromedial hypothalamus to paraventricular thalamus circuit that suppresses food intake. *Nature communications*, 11(1), 6326. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20093-4>
- Zhao, A., Balakrishnan, G., Durand, F., Guttag, J. V. & Dalca, A. V. (2019). Data Augmentation Using Learned Transformations for One-Shot Medical Image Segmentation. In *2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (S. 8535–8545). IEEE. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2019.00874>

## Anhangsverzeichnis

<b>Tabelle A 1:</b> Projektion in Billot et al. (2020) nicht genannter Hypothalamuskern auf entsprechende Subsegmente .....	96
<b>Tabelle A 2:</b> Funktionsübersicht der in Billot et al. (2020) genannten Kerne des Hypothalamus.....	97
<b>Tabelle A 3:</b> Funktionsübersicht der in Billot et al. (2020) nicht (direkt) genannten Kerne des Hypothalamus.....	103
<b>Tabelle A 4:</b> Hypothalamusvolumina aus post-mortem- und Bildgebungsstudien.....	104
<b>Tabelle A 5:</b> Beschreibung der Einzelvariablen des Intensity of Neonatal Treatment Index (INTI).....	106
<b>Tabelle A 6:</b> Vergleich von Parzellierungsmethodiken und Volumenergebnissen der Hypothalamus-Subsegmentierung in der Literatur. ....	107
<b>Tabelle A 7:</b> Vergleich der HYP-Volumina (VP/VLBW vs. FT) mit dem Volumen der grauen Substanz als Kontrollvariable. ....	108
<b>Tabelle A 8:</b> Vergleich der HYP-Volumina (VP/VLBW SGA vs. VP/VLBW AGA/LGA vs. FT)....	108



## Anhang

**Tabelle A 1:** Projektion in Billot et al. (2020) nicht genannter Hypothalamuskern auf entsprechende Subsegmente

Veröffentlichung	Anterior hypothalamic ncl.	Ncl. periventricularis	Ncl. premammillaris	Posterior ncl.	Posterior hypothalamic area/ Posterior hypothalamus	Perifornical ncl.
Donkelaar & Hori (2020)	Teil der "anterior hypothalamic area"	Teil der "anterior area" (anteriöer Ncl. periventricularis) und "tuberal area" (posteriöer Ncl. periventricularis). Der anterior Ncl. periventricularis ist mit dem Ncl. periventricularis preopticus verbunden.	Teil der "posterior" oder "mammillary hypothalamic area"	Teil der "posterior" oder "mammillary hypothalamic area"	"Posterior hypothalamic area" besteht aus dem hinteren Teil der "lateral hypothalamic area", Ncl. premammillaris, Ncl. tuberomammillaris, Ncl. mammillaria, Ncl. supramammillarius, und dem "posterioren hypothalamischen Ncl."	Teil der "tuberal hypothalamic area"
Mai et al. (2021)	Teil der "supraoptic region" (Zusammen mit Ncl. periventricularis, "supraoptic portion")	Teil der "preoptic region" ("preoptic portion"), "supraoptic region" ("supraoptic portion") und "tuberal region" ("tuberal portion")	Teil der "mammillary region"	Teil der "mammillary region"	-	Teil der "lateral hypothalamic area, posterior part"
Mai et al. (2016)	-	Teil der "preoptic area"	-	-	Eigene Entität	Teil des "tuberomammillary complex" zusammen mit dem Ncl. Tuberomammillaris
Nieuwenhuys et al. (2008)	Teil der "anterior region" (Zusammen mit Ncl. paraventricularis, Ncl. supraopticus, Ncl. suprachiasmaticus)	(läuft nur unter dem Namen "periventricular preoptic ncl.")	Teil der "mammillary region"	-	Teil der "mammillary region"	-
Baroncini et al. (2012)	Teil der "anterior hypothalamic area" (Zusammen mit Ncl. paraventricularis, Ncl. supraopticus, Ncl. suprachiasmaticus & "Lateral hypothalamic area (anterior part)")	Teil der "preoptic area"	-	-	Teil der "mammillary region"	Teil der "tuberal region" (zusammen mit dem Ncl. ventromedialis, Ncl. dorsomedialis, Ncl. infundibularis & der "lateral hypothalamic area (tuberal part)")
Spindler et al. (2020)	Anterior-superiores HYP Cluster (Zusammen mit lateralen und medialen Ncl. preoptici, Ncl. paraventricularis)	-	-	Posteriöeres Cluster (zusammen mit den Ncl. mammillaria & tuberomammillaria)	-	-
Swaab (2003-2004)	-	-	Möglicherweise Teil des "tuberomammillary complex"	Die Region oberhalb der Corpora mammillaria seitlich des dritten Ventrikels wird normalerweise "posterior hypothalamic ncl." oder "posterior hypothalamic area" genannt.	-	Teil der "Lateral hypothalamic area (LHA)", zusammen mit der "perifornical area" und der "intermediate hypothalamic area"
Tortorella et al. (2013)	-	-	-	-	-	"Perifornical area" als Teil des "posterior lateral hypothalamus (PeFLH)"
Koutcherov et al. (2002)	-	-	-	-	-	Neurone des PeF ("perifornical hypothalamic ncl.") entspringen der "lateral hypothalamic zone"

Anmerkungen: Zuordnung der bei Billot et al. (2020) nicht genannten hypothalamischen Kernelemente, welche aus HYP-Parzellierungen anderer Studien ermittelt wurden, auf in diesen Studien genannte, übergeordnete HYP-

Strukturen, welche sich dann wieder äquivalent bei Billot et al. (2020) im Rahmen der HYP-Subsegmentierung finden. Als Ergebnis können alle Kernelemente auf HYP-Subsegmente zugeordnet werden, die sich so auch bei Billot et al. (2020) finden, womit diese damit auch durch den Segmentierungsalgorithmus erfasst werden, wenn auch bei Billot et al. (2020) nicht explizit genannt. Es gilt hierfür als finale Zuordnung:

- **“Anterior hypothalamic nucleus”**: Teil des anterior-superioren (oder generell anterioren) HYP-Subsegmentes

- **Ncl. periventricularis**: Teil des anterioren HYP-Subsegmentes („Preoptic area“) (und auch tubulären HYP-Subsegmentes)

- **Ncl. premammillaris**: Teil des posterioren HYP-Subsegmentes

- **“Posterior nucleus; Posterior hypothalamic area/ Posterior hypothalamus”**: Teil des posterioren HYP-Subsegmentes

- **“Perifornical nucleus”**: Teil der „Lateral hypothalamic area/zone“ (=posteriore HYP-Subsegment (und/oder inferior-tubuläres HYP-Subsegment))

Abkürzungen: HYP, Hypothalamus.

**Tabelle A 2:** Funktionsübersicht der in Billot et al. (2020) genannten Kerne des Hypothalamus.

#### **Preoptic area**

- Kontrolle und Förderung des Schlafverhaltens.
- Reproduktion/Sexuelles Verhalten: Zentrum der männlichen Sexualität; z.B. Wahrnehmung sensorischer Stimuli und Pheromone, sexuelle Motivation, sexuelle Orientierung, kopulierendes Verhalten.
- Thermoregulation mittels thermosensitiver Neurone und Hautafferenzen (vorderes hypothalamisches Zentrum zur Wärmeregulation); z.B. Thermoregulation mittels Vasokonstriktion und über braunes Fettgewebe; Wärmeentwicklung durch Zittern; Initiierung von Schwitzen.
- Unterstützungsfunktion bei der Kontrolle von Durst/"Salzappetit", dem Wasserhaushalt und dem Trinkverhalten; Modulation von Blutdruck und Herzfrequenz; Regulation der Freisetzung von Vasopressin/ antidiuretischem Hormon (ADH) im Ncl. paraventricularis und Ncl. supraopticus.
- Freisetzung von GnRH („Gonadotropin-Releasing-Hormon“).
- Teil des angeborenen Abwehr- und Vermeidungsverhaltens.
- Unterstützungsfunktion elterlicher v.a. maternalen Verhaltensweisen.
- Förderung des Verlangens nach bestimmten Dingen ("object craving").
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation von Aggression.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Hall und Hall (2021), Nieuwenhuys et al. (2008), Swaab (2003-2004), Gross und Canteras (2012), Saper et al. (2005), Hahn et al. (2019), Saper (2002), Prevot et al. (2010), Bárdóczy et al. (2018), Yamaguchi et al. (2020), Fang et al. (2018), Moffitt et al. (2018), Wu et al. (2014), Morrison (2016), Guyenet (2006), Neudorfer et al. (2020), Qin et al. (2018), Sominsky et al. (2018), Park et al. (2018), Chung et al. (2017), Tan et al. (2016), Allen et al. (2017), Leib et al. (2017)

**Ncl. paraventricularis**

- Freisetzung von Vasopressin/ADH (Antidiurese, Blutdruck, Vasokonstriktion, ACTH-stimulierend, Verstärkung der Wirkung von CRH-Corticotropin-releasing Hormon, Erhöhung der Wachsamkeit und des Gedächtnisses; Regulation der Nahrungsaufnahme durch Inhibition); Freisetzung über magnozelluläre Neurone.
- Freisetzung von Oxytocin (u.a. involviert in Reproduktions- und Sexualverhalten, elterliche Fürsorge, Sozialverhalten, Muskelkontraktion in den Brustdrüsen und dem Uterus; Hemmung der Freisetzung von ACTH - Adrenocorticotropes Hormon); Freisetzung über magnozelluläre Neurone.
- Freisetzung von CRH über parvozelluläre Neurone.
- Stressreaktion (via CRH und damit Freisetzung von Glukokortikoiden in der Nebenniere und entsprechende Projektionen); Auswirkungen auf Angst/Vermeidungsverhalten (verhaltensbezogene Komponente der Stressantwort).
- Freisetzung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) über parvozelluläre Neurone (darüber reguliert T3 zum Beispiel das Körperwachstum über eine Wirkungsverstärkung des Wachstumshormons; Energiemetabolismus).
- Unterstützungsfunktion bei der Thermoregulation nach langfristiger Exposition gegenüber Kälte (z.B. über die Freisetzung von CRH & TRH); Beitrag zur Induktion von Fieber; Thermogenesis in braunem Fettgewebe; Viszerale Vasokonstriktion (kardiovaskulärer Einfluss auch via T3 & T4).
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation des zirkadianen Rhythmus von Schlaf/ Wachheit/Bewegung und des Rhythmus der Körpertemperatur über die preoptic Ncl.; Sekretion von Melatonin.
- Gewichtsregulation: Regulation des Sättigungsgefühls/ Verhinderung von Adipositas - (Läsionen des Ncl. paraventricularis führen im Mausmodell zu Übergewicht); starke Verknüpfung mit dem Ncl. infundibularis; starke Einbindung in die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse und die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen Achse; Kontrolle von Hormonfreisetzung aus Pankreas und Nebenniere zur Regulation des Energiehaushaltes.
- Zentraler hypothalamischer Kern in der Verknüpfung zu Kernen des Hirnstamms und des Rückenmarks.
- Regulation von Durst(-gefühl) und Trinkverhalten; Regulation des Blutdruckes.
- Zusammen mit dem Ncl. dorsomedialis zentraler Integrator in der Regulation des vaskulären Systems (Regulation des langfristigen Blutdrucks u.a. durch den Einfluss auf Niere und Gefäßwiderstand über Hirnstamm und Rückenmark über medianen preoptic Ncl.).
- Kontrolle der erektilen Funktion und der sexuellen Aktivität.
- CRH-freisetzende Neurone innerhalb des Ncl. paraventricularis stimulieren die Somatostatinaktivität im Ncl. periventricularis; der Ncl. paraventricularis selbst enthält auch Somatostatin-positive Neurone, welche in die Eminentia mediana projizieren und dort die Freisetzung von Wachstumshormon und TSH inhibieren.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Hall und Hall (2021), Nieuwenhuys et al. (2008), Makris et al. (2013), Calhoon und Tye (2015), Daviu et al. (2019), Baroncini et al. (2012), Saper et al. (2005), Benarroch (2008), Saper (2002), Swaab (2003-2004), Howland et al. (2017), Morrison (2016), Leon-Mercado et al. (2017), Guyenet (2006), Smith et al. (1990), Neudorfer et al. (2020), Spindler et al. (2020), Qin et al. (2018), Li et al. (2019), Andermann und Lowell (2017), Sominsky et al. (2018), Vercruyssen et al. (2018), Caria et al. (2020), Argiolas und Melis (2005), Steyn et al. (2016)

**Ncl. suprachiasmaticus**

- Innere Uhr des Gehirns (funktionales Zentrum); Steuerung des endokrinen, physiologischen und verhaltensbezogenen zirkadianen Rhythmus (verhaltensbezogen z.B. über spontane lokomotorische Aktivität; Innere Uhr für Nahrungsaufnahme, für Thermoregulation und für die Freisetzung von Kortikosteroiden); regulatorischer Einfluss auf Schlaf-Wach-Rhythmus durch Verbindungen zur Zirbeldrüse, kontrolliert darüber Sekretion von Melatonin.
- Beeinflussung der CRH-Sekretion über Ncl. paraventricularis.
- Beeinflussung der Sekretion von Glukokortikoiden über Nebennierenrinde (zirkadianer Rhythmus).
- Einbeziehung in angstbezogenes Verhalten (als verhaltensbezogene Komponente der Stressantwort).
- Beeinflusst die Freisetzung von Glukagon und Insulin aus der Pankreas (über den Ncl. paraventricularis und Ncl. dorsomedialis).
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation des sexuellen Verhaltens/ Reproduktionsverhaltens; Rolle in der sexuellen Orientierung.
- Modulierende Wirkung auf Aufmerksamkeit, Stimmung und Arbeitsgedächtnis über Projektion auf den medialen präfrontalen Kortex.
- Unterstützungsfunktion bei der Produktion von Vasopressin.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Nieuwenhuys et al. (2008), Calhoon und Tye (2015), Baroncini et al. (2012), Saper et al. (2005), Swaab (2003-2004), Swaab (2004), Diaz und Puelles (2020), Neudorfer et al. (2020), Qin et al. (2018)

**Ncl. supraopticus**

- Sekretion von Vasopressin/ADH und Oxytocin, welches u.a. eine Rolle beim Reproduktions-/ Sexualverhalten und der Nahrungsaufnahme spielt.
- Regulation von Durst- und Trinkverhalten; Ausbildung von entsprechenden Osmorezeptoren.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Nieuwenhuys et al. (2008), Hall und Hall (2021), Baroncini et al. (2012), Swaab (2003-2004), Neudorfer et al. (2020), Qin et al. (2018)

**Ncl. dorsomedialis**

- Unterstützungsfunktion bei der Regulation der Nahrungsaufnahme über u.a. Leptin Rezeptoren.
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation des zirkadianen Rhythmus.

- Absteigende Verbindungen zu den autonomen Kernen des Hirnstamms und Rückenmarks.
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation von Durst- und Trinkverhalten.
- Unterstützungsfunktion bei der (zirkadianen) Sekretion von Kortikosteroiden.
- Unterstützungsfunktion bei der (zirkadian regulierten) lokomotorischen Aktivität.
- Unterstützung von Thermogenese (über braunes Fettgewebe und Zittern, nicht über Vasokonstriktion).
- Zusammen mit dem Ncl. paraventricularis zentraler Integrator (u.a. endokrin, autonom, verhaltensgesteuert) in der Regulation des vaskulären Systems (dabei auch: Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdruckes als Stressantwort).

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Nieuwenhuys et al. (2008), Baroncini et al. (2012), Saper et al. (2005), Swaab (2003-2004), Morrison (2016), Guyenet (2006), Neudorfer et al. (2020), Vercruyse et al. (2018)

#### **Lateraler Hypothalamus**

- Regulation des Wachheitszustandes; Integration in die Inhibition des REM Schlafes.
- Funktionelles Zentrum in Bezug auf die Regulation von Nahrungsaufnahme, Hungergefühl/Appetit und Körpergewicht (zusätzlicher Einfluss auf den Ncl. infundibularis).
- Absteigende Verbindungen zu den autonomen Kernen des Hirnstamms und Rückenmarks.
- Teil des neuronalen Kreislaufes, welcher Vermeidungs- und Abwehrverhalten, Risikoabwehr und Angstverhalten vermittelt.
- Beteiligung am Belohnungssystem, an motivierten Handlungen, auch in Bezug auf die Nahrungsaufnahme.
- Beteiligung an der Thermoregulation.
- Vermittlung gastrointestinaler Motilität und Funktion über den dorsalen Kern des Vagusnervs.
- Beteiligung an der Regulation der Schmerzwahrnehmung.
- Beteiligung an der Regulation des Blutdruckes als Antwort auf Umweltstress oder Bedrohungen.
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation des Durstverhaltens.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020), Nieuwenhuys et al. (2008), Calhoon und Tye (2015), Baroncini et al. (2012), Jimenez et al. (2018), Saper et al. (2005), Hahn et al. (2019), Saper (2002), Swaab (2003-2004), Tortorella et al. (2013), Valdés et al. (2010), Yoshikawa et al. (2021), Morrison (2016), Guyenet (2006), Koutcherov et al. (2002), Smith et al. (1990), Ciriello et al. (2003), Neudorfer et al. (2020), Andermann und Lowell (2017), Linehan et al. (2020), Arrigoni et al. (2019), Stuber und Wise (2016), Vercruyse et al. (2018), Y.-L. Yang et al. (2019), Sternson und Eisel (2017)

### **Ncl. infundibularis**

- Freisetzung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH).
- Freisetzung von Growth Hormone-Releasing-Hormon (GH)/Somatoliberin (zusammen mit Ncl. periventricularis).
- Freisetzung von Somatostatin über seinen dorsomedialen Anteil (hauptsächlicher Effektor der Freisetzung: Anteriorer Ncl. periventricularis).
- Regulation von Nahrungsaufnahme und Appetit über Wahrnehmung peripherer metabolischer Hormone wie Ghrelin, Insulin oder Leptin; Funktionelles Sättigungszentrum.
- Unterstützungsfunktion im Durst- und Trinkverhalten; Regulation des Blutdruckes.
- Absteigende Verbindungen zum Hirnstamm und Rückenmark.
- Freisetzung von Dopamin, welches wiederum die Freisetzung von Prolaktin und GnRH reguliert.
- Freisetzung von Proopiomelanocortin (POMC), zusammen mit der Hypophyse (über POMC auch Wirkung auf den Ncl. paraventricularis zur Reduktion der Nahrungsaufnahme).
- Kardiovaskuläre Regulation (u.a. über den Renin-Angiotensin Regelkreis).
- Bereitstellung eines schnellen negativen Feedbacks auf die Kortikosteroid-Freisetzung.
- Regulation des Energiehaushaltes (über z.B. das Fettgewebe, die Stimulierung der Freisetzung von CRH/TRH, einer Verstärkung der Bewegung/Lokomotion, den Einfluss auf den Ncl. paraventricularis).

Quellen: Donkelaar und Hori (2020) Nieuwenhuys et al. (2008), Hall und Hall (2021), Uhlman et al. (2019), Swaab (2003-2004), Baroncini et al. (2012), Saper (2002), Cowley et al. (2001), Prevot et al. (2010), Bardóczi et al. (2018), Swaab (2003-2004), Koutcherov et al. (2002), Leon-Mercado et al. (2017), Rahmouni (2016), Neudorfer et al. (2020), Qin et al. (2018), Li et al. (2019), Thomas et al. (2019), Steyn et al. (2016), McNay et al. (2012), Andermann und Lowell (2017), Sominsky et al. (2018), Vercruyse et al. (2018), Simpson et al. (2009), Sternson und Eiselt (2017)

### **Ncl. ventromedialis**

- Funktionelles Zentrum als weibliches Reproduktions-/Sexualzentrum.
- Regulation von Nahrungsaufnahme und -metabolismus und damit des Körpergewichtes u.a. über glukosesensitive Neurone; Sättigungsgefühl (Läsionen führen zu Hyperphagie und möglichem Adipositasyndrom).
- Teil des angeborenen Vermeidungs- und Abwehrverhaltens.
- Beteiligung an der Steuerung von aggressivem Verhalten und dessen Motivation; Angriffsverhalten.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020) Nieuwenhuys et al. (2008), Hall und Hall (2021), Baroncini et al. (2012), C. F. Yang et al. (2013), Parkinson und Weingarten (1990), L. Wang et al. (2019), Stagkourakis et al. (2018), Silva et al. (2013), Gross und Canteras (2012), Hahn et al. (2019), Swaab (2003-2004), Contreras et al. (2016),

Koutcherov et al. (2002), Lin et al. (2011), Yamaguchi et al. (2020), Fang et al. (2018), Neudorfer et al. (2020), Vercruyssen et al. (2018), King (2006), Seamon et al. (2019), Choi et al. (2013), Zhang et al. (2020)

**Ncl. tuberalis lateralis**

- Genaue Funktion unbekannt.
- Potenziell assoziiert mit Nahrungsaufnahme und Energiemetabolismus.

Quelle: Swaab (2003-2004)

**Ncl. tuberomammillaris**

- Funktionelles Weckzentrum; Miteinbezug in Inhibition des REM/NREM Schlafes (REM, „rapid eye movement“; NREM, „Non-REM“).
- Regulation der freiwilligen, zielorientierten Motivation und Aktivität (z.B. auf sexuelle Aktivität, das Trinkverhalten bezogen, etc.).
- Rolle bei Schmerzwahrnehmung/ Analgesie.
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation lokomotorischer Aktivität.
- Mitwirkung bei der Regulation des Blutdruckes und der Herzfrequenz während einer Erregung über Modulation des Ncl. tractus solitarii und Modulation des posterioren Hypothalamus
- Regulatorischer Einfluss auf Freisetzung von Vasopressin und Oxytocin bei Dehydratation
- Regulation der zerebralen Zirkulation und des Hirnmetabolismus.
- Mitwirkung in der Thermoregulation; Förderung der Thermogenese bei Erregung.
- Unterstützungsfunktion bei der Regulation von Stress (zentraler Kern: Ncl. paraventricularis).

Quellen: Donkelaar und Hori (2020) Nieuwenhuys et al. (2008), Stein und Tonussi (2020), Baroncini et al. (2012), Swaab (2003-2004), Valdés et al. (2010), Contreras et al. (2016), Yamanaka et al. (2017), Akins und Bealer (1993), Yoshikawa et al. (2021), Koutcherov et al. (2002), Neudorfer et al. (2020)

**Ncll. mammillaria/Corpora mammillaria**

- Unterstützungsfunktion beim räumlichen und episodischen Gedächtnis.
- Mitwirkung beim Reproduktionsverhalten und der Inhibition der Freisetzung von Gonadotropinen.
- Mitwirkung bei Weckverhalten/Erregung.

Quellen: Donkelaar und Hori (2020) Nieuwenhuys et al. (2008), Hall und Hall (2021), Baroncini et al. (2012), Swaab (2003-2004), Goldstein et al. (2007)

*Anmerkungen: In der Tabelle sind die jeweils aus der Literatur ermittelbaren und vorrangig aus Tierexperimenten gewonnenen Funktionen aller in Billot et al. (2020) aufgeführten Kerne des Hypothalamus gelistet.*

**Tabelle A 3:** Funktionsübersicht der in Billot et al. (2020) nicht (direkt) genannten Kerne des Hypothalamus.

<p><b>Anterior hypothalamic nucleus</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rostrales funktionelles Zentrum für die Thermoregulation (Wahrnehmung von Temperaturanstieg von Blut und Haut; Reaktion über Vasodilatation und Schwitzen).</li><li>• Teil des angeborenen Abwehr- und Vermeidungsverhaltens.</li></ul> <p><u>Quellen:</u> Nieuwenhuys et al. (2008), Gross und Canteras (2012), Hahn et al. (2019), Neudorfer et al. (2020)</p>
<p><b>Ncl. periventricularis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Freisetzung von Somatostatin (welches wiederum die Freisetzung von Wachstumshormonen (GH) ermöglicht; Somatostatin verstärkt die Wirkung von TSH als Reaktion auf Kälteeinwirkung); gesteuert über hormonelles Feedback aus der Peripherie (GH, IGF-1).</li></ul> <p><u>Quellen:</u> Swaab (2003-2004), Neudorfer et al. (2020), Steyn et al. (2016)</p>
<p><b>Ncl. premammillaris</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Unterstützungsfunktion bei der Regulation der Nahrungsaufnahme (hohe Konzentration an Leptin Rezeptoren; Konzentrationsabfall von Leptin führt zu Hyperphagie); Potenzielle Rolle beim motivationalen, zielorientierten Handeln in Bezug auf Hunger/Durst.</li><li>• Unterstützung motivationalen, zielorientierten Handelns in Bezug auf Reproduktion, Sexualverhalten.</li><li>• Teil des angeborenen Abwehr- und Vermeidungsverhaltens.</li><li>• Steuerung von Aggressions- und Angriffsverhalten (als Teil eines neuronalen Regelkreises z.B. zur Behauptung der sozialen Stellung).</li></ul> <p><u>Quellen:</u> Donkelaar und Hori (2020), Nieuwenhuys et al. (2008), Gross und Canteras (2012), Hahn et al. (2019) Swaab (2003-2004), Stagkourakis et al. (2018)</p>
<p><b>Posterior ncl./Posterior hypothalamic area/ Posterior hypothalamus</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kaudales funktionelles Zentrum für die Thermoregulation (Reaktion über Zittern, Vasokonstriktion und Temperaturerhöhung über metabolische Prozesse).</li><li>• Einflussnahme auf Blutdruck und Herzfrequenz über Sympathikus und Katecholamine.</li></ul> <p><u>Quellen:</u> Nieuwenhuys et al. (2008), Hall und Hall (2021), Akins und Bealer (1993), Neudorfer et al. (2020)</p>
<p><b>Perifornical nucleus</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Produktion von Orexin und Projektion auf die Aufmerksamkeitssysteme von Großhirnrinde, basalem Vorderhirn und Hirnstamm.</li></ul> <p><u>Quellen:</u> Donkelaar und Hori (2020), Swaab (2003-2004), Tortorella et al. (2013), Koutcherov et al. (2002)</p>



Anmerkungen: In der Tabelle sind die jeweils aus der Literatur ermittelbaren und vorrangig aus Tierexperimenten gewonnenen Funktionen aller nicht in Billot et al. (2020) aufgeführter Kerne des Hypothalamus gelistet, deren anatomische Zugehörigkeit zu den einzelnen in Billot et al. (2020) definierten hypothalamischen Subsegmenten sowohl in Abschnitt 1.3.3.1 als auch im Anhang in Tabelle A1 diskutiert wurde.

**Tabelle A 4:** Hypothalamusvolumina aus post-mortem- und Bildgebungsstudien.

	Betrachtete Studie	Anzahl der Studienteilnehmer	Alter (Kontrollen) (MW ± SD)	Bildgebungsverfahren	Segmentierungsverfahren	Region of interest	Geschlecht HYP-Hälfte (falls erfolgt)	Anmerkung Vol. Berechnung	HYP-Vol., bilateral (cm <sup>3</sup> )	SD (cm <sup>3</sup> )	VAR Koeff.
<b>Post mortem</b>	Bielau et al. (2005)	22 Kontrollen	49,9 ± 11,6	Post mortem	Manuell	Bilateral			1,41	0,3	21%
	Bogerts (2010)	14 w, 9 m	50 ± 12	Post mortem	Manuell	Unilateral	w		1,32	0,102	15%
	Bogerts (2010)	14 w, 9 m	50 ± 12	Post mortem	Manuell	Unilateral	m		1,54	0,102	13%
	Stephan et al. (1981)	21	n.a.	Post mortem	Manuell	Bilateral			3,56	-	-
	Piguet et al. (2011)	16 Kontrollen (10w, 6m)	68,58 ± 2,5	Post mortem	Manuell	Unilateral (ant.& post.)		approx.	0,70	-	-
	Gabery et al. (2010)	9	61 ± 5	Post mortem	Manuell	Unilateral		ohne MB	0,812	0,049	12%
<b>Bildgebung:</b>	Callen et al. (2001)	40 Kontrollen (20w, 20m)	70,4 ± 6,3	1.5T MRT in vivo	Manuell	Unilateral		ohne MB	0,6	0,043	14%
	Goldstein et al. (2007)	48 Kontrollen (21w, 27m)	40,5 ± 10,8	1.5T MRT in vivo (T1)	Semiautomatisiert	Bilateral	w	+Fornix	0,78	0,16	21%
	Goldstein et al. (2007)	48 Kontrollen (21w, 27m)	40,5 ± 10,8	1.5T MRT in vivo (T1)	Semiautomatisiert	Bilateral	m	+Fornix	0,92	0,11	12%
	Pol et al. (2006)	6w, 9m	23 ± 6 (w); 25 ± 8 (m)	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	w	ohne MB	1,00	0,05	5%
	Pol et al. (2006)	6w, 9m	23 ± 6 (w); 25 ± 8 (m)	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	m	ohne MB	1,05	0,18	17%
	Klomp et al. (2012)	156 Kontrollen	n.a.	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral		ohne MB	1,04	0,14	13%
	Koolschijn, Cédric et al. (2008)	11 monozygote Zwillinge	n.a.	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	monozygot	ohne MB	1,04	0,1	10%
	Koolschijn, Cédric et al. (2008)	11 dizygote Zwillinge	n.a.	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	dizygot	ohne MB	0,97	0,13	13%
	Makris et al. (2013)	44 Kontrollen (18w, 26m)	38 ± 9,6 (w); 42 ± 11,5 (m)	1.5T T1 vs. 7T T1 MRT	Manuell/Semiauto.	Bilateral	w	+Fornix	0,79	0,14	18%
	Makris et al. (2013)	44 Kontrollen (18w, 26m)	38 ± 9,6 (w); 42 ± 11,5 (m)	1.5T T1 vs. 7T T1 MRT	Manuell/Semiauto.	Bilateral	m	+Fornix	0,91	0,11	12%
	Peper et al. (2010)	40w, 36m	12.1 ± 1.2 (w); 11.6 ± 1.0 (m)	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	w		1,01	0,09	9%
	Peper et al. (2010)	40w, 36m	12.1 ± 1.2 (w); 11.6 ± 1.0 (m)	1.5T MRT in vivo	Manuell	Bilateral	m		1,05	0,12	11%
	Terlevic et al. (2013)	21 Kontrollen (14w, 7m)	36 ± 14	1.5T MRT in vivo	Manuell	Unilateral	rechts	ohne MB, +Fornix	0,72	0,04	11%
	Terlevic et al. (2013)	21 Kontrollen (14w, 7m)	36 ± 14	1.5T MRT in vivo	Manuell	Unilateral	links	ohne MB, +Fornix	0,68	0,03	9%

Tognin et al. (2012)	26 Kontrollen (9w; 17m)	32,23 ± 3,81	3T MRT in vivo	Manuell	Unilateral	rechts	ohne MB, +Fornix	0,72	0,05	14%
Tognin et al. (2012)	26 Kontrollen (9w; 17m)	32,23 ± 3,81	3T MRT in vivo	Manuell	Unilateral	links	ohne MB, +Fornix	0,72	0,04	11%
Billot et al. (2020)	Kontrollen u. FTD (n = 37); ADNI (n = 675)	56,4 ± 14,3	3T MRT in vivo (T1)	Manuell/ Auto. (CNN)	Unilateral			0,65	-	-
Bocchetta et al. (2015)	18 Kontrollen (9w, 9m)	56,4 ± 14,3	3T MRT (T1, T2)	Manuell	Unilateral			0,944	0,073	8%
Neudorfer et al. (2020)	HCP Datenset (N = 900)	22 - 35	3T MRT (T1, T2)	Manuell/ (Auto., Atlas)	Unilateral		ohne MB	0,833	0,108	13%
Neudorfer et al. (2020)	HCP Datenset (N = 900)	22 - 35	3T MRT (T1, T2)	Manuell/ (Auto., Atlas)	Unilateral		(inkl. MB)	0,979	-	-
Schindler et al. (2013)	10 Kontrollen (8w, 2m)	38,5 ± 13,6	7T MRT (T1)	Manuell/ Semiauto.	Unilateral			1,131	0,103	9%
Schönknecht et al. (2013)	10 Kontrollen (5w, 5m)	24,5 ± 5,7 (w); 26,4 ± 2,5 (m)	3T (DWI, T1, T2)	Manuell/ (Auto.)	Unilateral	w		1,149	-	-
Schönknecht et al. (2013)	10 Kontrollen (5w, 5m)	24,5 ± 5,7 (w); 26,4 ± 2,5 (m)	3T (DWI, T1, T2)	Manuell/ (Auto.)	Unilateral	m		1,31		
Wolff et al. (2018)	10 Kontrollen (6w, 4m)	38,3 ± 13,2	3T MRT (T1)	Semiauto-matisiert	Unilateral	rechts (MW)		1,438	0,051	7%
Wolff et al. (2018)	10 Kontrollen (6w, 4m)	38,3 ± 13,2	3T MRT (T1)	Semiauto-matisiert	Unilateral	links (MW)		1,478	0,061	8%
Thomas et al. (2019)	338 Teilnehmer (162w, 176m)	21 - 78	3T MRT (T1)	Semiauto-matisiert	Bilateral	w	approx.	1,0	-	-
Thomas et al. (2019)	338 Teilnehmer (162w, 176m)	21 - 78	3T MRT (T1)	Semiauto-matisiert	Bilateral	m	approx.	1,1	-	-
Gabery et al. (2015)	33 Kontrollen (22w, 11m)	44 ± 13	3T MRT (T1)	Manuell	Bilateral			0,77	0,028	4%
Spindler et al. (2020)	100 Teilnehmer (54w, 46m)	22 - 36	3T (DWI, T1, T2)	Semiauto-matisiert	Bilateral		approx.	0,9	-	-
Ha et al. (2013)	29 Normal-gewichtige	17,3 ± 1,6	1.5T MRT	Manuell	Bilateral			1,48	0,12	8%
Ha et al. (2013)	63 Über-gewichtige	17,5 ± 1,8	1.5T MRT	Manuell	Bilateral			1,54	0,22	14%
Schindler et al. (2019)	23 Kontrollen (14w, 9m)	36,0 ± 12,8	7T MRT (T1)	Semiauto-matisiert	Unilateral			1,165	0,107	9%

*Anmerkungen: Die Tabelle stellt neben den demographischen Daten der Studienteilnehmer und den verwendeten Segmentierungsverfahren insbesondere die detektierten Volumina des Hypothalamus und deren Variabilität in den Vordergrund. Für diese Übersicht wurden unter anderem Informationen aus ähnlichen Zusammenstellungen in Schindler et al. (2013), Gabery et al. (2015) und Spindler et al. (2020) verwendet.*

*Abkürzungen: ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; approx., approximiert; Auto., automatisiert; CNN, Convolutional Neural Network; FTD, Frontotemporale Demenz; HCP, Human Connectome Project; m, männlich; HYP, Hypothalamus; MB, Mammillary bodies/ Corpora mammillaria; MW, Mittelwert; SD, standard deviation/ Standardabweichung; VAR Koeff., Variationskoeffizient.*

**Tabelle A 5:** Beschreibung der Einzelvariablen des Intensity of Neonatal Treatment Index (INTI).

Skalenwert	Beschreibung des Skalenwerts
<b>I) Pflegebedarf</b>	
0	Durchschnittlich (also im Rahmen dessen, was ein Reifgeborenes an Pflege benötigt)
1	Mit erhöhtem Pflegeaufwand verbunden
2	Überwachung auf der Intensivstation
3	Behandlung auf der Intensivstation
<b>II) Atemwegsunterstützung</b>	
0	Normale Atmung
1	Zusätzlicher Sauerstoff von Nöten
2	CPAP („Continuous Positive Airway Pressure“)
3	Notwendigkeit eines Beatmungsgeräts
<b>III) Art der Nahrungszufuhr</b>	
0	Oral
1	Ernährung per Sonde
2	Intravenöse Ernährung plus Sonde und/oder plus oraler Nahrungszufuhr
3	Ausschließlich intravenöse Ernährung
<b>IV) Mobilität/ Beweglichkeit</b>	
0	Normale/ altersentsprechende Mobilität
1	<i>Keine Beschreibung des Skalenwertes vergeben</i>
2	Leicht vermindert oder erhöht
3	Sehr stark vermindert oder erhöht (hypo- oder hyperkinetisch)
<b>V) Muskeltonus</b>	
0	Normal/ altersentsprechend
1	<i>Keine Beschreibung des Skalenwertes vergeben</i>
2	Leicht herabgesetzt oder erhöht
3	Hyperton oder hypoton
<b>VI) Neurologische Erregbarkeit des ZNS</b>	
0	Normal/ dem Reifgeborenen entsprechend
1	<i>Keine Beschreibung des Skalenwertes vergeben</i>
2	Leicht ausgeprägte Beschwerden: Zu schwache, verzögerte oder überschießende Reaktionen (z.B. auch mit Zitterbewegungen)
3	Deutlich ausgeprägte Beschwerden: Deutlich herabgesetzt (Apathie, Koma) oder mit starker Übererregbarkeit verbunden (inkl. pathol. Zeichen)

Anmerkungen: Die Tabelle ist angelehnt an Schmitz-Koep et al. (2020).

**Tabelle A 6:** Vergleich von Parzellierungsmethodiken und Volumenergebnissen der Hypothalamus-Subsegmentierung in der Literatur.

Betrachtete Studie	Anzahl der Studienteilnehmer	Alter (MW $\pm$ SD)	Segmentierungsverfahren	HYP Subseg.	Benennung der HYP Subsegmente	Vol. (cm <sup>3</sup> )	SD (cm <sup>3</sup> )	VAR Koeff.	Anmerkung
<b>Makris et al. (2013)</b>	18 w, 26 m [Gesunde Kontrollen (N = 44)]	38 $\pm$ 9,6 (w); 42 $\pm$ 11,5 (m)	1,5T MRT (in vivo; Manuell/Halb-automatisiert)	5	Anterior superior	0,11			ca.
					Anterior inferior	0,10			ca.
					Superior tubulär	0,18			ca.
					Inferior tubulär	0,24			ca.
					Posterior	0,22			ca.
					Ges. HYP	0,79	0,14	18%	w
					Ges. HYP	0,91	0,11	12%	m
<b>Bocchetta et al. (2015)</b>	Fronto-temporale Demenz (N = 18), Gesunde Kontrollen (N = 18; 9 m)	56,4 $\pm$ 14,3	3T T1-gew., T2-gew. MRT (Manuell)	5	Anterior superior	0,05			
					Anterior inferior	0,03			
					Superior tubulär	0,29			
					Inferior tubulär	0,32			
					Posterior	0,26			
					Ges. HYP	0,94	0,07	7,7%	
<b>Neudorfer et al. (2020)</b>	HCP Datenset (N = 900)	22-35	3T T1-gew., T2-gew. MRT (Manuell, automatisiert - für Atlas)	4	Preoptic region	0,02			
					Anterior region	0,23			
					Tuberal region	0,49			
					Mammillary region	0,10			
					Ges. HYP	0,83	0,11	13%	MB exkl.
<b>Billot et al. (2020)</b>	Gesunde Kontrollen und mit Frontotemporaler Demenz (N = 37); ADNI Datenset (N = 675)	56,4 $\pm$ 14,3	3T T1-gew. MRT (Manuell & automatisiert via Deep Convolutional Neural Network)	5	Anterior superior	0,05			
					Anterior inferior	0,03			
					Superior tubulär	0,19			
					Inferior tubulär	0,21			
					Posterior	0,17			
					Ges. HYP	0,65	n.a.	n.a.	
<b>Aktuelle Studie (FT Kontrollen)</b>	101 VP/VLBW Individuen, 110 Kontrollen	26,8 $\pm$ 0,74	3T T1-gew. MRT (Automatisiert via Deep Convolutional Neural Network)	5	Anterior superior	0,05			
					Anterior inferior	0,04			
					Superior tubulär	0,23			
					Inferior tubulär	0,25			
					Posterior	0,24			
					Ges. HYP	0,82	0,09	11%	

Anmerkungen: Vergleich der manuell oder (semi-)automatisiert erhobenen Hypothalamussegmentierung in der Forschungsliteratur. Verglichen werden die Parzellierungsmethodiken und das Volumenergebnis (in cm<sup>3</sup>) der Hypothalamussegmentierung und deren Subsegmentierung. Für Neudorfer et al. (2020) musste für eine vergleichbare Parzellierung wie in den anderen aufgeführten Studien über die Einzelkernebene gerechnet werden, indem die Einzelkerne entsprechend dem gesuchten Subsegment aufaddiert wurden. Weitere Beispiele zur Segmentierung des Hypothalamus oder dessen Volumina finden sich auch in den Übersichtstabellen von Gabery et al. (2015), Schindler et al. (2013) und Spindler et al. (2020), aus welchen ebenfalls Literaturwerte der vorliegenden Tabelle entnommen wurden.

Abkürzungen: ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; exkl., exkludiert; FT, full-term/reifgeboren; HCP, Human Connectome Project; HYP, Hypothalamus; m, männlich; MB, Mammillary bodies/ Corpora mammillaria; SD, standard deviation/ Standardabweichung; Subseg., Subsegmente (Anzahl); VAR Koeff., Variationskoeffizient; Vol., Volumen; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight; w, weiblich.

**Tabelle A 7:** Vergleich der HYP-Volumina (VP/VLBW vs. FT) mit dem Volumen der grauen Substanz als Kontrollvariable.

	VP/VLBW (N= 101)				FT (N=110)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	764,4	6,5	751,6	777,1	824,1	6,2	811,9	836,2	<0,001***
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	273,1	2,9	267,4	278,9	289,6	2,8	284,1	295,1	<0,001***
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	242,0	2,3	237,4	246,5	253,3	2,2	249,0	257,7	<0,001***
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	216,4	2,9	210,6	222,2	244,1	2,8	238,5	249,6	<0,001***

Anmerkungen: Für den gesamten Hypothalamus und dessen Untereinheiten sind die (Rand-)mittelwerte in mm<sup>3</sup> gegeben. Bestimmung der Hypothalamusvolumina über ein allgemeines lineares Modell mit dem Frühgeborenenstatus bei Geburt (VP/VLBW vs. FT) als festem Faktor. Scanner-Typ, Geschlecht und das Gesamtvolumen der grauen Hirnsubstanz (statt wie bisher TIV) dienten als Kovariaten. Alle Ergebnisse wurden FDR-korrigiert, um das multiple Testproblem zu berücksichtigen. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).

Abkürzungen: CI, confidence interval/ Konfidenzintervall; FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; MW, Mittelwert; SE, standard error/ Standardfehler; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.

**Tabelle A 8:** Vergleich der HYP-Volumina (VP/VLBW SGA vs. VP/VLBW AGA/LGA vs. FT).

	VP/VLBW SGA (N=30)				VP/VLBW AGA/LGA (N= 67)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	790,8	10,9	769,3	812,2	753,9	7,5	739,1	768,8	0,016*
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	279,3	5,1	269,3	289,3	271,6	3,5	264,7	278,6	0,627
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	249,6	3,9	242,0	257,3	240,5	2,7	235,2	245,8	0,150
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	228,0	5,1	218,0	238,0	209,4	3,5	202,4	216,3	0,008**

	VP/VLBW SGA (N=30)				FT (N=110)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	790,8	10,9	769,3	812,2	823,8	5,9	812,3	835,4	0,027*
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	279,3	5,1	269,3	289,3	289,4	2,7	284,0	294,8	0,262
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	249,6	3,9	242,0	257,3	252,8	2,1	248,7	257,0	0,999
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	228,0	5,1	218,0	238,0	244,6	2,7	239,2	250,0	0,015*

	VP/VLBW AGA/LGA (N= 67)				FT (N=110)				p-Wert
	MW	SE	95% CI		MW	SE	95% CI		
Gesamter HYP (mm <sup>3</sup> )	753,9	7,5	739,1	768,8	823,8	5,9	812,3	835,4	<0,001***
PVN.DM.LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	271,6	3,5	264,7	278,6	289,4	2,7	284,0	294,8	0,001**
INF.VM <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	240,5	2,7	235,2	245,8	252,8	2,1	248,7	257,0	0,002**
LH <sup>+</sup> (mm <sup>3</sup> )	209,4	3,5	202,4	216,3	244,6	2,7	239,2	250,0	<0,001***

*Anmerkungen: Für den gesamten Hypothalamus und dessen Untereinheiten sind die (Rand-)mittelwerte in mm<sup>3</sup> gegeben. Bestimmung der Hypothalamusvolumina über ein allgemeines lineares Modell mit dem SGA, AGA/LGA oder FT Gruppenstatus als festem Faktor. Scanner-Typ, Geschlecht und TIV dienten als Kovariaten. Alle Ergebnisse wurden FDR-korrigiert, um das multiple Testproblem zu berücksichtigen. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben (+:  $p < 0,05$ ; \*:  $p\text{-FDR} < 0,05$ ; \*\*:  $p\text{-FDR} < 0,01$ ; \*\*\*  $p\text{-FDR} < 0,001$ ).*

*Abkürzungen: AGA/LGA, appropriate for gestational age/ large for gestational age; CI, confidence interval/ Konfidenzintervall; FDR, "false discovery rate" - Korrektur für multiples Testen entsprechend der Benjamini - Hochberg Methode; FT, full-term/ reifgeboren; MW, Mittelwert; SE, standard error/ Standardfehler; SGA, small for gestational age; VP/VLBW, very preterm/ very low birth weight.*

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Förderung und Ermöglichung meiner Dissertation durch Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer, Leiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herrn PD Dr. Christian Sorg und daneben Herrn PD Dr. Dennis Hedderich, welche das Thema der wissenschaftlichen Arbeit vorgeschlagen, mich stets umfassend unterstützt und immer wieder ermutigt haben und auf deren geschätzten Rat ich im Verlauf der Arbeit zu jedem Zeitpunkt zurückgreifen konnte.

Daneben gilt auch ein Dank meinem Mentor Herrn Dr. med. Felix Brandl (TU München) für seine Unterstützung.

Danke auch an Herrn Ph.D. Dr. rer. nat. h. c. Dipl.-Psych. (Professor) Dieter Wolke (University of Warwick) und Herrn Robert John Eves (University of Warwick, jetzt Universität Bielefeld), welche mir wiederholt Feedback zu meiner Arbeit gegeben haben und mir außerdem die notwendigen longitudinalen Körpergewichtsentwicklungsdaten der Individuen zur Verfügung gestellt haben, die sich dann zu einem zentralen Element dieser Arbeit entwickelten.

Außerdem möchte ich Herrn Martin Gruber (Informatiker und Mitarbeiter in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar) danken, der mich vor allem zu Beginn meiner Arbeit bei der Anwendung des Hypothalamus-Segmentierungsalgorithmus mit Blick auf unsere spezifische Problemstellung aus informationstechnischer Sicht unterstützt hat.

Großer Dank steht auch den Projektleitern der Bayerischen Entwicklungsstudie (BEST) Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Bartmann (Universitätsklinikum Bonn) und Herrn Ph.D. Dr. rer. nat. h. c. Dipl.-Psych. (Professor) Dieter Wolke (University of Warwick) zu, durch deren Studieninitiierung und Patientenrekrutierung diese Arbeit erst möglich gemacht wurde. Außerdem will ich an dieser Stelle auch den damaligen und aktuellen Mitgliedern der BEST Forschungsgruppe danken.

Daneben muss unseren Förderern ein Dank ausgesprochen werden, dem BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), der DFG (Deutschen Forschungsgemeinschaft) und der Kommission für Klinische Forschung der Technischen Universität München.

Zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die zu jedem Zeitpunkt hinter mir standen und die Grundlagen für den Erfolg dieser Arbeit und den Weg dorthin gelegt haben.